



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

01985 9

FACULTAD DE PSICOLOGIA

División de Estudios de Posgrado
Doctorado en Psicología

DETERMINACION DEL SUBTIPO DE
RECEPTOR 5-HIDROXITRIPTAMINER-
GICO A TRAVES DEL CUAL EL
INDORRENATO EJERCE EL CONTROL
DE ESTIMULOS.

287788

T E S I S

Que para obtener el Grado de
DOCTOR EN PSICOLOGIA

P r e s e n t a

FLORENCIO MIRANDA HERRERA

Director de Tesis: Dr. David N. Velázquez Martínez

Comité de Tesis: Dr. Arturo Bouzas Riaño

Dra. Sara Cruz Morales

Dr. Enrique Hong

Dr. Alonso Fernández-Guasti

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Dr. Jorge Bernal Hernández

México, D. F.

Enero 2001





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.



A Ivonne, por el amor de siempre

*"... usted sabe
que puede contar
conmigo
no hasta dos
o hasta diez
sino contar
conmigo"*
m benetti

A Carlos y Jorge, por comprender mi trabajo, los quiero

A David N. Velázquez Martínez

Un gran amigo, por su paciencia y acertada dirección de la presente tesis

Agradecimientos:

Quiero mostrar mi enorme gratitud a mi comité de tesis: Al **Dr. E. Hong**, con gran admiración y respeto, por su disposición para que la presente investigación saliera adelante. Al **Dr. A. Fernández-Guasti**, a quien admiro por su trabajo, por sus comentarios siempre acertados durante las evaluaciones de esta investigación. Al **Dr. A. Bouzas**, quien con sus comentarios me alentó a seguir adelante, quizás, Ud. no lo recuerde, pero durante los proseminarios doctorales hizo algunos comentarios motivantes sobre mi trabajo. A la **Dra. S. Cruz**, por sus aportaciones a este trabajo.

También quiero agradecer al **Dr. F. Ayala** y al **Dr. J. Bernal** por sus comentarios a la presente tesis.

Un agradecimiento fraternal a mis compañeros y amigos del laboratorio de farmacología conductual, **Hugo, Juan, Arminda y Cesar** por su ayuda y camaradería.

INDICE

Indice	v
Abreviaturas	vii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	1
Serotonina	3
a) Historia	3
b) Distribución	3
c) Síntesis y biotransformación de 5-HT	4
d) Clasificación de receptores 5-HT	5
e) Agonistas y antagonistas 5-HT	8
f) Indorrenato	9
f.i Síndrome 5HT	9
f.ii Sistema cardiovascular	10
f.iii Ansiedad	10
f.iv Consumo de alimento	11
f.v Toxicología	11
f.vi Conducta sexual	12
Discriminación de drogas	14
Planteamiento del problema	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	23
Método General	24
Propiedades discriminativas del INDO	28
Experimento 1 " <i>Determinación de la capacidad del INDO para ejercer control de estímulos</i> "	28
Experimento 2 " <i>Pruebas de generalización con INDO</i> "	31
Experimento 3 " <i>Gradiente de generalización temporal del INDO</i> "	33
Pruebas de generalización con compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT _{1A}	36
Experimento 4 " <i>Efectos de la substitución de INDO por 8-OH-DPAT</i> "	36
Experimento 5 " <i>Efectos de la substitución de INDO por buspirona</i> "	39
Experimento 6 " <i>Efectos del antagonista NAN-190 sobre la discriminación de INDO</i> "	42
Pruebas de generalización con compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT _{1B/2C}	45
Experimento 7 " <i>Efectos de la substitución de INDO por TFMPP</i> "	45
Experimento 8 " <i>Efectos de la substitución de INDO por RU 24969</i> "	48
Experimento 9 " <i>Efectos de la substitución de INDO por α-Me-5-HT</i> "	51
Experimento 10 " <i>Efectos de la substitución de INDO por MK 212</i> "	54
Experimento 11 " <i>Efectos del antagonista metiopina sobre la discriminación de INDO</i> "	57
Experimento 12 " <i>Efectos del antagonista ketanserina sobre la discriminación de INDO</i> "	60
Experimento 13 " <i>Efectos del antagonista ritanserina sobre la discriminación de INDO</i> "	62
Experimento 14 " <i>Efectos del antagonista mesulergina sobre la discriminación de INDO</i> "	65
Experimento 15 " <i>Efectos del antagonista metergolina sobre la discriminación de INDO</i> "	67
Pruebas de generalización con compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT _{3/4}	70
Experimento 16 " <i>Efectos de la substitución de INDO por 2-Me-5-HT</i> "	70
Experimento 17 " <i>Efectos de la substitución de INDO por cisaprida</i> "	73

Experimento 18	"Efectos del antagonista tropisetron sobre la discriminación de INDO".....	75
Pruebas de generalización en las que se suma la señal discriminativa de dos compuestos que tienen afinidad diferencial por alguno de los receptores 5-HT		78
Experimento 19	"Efectos de la administración de TFMPP y 8-OH-DPAT"	78
Experimento 20	"Efectos de la administración de α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT"	81
Experimento 21	"Efectos de la administración de 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT"	84
Discusión general		87
Conclusiones		93
Referencias		94

ABREVIATURAS

- α -m-5-HT.** Alfa-metil-5-hidroxitriptamina.
 α -Metil-5-HTP. Alfa-metil-5-hidroxitriptofano.
1-NP. 1-(1-naftil)piperazina.
2-Me-5-HT. 2-Metil-5-hidroxitriptamina.
5-CT. 5-Carboxamidotriptamina.
5-HIAA. Ácido 5-hidroxiindolacético.
5-HT. 5-Hidroxitriptamina.
5-MeOT. 5-metoxitriptamina.
5-OMe-DMT. 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina oaxalato hidrogenado.
8-OH-DBAT. 8-hidroxi-2-(di-*n*-butilamino)tetralin.
8-OH-DEAT. 8-hidroxi-2-(di-etilamino)tetralin.
8-OH-DPAT. 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino)tetralin.
8-Ome-DPAT. 8-metoxi-2-(di-*n*-propilamino)tetralin.
ANOVA. Análisis de varianza.
CAS. Cindicionamiento aversivo a los sabores.
CP 93129. 3-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il-pirrol-5-uno.
CGS 12066. 7-trifluorometil-4-(4-metil-1-piperazinil)-pirolo[1,2-a]quinoxalina.
DEI. Dosis de entrenamiento del indorrenato.
DOI. 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano.
DOM. 1-(dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano.
EC. Estímulo condicionado.
E^d. Estímulo discriminativo que denota correlación con el E^R.
E^{delta}. Estímulo delta que denota ausencia de correlación con el E^R.
EI. Estímulo incondicionado.
E^R. Estímulo reforzante.
GR 113808. [1-[2-(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidil]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxilato.
INDO. 5-Metoxitriptamina β -metilcarboxilato.
L-694247. 2-[5-[3-4(metilsulfonilamino)encil-1,2,4-oxadiazol-5-il]1H-indol-3-il]etilamina.
LiCl. Cloruro de Litio.
m-CPP. 1-(3-clorofenil)piperazina.
MAO. Monoaminoxidasa.
MK 212. 6-cloro-2-((1-piperazinil)pirazina.
NaCl. Cloruro de Sodio.
NAN-190. 1-(2-metoxifenil)-4-[-(2-ftalimido)butil]piperazina.
OS. Occasion setting (establecimiento de ocasión).
RC. Respuesta condicionada.
RU 24969. 5-metoxi-3(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol.
SB 204070. (1-butil-4-piperidinilmetil)-8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato.
SNC. Sistema Nervioso Central.
TFMPP. N-(3-trifluorometilfenil)piperazina.
[³H]5-HT. Serotonina marcada con tritio.
[³H]espiperona. Spiperona marcada con tritio.

[³H]ipsapirona. Ipsapirona marcada con tritio.

[³H]-8-OH-DPAT. 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin marcado con tritio

RESUMEN

El indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato, INDO) es un agonista de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C}. El INDO tiene actividad ansiolítica y antihipertensiva modulada por los receptores 5-HT_{1A}, y anoréxica modulada por los receptores 5-HT_{2C/1B}. En la presente investigación se evaluó si el INDO puede adquirir propiedades discriminativas usando el paradigma del condicionamiento aversivo a los sabores (CAS), y la posible participación diferencial de los receptores 5-HT involucrados en estas propiedades. Se utilizaron dos grupos de ratas Wistar (n=10) que fueron entrenadas a discriminar INDO de salina durante 11 ciclos ensayo droga-ensayo salina. En un grupo, la administración de INDO (10.0 mg/kg) precedió los apareamientos sacarina-LiCl. En días alternos, la administración de salina precedió los apareamientos sacarina-salina. En otro grupo, las contingencias fueron invertidas (i. e. la administración de INDO precedió los apareamientos sacarina-salina). Después que los animales aprendieron la discriminación INDO-salina se llevaron a cabo dos tipos de pruebas de generalización. En el primer tipo, el INDO se substituyó por los agonistas 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), buspirona(5-HT_{1A}), RU 24969 (5-HT_{1A/1B}), TFMPP (5-HT_{1B/2C}), MK 212 (5-HT_{2C}), α -Me-5-HT (5-HT_{2C/2A}), 2-Me-5-HT (5-HT₃) y cisaprida (5-HT₄). En el segundo tipo, la administración de INDO fue precedida por la administración de los antagonistas NAN-190 (5-HT_{1A}), metiopina (5-HT_{1B/2C}), ritanserina (5-HT_{2C/2A}), mesulergina (5-HT_{2C/2A}), ketanserina (5-HT_{2A/2C}), metergolina (5-HT_{2C}) y tropisetron (5-HT_{3/4}).

Los resultados mostraron que el INDO produjo un control discriminativo sobre el consumo de sacarina utilizando el paradigma del condicionamiento aversivo a los sabores. La administración de los agonistas RU 24969, TFMPP, α -Me-5-HT y MK 212 substituyeron totalmente al INDO. El 8-OH-DPAT produjo una substitución parcial, la buspirona, la 2-Me-5-HT y la cisaprida no substituyeron al INDO. La administración de los antagonistas ritanserina, mesulergina, ketanserina, metiopina y metergolina previnieron el control discriminativo del INDO, el NAN-190 lo previno parcialmente y el tropisetron no tuvo efectos en el control discriminativo del INDO. Experimentos adicionales evaluaron si los efectos discriminativos de los compuestos 8-OH-DPAT, TFMPP y α -Me-5-HT son aditivos entre sí a dosis que substituyeron parcialmente al INDO. Los resultados mostraron que es posible sumar los efectos producidos por el TFMPP o la α -Me-5-HT a los producidos por la 8-OH-DPAT para producir una discriminación similar a la producida por el INDO.

Los resultados de la investigación demostraron que la administración de INDO produjo un control discriminativo sobre la preferencia por la sacarina modulado principalmente por los receptores 5-HT_{1B/2C} y con una participación limitada de los receptores 5-HT_{1A}.

Palabras clave: Indorrenato, receptores 5-HT, discriminación de drogas, condicionamiento aversivo a los sabores, ratas

ABSTRACT

Indoreinate (5-methoxytryptamine β -methylcarboxylate, INDO) is a serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) agonist that has affinity for 5-HT_{1A/1B/2C} receptors. It possesses anxiolytic and antihypertensive actions mediated by 5-HT_{1A} receptors, and anorectic activity mediated by 5-HT_{2C/1B} receptors. This study examined whether INDO may exert discriminative control using a conditioned taste aversion (CTA) paradigm and explored the differential participation of 5-HT receptor subtypes that may be involved in its cue. Two groups of male Wistar rats (n=10) were trained to discriminate INDO from saline. The group I received the intraperitoneal administration of INDO (10.0 mg/kg) before saccharin-LiCl pairings; on alternate days, rats received saline before the saccharin-saline pairings. The group II had the contingencies reversed (i.e., the administration of INDO preceded saccharin-saline pairings). After the subjects learned the INDO-saline discrimination, it was examined whether the INDO's cue was substituted by the following agonist: 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), buspirone (5-HT_{1A}), RU24969 (5-HT_{1A/1B}), TFMPP (5-HT_{1B/2C}), MK212 (5-HT_{2C}), α -Me-5-HT (5-HT_{2C/2A}), 2-Me-5-HT (5-HT₃) and cisapride (5-HT₄). Thereafter, it was determined whether the following antagonists: NAN-190 (5-HT_{1A}), metitepine (5-HT_{1B/2C}), ritanserin (5-HT_{2C/2A}), mesulergine (5-HT_{2C/2A}), ketanserin (5-HT_{2A/2C}), metergoline (5-HT_{2C}), and tropisetron (5-HT_{3A}), were able to antagonize the stimulus properties of INDO.

Results showed that INDO produced discriminative control over saccharin consumption using the CTA paradigm. Administration of the 5-HT_{1B/2C} agonists RU 24969, TFMPP, α -Me-5-HT and MK 212 fully substituted for INDO; 8-OH-DPAT produced partial substitution, while buspirone, 2-Me-5-HT and cisapride did not substitute for INDO. Administration of the 5-HT_{1B/2C} antagonists ritanserin, mesulergine, ketanserin, metitepine and metergoline blocked the discriminative control of INDO. NAN-190 produced a partial blockade while tropisetron was ineffective against INDO. Additional experiments evaluated whether 8-OH-DPAT, TFMPP and α -Me-5-HT, at doses that produced only partial substitution, when given in combination, may present additive effects. Results showed that drugs that only produce partial substitution, when combined may be able to produce full substitution of the INDO's cue.

Results of the present study demonstrated that INDO administration produced a discriminative control over saccharin preference and that the stimulus control exerted by INDO is mediated by 5-HT_{1B/2C} and 5-HT_{1A} receptor sites.

Keywords: Indoreinate, Serotonin Receptors, Drug Discrimination, Conditioned Taste Aversion; Rats.

INTRODUCCION

Los procedimientos de discriminación de drogas se han usado ampliamente para el cernimiento de nuevos fármacos con un potencial terapéutico. El uso de estos procedimientos puede ayudar a establecer las similitudes y diferencias entre los fármacos de entrenamiento y los de prueba. Estos procedimientos también han sido empleados para determinar el potencial adictivo de los fármacos y, con ayuda de agonistas y antagonistas específicos, se puede determinar el mecanismo neuroquímico a través del cual los fármacos ejercen su control discriminativo (Barry, 1974).

Tradicionalmente, en estos procedimientos se han empleado técnicas instrumentales y operantes en las cuales un animal aprende a realizar una respuesta bajo los efectos de un fármaco y a realizar una respuesta diferente en ausencia del mismo fármaco. Una vez que los animales aprenden la discriminación se administran otros fármacos para determinar si estos producen efectos similares o diferentes al fármaco de entrenamiento (Colpaert, 1987; Overton, 1987). El condicionamiento aversivo a los sabores (CAS) es un procedimiento relativamente nuevo que se ha usado para estudiar las propiedades discriminativas de los fármacos. En el entrenamiento del CAS los animales consumen un líquido con un sabor particular seguido por toxicosis inducida generalmente por LiCl. Los animales sometidos a la relación sabor-toxicosis evitarán o rechazarán consumir el sabor en ocasiones subsecuentes. Cuando se emplea el CAS para estudiar las funciones discriminativas de los fármacos, los animales aprenderán rápidamente a evitar el sabor después de la administración de un fármaco de entrenamiento si este se administra antes de los apareamientos sabor-toxicosis. Los sujetos también aprenderán a consumir el sabor cuando en sesiones alternas se administra el vehículo del fármaco de entrenamiento para señalar que el sabor no será seguido por toxicosis. En contraste, si el fármaco se administra antes de los apareamientos sabor-salina y en sesiones alternas se administra el vehículo del fármaco para señalar que el sabor será seguido por toxicosis, los animales evitarán consumir el sabor después de la administración del vehículo del fármaco y a consumir el sabor cuando se administre el fármaco de entrenamiento (Lucki, 1988; Mastropaolo, Moskowitz, Dacanay y Riley, 1989).

El indorrenato (cloruro de 5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato, INDO) es un agonista de la 5-HT que en estudios farmacológicos ha mostrado afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1A} (Benítez-King, Chávez, Martínez, Antón-Tay y Hong, 1991; Castillo, Ibarra, Terrón, Villalón y Hong, 1994). En estudios conductuales se ha reportado que los efectos ansiolíticos del INDO son mediados por la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} (Fernández-Guasti, Hong y López-Ruvalcaba, 1992; Fernández-Guasti y López-Ruvalcaba, 1990; López-Ruvalcaba, Saldivar y Fernández-Guasti, 1992). En contraste con lo anterior, Winter y Rabin (1992) utilizaron el INDO como fármaco de prueba en un estudio de discriminación de drogas con técnicas operantes y observaron que sus efectos no se generalizan con el 8-OH-DPAT. Entrenaron a las ratas a discriminar el 8-OH-DPAT de una solución salina y en pruebas de generalización substituyeron el 8-OH-DPAT por otros fármacos, entre los que se encontraba el INDO. Los resultados del estudio mostraron una ausencia de generalización cuando se substituyó el 8-OH-DPAT por el INDO, probablemente esta falta de generalización se debió a que el INDO se administró 15 minutos antes de las pruebas de generalización. En los estudios donde se utilizaron estrategias conductuales para evaluar los efectos del INDO se administró 90 minutos antes de las pruebas de evaluación (Fernández-Guasti et al., 1990, 1992) ya que se ha encontrado que el INDO produce un efecto máximo sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA 90 minutos después de administrarse (Benítez-King et al., 1991). Adicionalmente, Velázquez-Martínez, López-Cabrera, Sánchez, Ramírez y Hong (1999) encontraron que

cuando se utiliza el INDO como fármaco de entrenamiento en discriminación de drogas con técnicas operantes, la 8-OH-DPAT produjo una generalización total cuando substituyó al INDO.

Los experimentos que aquí se reportan forman parte de una investigación que fue diseñada para obtener información que permita explicar la función discriminativa del INDO y los receptores 5-HT implicados en esta función. El manuscrito está estructurado en una sección destinada a la serotonina. Otra sección está destinada a la discriminación de drogas y la última sección está destinada al método general y los experimentos que se llevaron a cabo.

SEROTONINA

a) Historia

Desde mediados del siglo pasado, los fisiólogos detectaron una sustancia que aparecía en el suero cuando se dejaba coagular la sangre. Esta sustancia causaba fuertes contracciones de los órganos con musculatura lisa y recibió el nombre, entre otros, de vasotonina. En 1948, Rapport, Green y Page (en Sjoerdsma y Palfreyman, 1990) aislaron e identificaron el factor vasoconstrictor del suero como 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la denominaron serotonina debido a que se encontraba en el suero de la sangre. En la década de 1930 y de manera independiente, Erspamer (en Douglas, 1982) observó una distribución amplia de una sustancia que también contraía la musculatura lisa. Esta sustancia la llamaron enteramina porque se encontraba en grandes cantidades en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. En 1952, Erspamer y Asero reportaron que la enteramina y la serotonina eran idénticas (ver Sjoerdsma y Palfreyman, 1990). En la década de 1950 ya se sabía que la 5-HT tenía una amplia distribución en la naturaleza y que poseía diferentes acciones farmacológicas, lo que condujo a que Hamlin y Fisher la sintetizaran por primera vez en 1951 (Zifa y Fillion, 1992). Sin embargo, los acontecimientos que produjeron una explosión en la investigación sobre la 5-HT fueron los hallazgos de Twarog y Page (1953, en Zifa y Fillion, 1992) y Amin, Crawford y Gaddum (1954, en Zifa y Fillion, 1992) quienes descubrieron su presencia en el cerebro, lo que permitió sugerir que la 5-HT podría actuar como un neurotransmisor en el SNC (Bogdanski, Pletscher, Brodie y Udenfriend, 1955).

b) Distribución

La 5-HT se encuentra en la mayoría de las especies animales y vegetales. En el caso de los mamíferos, cerca del 90 % se sintetiza y almacena en las células enterocromafines de la mucosa del sistema digestivo. Cerca del 8 % se almacena en las plaquetas y se libera por la desintegración de estas y, por tanto, se encuentra en el suero de la sangre. En algunas especies (pero no en el hombre) se encuentra en los gránulos de las células cebadas y es liberada simultáneamente con la histamina. La 5-HT se encuentra también en algunos invertebrados, moluscos, artrópodos y celenterados. También se encuentra en algunas frutas como el plátano, la ciruela y las nueces, así como en algunos venenos de escorpiones y de avispas (ver Douglas, 1982). Sin embargo, la fracción de 5-HT, cerca del 2 %, que ha ocasionado mayor interés es la que se encuentra en el SNC de los mamíferos. Las neuronas que contienen 5-HT se encuentran distribuidas en los núcleos del rafe del tallo cerebral, en algunas regiones de la formación reticular, en el área postrema, el locus ceruleus caudal, y el núcleo interpeduncular, entre otros. Las proyecciones neuronales de estas áreas inervan virtualmente todas las regiones del SNC (ver Törk, 1990).

La distribución heterogénea de la 5-HT en el SNC de los mamíferos permitió sugerir que podría actuar como un neurotransmisor (Bogdanski et al., 1955). En la actualidad se sabe que la 5-HT actúa como un neurotransmisor que regula numerosos procesos fisiológicos, como la contracción del músculo liso (Parson, 1991), el sueño (Jouvet, 1967), la termoregulación (Myer, 1981), el aprendizaje y la memoria (Mc Entee y Crook, 1991), el dolor (Richardson, 1990), la agresión (Di Chiara, Camba y Spano, 1971), la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994) y la alimentación (Curzon, 1990), entre otros. La 5-HT también juega un papel importante en algunos procesos psicopatológicos como ansiedad (Hamon, 1994; Handley y Mc Blane, 1993), depresión (Risch y Nemeroff, 1992; Schatzberg y Rothschild, 1992), desordenes obsesivo-compulsivos (Dominguez, 1992; Insel, Zohar,

Benkelfat y Murphy, 1990), esquizofrenia (Schatzberg y Rothschild, 1992), conducta suicida (Linnoila y Virkkunen, 1992) y desordenes neurodegenerativos (Cross, 1990), entre otros.

c) Síntesis y biotransformación de 5-HT

Debido a que la 5-HT no cruza la barrera hematoencefálica, resulta evidente que las células cerebrales deben sintetizarla. En la figura 1 se muestra un esquema de la síntesis y biotransformación de la 5-HT y en la figura 2 se muestra un diagrama de los mismos procesos. El primer paso comienza con la captación de triptofano por la célula a través de un proceso activo que esta abierto competitivamente para otros aminoácidos. Ya en el interior de la célula, el triptofano es hidroxilado en la posición 5 por la enzima triptofano hidroxilasa para formar 5-hidroxitriptofano. El siguiente paso consiste en la descarboxilación del 5-hidroxitriptofano por la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa para formar 5-hidroxitriptamina.

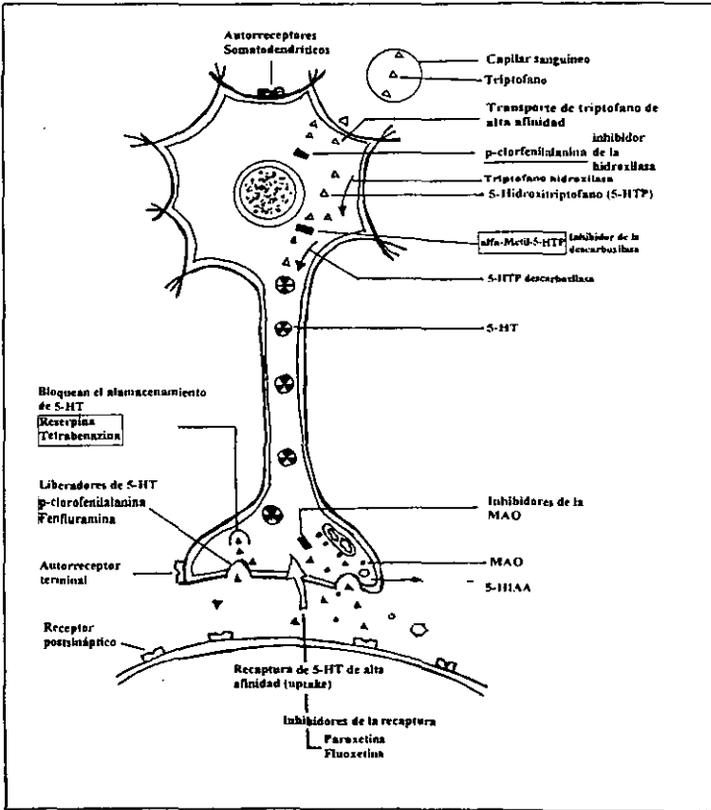


Figura 1. Esquema de la síntesis y biotransformación de la 5-HT. Se muestran los sitios donde algunas drogas intervienen facilitando o interfiriendo los procesos de síntesis o biotransformación de 5-HT.

La síntesis de la 5-HT se puede bloquear con p-clorofenilalanina, un inhibidor de la triptofano hidroxilasa, o con a-metil-5-HTP, un inhibidor de la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa.

La biotransformación de la 5-HT comienza con la desaminación de la 5-HT por la MAO para formar 5-hidroxiindolacetaldeído el cual es oxidado rápidamente para formar ácido 5-hidroxiindolacético el cual es el producto final de la biotransformación de la 5-HT.

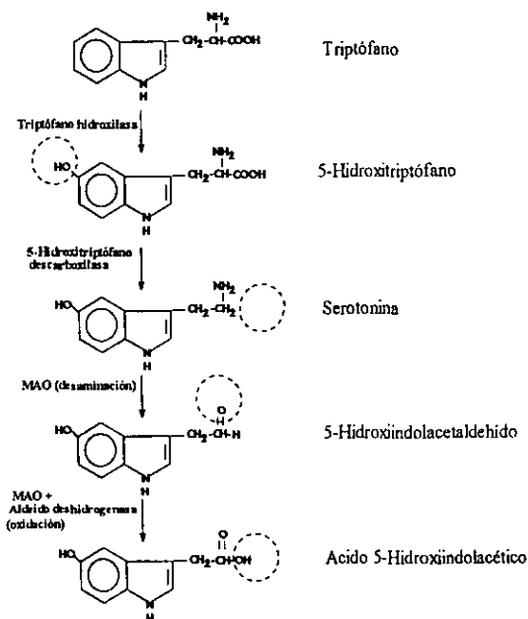


Figura 2. Esquema químico de la síntesis y biotransformación de la 5-HT

d) Clasificación de receptores 5-HT

La primera evidencia sobre la existencia de receptores para la 5-HT fue presentada por Gaddum y Picarelli (1957, en Sjoerdsma y Palfreyman, 1990) quienes describieron dos tipos de receptores que mediaban la contracción del íleo de cobayo. Uno de ellos fue llamado receptor D porque podía ser bloqueado por la dibenzilina. El otro fue llamado receptor M porque podía ser bloqueado por la morfina. Posteriormente, Peroutka y Snyder (1979) propusieron la existencia de dos clases de receptores serotoninérgicos, los receptores 5-HT₁, que podían ser marcados con alta afinidad por [³H]5-HT, y los receptores 5-HT₂, que podían ser marcados por [³H]espipeperona. Ellos mismos propusieron que posiblemente los receptores 5-HT₁ no eran una clase homogénea. Posteriormente, Pedigo, Yamamura y Nelson (1981) propusieron dos subtipos de receptores 5-HT₁, los llamados 5-HT_{1A}, que tenían alta afinidad por el espiroperidol y los llamados 5-HT_{1B} que mostraban baja afinidad por el espiroperidol. Más tarde, se propuso un tercer subtipo de receptor 5-HT₁ que fue llamado 5-HT_{1C} el cual mostraba alta afinidad por la mesulergina.

Tabla 1
Clasificación de receptores 5-HT de Bradley et al. (1986)

Receptor	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1-like}	Alta afinidad por 5-HT y 5-CT	Metiotepina Metisergida
5-HT ₂	Baja afinidad por 5-HT	Ketanserina Metisergida Mianserina
5-HT ₃		Alta afinidad Por cocaína

Los receptores 5-HT_{1-like} fueron llamados 5-HT₁ por Peroutka y Snyder (1979).

Los receptores 5-HT₂ fueron llamados D por Gaddum y Picarelli (1957).

Los receptores 5-HT₃ fueron llamados M por Gaddum y Picarelli (1957).

La existencia de estas dos propuestas de clasificación de receptores serotoninérgicos causó confusión y llevo a Bradley et al. (1986) a reconciliar las dos nomenclaturas a partir de criterios funcionales (principalmente con el uso de nuevos fármacos agonistas y antagonistas para la 5-HT). Ellos propusieron tres clases principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT_{1-like}, 5-HT₂ y 5-HT₃ (ver tabla 1).

El término 5-HT_{1-like} fue propuesto para el grupo heterogéneo de receptores que tenían una alta afinidad por la 5-HT y 5-CT y que eran antagonizados por la metiotepina y la metisergida. Originalmente, Peroutka y Snyder (1979) los habían llamado 5-HT₁. El termino 5-HT₂ fue propuesto para los receptores que Gaddum y Picarelli habían llamado receptores D. Estos receptores corresponden a los sitios de unión que Peroutka y Snyder llamaron 5-HT₂ y que tenían una baja afinidad por la 5-HT y una alta afinidad para antagonistas como la ketanserina, la metisergida y la mianserina. Los receptores 5-HT₃ corresponden a los que Gaddum y Picarelli llamaron receptores M, los cuales están presentes principalmente en las neuronas periféricas. Estos fueron caracterizados por tener una alta afinidad por los derivados de la cocaína.

Heuring y Peroutka (1987) descubrieron un nuevo subtipo de receptor 5-HT₁ que se encontraba en los mamíferos no roedores entre los que se encontraban el cerdo, el conejo y humanos y su distribución regional era similar a la del receptor 5-HT_{1B} en ratas y ratones. Este nuevo receptor fue llamado 5-HT_{1D}.

Por su parte, Dumuis, Bouhela, Sebben y Bockaert (1988) sugirieron la existencia de un nuevo receptor el cual denominaron 5-HT₄ ya que mostraba afinidad por la 5-HT y la 2-Me-5-HT, pero por el cual la 8-OH-DPAT no mostraba afinidad.

Las clasificaciones anteriores de receptores 5-HT fueron basadas predominantemente en las propiedades farmacológicas de los receptores. Por ejemplo, los receptores 5-HT₁ fueron definidos como sitios que mostraban alta afinidad por la [³H]5-HT. Así, estas clasificaciones dependieron de la disponibilidad de agentes farmacológicos selectivos.

De manera más reciente, Hoyer, Clarke, Fozard, Hartig, Martin, Mylecharane, Saxena y Humphrey (1994) han propuesto una nueva clasificación de los receptores a la 5-HT a la luz de nuevos estudios con técnicas de la biología molecular con las que se ha descubierto la existencia de otros receptores a la 5-HT. Esta clasificación se basa en tres criterios (ver tabla 2). El primero de ellos es de tipo operacional y se refiere a las características relacionadas de los fármacos con afinidad al receptor. Por ejemplo, agonistas-antagonistas y constantes de disociación. El segundo criterio es de tipo transduccional y se refiere a los mecanismos intracelulares de transducción de la información nerviosa. En otras palabras, los eventos producidos por la interacción fármaco-receptor. El tercer criterio es de tipo estructural y se refiere al origen genético de los receptores y la secuencia de aminoácidos que los constituyen.

Tabla 2
Criterios para la caracterización de receptores
(Hoyer et al., 1994)

Criterio	Definición
Operacional	Características relacionadas de los fármacos con afinidad por el receptor (constantes de disociación, agonistas-antagonistas)
Transduccional	Mecanismos intracelulares de transducción de la información nerviosa
Estructural	Origen genético de los receptores y la secuencia de aminoácidos que lo constituyen

Bajo esta nueva clasificación, los receptores fueron agrupados en siete clases o grupos (ver tabla 3). El grupo de receptores 5-HT₁, con alta afinidad por la 5-HT, y que incluía los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y se incluyó a nuevos miembros que fueron clonados y clasificados como 5-ht_{1E} y 5-ht_{1F} sobre las bases de su homología y su sistema de transducción (ver Hoyer et al., 1994). Además, se incluyó a los 5-HT_{1-like}, un grupo heterogéneo del cual se remarca su posible similitud con los receptores 5-ht_{1E} o 5-ht_{1F}, pero hasta el momento faltan datos para evaluar plenamente esta hipótesis.

El grupo de receptores 5-HT₂. En el cual se incluyó al receptor 5-HT_{1C} por su gran homología estructural con el receptor 5-HT₂ y por compartir el mismo sistema de transducción de segundo mensajero. Bajo esta clasificación fue denominado 5-HT_{2C} y el anterior receptor 5-HT₂ fue denominado 5-HT_{2A}. Además, se incluyó un nuevo miembro, el receptor 5-HT_{2B} que originalmente fue llamado 5-HT_{2F} (Kursar et al., 1992).

También se clasificó el grupo de receptores 5-HT₃ que median las acciones depolarizantes de la 5-HT a través de un mecanismo de canales iónicos, y el grupo de receptores 5-HT₄ (identificado en el corazón, tracto gastrointestinal y cerebro) y a los receptores 5-ht₅, 5-ht₆ y 5-ht₇ clonados recientemente.

Las letras minúsculas en los receptores 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}, 5-ht₅, 5-ht₆ y 5-ht₇ es debido a que su denominación debe considerarse provisional a causa de que no hay ligandos selectivos para ellos (ver Hoyer et al., 1994).

Tabla 3
Clasificación de receptores 5-HT propuesta por
Hoyer et al. (1994)

Receptores	Subtipos
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-ht _{1E} , 5-ht _{1F} y 5-ht _{1-like}
5-HT ₂	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C}
5-HT ₃	
5-HT ₄	
5-ht ₅	5-ht _{5A} , 5-ht _{5B}
5-ht ₆	
5-ht ₇	

e) Agonistas y antagonistas 5-HT

Aunque cada uno de los receptores 5-HT puede ser activado potentemente por la 5-HT misma, la diferencia en sus estructuras proteicas los hace tener diferentes afinidades para distintas drogas sintéticas.

Hasta el presente, se han identificado un gran número de agonistas y antagonistas para cada uno de los receptores. Por ejemplo, los fármacos 5-CT, 8-OH-DPAT, gepirona, buspirona e ipsapirona son agonistas para el receptor 5-HT_{1A}. Como antagonistas se han identificado al NAN-190, espiperona y pindolol. Los fármacos identificados como agonistas para el receptor 5-HT_{1B} son el CP 93129, el TFMPP y la m-CPP entre otros. Como antagonistas se encuentran el cianopindolol y la metiotepina. En el caso particular del receptor 5-HT_{1D}, el sumatriptan, el L 694247 y CGS 12066 han sido descritos como agonistas, y como antagonistas se encuentran la metiotepina y la metergolina entre otros. En el caso de los receptores 5-ht_{1E} y 5-ht_{1F} no se han identificado agonistas ni antagonistas selectivos.

En el caso del receptor 5-HT_{2A}, entre los agonistas más selectivos se encuentran el DOI y la α -metil-5-HT. Como antagonistas se encuentran la ketanserina y la ritanserina. Los fármacos identificados como agonistas para el receptor 5-HT_{2B} son la α -metil-5-HT y la 5-MeOT. Como antagonistas para este receptor se encuentran el 1-NP y la rauwolscina. Para el receptor 5-HT_{2C} los agonistas identificados se encuentran la α -metil-5-HT, el DOI, la m-CPP y el TFMPP. Como antagonistas se han identificado a la metergolina, la mesulergina y la ritanserina.

En el caso del receptor 5-HT₃, entre los agonistas identificados se encuentran la 2-metil-5-HT y la fenilbiguanida. Como antagonistas se encuentran el tropisetron, la zacoprida y el granisetron entre otros. Para el receptor 5-HT₄ se han identificado como agonistas la cisaprida, la 5-MeOT y la zacoprida entre otros. Como antagonistas se han identificado al SB 204070 y el GR 113808 entre otros.

En el caso particular de los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ no se han identificado ningún ligando selectivo (para mayor detalle sobre agonistas-antagonistas 5-HT, vease Hoyer et al., 1994).

f) Indorrenato

El indorrenato (INDO) es un fármaco estructural y funcionalmente relacionado con la 5-HT (ver figura 3), su nombre químico es 5-metoxitriptamina β-metilcarboxilato y fue conocido previamente como TR3369 (Hong, 1981).

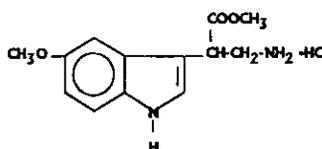


Figura 3. Estructura química del indorrenato

El INDO es un fármaco antihipertensivo con actividad en ratas y perros (Hong, Rión y Nava-Felix, 1980). Su mecanismo de acción parece involucrar el SNC (Hong, 1981). El INDO tiene afinidad por los receptores 5-HT₁ ya que disminuye los enlaces de [³H]-ipsapirona y de [³H]-5-HT en tejido cerebral (Dompert, Glaser y Traber, 1985). También se ha demostrado que inhibe los enlaces de [³H]-8-OH-DPAT (pK_d de 7.8), de [³H]-mesulergina (pK_d de 6.49) y de [³H]-iodocianopindolol (pK_d de 5.44) lo que sugiere que el INDO tiene una afinidad alta por los receptores 5-HT_{1A} y una afinidad menor por los receptores 5-HT_{1C} (ahora clasificado como 5-HT_{2C}) y 5-HT_{1B} (Hoyer, Engel y Kalkman, 1985).

La administración de INDO, como cualquier análogo de la 5-HT, produce acciones que están implicadas en diversas funciones fisiológicas, bioquímicas y conductuales. En los siguientes párrafos mencionaremos algunas de estas acciones

f.i.- Síndrome 5-HT

El síndrome 5-HT es un conjunto de signos conductuales que consiste en temblor en reposo, tracción de las patas delanteras, abducción de extremidades traseras, cola de straub, movimientos oscilatorios de la cabeza y aplanamiento corporal. La administración de precursores de la 5-HT y de agonistas 5-HT producen algunos de los signos del síndrome 5-HT (para revisión ver Jacobson, 1976). El INDO también produce algunos de los signos conductuales del síndrome 5-HT. Fernández-Guasti, Escalante, Hong y Agmo (1990) administraron diferentes dosis de INDO (10.0, 17.8 y 31.6 mg/kg) a grupos de ratas y 90 minutos después registraron durante 28 minutos si ocurrían o no los signos del

síndrome 5-HT, así como su intensidad. Los resultados mostraron que las dosis de 10.0 y 17.8 mg/kg de INDO indujeron una manifestación débil de las conductas que caracterizan este síndrome (aplanamiento corporal, arrastrarse con las patas delanteras y movimientos oscilatorios de la cabeza). Sin embargo, la dosis de 31.6 mg/kg produjo una manifestación intensa de alguno de los signos del síndrome 5-HT (aplanamiento corporal, arrastrarse con las patas delanteras, abducción de extremidades traseras y cola de straub). Un experimento adicional mostró que el pretratamiento con 400 mg/kg de p-clorofenilalanina (un inhibidor de la síntesis de 5-HT; ver figura 1) durante tres días no afectó la inducción del síndrome 5-HT por parte del INDO (31.6 mg/kg), lo que sugiere, según Fernández-Guasti et al (1990) que las acciones del INDO es sobre los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos.

f.ii.- Sistema cardiovascular

La 5-HT causa una vasoconstricción o dilatación, dependiendo del lecho vascular, dosis, tono basal y otros factores (Hollenberg, 1988). Por ejemplo, la respuesta típica de los vasos sanguíneos hacia la 5-HT es la contracción, lo que induce una rápida elevación de la presión arterial (Douglas, 1982). Sin embargo, la 5-HT puede disminuir la elevación de la presión arterial y la frecuencia cardiaca causada por la oclusión bilateral de las arterias carótidas si se administra intraventricularmente (Bhargava y Tangri, 1959). Estas acciones fueron reproducidas por Hong y sus colaboradores (Hong, 1981; Hong y Schut, 1985; Hong, Rión, Aceves, Benítez-King y Anton-Tay, 1987) con la administración aguda de INDO, el cual a diferencia de la 5-HT es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica (Hong, 1981). El mecanismo de estos efectos parece implicar el SNC debido a que el INDO produjo hipotensión cuando se administró intracerebroventricularmente o dentro de la arteria vertebral izquierda en gatos a dosis que resultaron inefectivas cuando se administraron por vía intravenosa (Hong, Rión y Vidrio, 1983). Además de inhibir la respuesta presora inducida por la oclusión bilateral de las carótidas, el INDO también aumenta la norepinefrina plasmática sin modificar la respuesta presora inducida por la estimulación retrograda vagal. Estos efectos se han explicado por la estimulación de receptores centrales que conducen a una disminución en los impulsos eferentes simpáticos (Hong et al., 1987). Adicionalmente, la hipotensión inducida por INDO y 5-HT puede ser bloqueada parcialmente con quipazina y anulada completamente con tolazolina (Nava-Felix y Hong, 1979). Se ha sugerido que los receptores centrales implicados en la hipotensión inducida por INDO podrían ser del tipo 5-HT_{1A} (Benitez-King et al., 1991)

f.iii.- Ansiedad

Varias líneas de investigación han demostrado que la serotonina esta implicada en la regulación de la ansiedad (ver Gardner, 1985; Hamon, 1994). De manera particular, se ha demostrado que la administración de agonistas al receptor del subtipo 5-HT_{1A} produce efectos ansiolíticos en varios modelos de ansiedad (Barrett y Vanover, 1993). Fernández-Guasti y López-Rubalcava (1990) demostraron que el INDO y la ipsapirona reducen los niveles de ansiedad cuando se utilizan en un modelo de evitación de la conducta exploratoria en ratones. Dichos autores administraron una inyección sistémica de diazepam (0.05 y 1.0 mg/kg), INDO (5.0 y 10.0 mg/kg) e ipsapirona (2.5 y 5.0 mg/kg) a diversos grupos de ratones. Los resultados mostraron que los tres fármacos redujeron la ansiedad. Además, observaron que una inyección de pindolol (2.0 mg/kg), alprenolol (5.0 mg/k) o metiotepina (0.25 mg/kg) previno la acción ansiolítica del INDO y la ipsapirona. El propranolol, el pindolol y el alprenolol son bloqueadores con afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Pazos, Engel y Palacios, 1985). Estos datos sugieren que las acciones ansiolíticas del INDO y la ipsapirona son mediadas por la estimulación de los receptores 5-HT_{1A}.

Los estudios anteriores fueron ampliados por Fernández-Guasti, Hong y López-Rubalcava (1992) al utilizar las mismas drogas en otras especies (ratas y ratones) y en otro modelo de ansiedad (la prueba de conducta de enterramiento de un estímulo nociceptivo). Los resultados mostraron diferencias entre especies en la sensibilidad al diazepam, las ratas mostraron un claro efecto ansiolítico con 1.0 mg/kg, mientras que los ratones obtuvieron un efecto similar con 0.25 mg/kg. Los ansiolíticos serotoninérgicos, el INDO y la ipsapirona, produjeron respuestas similares con dosis similares en ambas especies.

f.iv.- Consumo de alimento

También se han investigado los efectos del INDO sobre el consumo de alimento, pues es bien conocido el hecho de que los mecanismos serotoninérgicos están implicados en la regulación de la ingesta de alimentos (ver revisión de Blundell, 1984). López, Velázquez, Prado, García y Ortiz (1991) investigaron el decremento de consumo de alimento producido por la administración intracerebroventricular de INDO comparando su efecto con el de la fenfluramina, conocido agente anoréxico con actividad serotoninérgica. Ellos entrenaron a diversos grupos de ratas a comer su alimento durante cuatro horas al día durante dos semanas. Posteriormente, a las ratas se les implantó una cánula en el tercer ventrículo a través de la cual se suministraron los fármacos. Tres días después de la cirugía, los animales regresaron al entrenamiento de comer su alimento durante cuatro horas al día. Las pruebas comenzaron con la administración de una dosis para cada grupo de ratas de INDO (0.0, 1.0 y 10.0 µg/kg) o de fenfluramina (0.0, 3.0 y 10.0 µg/kg). Posteriormente a las ratas se les permitió consumir alimento durante cuatro horas. Los resultados mostraron que tanto el INDO como la fenfluramina disminuyeron el consumo de alimento casi con la misma potencia.

En un estudio posterior, Velázquez, Valencia, López y Villarreal (1995) evaluaron los efectos anoréxicos de la administración sistémica de INDO comparandolos con los efectos de la anfetamina, agonista dopaminérgico, y con los efectos de otros agonistas 5-HT. Ellos entrenaron a ratas de laboratorio a consumir alimento durante un periodo de 4 horas al día. Durante los días experimentales, las ratas se asignaron a 5 grupos de 6 ratas; 4 grupos para evaluar diferentes dosis de los compuestos (una dosis para cada uno de los grupos) y un grupo control. Tanto el consumo de alimento como el de agua se registró después de 1, 2, 4 y 24 horas del acceso. En algunos experimentos se administraron antagonistas dopaminérgicos y 5-HT antes de la administración de INDO, anfetamina o agonistas 5-HT. Los datos mostraron que tanto el INDO como la anfetamina y los agonistas 5-HT disminuyeron el consumo de alimento aunque el efecto del INDO fue más pequeño. Sin embargo, el efecto del INDO fue específico a la comida, mientras que el de los otros fármacos disminuyeron también el consumo de agua. Los antagonistas cinancerina, ciproheptadina, metergolina y metisergida previnieron los efectos del INDO y la fenfluramina, mientras que el haloperidol fue inefectivo en prevenir los efectos del INDO aunque sí previno los efectos de la anfetamina. A partir de las observaciones anteriores, Velázquez et al. (1995) sugirieron la participación de mecanismos 5-HT en los efectos anoréxicos del INDO y que los receptores 5-HT_{1B/2C} median estos efectos.

f.v.- Toxicología

Los efectos tóxicos de los fármacos varían ampliamente y en muchas ocasiones dependen de la dosis administrada. Las pruebas de toxicidad pueden incluir DL₅₀, pruebas de toxicidad subaguda que se conducen en 14-21 días, pruebas de toxicidad crónica que se conducen durante 90 días y pruebas teratogénicas. Debido a que la 5-HT produce efectos abortivos, desordenes en el desarrollo y

teratogénicos en ratas y ratones (Poulson, Botros y Robson, 1960; Van Cauteren, Vanderberghe y Marshoom, 1986) Chamorro, Martínez, Salazar, Salazar y Hong (1995) estudiaron los efectos del INDO sobre la fertilidad, desarrollo peri-postnatal y embrionario de la rata. En el experimento de fertilidad y reproducción administraron INDO (0, 10, 20, 40 y 60 mg/kg) por vía oral a diferentes grupos de ratas machos y hembras durante 9 y 2 semanas respectivamente. Las hembras se aparearon con los machos en una proporción de 2 a 1. El día 20 después del acoplamiento sexual se sacrificaron a la mitad de las hembras de cada grupo y a las demás se les permitió tener sus crías. A las crías que se les permitió sobrevivir se les determinó sexo y peso corporal y se analizó su desarrollo físico y funcional.

En el estudio de toxicidad peri-postnatal, el INDO se administró a partir del día 17 de la gestación hasta el día 21 postparto. En el estudio teratogénico, el INDO se administró del día 6 al 15 de gestación. En el día 21 se sacrificaron las ratas hembras y se extrajeron los fetos para su análisis. Los resultados del experimento de fertilidad indicaron que con excepción de la dosis de 60 mg/kg, el INDO no afectó el peso de los progenitores, fertilidad, peso fetal o la sobrevivencia. Los resultados del experimento peri-postnatal indicaron que las dosis de 40 y 60 mg/kg de INDO aumentaron el número de fetos muertos al nacer. Los datos del experimento teratogénico mostraron que el INDO no provocó ni embriotoxicidad ni teratogénesis. A partir de estos resultados, Chamorro et al. (1995) sugieren que hasta la dosis de 20 mg/kg de INDO, que representa 1200 veces la que se pretende administrar a pacientes hipertensos, no se produce ningún efecto sobre los parámetros estudiados.

f.vi.- Conducta sexual

La 5-HT también está implicada en la regulación de la conducta sexual. Sin embargo, la naturaleza de su participación no es muy clara. Por un lado existen datos que indican que la 5-HT inhibe la conducta sexual de los roedores (Ahlenius, Larson y Svensson, 1980), pero por otro lado, hay datos que muestran que varios agonistas 5-HT_{1A} como la 8-OH-DPAT y la ipsapirona facilitan la conducta sexual disminuyendo el número de montas e intromisiones necesarias para producir la eyaculación (Ahlenius y Larson, 1984; Fernández-Guasti, Escalante y Agmo, 1989). El INDO también estimula la conducta sexual en ratas machos. Fernández-Guasti, Escalante, Hong y Agmo (1990) evaluaron los efectos del INDO (3.1, 5.7, 10.0 y 17.8 mg/kg) sobre la conducta sexual en ratas machos. Los animales fueron castrados y una semana después se llevaron a cabo pruebas de acoplamiento sexual con ratas hembras. Las observaciones conductuales comenzaron 6 horas después del inicio de la obscuridad y se registró la latencia de intromisión, montas e introducciones, latencia de eyaculaciones e intervalos posteyaculatorios. Las diferentes dosis de INDO o salina se administraron 90 minutos antes de las pruebas de acoplamiento sexual. En algunos grupos se administró junto con el INDO, (-)-alprenolol (5 mg/kg) o (-)-pindolol (2 mg/kg). Los datos de esta investigación mostraron que la administración de 10 mg/kg de INDO facilitó la conducta sexual masculina reduciendo el número de intromisiones que precedieron la eyaculación, aunque también produjo una prolongación del intervalo posteyaculatorio. La dosis más alta de INDO produjo una inhibición de la conducta copulatoria y la administración de (-)-alprenolol o (-)-pindolol no modificó la reducción del número de intromisiones provocada por la administración de INDO. Los autores concluyeron que el INDO indujo un efecto dual sobre la conducta sexual masculina; a dosis bajas (10.0 mg/kg) la facilita y a dosis altas (17.8 mg/kg) la inhibe, y que el hecho de que los antagonistas no tuvieron efecto sobre las acciones del INDO, sugiere que se deben utilizar antagonistas 5-HT_{1A} más selectivos en futuras investigaciones.

En resumen, se ha señalado que el INDO es un agonista 5-HT que exhibe una afinidad mayor por el receptor 5-HT_{1A} y una afinidad menor por los receptores 5-HT_{1C} (ahora clasificado como 5-HT_{2C}) y 5-HT_{1B} (Hoyer, Engel y Kalkman, 1985). También se mencionó que el INDO tiene actividad como ansiolítico, anoréxico, antihipertensivo y sobre la actividad sexual, entre otras. En la investigación para la caracterización de estas acciones se han utilizado diversas estrategias farmacológicas y conductuales y en todas ellas se han evaluado los efectos directos del INDO. Sin embargo, el INDO, como muchos otros fármacos, puede adquirir una función discriminativa, esto es, el INDO puede producir cambios perceptibles en algún aspecto del medio interno del organismo que pueden constituir un estímulo que puede controlar algún tipo de comportamiento.

La estrategia experimental que se ha utilizado para evaluar la función discriminativa de los fármacos es utilizar un procedimiento que se conoce genéricamente como discriminación de drogas, donde los cambios inducidos por un fármaco en el medio interno del organismo sirven como una señal para indicar cuando un tipo de comportamiento será seguido por una consecuencia particular. Algunos estudios han utilizado este procedimiento para evaluar las funciones discriminativas de agonistas selectivos para diferentes subtipos de receptores 5-HT (Lucki, 1988). En los siguientes párrafos describiremos el procedimiento de discriminación de drogas.

DISCRIMINACION DE DROGAS

Una propiedad farmacológica importante de muchas drogas es su capacidad para servir como estímulos discriminativos. Durante los últimos 30 años se han desarrollado y refinado diversos métodos para estudiar las propiedades discriminativas de las drogas en animales de laboratorio. En tales procedimientos, los animales son entrenados a emitir una respuesta (por ejemplo, a presionar la palanca izquierda en una cámara de condicionamiento operante) después de la administración de un fármaco; y a emitir una respuesta diferente (por ejemplo, presionar la palanca derecha) después de la administración de un placebo. Una vez que se ha aprendido la discriminación, los animales pueden ser evaluados con otros fármacos para determinar si estos fármacos comparten las mismas propiedades del fármaco de entrenamiento (Colpaert, 1987; D'Mello y Stolerman, 1978; Overton, 1991).

Una representación esquemática de las contingencias conductuales arriba mencionadas se muestran en la figura 4. Como puede notarse, la respuesta A es reforzada sistemáticamente si el animal esta bajo los efectos del fármaco X y no es reforzada en ausencia de tales efectos. Como resultado del procedimiento se observa un aumento en la probabilidad de la respuesta A en presencia del fármaco X. Cuando la emisión de respuestas por parte del sujeto queda bajo el control de su estado farmacológico, entonces podemos decir que el fármaco X tiene propiedades discriminativas, que funciona como un estímulo discriminativo o, más apropiadamente, que el fármaco ejerce un control de estímulos.

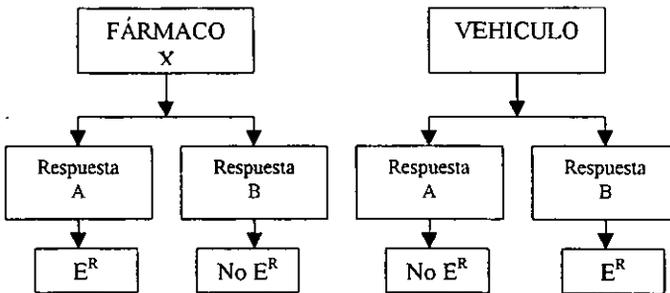


Figura 4. Representación de las contingencias para el entrenamiento discriminativo. E^R = estímulo reforzante.

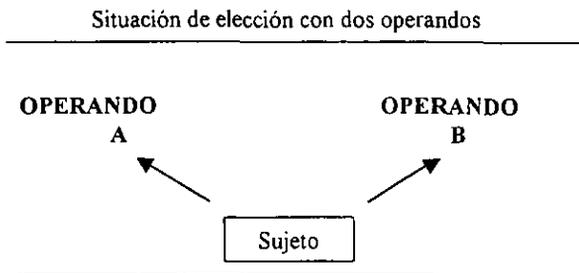
Después de una ejecución estable, se llevan a cabo pruebas de generalización, en las cuales diferentes dosis del fármaco X o diferentes dosis de otro fármaco, también llamado de prueba, substituyen al fármaco X o de entrenamiento (véase la tabla 4). Bajo estas circunstancias se ha observado que la elección del operando es una función directa de la similitud entre el fármaco de prueba y el fármaco de entrenamiento. Los procedimientos de discriminación de drogas se han usado ampliamente para el cernimiento de nuevos fármacos con potencial terapéutico. Estos procedimientos también han sido empleados para determinar el potencial adictivo de los fármacos, y con ayuda de agonistas y antagonistas específicos se puede determinar el mecanismo de acción a través del cual los fármacos producen su control discriminativo (Barry, 1974). Además, los procedimientos de discriminación de drogas han demostrado que son un paradigma valioso para investigar si las acciones de un fármaco son mediadas por

un receptor particular. Por ejemplo, Glennon (1986) evaluó las propiedades discriminativas de la 8-OH-DPAT y el subtipo de receptor 5-HT que median estas propiedades. La 8-OH-DPAT es un compuesto con alta afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1A} y baja afinidad por los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT₂ (Middlemiss y Fozard, 1983). De manera breve, en una cámara de condicionamiento operante equipada con dos palancas se entrenó a 11 ratas a presionar una palanca para la obtención de alimento bajo un programa IF15 segundos. Para 6 sujetos, las respuestas a la palanca derecha se reforzaron después de la administración de 0.2 mg/kg de 8-OH-DPAT. En sesiones alternas, las respuestas a la palanca izquierda se reforzaron después de la administración de salina. Para los otros 5 sujetos las contingencias de reforzamiento fueron invertidas.

Después que los sujetos mostraron una discriminación 8-OH-DPAT-salina estable, se condujeron pruebas de generalización con diferentes agonistas y antagonistas. Los agonistas que Glennon utilizó fueron 8-OH-DPAT (0.05, 0.1, 0.14 y 0.2 mg/kg), TFMPP (0.1, 0.3, 0.5 y 0.6 mg/kg), DOM (0.2, 0.4, 1.0, 3.0, 3.5 y 4.0 mg/kg), 5-OMeDMT (0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.75, 0.80 y 1.0 mg/kg), fenfluramina (1.5, 2.5, 3.0, 6.0, 8.0, 8.2, y 8.5 mg/kg), 8-OH-DEAT (0.1, 0.15 y 2.0 mg/kg), 8-OMe-DPAT (0.1, 0.5 y 2.0 mg/kg) y 8-OH-DBAT (0.2, 0.5, 2.0 y 4.0 mg/kg). Los antagonistas fueron Ketanserina (0.2, 0.3 y 0.5 mg/kg), espiperona (0.01, 0.03, 0.05 y 0.1 mg/kg) y propranolol (0.1, 0.3, 0.5, 2.0 y 3.5 mg/kg). En las pruebas de generalización con antagonistas, éstos se administraron antes de la administración de 0.2 mg/kg de 8-OH-DPAT.

Los resultados del estudio de Glennon mostraron que los animales aprendieron la discriminación 8-OH-DPAT-salina. Los resultados de las pruebas de generalización mostraron que las dosis más bajas de 8-OH-DPAT produjeron un decremento de las respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT. Los compuestos TFMPP, DOM y 5-OMe-DMT produjeron un máximo de 34% de respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT. La fenfluramina y la 8-OH-DBAT produjeron respuestas apropiadas a salina. La 8-OH-DEAT y la 8-OMe-DPAT produjeron respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT. Los resultados de las pruebas de generalización con antagonistas más 8-OH-DPAT mostraron que ni la ketanserina, la espiperona ni el propranolol atenuaron las respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT.

Tabla 4
Pruebas de Generalización con diferentes dosis del fármaco de entrenamiento o con diferentes dosis de otro fármaco



La elección del operando es una función directa de la similitud del fármaco de prueba con el fármaco de entrenamiento; a mayor similitud mayor número de respuestas en operando A, a menor similitud menor número de respuestas en operando B.

Este tipo de estudios ilustra la eficacia del procedimiento de discriminación de drogas con técnicas operantes para evaluar si dos o más fármacos comparten propiedades farmacológicas similares. Sin embargo, la función discriminativa de los efectos de los fármacos también podría explicarse a partir del concepto de "occasion setting" (OS) o como lo llamaríamos en español, el "establecimiento de ocasión".

El concepto de OS fue acuñado inicialmente por Skinner (1938) quien reconoció que en muchas situaciones las respuestas son reforzadas únicamente en un ambiente particular. Utilizando estas señales ambientales, los organismos llegan a discriminar las ocasiones en las cuales sus respuestas serán reforzadas de aquellas en las cuales sus respuestas no serán reforzadas:

"Aunque la respuesta puede producirse libremente en una serie muy grande de situaciones estímulo, será efectiva en cuanto a la producción de un reforzamiento sólo en una pequeña parte de ellas. La situación favorable generalmente queda señalada de alguna forma, y el organismo hace una discriminación de un tipo que ahora pasaremos a abordar. El organismo responde si un estímulo está presente el cual ha estado presente en la ocasión de un reforzamiento previo y no responde en caso contrario. El estímulo anterior no provoca la respuesta, sino que simplemente **determina la ocasión** en que la respuesta será reforzada" (p.p. 178).

Skinner llamó a aquel estímulo que determina o establece la ocasión como estímulo discriminativo y cuya función es **modular** las respuestas de un organismo; cuando esta presente el estímulo discriminativo las respuestas son reforzadas y cuando el estímulo discriminativo esta ausente las respuestas no son reforzadas.

Varias investigaciones han descrito que en el condicionamiento clásico o pavloviano algunos estímulos parecen modular las respuestas condicionadas (RC) provocadas por estímulos condicionados (EC). Por ejemplo, se ha observado que un animal puede aprender que un primer estímulo señala la relación de un segundo EC con el EI. Así, la probabilidad de responder al segundo estímulo dependerá de la presencia o ausencia del primer estímulo.

Las primeras investigaciones en esta área fueron conducidas por Ross y Holland (1981) quienes condujeron una serie de experimentos para evaluar el desarrollo de discriminaciones de característica positiva en condicionamiento apetitivo (AB+, A-). En el procedimiento de característica positiva, un estímulo compuesto de dos elementos (AB) es reforzado, pero uno de sus elementos (A) cuando se presenta de manera aislada, no se refuerza. El procedimiento puede ser descrito como una discriminación condicional, en vista de que el significado del elemento común A depende de la presencia de la característica B.

Ross y Holland (1981) sometieron a grupos de ratas a presentaciones de un compuesto de estímulos luz-tono (AB) seguido por la entrega de comida. Estas presentaciones fueron entremezcladas con la presentación de uno de los estímulos (A) sin la entrega de comida. Cuando las ratas adquirieron la discriminación, las respuestas fueron mayores durante los ensayos AB que durante los ensayos A. Los resultados de varias manipulaciones permitieron a Ross y Holland concluir que A puede actuar tanto como un excitador condicionado como un indicador de ocasión (occasion setter). Si el compuesto AB se presentaba simultáneamente, el compuesto provocaba mayor número de respuestas condicionadas en comparación a las provocadas por el elemento A, lo cual sugiere que el elemento B llegó a ser un excitador condicionado, ya que dicho elemento fue un predictor más válido de la comida que el elemento

A. Sin embargo, si B precedía a A cuando se presentaba el compuesto AB, las ratas solo respondían ante A cuando A fue precedido por B y no respondían cuando A se presentaba solo. Así, B pareció adquirir la capacidad de modular o establecer la ocasión para la expresión de una asociación excitatoria entre A y la comida.

Rescorla (1985) obtuvo evidencia similar utilizando una preparación de automoldeamiento, en la que sometió a grupos de pichones a apareamientos de la iluminación de una tecla y el acceso al alimento únicamente en presencia de un estímulo auditivo difuso. En ausencia del estímulo auditivo, la iluminación de la tecla no era seguida por acceso al alimento. Bajo estas condiciones los pichones llegaron a responder cuando la iluminación de la tecla fue precedida por el estímulo auditivo. Rescorla sugirió que el estímulo auditivo "facilitó" las respuestas dirigidas a la tecla iluminada.

Cualquier estímulo que preceda a otro estímulo en un procedimiento de condicionamiento pavloviano o instrumental puede adquirir funciones de indicador de ocasión. En este sentido, el análisis de OS ofrece una explicación del papel del contexto en situaciones de aprendizaje. Si el contexto precede la presentación de un EC discreto, el contexto podrá asumir la función de indicador de ocasión. Bouton y Bolles (1979) aportaron evidencia de lo anterior al demostrar que cuando un estímulo condicionado fue entrenado en un contexto y después extinguido en otro contexto, el regreso al contexto original de entrenamiento restableció las respuestas condicionadas.

Si compartimos las ideas anteriores, el procedimiento de discriminación de drogas sería análogo a los procedimientos de OS propuestos por Ross y Holland (1981) y de facilitación propuesto por Rescorla (1985).

La suposición de que los efectos de las drogas pueden adquirir funciones discriminativas proviene de que los efectos de una droga tienen las características de un estímulo discreto. Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que los efectos de las drogas pueden adquirir funciones de contexto más que de estímulos discretos ya que estos efectos son estímulos difusos y constantes durante cierto período de tiempo de manera análoga a la presencia de un contexto en los estudios de condicionamiento pavloviano e instrumental (ver Vila, 1992). Visto de esta manera, la discriminación de drogas puede ser una situación donde los estímulos contextuales interoceptivos modulan las respuestas de un sujeto sometido a este procedimiento.

No obstante, también hay que remarcar que en la discriminación con drogas se puede demostrar que la probabilidad de la respuesta del animal, es una función de la similitud del fármaco (dosis, tipo, tiempo de administración, etc.) de prueba respecto al fármaco de entrenamiento, cumpliendo por lo tanto las características de un estímulo discriminativo. Es claro que se requiere de mayor investigación y de un análisis conceptual más profundo para determinar si los fármacos se comportan como estímulo discriminativo o como indicadores de ocasión.

En párrafos anteriores habíamos mencionado que los procedimientos de discriminación de drogas con técnicas operantes resultan muy eficaces. Sin embargo, una desventaja de este tipo de procedimiento es que requiere semanas de entrenamiento antes que la discriminación sea estable. Un método alternativo que se ha propuesto es utilizar el condicionamiento aversivo a los sabores como una línea base conductual para el aprendizaje de la discriminación de drogas. En las líneas siguientes describiremos el condicionamiento aversivo a los sabores y cómo se utiliza en la discriminación de drogas.

Si a una rata se le permite consumir un estímulo alimenticio, sólido o líquido, seguido por la aplicación de un irritante gástrico (por ejemplo LiCl) que produce náusea, en el futuro la rata evitará o rechazará consumir ese estímulo. Este paradigma conductual es conocido como condicionamiento aversivo a los sabores (CAS). Tradicionalmente se ha considerado a la irritación gástrica como estímulo incondicionado y a la comida o líquido con un sabor particular se le ha considerado como el estímulo condicionado (García y Koelling, 1966).

En los últimos 30 años el principal foco de investigación del CAS ha sido sobre las relaciones entre los eventos participantes y sus implicaciones teóricas. También se ha utilizado como una herramienta de investigación para el estudio de preferencias dietéticas en pacientes con cáncer (Berstein, 1985), para el control de la predación (Gustavson y Gustavson, 1985), para la evaluación de la tolerancia y dependencia a las drogas (Cappell y LeBlanc, 1977; LeBlanc, Poulos y Cappell, 1978) y, recientemente, se ha utilizado como un instrumento de investigación neurológica (Bermúdez-Rattoni, Fernández, Sánchez, Aguilar-Roblero y Druker-Colín, 1987) y para investigar desordenes alimenticios (Berstein y Borson, 1986).

El CAS también se ha utilizado en la investigación sobre el aprendizaje de discriminación de drogas. El primer estudio reportado en esta área fue el de Revusky, Coombes y Pohl (1982), quienes intentaron establecer una discriminación condicional utilizando drogas como señales predictivas de la toxicosis. De manera breve, el procedimiento que ellos emplearon fue someter a un grupo de animales a nueve ciclos de cuatro ensayos consecutivos:

Fármaco A ----> Sabor X ----> LiCl
Fármaco A ----> Sabor Y ----> NaCl
Fármaco B ----> Sabor Y ----> LiCl
Fármaco B ----> Sabor X ----> NaCl

Bajo estas circunstancias la combinación del fármaco A con el sabor X predecía la toxicosis, mientras que la combinación del fármaco A con el sabor Y era seguido por cloruro de sodio (NaCl). A la inversa, en los mismos animales, la combinación del fármaco B con el sabor Y predecía la toxicosis, mientras que la combinación del fármaco B y el sabor X era seguido por NaCl. Los resultados mostraron poca evidencia de que los animales aprendieron tal discriminación debido principalmente a la complejidad de las relaciones entre los eventos presentados a los animales, ya que en este caso el estímulo discriminativo era un estímulo compuesto por dos aspectos diferentes: la droga y el sabor.

Sin embargo, en investigaciones posteriores se simplificó el diseño experimental encontrando que los animales aprenden rápidamente una discriminación utilizando el procedimiento del CAS. Bajo estas circunstancias, a las ratas privadas de agua se les administra el fármaco A y minutos después se les permite consumir una solución de sacarina. Inmediatamente después del acceso a la sacarina, las ratas son inyectadas con LiCl. En otros ensayos, realizados en días alternos, a las ratas se les administra el vehículo del fármaco A y se les proporciona acceso a la sacarina seguido por la administración de solución salina. Una representación de lo anterior sería:

Fármaco A ----> Sacarina ----> LiCl
(E^d)

Vehículo ----> Sacarina ----> NaCl
(E^{detu})

En este procedimiento la presencia de los efectos del fármaco A señala los apareamientos sacarina-LiCl, mientras que la ausencia de tales efectos señala los apareamientos sacarina-NaCl. Bajo estas circunstancias las ratas aprenden rápidamente la discriminación evitando el consumo de sacarina después de la administración del fármaco A, pero consumiendo la sacarina después de la administración del vehículo.

Mastropaolo, Moskowitz, Dacanay y Riley (1989) utilizaron este procedimiento para evaluar la eficacia de la fenciclidina (fármaco utilizado originalmente como anestésico) como un estímulo cuya presencia señalaba los apareamientos sacarina-LiCl. Además, evaluaron en pruebas de generalización la relación dosis-respuesta para la fenciclidina, para la ketamina (anestésico) y para la anfetamina (estimulante del SNC).

Después de un periodo de 13 días de habituación a consumir agua durante 20 minutos al día, un grupo de ratas fue sometido a 5 ciclos de aprendizaje de discriminación. Cada ciclo consistió en un día de administración de la fenciclidina (1.8 mg/kg) y 10 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina durante 20 minutos seguido por la administración de LiCl. En los siguientes tres días, a las ratas se les administró NaCl y 10 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina seguido de la administración de NaCl.

Las pruebas de generalización para la fenciclidina (0.32, 0.56, 1.0 y 3.2 mg/kg), la ketamina (3.2, 5.6, 10.0 y 18.0 mg/kg) y la anfetamina (0.18, 0.32, 0.56 y 1.8 mg/kg) se realizaron en 4 ciclos para cada droga. Los ciclos comenzaron con un ensayo de condicionamiento (inyección de fenciclidina). En el segundo ensayo de cada ciclo se evaluó una de las cuatro dosis de las drogas en cuestión y 10 minutos después se les permitió a las ratas consumir sacarina durante 20 minutos. En los otros dos ensayos se administró NaCl seguido del consumo de sacarina y de la administración de NaCl.

Los resultados del estudio mostraron que las ratas aprendieron rápidamente la discriminación, evitando el consumo de sacarina después de la administración de la fenciclidina y consumiendo sacarina después del vehículo. En las pruebas de generalización cuando se utilizaron las diferentes dosis de la fenciclidina, se observó que a mayor dosis, mayor supresión del consumo de sacarina (mayor discriminación). En relación con las pruebas de la ketamina también se observó que a mayor dosis mayor supresión del consumo de sacarina, mostrando que la similitud con la fenciclidina es una función de la dosis de ketamina empleada. En cuanto a las pruebas de generalización con anfetamina, los datos mostraron que no hubo generalización a ninguna de las dosis; esto es, no hubo diferencias entre el consumo de sacarina y el consumo de sacarina del grupo control que fue sometido en los ensayos de condicionamiento con la secuencia fenciclidina-sacarina-NaCl, mostrando que la anfetamina y la fenciclidina no tienen similitud entre sí, es decir, que estos fármacos no comparten sus propiedades farmacológicas.

El estudio de Mastropaolo et al. (1989) muestra claramente que el procedimiento del CAS puede servir como una línea base para el aprendizaje de discriminación de drogas y que los resultados que se

obtienen con este procedimiento son similares a los obtenidos con procedimientos más tradicionales (Brady y Balster, 1982). Además, tiene dos ventajas: la primera es la rapidez con que se aprende la discriminación; en el estudio de Mastropaolo y colaboradores las ratas aprendieron la discriminación después del tercer ensayo. La segunda ventaja del procedimiento es el bajo costo del equipo que se utiliza en este procedimiento.

Otros estudios también han mostrado la utilidad del CAS para entrenar la discriminación de drogas utilizando un amplio rango de compuestos que incluyen; agonistas serotoninérgicos (Lucki, 1988, Lucki y Marcoccia, 1991), morfina (Martin, Gans y van der Kooy, 1990), fentanil (Jaeger y Mucha, 1990), pentobarbital (Riley, Jeffreys, Pournaghash, Titley y Kofera, 1989), flumazenil (Rowan y Lucki, 1989), colisistokinina (Melton y Riley, 1991) y anfetamina (Herrera y Velázquez, 1997), entre otros.

Algunas estrategias conductuales han resultado útiles para estudiar los agonistas que son selectivos para los diferentes subtipos de receptores. Por ejemplo, Lucki (1988) demostró que la discriminación de drogas, usando el procedimiento del CAS, es una técnica poderosa para estudiar la selectividad de drogas agonistas para los diferentes subtipos de receptores 5-HT. De una manera breve, el estudio de Lucki consistió en lo siguiente: después de 8 días de habituación a tomar agua simple durante 30 minutos al día, a un grupo experimental de 8 ratas se les proporcionó acceso a una solución de sacarina por espacio de 30 minutos al día, durante dos días consecutivos. Posteriormente las ratas fueron sometidas a 9 ciclos de aprendizaje de discriminación con el procedimiento del CAS. Cada ciclo consistió en dos tipos de ensayos, uno por día. Los ensayos FARMACO empezaron con la administración de 8-OH-DPAT (0.4 mg/kg) y 15 minutos después a las ratas se les permitió el acceso a la sacarina por un espacio de 30 minutos seguido por la administración de LiCl. Los ensayos SALINA comenzaron con la administración de solución salina y 15 minutos después a las ratas se les permitió consumir sacarina por un periodo de 30 minutos seguido por la administración de salina. Una representación del procedimiento sería:

8-OH-DPAT → Sacarina → LiCl
Salina → Sacarina → Salina

Un grupo control fue sometido a las mismas experiencias que el grupo experimental con excepción que nunca se le administró el LiCl en los ensayos FARMACO. Su representación sería:

8-OH-DPAT → Sacarina → Salina
Salina → Sacarina → Salina

Cabe señalar que a las ratas de ambos grupos se les dio 30 minutos de acceso al agua simple los fines de semana para rehidratar a los animales.

Después del aprendizaje de discriminación, ambos grupos fueron sometidos a pruebas de generalización tanto con la droga de entrenamiento (la 8-OH-DPAT a dosis de 0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg) como con la ipsapirona (4.0, 8.0, 12.0 y 16.0 mg/kg), la buspirona (1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 mg/kg), el TFMPP (0.2, 0.4, 0.6 y 0.8 mg/kg) y el m-CPP (0.2 y 0.8 mg/kg).

Las pruebas de generalización se llevaron a cabo utilizando un ciclo de 4 días. El día 1 fue un ensayo con fármaco, el día 2 fue para rehidratar a los animales, por lo que se les permitió consumir agua simple durante 30 minutos, el día 3 fue un ensayo con salina y el día 4 fue una prueba de generalización. El ciclo de 4 días se repitió hasta terminar con las diferentes dosis de todos los fármacos.

Los resultados del estudio mostraron que los animales del grupo experimental aprendieron rápidamente a discriminar la presencia y ausencia de la 8-OH-DPAT. En las pruebas de generalización se observó que la 8-OH-DPAT produjo una reducción del consumo de sacarina dependiente de la dosis en el grupo experimental; en el grupo control, la 8-OH-DPAT no modificó el consumo de sacarina de los animales. Con respecto a la buspirona y la ipsapirona, los resultados fueron muy parecidos a los obtenidos con la 8-OH-DPAT, es decir, suprimieron el consumo de sacarina en el grupo experimental en función de la dosis empleada. En contraste, el consumo durante las pruebas de generalización con el TFMPP y el m-CPP en el grupo experimental no mostraron cambio alguno con respecto al grupo control, lo que significa que las señales interoceptivas producidas por la 8-OH-DPAT son diferentes a las producidas por el TFMPP y el m-CPP.

El estudio de Lucki demostró que el CAS puede ser usado para entrenar rápidamente la discriminación de las propiedades de estímulo de drogas agonistas 5-HT. Además, resultó claro que el control ejercido por el agonista serotoninérgico 8-OH-DPAT se generalizó únicamente a otros agonistas que son selectivos para el mismo subtipo de receptor que el fármaco de entrenamiento, es decir, el receptor 5-HT_{1A}.

Lucki y Marcoccia (1991) comentaron que una limitación a las interpretaciones de los resultados de experimentos que utilizan el CAS para entrenar la discriminación de drogas, es que algunas dosis de los fármacos usados producen efectos hipoadípsicos y, que esto podría impedir determinar con precisión si la reducción del consumo de sacarina fue debido al entrenamiento de discriminación o fue debido a un efecto hipoadípsico de la droga. Ellos mismos sugirieron que el problema se puede solucionar utilizando en las sesiones de generalización una prueba de dos botellas. En esta situación, los animales tienen acceso simultáneo a dos botellas, una con agua simple y otra con sacarina. De esta manera se pueden disociar los efectos discriminativos de las drogas de sus efectos hipoadípsicos, ya que estos últimos se reflejarían en la reducción del volumen total de líquidos (agua + la solución de sacarina) pero no alteraría la preferencia o rechazo por la sacarina. Lucki y Marcoccia llevaron a cabo un experimento similar al de Lucki (1988) para evaluar la eficacia del método de las dos botellas y los resultados fueron idénticos a los de Lucki (1988).

En suma, la discriminación de drogas usando el procedimiento del CAS ha demostrado ser una técnica poderosa y rápida para estudiar las propiedades de estímulo de agonistas que son selectivos para los diferentes subtipos de receptores 5-HT. Las ratas entrenadas a discriminar el 8-OH-DPAT muestran generalización a otras drogas que son selectivas para el receptor 5-HT_{1A}, tal como la buspirona y la ipsapirona, pero no a otras drogas que son selectivas para otros subtipos de receptores 5-HT, tal como el m-CPP y el TFMPP.

Planteamiento del problema:

Tanto en estudios farmacológicos como en estudios conductuales se ha reportado que los efectos cardiovasculares (Hong, 1981; Hong, Ri6n, Aceves, Benitez-King y Anton-Tay, 1987; Nava-Felix y Hong, 1979), ansiol6ticos (Fern6ndez-Guasti y L6pez-Rubalcava (1990), anorexicos (L6pez et al., 1991), sexuales (Fern6ndez-Guasti et al., 1990) e inductores del s6ndrome 5-HT del INDO (Fern6ndez-Guasti et al., 1990) son mediados por la estimulaci6n de los receptores 5-HT_{1A}. En contraste con lo anterior, en un estudio de discriminaci6n de drogas con t6cnicas operantes Winter y Rabin (1990) utilizaron el INDO como f6rmaco de prueba y observaron que sus efectos no se generalizan con el 8-OH-DPAT, un agonista que muestra afinidad por el receptor 5-HT_{1A}. Ellos entrenaron a las ratas a discriminar el 8-OH-DPAT de la soluci6n salina y en pruebas de generalizaci6n substituyeron el 8-OH-DPAT por otros f6rmacos, entre los que se encontraba el INDO; los resultados del estudio mostraron una ausencia de generalizaci6n cuando se administr6 el INDO. Sin embargo, es conveniente se6alarse que es probable que la ausencia de generalizaci6n se deba a que el INDO se administr6 15 minutos antes de las pruebas de generalizaci6n. En los estudios donde se utilizaron estrategias conductuales para evaluar los efectos del INDO, este se administr6 90 minutos antes de las pruebas de evaluaci6n (Fern6ndez-Guasti et al., 1990; 1992) ya que se ha encontrado que el INDO alcanza su m6ximo efecto sobre la concentraci6n de 5-HT y 5-HIAA 90 minutos despu6s de administrarse (Benitez-King et al., 1991).

Adicionalmente, Orozco (1997) encontr6 que cuando se utiliza el INDO como f6rmaco de entrenamiento en discriminaci6n de drogas con t6cnicas operantes, el 8-OH-DPAT y la buspirona, agonistas que muestran afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, presentaron una generalizaci6n parcial cuando substituyeron al INDO.

Es importante investigar si los cambios inducidos por el INDO en el medio interno del organismo adquieren una funci6n discriminativa y determinar que receptores 5-HT est6n implicados en esta funci6n.

Objetivo general:

Por lo mencionado anteriormente, el objetivo general de la presente investigaci6n fue evaluar si la administraci6n de INDO produce se6ales interoceptivas capaces de adquirir propiedades discriminativas utilizando el procedimiento del CAS; adem6s, tambi6n se evalu6 cual o cuales de los subtipos de receptores 5-HT median las propiedades discriminativas del INDO. La estrategia experimental para evaluar el 6ltimo punto fue valorar si las se6ales interoceptivas producidas por diferentes agonistas 5-HT₁ se generalizan con las producidas por el INDO. Adem6s, se evalu6 la capacidad de diferentes antagonistas 5-HT₁ para bloquear al INDO en pruebas de generalizaci6n.

Adicionalmente, se evalu6 si las se6ales interoceptivas producidas por agonistas 5-HT₂ se generalizan a las producidas por el INDO. Tambi6n se evalu6 la capacidad de diferentes antagonistas 5-HT₂ para bloquear al INDO en pruebas de generalizaci6n. Lo anterior es porque el INDO muestra afinidad por el receptor 5-HT_{2C} (originalmente denominado 5-HT_{1C}).

Tambi6n se evalu6 si las se6ales interoceptivas producidas por agonistas 5-HT₃ y 5-HT₄ se generalizan a las producidas por el INDO. Por 6ltimo, se evalu6 la capacidad de un antagonista de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ para bloquear al INDO en pruebas de generalizaci6n.

Objetivos específicos:

Para cumplir el objetivo general de la presente investigación se propusieron los siguientes objetivos específicos:

- a) Determinar si los efectos de la administración de INDO adquieren propiedades discriminativas utilizando el procedimiento del CAS
- b) Evaluar en pruebas de generalización diferentes dosis de INDO.
- c) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por la administración de INDO son similares a las generadas por el 8-OH-DPAT y la buspirona, agonistas para los receptores 5-HT_{1A}.
- d) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por la administración de INDO son similares a las generadas por el RU 24969, el TFMPP, la α -m-5-HT y el MK 212, agonistas para los receptores 5-HT_{1A/1B}, 5-HT_{1B/2C}, 5-HT_{2C/1A}, 5-HT_{2C/2A}, respectivamente.
- e) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por la administración de INDO son similares a las generadas por la 2-Me-5-HT y la cisaprida, agonistas para los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ respectivamente.
- f) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por el INDO pueden ser bloqueadas por el NAN-190 antagonista 5-HT_{1A} y la metiotepina, antagonista 5-HT_{1A/1B/2C}.
- g) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por el INDO pueden ser bloqueadas por la ketanserina, la ritanserina, la mesulergina y la metergolina, antagonistas 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{2C/2A}, 5-HT_{2C/2A} y 5-HT_{2C/2A}, respectivamente.
- h) Evaluar si las señales interoceptivas generadas por el INDO pueden ser bloqueadas por el tropisetron, antagonista de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄, aunque con una mayor afinidad por el receptor 5-HT₃ que por el receptor 5-HT₄.

METODO GENERAL

Sujetos:

Se utilizaron 20 ratas machos de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad al inicio de la investigación y con un peso promedio de 200 a 250 g provenientes del Bioterio General de la UNAM Campus Iztacala. Las ratas fueron alojadas individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable y mantenidas en un ciclo luz-obscuridad (luz: 8:00 am-8:00 pm) y a una temperatura ambiente de 23 (\pm 1) grados centígrados. La comida siempre estuvo disponible.

Aparatos y escenario experimental:

Se utilizaron cajas-experimentales de acero inoxidable de 30 x 20 x 20 cm en las cuales se colocaron una o dos probetas graduadas invertidas. Las probetas fueron colocadas en el panel frontal de la caja a través de las cuales las ratas tuvieron acceso a los líquidos. Las sesiones de habituación, entrenamiento y las pruebas de generalización fueron conducidas en un cuarto de 4 x 4 m iluminado por dos lámparas de luz fluorescente de 100 W cada una y con un ruido blanco para enmascarar ruidos.

Fármacos y solución saboreada:

Los fármacos que se usaron en todos los experimentos fueron: clorhidrato de indorrenato (INDO, CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México). Todos los fármacos que se utilizaron en todos los experimentos se administraron intraperitonealmente (ip) en un volumen de 1 ml/kg excepto el LiCl que fue administrado en una dosis de 2 ml/kg de 0.177 M. La solución con sabor fue sacarina (Elly-Lilly) al 0.15% (p/v) en agua destilada.

Procedimiento:

Habituaación al consumo de agua. A su llegada al laboratorio, a todos los sujetos se les restringió el consumo de agua a un período de 30 minutos al día durante 7 días.

Habituaación al consumo de sacarina. Después del periodo del acceso restringido al agua, a todos los sujetos se les permitió consumir de la solución de sacarina por un período de 30 minutos al día durante 2 días consecutivos.

Adquisición de la discriminación. Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos (n=10), el grupo I y el grupo II. Después se comenzó el procedimiento para adquirir la aversión discriminada al sabor utilizando dos tipos de ensayos:

a) *Ensayos fármaco.* Las ratas de ambos grupos fueron retiradas de su caja-hogar y se les administró ip 10.0 mg/kg de INDO y fueron colocadas inmediatamente en las cajas-experimentales donde 90 minutos después se les permitió el acceso a una probeta con sacarina durante 20 minutos. Inmediatamente después de finalizar este período, las ratas del grupo I fueron inyectadas ip para administrarles el LiCl. A las ratas del grupo II se les administró NaCl y fueron devueltas a sus cajas-hogar.

b) *Ensayos salina*. Durante estos ensayos las ratas de ambos grupos fueron retiradas de sus cajas-hogar y se les administró ip solución salina en un volumen de 1.0 ml/kg y, posteriormente, fueron colocadas en las cajas-experimentales donde 90 minutos después se les permitió el acceso a una probeta con sacarina durante 20 minutos. Inmediatamente después finalizar este período, las ratas del grupo I fueron inyectadas ip para administrarles NaCl. A los sujetos del grupo II se les administró LiCl; en ambos casos después fueron devueltos a sus cajas-hogar.

Es decir, para el grupo II el INDO señaló un acceso seguro a la sacarina, en tanto que la administración de salina señaló que el consumo de sacarina fue seguido por LiCl.

Entre los ensayos fármaco y los ensayos salina hubo dos días de descanso, donde únicamente se les permitió el acceso al agua simple durante 30 minutos en las cajas-hogar. El ciclo ensayo fármaco-ensayo salina se repitió 9 ocasiones en un orden azaroso con la restricción que no tuviera lugar más de dos ensayo fármaco consecutivos.

Pruebas de generalización. Los ensayos en estas pruebas fueron sobre un ciclo de 4 días. En el día 1, las ratas de ambos grupos fueron sometidas a un procedimiento similar al que fueron sometidas en el ensayo fármaco para adquirir aversión discriminada al sabor. En el día 2, a los sujetos se les permitió consumir agua simple durante 30 minutos en sus cajas-experimentales. El día 3 fue idéntico a los ensayos salina para adquirir aversión discriminada al sabor. El día 4 fue de prueba; la cual consistió en administrar diferentes dosis de un fármaco particular. El procedimiento fue similar al utilizado en el día 1 con excepción de que se utilizó una prueba de dos botellas. Esta prueba consistió en permitirles el acceso durante 20 minutos a dos botellas, una con agua simple y otra con sacarina. Con cada fármaco, se ajustó el tiempo entre su administración y el inicio del acceso a las dos botellas con objeto de tener el máximo efecto farmacológico, según han descrito otros autores. Al final del acceso no se les administró ningún fármaco o salina. El ciclo de 4 días se repitió hasta terminar las dosis del fármaco. La tabla 5 muestra los compuestos que se utilizaron en la presente investigación, así como sus dosis, latencias y receptores por los cuales muestran afinidad.

Antes de evaluar cada compuesto, se condujo una prueba de generalización con la Dosis de Entrenamiento del INDO (DEI). Esta prueba se hizo con la finalidad de obtener un índice del control ejercido por el INDO sobre la preferencia por la sacarina en ambos grupos. La tabla 6 muestra un resumen del procedimiento general.

Variable dependiente:

Durante la fase de adquisición de la discriminación condicionada al sabor, el consumo de sacarina en los ensayos fármaco y los ensayos salina fue la variable dependiente. Durante las pruebas de generalización, la variable dependiente fue el índice de aversión a la sacarina durante las pruebas de dos botellas. Este índice se obtuvo con la fórmula $A/A+B$; donde A fue el consumo de sacarina y B fue el consumo de agua. Con esta fórmula, el índice de 0.0 indicó una fuerte aversión a la sacarina, mientras que un índice de 1.0 indicó una fuerte preferencia por la sacarina.

Análisis estadístico:

Los datos obtenidos durante la adquisición de la discriminación fueron analizados usando un ANOVA factorial de dos vías de medidas repetidas con el tipo de ensayo (ensayo fármaco-ensayo

salina) como un factor y el número de ensayo (se analizaron los últimos tres ensayos de cada condición) como el segundo factor.

Los datos obtenidos en las pruebas de generalización fueron analizados usando un ANOVA factorial de dos vías de medidas repetidas con las dosis como un factor y grupos (grupo I-grupo II) como el segundo factor. Cuando los ANOVAs fueron significativos, se llevó a cabo un análisis post hoc (de comparaciones posteriores) con la prueba Newman Keuls. En todas las pruebas, el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

Tabla 5
Fármacos que se utilizaron en la investigación

Fármaco	Tipo de fármaco	Dosis	Latencia	Disolución	Receptor
INDO	Agonista	1.8, 3.0, 5.6 y 10.0 mg/kg	90	S	5-HT _{1A/1B/2C}
8-OH-DPAT	Agonista	0.01, 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg	20	S	5-HT _{1A}
Buspirona	Agonista	0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	S	5-HT _{1A}
TFMPP	Agonista	0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	S	5-HT _{1B/2C}
RU 24969	Agonista	0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg	30	S	5-HT _{1B/1A}
α -M-5-HT	Agonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	15	S	5-HT _{2C/1A}
MK 212	Agonista	0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg	30	S	5-HT _{2C}
2-Me-5-HT	Agonista	1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg	15	S	5-HT ₃
Cisaprida	Agonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	S	5-HT ₄
NAN-190	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	Propilenglicol (20%)	5-HT _{1A}
Metiotepina	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	S	5-HT _{1B/2C}
Ketanserina	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	Propilenglicol (40%)	5-HT _{2A/2C}
Ritanserina	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	Propilenglicol (40%)	5-HT _{2C/2A}
Mesulergina	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	30	S	5-HT _{2C/2A}
Metergolina	Antagonista	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg	120	Propilenglicol (20%)	5-HT _{2C}
Tropisetron	Antagonista	0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg	30	S	5-HT _{3/4}

Tabla 6
Resumen del procedimiento general

Grupos	Entrenamiento	Pruebas de generalización
I	Ensayo Fármaco: INDO-Sac-Li Ensayo Salina: Na-Sac-Na	Ciclo de 4 días
II	Ensayo Fármaco: INDO-Sac-Na Ensayo Salina: Na-Sac-Li	Ciclo de 4 días

Sac = sacarina; Li = LiCl; Na = salina

PROPIEDADES DISCRIMINATIVAS DEL INDO

EXPERIMENTO 1

Evaluación de las propiedades discriminativas del INDO

Este experimento fue diseñado para evaluar si los efectos producidos por la administración de 10.0 mg/kg de INDO pueden adquirir propiedades discriminativas utilizando el CAS.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México) a una dosis de 10.0 mg/kg el cual fue disuelto en solución salina. Además, se utilizó sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

Se entrenó a dos grupos de ratas ($n=10$) a discriminar INDO de salina. En el grupo I, la administración de INDO precedió los apareamientos de sacarina-LiCl, mientras que la administración de salina precedió los apareamientos de sacarina-salina. En el grupo II las contingencias fueron invertidas. Esto es, la administración de INDO precedió los apareamientos de sacarina-salina, mientras que la administración de salina precedió los apareamientos de sacarina-LiCl.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante la adquisición de la discriminación se analizaron según se describió en el método general. También se analizó el consumo de sacarina durante la línea base y el primer ensayo fármaco y el primer ensayo salina con un ANOVA simple de medidas repetidas.

Resultados

La administración de INDO antes de los apareamientos sacarina-LiCl en el grupo I y sacarina-NaCl en el grupo II produjo que los animales en ambos grupos aprendieran la discriminación entre INDO y salina.

La porción superior de la figura 1 muestra el consumo de sacarina del grupo I durante los ensayos fármaco y los ensayos salina. Como puede observarse, el consumo de sacarina durante la línea base y el primer ensayo fármaco y el primer ensayo salina fue muy similar ($F[2, 18] = 2.323, p > 0.05$). También puede observarse que durante los ensayos en que se administró el INDO seguido por los apareamientos sacarina-LiCl se produjo una reducción sistemática del consumo de sacarina. El ANOVA factorial mostró diferencias significativas al comparar el consumo de sacarina de los

últimos tres ensayos fármaco con el consumo de sacarina de los últimos tres ensayos salina ($F[5,54] = 22.45, p < 0.05$). Estas diferencias se debieron al efecto de la condición (ensayo fármaco contra ensayo salina: $F[1, 18] = 72.308, p < 0.05$) ya que el número de ensayo no influyó en el consumo de sacarina ($F[2,36] = 0.562, p > 0.05$) y no hubo interacción entre los factores número de ensayo y condición ($F[2,36] = 0.175, p > 0.05$). Las comparaciones posteriores indicaron que el consumo de sacarina en cada uno de los últimos tres ensayos fármaco difirió significativamente con el consumo de sacarina de cada uno de los últimos tres ensayos salina.

La porción inferior de la figura 1 muestra los resultados del grupo II y, como se puede notar, el consumo de sacarina durante la línea base y el primer ensayo fármaco y el primer ensayo salina fue muy similar ($F[2,18] = 2.265, p > 0.05$). Durante los últimos tres ensayos con INDO el grupo consumió significativamente más sacarina que durante los últimos tres ensayos con salina ($F[5,54] = 61.203, p < 0.05$). En este grupo la diferencia de consumo de sacarina también se debió al efecto de la condición (ensayo fármaco contra ensayo salina: $F[1,18] = 131.538, p < 0.05$) ya que el número de ensayo no influyó en el consumo de sacarina ($F[2,36] = 0.220, p > 0.05$) y no hubo interacción entre los factores número de ensayo y condición ($F[2,36] = 2.106, p > 0.05$). Las comparaciones posteriores revelaron que el consumo de sacarina en cada uno de los tres últimos ensayos fármaco difirió significativamente del consumo de la misma solución de cada uno de los últimos tres ensayos salina.

Discusión

Los resultados anteriores mostraron que todos los animales aprendieron la discriminación INDO-salina. Aquellos animales que se les administró el INDO antes de los apareamientos sacarina-LiCl redujeron el consumo de la solución de sacarina, y aquellos animales que se les administró el INDO antes de los apareamientos sacarina-salina, no redujeron el consumo de la misma solución.

Algunas conclusiones importantes se pueden extraer de los datos presentados en la figura 1. Primero, todos los animales aprendieron la discriminación INDO-salina, independientemente si el INDO se correlacionó con la presencia o ausencia de toxicosis.

Segundo, los animales aprendieron la discriminación INDO-salina en pocos ensayos; el grupo I requirió de 2 a 3 ensayos mientras que el grupo II requirió de 4 a 5 ensayos.

Tercero, los animales que se sometieron a la correlación INDO-sacarina-LiCl aprendieron más rápidamente la discriminación (2-3 ensayos) que los animales que se sometieron a la correlación INDO-sacarina-salina (4-5 ensayos).

Cuarto, los resultados del experimento I son consistentes con los que se han obtenido cuando el INDO se utiliza como fármaco de entrenamiento en experimentos de discriminación de drogas con dos palancas (Velázquez-Martínez et al., 1999).

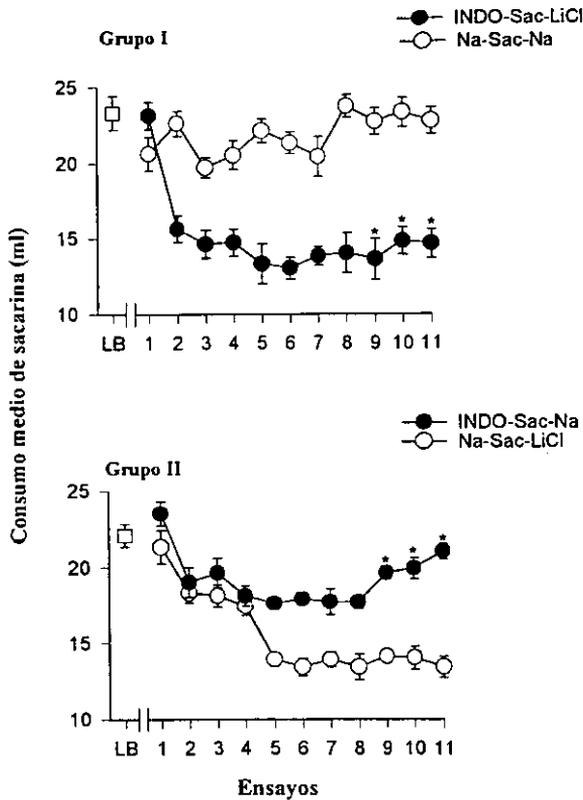


Figura 5. Se muestra el resultado del aprendizaje de la discriminación INDO-salina con el condicionamiento aversivo a los sabores. Los grupos se sometieron a 11 ensayos fármaco y 11 ensayos salina en un orden aleatorio. En el grupo I, durante los ensayos fármaco, el INDO precedió los apareamientos de sacarina-LiCl, mientras que en los ensayos salina, la administración de salina precedió los apareamientos de sacarina-salina. En el grupo II, las contingencias se invirtieron; durante los ensayos fármaco, el INDO precedió los apareamientos de sacarina-salina, mientras que en los ensayos salina, la administración de salina precedió los apareamientos de sacarina-LiCl. Los resultados de este entrenamiento muestran que ambos grupos aprendieron la discriminación INDO-salina en pocos ensayos. Los círculos representan el consumo medio de sacarina (\pm error estándar de la media). LB= línea base. * diferencias significativas con los ensayos salina ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 2

Pruebas de generalización con INDO

Con el objeto de determinar si el control discriminativo del INDO esta en función de la dosis de entrenamiento, este experimento evaluó el control discriminativo de diferentes dosis de INDO en pruebas de generalización.

Método

Sujetos, aparatos y materiales.

Los señalados en el método general.

Fármacos

Se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México) el cual fue disuelto en solución salina. Además, se utilizó sacarina (Eli-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

Después del entrenamiento discriminativo se llevaron a cabo las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró el INDO. El ciclo se repitió hasta terminar cuatro dosis de INDO (1.8, 3.0, 5.6 y 10.0 mg/kg).

Resultados

Los resultados de este experimento se muestran en la figura 2. En la porción superior se muestran los datos de las pruebas de generalización con INDO. Como puede notarse, las dosis mayores de INDO produjeron una señal discriminativa similar a la producida durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO. El ANOVA factorial reveló una interacción significativa dosis-grupo ($F[4,72] = 32.644, p < 0.05$) mientras los efectos principales de grupo ($F[1, 18] = 3.449, p > 0.05$) y de dosis ($F[4, 72] = 0.458, p > 0.05$) no fueron significativos. Las comparaciones posteriores revelaron que la preferencia por la sacarina en grupo I durante la dosis de 10 mg/kg de INDO no difirió de la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento, mostrando similitud entre estas dos condiciones. Resultados similares se obtuvieron con el grupo II.

En la porción inferior de la figura 2 se muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización y como puede notarse el consumo total no fue diferente en los grupos I y II ($F[9,90] = 0.082, p < 0.05$). Fue claro que la administración de las diferentes dosis de INDO no alteró el consumo total de líquidos.

Discusión

Los animales que durante el entrenamiento discriminativo aprendieron la secuencia INDO-sacarina-LiCl, mostraron durante las pruebas de generalización con INDO una disminución en la preferencia por la sacarina en función de la dosis de INDO; a mayor dosis, menor la preferencia por la sacarina. Los animales que aprendieron la secuencia INDO-sacarina-NaCl, mostraron un aumento en la preferencia por la sacarina, también en función de la dosis de INDO. Esto sugiere que el control discriminativo del INDO en ambos grupos fue dependiente de la dosis de INDO.

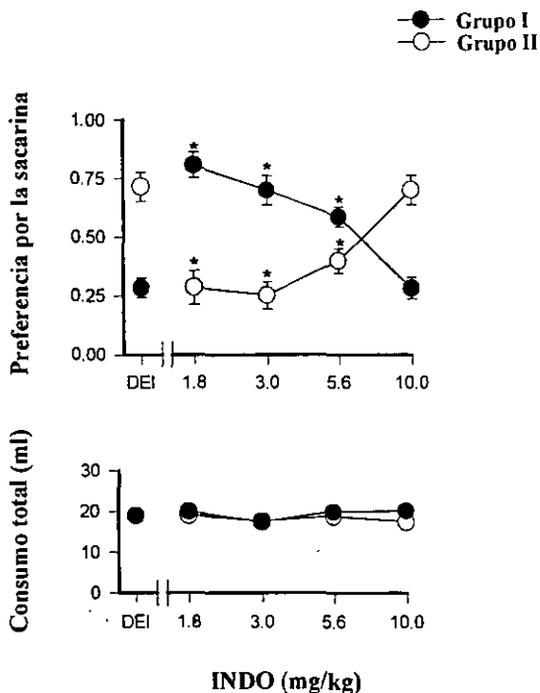


Figura 6. Resultados de las pruebas de generalización con INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 3

Gradiente de generalización temporal del INDO

En los experimentos 1 y 2 se demostró que el INDO puede ejercer un control discriminativo sobre el consumo de sacarina utilizando un procedimiento de discriminación de drogas con el CAS. Benitez-King et al. (1991) reportaron que el INDO alcanza su máximo efecto sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA 90 minutos después de administrarse, por lo cual el presente experimento fue diseñado para obtener un gradiente de generalización temporal con INDO para determinar si el curso temporal de las propiedades discriminativas del INDO es similar al curso temporal del efecto del INDO sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México) el cual fue disuelto en solución salina. Además, se utilizó sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día se administró el INDO 0, 30, 60 y 90 minutos antes de las pruebas de dos botellas. Cada uno de los tiempos representa un punto en el gradiente de generalización temporal.

Resultados

La figura 3 muestra los resultados de este experimento. Como puede notarse en la porción superior de la figura, la administración de INDO 90 minutos antes del acceso a la sacarina y el agua produjo que los animales de ambos grupos consumieran sacarina de una manera similar a la prueba con la dosis y tiempo de entrenamiento con INDO. El ANOVA factorial reveló que los efectos principales de grupo ($F[1, 18] = 18.281, p < 0.05$), tiempo de administración del INDO ($F[4, 72] = 5.006, p < 0.05$) y la interacción grupo-tiempo de administración ($F[4, 72] = 5.078, p < 0.05$) fueron significativos. Las comparaciones posteriores no revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró el INDO bajo los parámetros temporales del entrenamiento y la preferencia por la misma solución cuando se administró el INDO 60 y 90 minutos antes de la prueba de dos botellas. Resultados similares se obtuvieron con el grupo II.

En la porción inferior de la figura 3 se muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización. El ANOVA factorial reveló que los efectos principales del factor tiempo

de administración ($F[4, 72] = 2.422, p > 0.05$) del factor grupo ($F[1, 18] = 0.635, p > 0.05$) y de la interacción grupo-tiempo de administración ($F[4, 72] = 0.606, p > 0.05$) no fueron significativos. Lo anterior indica que la administración de INDO no alteró el consumo total de líquidos en ninguno de los dos grupos.

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la dosis de 10.0 mg/kg de INDO administrada 90 minutos antes de la prueba de dos botellas produce una señal discriminativa similar a la producida en la prueba de control con INDO. Cuando el INDO se administró 60 minutos antes de la prueba de dos botellas produjo una señal discriminativa menor. Este patrón temporal del control discriminativo del INDO sobre el consumo de sacarina es muy similar al curso temporal del efecto INDO sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA (Benitez-King et al., 1991). Los resultados del presente experimento son consistentes con los obtenidos con INDO en un procedimiento de discriminación de drogas con técnicas operantes (Velázquez-Martínez et al., 1999).

A pesar de que el curso temporal del efecto del INDO sobre la concentración de 5-HT y de 5-HIAA coincide con el gradiente temporal del control discriminativo del INDO, se puede sugerir una explicación alternativa en relación a este gradiente. Durante el entrenamiento, la administración del INDO 90 minutos antes del acceso a la sacarina, produjo señales o estímulos que se correlacionaron con las consecuencias del consumo de la sacarina. De esta manera, los animales aprendieron a discriminar este conjunto de señales respecto a su ausencia.

De lo anterior se deduce que los efectos de la administración de INDO a un tiempo mayor o menor que el de 90 minutos, también pueden constituirse en señales que pueden diferenciarse de la condición de no fármaco. Así, los efectos de esta nueva condición de entrenamiento podrían constituirse en un estímulo discriminativo que controlaría el consumo de sacarina, y sobre la base de esta discriminación, también se podría obtener un nuevo gradiente temporal del control discriminativo del INDO. Aunque esta explicación alternativa no fue evaluada en la presente investigación, Velázquez-Martínez et al. (1999) observaron que cuando el INDO se administra 30 minutos antes del entrenamiento discriminativo, el INDO produce una señal tan débil que no adquiere funciones discriminativas.

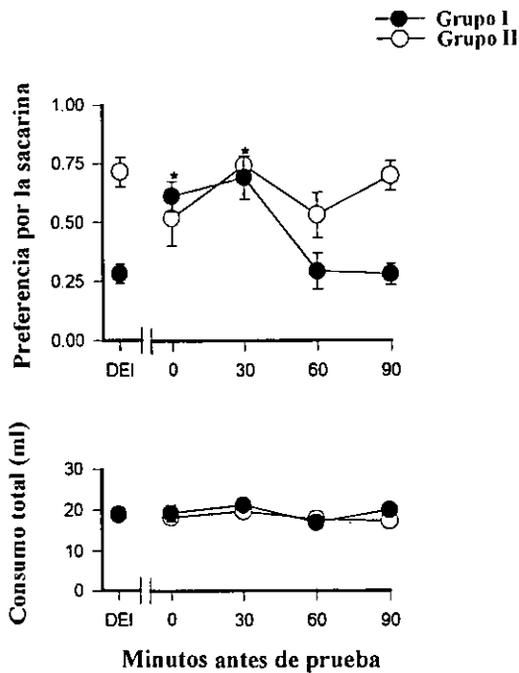


Figura 7. Resultados de las pruebas de generalización temporal con INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg; -90 minutos) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls)

PRUEBAS DE GENERALIZACIÓN CON COMPUESTOS QUE TIENEN AFINIDAD POR LOS RECEPTORES 5-HT_{1A}

EXPERIMENTO 4

Efectos de la substitución de INDO por 8-OH-DPAT

En los experimentos 1, 2 y 3 se demostró que el INDO puede adquirir un control discriminativo sobre el consumo de sacarina en un procedimiento de discriminación de drogas con CAS. En los siguientes experimentos se utilizó una estrategia para averiguar cual subtipo de receptor 5-HT esta involucrado en las propiedades discriminativas del INDO. En esta, se utilizaron agonistas 5-HT para determinar si substituyen al INDO en las pruebas de generalización. Así, si se conoce que un agonista tiene afinidad por un subtipo de receptor 5-HT, este agonista mimetizará el control discriminativo del INDO si el INDO se une al mismo tipo de receptor que el agonista de prueba. Por lo tanto, el objetivo de este experimento fue evaluar los efectos de la substitución de INDO por 8-OH-DPAT para obtener información sobre cual o cuales subtipos de receptores 5-HT están involucrados en las propiedades discriminativas del INDO. El 8-OH-DPAT es un agonista con alta afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1A} y con poca afinidad por los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT₂ (Middlemiss y Fozard, 1983).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Se utilizó bromhidrato de 8-OH-DPAT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis 8-OH-DPAT 20 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar cuatro dosis de 8-OH-DPAT (0.01, 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg).

Resultados

Los resultados de las pruebas de substitución con el 8-OH-DPAT se muestran en la figura 4. La porción superior muestra los índices de preferencia por la sacarina obtenidos durante las pruebas de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO y de substitución con las diferentes dosis

del 8-OH-DPAT. Como puede notarse, la administración del 8-OH-DPAT redujo la preferencia por la sacarina en el grupo I y aumentó la preferencia por la sacarina en el grupo II. El ANOVA factorial reveló una interacción significativa dosis-grupo ($F[4, 72] = 14.864, p < 0.05$); sin embargo, ni el factor grupo ($F[1, 18] = 1.494, p > 0.05$) ni el factor dosis ($F[4, 72] = 0.389, p > 0.05$) influyeron sobre la preferencia por la sacarina. Las comparaciones posteriores revelaron que la preferencia por la sacarina en el grupo I durante las dosis de 0.1 y 0.3 no difirió de la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO, indicando con esto que las dosis mayores de 8-OH-DPAT produjeron generalización, aunque no igualan totalmente la condición de entrenamiento con INDO. Resultados similares se obtuvieron con el grupo II.

La porción inferior de la figura 4 muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de sustitución. Como puede notarse el 8-OH-DPAT no modificó el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[9, 90] = 1.335, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que el 8-OH-DPAT produjo una generalización parcial cuando substituyó al INDO. Esto es, las dosis más altas de 8-OH-DPAT no substituyeron totalmente al INDO. El hecho de que los animales de ambos grupos no identificaran las dosis más altas de 8-OH-DPAT ni como INDO ni como salina puede interpretarse como generalización parcial. De acuerdo a diversos investigadores (Glennon, 1986; Schreiber et al., 1995), cuando un fármaco de prueba produce el 80% o más de respuestas correctas, se dice que este fármaco substituye totalmente al fármaco de entrenamiento. Si el fármaco de prueba produce menos del 80% pero igual o más del 40%, se dice que hay una substitución parcial. Finalmente, si el fármaco de prueba produce menos del 40% de respuestas correctas, se dice que no hay substitución. De acuerdo a estos criterios y a los porcentajes de generalización que produjo el 8-OH-DPAT (ver tabla 6), las dosis más altas de este compuesto solo substituyeron parcialmente la señal del INDO.

Debido a que en la generalización parcial los animales emiten respuestas a las dos alternativas que se les presentan durante las pruebas de generalización, esto podría reflejar no solamente una generalización parcial, sino también que las respuestas a ambas alternativas se deben a que el compuesto de prueba produce alteraciones en el comportamiento. Esta posibilidad puede descartarse, al menos en el presente experimento, ya que el consumo total de líquidos no se alteró durante la administración de las diferentes dosis de 8-OH-DPAT. Lo anterior sugiere que aunque los receptores 5-HT_{1A} participan en las propiedades discriminativas del INDO, estas propiedades deben de tener algún componente que difiere de las propiedades de estímulo del 8-OH-DPAT ya que se ha demostrado que ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DPAT de salina, generalizan cuando el 8-OH-DPAT se substituye por buspirona e ipsapirona, agonistas 5-HT_{1A}, pero no generalizan cuando el 8-OH-DPAT se substituye por TFMPP, MK 212 y RU 24969, agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A/2C} (Glennon, 1986; Schreiber et al., 1995; Tricklebank et al., 1987).

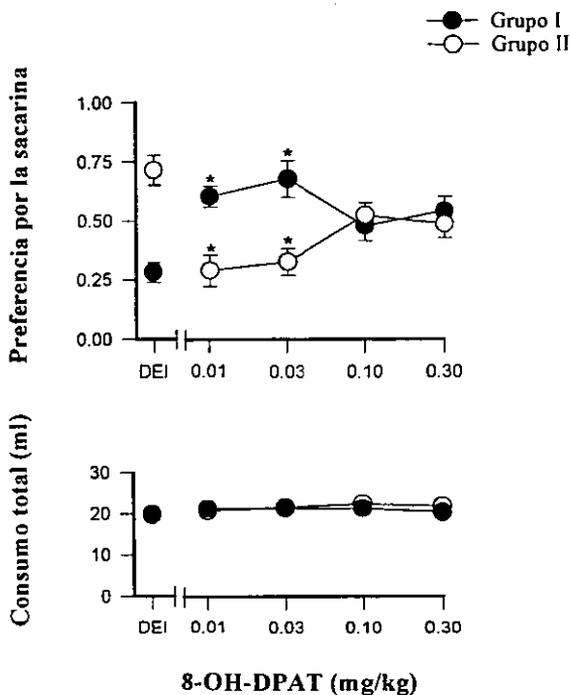


Figura 8. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

Tabla 7
Porcentaje de generalización que produjo el 8-OH-DPAT

Grupos	Dosis			
	0.01	0.03	0.1	0.3
I	55.0	47.7	72.5	63.9
II	47.0	45.7	73.5	67.9

EXPERIMENTO 5

Efectos de la substitución de INDO por bupirona

El 8-OH-DPAT es un agonista con afinidad alta por los receptores 5-HT_{1A} y se usa ampliamente en estudios de discriminación de drogas. Sin embargo, hay otros compuestos que también muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1A}. Por ejemplo, la bupirona se comporta como agonista total en los autoreceptores somatodendríticos en el rafe dorsal y como agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en el hipocampo (Traber y Glaser, 1987). En este experimento se evaluaron los efectos de la substitución de INDO por la bupirona. Si las propiedades discriminativas del INDO son mediadas por los receptores 5-HT_{1A}, entonces la bupirona debería de producir un gradiente de generalización similar al obtenido con INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Clorhidrato de bupirona (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Mites, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de bupirona 30 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar cuatro dosis de bupirona (0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

En la figura 5 se muestran los resultados de las pruebas de substitución con bupirona. En la porción superior se muestran los índices de preferencia por la sacarina durante la administración de diferentes dosis de bupirona. Como puede observarse, la administración de bupirona no produjo cambios en la preferencia por la sacarina en el grupo I. Sin embargo, en el grupo II se produjo un pequeño incremento en la preferencia por la sacarina, sin que este efecto iguale al que se produjo durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO del grupo II. Un ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupo ($F[1,18] = 24.244, p < 0.05$), así como a la interacción dosis-grupo ($F[4,72] = 16.885, p < 0.05$) fueron significativos, mientras que el efecto principal de dosis ($F[4, 72] = 0.603, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las diferentes dosis de bupirona en el grupo I. Resultados similares se encontraron en el grupo II.

La porción inferior de la figura 5 muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de sustitución y como puede notarse las diferentes dosis de buspirona no modificaron el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[9,90] = 0.980, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la buspirona no substituyó al INDO en las pruebas de generalización. Debido a que la buspirona tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Richarson y Hoyer, 1990) y que este compuesto no substituyó al INDO, se podría sugerir que las propiedades discriminativas del INDO, no son moduladas por los receptores 5-HT_{1A}. Sin embargo, en el experimento 4 de la presente investigación se observó que el 8-OH-DPAT, agonista con alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, produjo una generalización parcial cuando substituyó al INDO.

Los resultados de los experimentos 4 y 5 son consistentes con algunos estudios conductuales que han reportado que la buspirona y el 8-OH-DPAT producen diferentes efectos en las pruebas conductuales. Por ejemplo, Sanger (1992) reportó que la buspirona y no el 8-OH-DPAT aumentaron las respuestas operantes en un procedimiento de castigo con ratas. Resultados similares se reportaron con 8-OH-DPAT y buspirona en un experimento de supresión condicionada (Carli y Samanin, 1988). Estos efectos diferenciales de la buspirona y el 8-OH-DPAT pueden ser debido a que ambos compuestos tienen diferentes actividades intrínsecas sobre los receptores 5-HT_{1A}. Mientras que la buspirona tiene acciones agonistas totales y parciales en los receptores 5-HT_{1A} pre y postsinápticos, respectivamente, el 8-OH-DPAT es un agonista total en ambos sitios (Hoyer y Boddeke, 1993). Sin embargo, cabe aclarar que en algunos estudios se ha reportado que ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DPAT de salina generalizan cuando a los animales se les administra la buspirona (Kleven y Koek, 1998; Tricklebank et al., 1987)

Considerando lo anterior y los resultados de los experimentos 4 y 5, se puede sugerir que los receptores 5-HT_{1A} participan de manera limitada en las propiedades discriminativas del INDO.

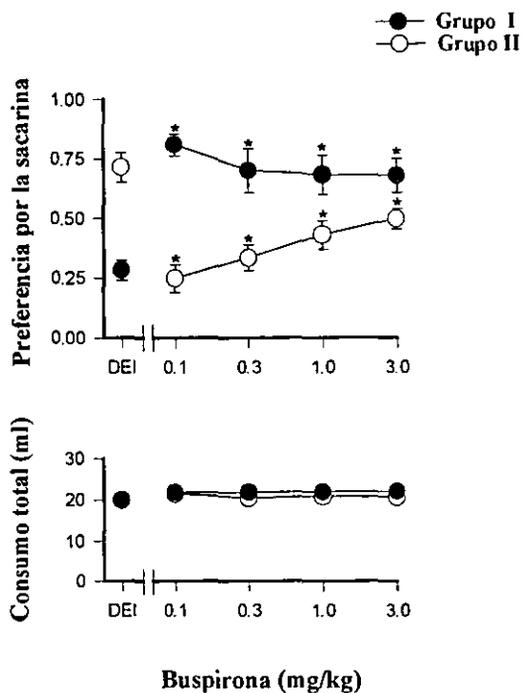


Figura 9. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{1A} buspirona en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 6

Efectos del antagonista NAN-190 sobre la discriminación de INDO

Una estrategia complementaria a la que se mencionó en la introducción del experimento 4 es utilizar antagonistas 5-HT para averiguar cual subtipo de receptor 5-HT esta involucrado en las propiedades discriminativas del INDO. En esta estrategia, si se conoce que un antagonista particular tiene afinidad por un subtipo de receptor 5-HT, entonces, este antagonista bloqueará el control discriminativo del INDO, si el INDO se une al mismo subtipo de receptor que el antagonista. Una predicción derivada de la estrategia anterior para el grupo I es que a mayor bloqueo del control discriminativo del INDO, mayor preferencia por la sacarina. En el caso del grupo II, a mayor bloqueo del control discriminativo del INDO, menor preferencia por la sacarina. En los siguientes experimentos se utilizaron las dos estrategias para averiguar cual subtipo de receptor 5-HT esta involucrado en las propiedades discriminativas del INDO. En el presente experimento se utilizó el antagonista NAN-190 con el objeto de determinar si este es capaz de antagonizar las propiedades discriminativas del INDO. Para ello, los animales fueron pretratados con NAN-190 antes de la administración de INDO. El NAN-190 tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Glennon, Naiman, Pierson, Titeler, Lyon y Weisberg, 1988).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general

Fármacos

Bromhidrato de NAN-190 (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en 20% de propilenglicol y 80% de solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con NAN-190 e INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de NAN-190 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de NAN-190.

Resultados

En la figura 6 se muestran los resultados de las pruebas de generalización con NAN-190 e INDO. En la porción superior de la figura se observa la preferencia por la sacarina en los grupos I y

II con las diferentes dosis de NAN-190. Como puede notarse, la administración de NAN-190 previa a la administración de INDO produjo un aumento en la preferencia por la sacarina en el grupo I y un pequeño decremento en el grupo II. El ANOVA factorial reveló que efecto principal de grupo ($F[1, 18] = 64.891, p < 0.05$) y la interacción grupo-dosis ($F[3, 54] = 5.912, p < 0.05$) fueron significativos. El efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.256, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias únicamente entre la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de 3.0 mg/kg de NAN-190 del grupo I. En el caso del grupo II, no se observaron diferencias entre preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las tres dosis de NAN-190.

En la porción inferior de la figura 6 se muestran los resultados sobre el consumo total de líquidos. El ANOVA factorial no reveló diferencias de consumo ($F[7,72] = 1.155, p > 0.05$).

Discusión

El propósito del presente experimento fue determinar si la administración del NAN-190, antagonista 5-HT_{1A}, podría bloquear la señal producida por la administración del INDO. Los resultados mostraron que, aunque el NAN-190 bloqueó la señal discriminativa del INDO en el grupo I, en el grupo II no produjo los mismos efectos. Si se observa con detenimiento la gráfica 6, se puede notar, en el caso del grupo I, que la dosis de 3.0 mg/kg de NAN-190 no produjo los mismos efectos que las dosis más bajas de INDO durante las pruebas de sustitución con diferentes dosis de INDO (ver gráfica 2). Durante la administración de estas dosis, los animales se comportaron como si se les hubiera administrado salina. Así, se esperaría que la dosis más alta de NAN-190 bloqueara la señal del INDO y los animales se comportaran como si se les hubiera administrado salina. Sin embargo, los resultados mostraron que el efecto del NAN-190 no fue tan pronunciado.

Cabe aclarar que se ha reportado que en ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DPAT de salina en un procedimiento de dos palancas, el NAN-190 produjo una disminución dependiente de la dosis en las respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT (Kleven y Koek, 1998), por lo que se descarta la posibilidad de que el NAN-190 no tenga la capacidad de bloquear compuestos 5-HT_{1A}.

En suma, los resultados mostraron que el NAN-190 no pudo bloquear totalmente la señal discriminativa del INDO, lo que sugiere una participación limitada de los receptores 5-HT_{1A} en las propiedades discriminativas del INDO. Estos resultados son consistentes con los resultados del experimento 4 donde se observó que la 8-OH-DPAT, un agonista 5-HT_{1A}, produjo una generalización parcial cuando substituyó al INDO.

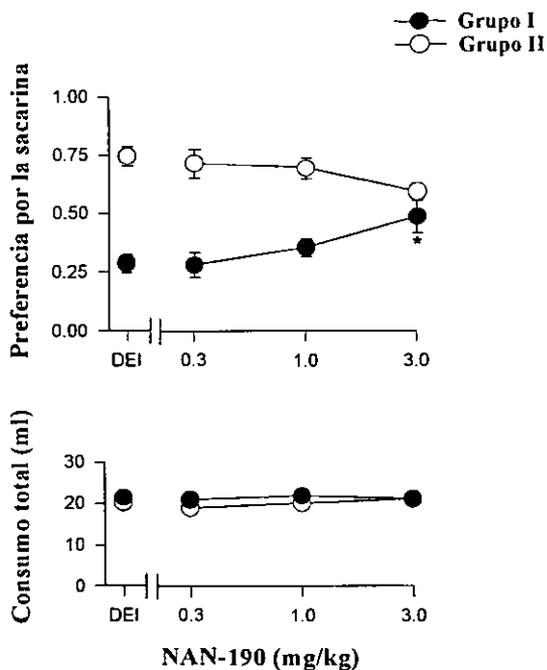


Figura 10. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{1A} NAN 190 + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

PRUEBAS DE GENERALIZACIÓN CON COMPUESTOS QUE TIENEN AFINIDAD POR LOS RECEPTORES 5-HT_{1B/2C}

EXPERIMENTO 7

Efectos de la sustitución de INDO por TFMPP

En estudios con radioligandos se demostró que el INDO tiene una afinidad mayor por los receptores 5-HT_{1A} y una afinidad menor por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} (Hoyer, Engel y Kalkman, 1985). En los experimentos anteriores se demostró que los receptores 5-HT_{1A} juegan un papel limitado en las propiedades discriminativas del INDO, por lo que es conveniente examinar la participación de los receptores 5-HT_{1B/2C} en el control discriminativo del INDO. Por lo tanto, en este experimento se evaluó la sustitución del INDO por el TFMPP en pruebas de generalización, ya que el TFMPP tiene afinidad tanto por el receptor 5-HT_{1B} como por el receptor 5-HT_{2C} (Schoeffter y Hoyer, 1989).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Se utilizó el clorhidrato de TFMPP (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con TFMPP en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de TFMPP 30 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar cuatro dosis de TFMPP (0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

La figura 7 muestra los resultados de las pruebas de sustitución con TFMPP. La porción superior muestra los índices de preferencia por la sacarina de los grupos I y II. Como puede notarse, las dosis mayores de TFMPP produjeron una señal discriminativa similar a la generada en la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO, tanto en el grupo I como en el grupo II. El ANOVA factorial reveló una interacción significativa entre los factores dosis-grupo ($F[4, 72] = 32.858, p < 0.05$), ni el efecto principal de grupo ($F[1, 18] = 0.880, p > 0.05$) ni el de dosis ($F[4, 72] = 0.313, p > 0.05$) influyeron sobre la preferencia por la sacarina. Las comparaciones posteriores

revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg de TFMPP en el grupo I. No se observaron diferencias en la preferencia por la sacarina cuando se administraron las dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg de TFMPP y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO, lo que confirma que el TFMPP mimetizó completamente la dosis de entrenamiento del INDO. Resultados similares se obtuvieron en el grupo II.

La porción inferior de la figura 7 muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de sustitución y como puede notarse las diferentes dosis de TFMPP no modificaron el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[9, 90] = 0.802, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que el TFMPP substituyó completamente y de forma dependiente de la dosis al INDO. Aunque el TFMPP tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, se enlaza preferencialmente a los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer, 1988). Sin embargo, algunos investigadores han reportado que las propiedades discriminativas del TFMPP son moduladas tanto por los receptores 5-HT_{1B} como por los receptores 5-HT_{2C} (Hernon, Pierson y Glennon, 1992).

El hecho de que los animales de este experimento que habían sido entrenados a discriminar INDO de salina hayan generalizado cuando el TFMPP substituyó al INDO, sugiere que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{1B} y/o los receptores 5-HT_{2C}.

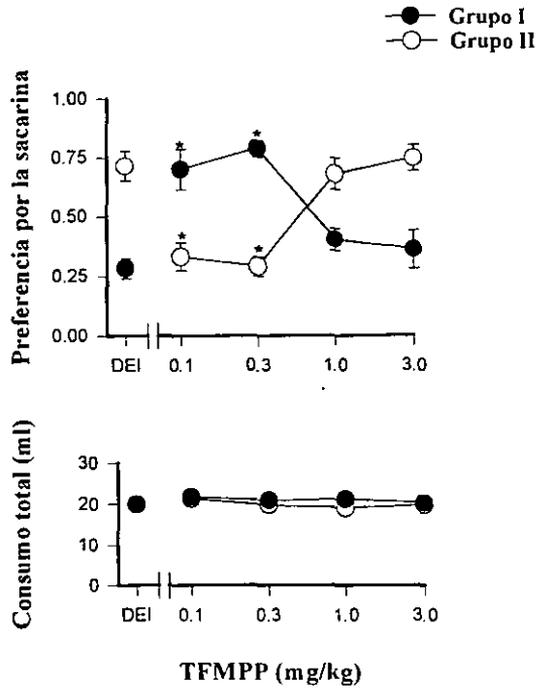


Figura 11. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{1B/2C} TFMPPP en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 8

Efectos de la sustitución de INDO por RU 24969

Los datos del experimento anterior permitieron sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{1B} y/o los receptores 5-HT_{2C}. Un compuesto que tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{1A} como por los receptores 5-HT_{1B} pero no por los receptores 5-HT_{2C} es el RU 24969 (Doods et al., 1985). La utilización de este compuesto puede proporcionar información adicional sobre la participación de los receptores 5-HT_{1B} en las propiedades discriminativas del INDO ya que el RU 24969 exhibe baja afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Doods et al., 1985). Además, se ha reportado que el RU 24969 no sustituye al 8-OH-DPAT en ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DAPT de salina (Tricklebank et al., 1987). Por lo tanto, el objetivo del presente experimento fue evaluar los efectos de la sustitución de INDO por RU 24969 en las pruebas de generalización.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

RU 24969 (Tocris Cookson Inc., USA: 0.1, 0.3, y 1.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de RU 24969 30 minutos antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de RU 24969 (0.1, 0.3, y 1.0 mg/kg).

Resultados

Los resultados de las pruebas de sustitución de INDO por RU 24969 durante las pruebas de generalización se muestran en la figura 8. Como puede observarse, las dosis mayores de RU 24969 produjeron una señal discriminativa similar a la generada en la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO, tanto en el grupo I como en el grupo II. El ANOVA factorial reveló una interacción significativa dosis-grupos ($F[3, 30] = 10.355, p < 0.05$) ya que ni el efecto principal de grupo ($F[1, 10] = 1.776, p > 0.05$) ni el de dosis ($F[3, 30] = 0.068, p > 0.05$) influyeron en la preferencia por la sacarina. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia

por la misma solución cuando se administró la dosis de 0.1 mg/kg de RU 24969, tanto en el grupo I como en el grupo II. No se observaron diferencias significativas por la preferencia por la sacarina durante las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg de RU 24969 y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO, lo que indica que el RU 24969 mimetizó completamente la dosis de entrenamiento del INDO.

En la porción inferior de la figura 8 se muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con RU 24969, y como puede observarse, las diferentes dosis de RU 24969 no modificaron el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[7, 40] = 0.441, p > 0.05$).

Discusión

En este experimento se evaluaron los efectos de la sustitución de INDO por RU 24969 en ratas entrenadas a discriminar INDO de salina. Los resultados mostraron que el RU 24969 produjo una generalización total dependiente de la dosis, lo cual indica que las propiedades discriminativas del INDO son mediadas por los receptores 5-HT_{1B}. Esta sugerencia es apoyada por estudios en los cuales se reportó que el RU 24969 es un agonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B} (Doods et al., 1985) y que ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DPAT de salina no generalizaron cuando el RU 24969 substituyó al 8-OH-DPAT (Tricklebank et al., 1987).

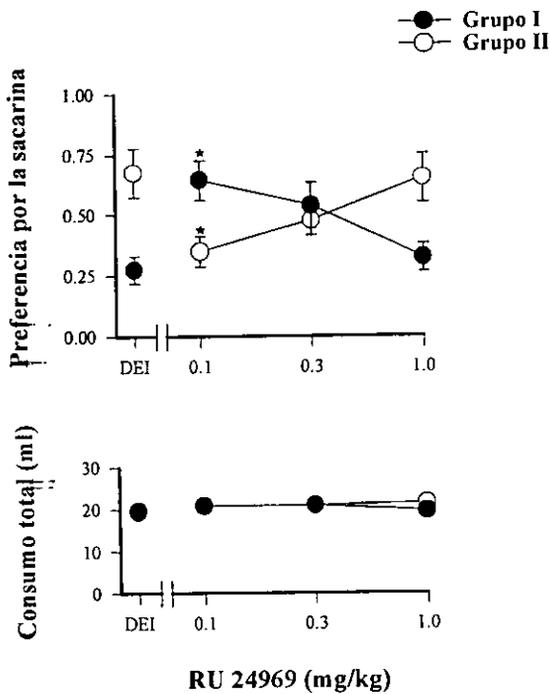


Figura 12. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{1A/1B} RU 24969 en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 9

Efectos de la sustitución de INDO por α -Me-5-HT

En el experimento 7 se mostró que el TFMPP substituyó al INDO en pruebas de generalización. El TFMPP es un agonista que tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{1B} como por los receptores 5-HT_{2C}, aunque la selectividad del TFMPP por el receptor 5-HT_{2C} es limitada (Shoeffter y Hoyer, 1989). En el experimento 8 también se mostró que el RU 24969 substituyó totalmente al INDO en las pruebas de generalización. El RU 24969 es un agonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B} (Doods et al., 1985). Tomados juntos estos resultados se puede sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C}, aunque la participación de los receptores 5-HT_{2C} en estas propiedades deben evaluarse con compuestos que muestren una afinidad mayor por los receptores 5-HT_{2C}. Por los tanto, en el presente experimento se evaluó la sustitución del INDO por la α -Me-5-HT en pruebas de generalización, ya que la α -Me-5-HT es un agonista con alta afinidad por los receptores 5-HT_{2C}.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Maleato de α -M-5-HT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Eli-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con α -M-5-HT en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de α -M-5-HT 15 minutos antes de la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de α -M-5-HT (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

La figura 9 muestra los resultados de las pruebas de sustitución con la α -Me-5-HT. La porción superior muestra los índices de preferencia por la sacarina de los grupos I y II. Como puede notarse, las dosis mayores de la α -Me-5-HT produjeron una señal discriminativa similar a la generada en la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO, tanto en el grupo I como en el grupo II. El ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupo ($F[1,18] = 5.068$, $p < 0.05$) y la interacción dosis-grupo ($F[3,54] = 20.724$, $p < 0.05$) fueron significativos. El efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.655$, $p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores

indicaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg de α -Me-5-HT en el grupo I. No se observaron diferencias entre preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de 3.0 mg/kg de α -Me-5-HT. Resultados similares se observaron en el grupo II con excepción de que no hubo diferencias entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de 1.0 mg/kg de α -Me-5-HT y la preferencia por la misma solución durante la administración de la dosis de entrenamiento de INDO.

La porción inferior de la figura 9 muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de sustitución y como puede notarse las diferentes dosis de α -Me-5-HT no modificaron el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[7,72] = 0.401, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que el agonista α -Me-5-HT substituyó al INDO en pruebas de generalización. Además, ninguna de las dosis de α -Me-5-HT produjo alteraciones en el consumo total de líquidos. La α -Me-5-HT tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{2A} como por los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer et al., 1989), y como el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, se puede sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas también por los receptores 5-HT_{2C}.

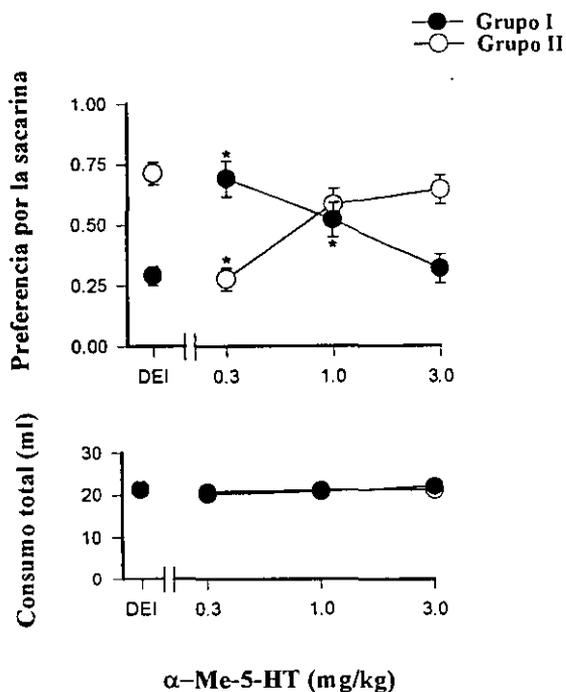


Figura 13. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{2A/2C} α -Me-5-HT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 10

Efectos de la sustitución de INDO por MK 212

La falta de un agonista verdaderamente selectivo por los receptores 5-HT_{2C} limita la estrategia para averiguar el papel de los receptores 5-HT en las propiedades discriminativas del INDO. Sin embargo, la utilización de algunos compuestos puede superar esta limitación. Por ejemplo, en el experimento anterior los resultados mostraron que la α -Me-5-HT substituyó totalmente al INDO. La α -Me-5-HT tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{2A} como por los receptores 5-HT_{2C}. Un compuesto que también tiene afinidad por los mismos receptores es el MK 212. Sin embargo, el MK 212 tiene mayor selectividad por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{2A} (Hoyer, 1988). Por lo tanto, en este experimento se evaluaron los efectos de la sustitución del INDO por el MK 212 para obtener información adicional sobre el papel de los receptores 5-HT_{2C} en las propiedades discriminativas del INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

MK 212 (Tocris Cookson Inc., USA: 0.1, 0.3, y 1.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con MK 212 en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de MK 212 30 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de MK 212 (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg).

Resultados

Los resultados de las pruebas de sustitución MK 212 se muestran en la figura 10. La porción superior muestra los índices de preferencia por la sacarina obtenidos durante las pruebas de sustitución con las diferentes dosis de MK 212 y la dosis de entrenamiento del INDO. Como puede notarse, la administración de MK 212 redujo la preferencia por la sacarina en el grupo I y la aumentó en el grupo II. El ANOVA factorial reveló un efecto significativo de grupo ($F[1, 10] = 6.888, p < 0.02$) y una interacción significativa dosis-grupo ($F[3, 30] = 7.063, p < 0.001$); el efecto principal de dosis ($F[3, 30] = 0.500, p > 0.05$) no influyó sobre la preferencia por la sacarina. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas únicamente entre preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma

solución cuando se administró la dosis de 0.1 mg/kg de MK 212 tanto en el grupo I como en el grupo II.

La porción inferior de la figura 10 muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de sustitución y como puede notarse el MK 212 no modificó el consumo total de líquidos en los dos grupos ($F[7, 40] = 0.943, p > 0.05$).

Discusión

En el presente experimento se evaluó la capacidad del MK 212 para substituir al INDO en pruebas de generalización. Los resultados mostraron (ver figura 10) que el MK 212 produjo una generalización total dependiente de la dosis cuando substituyó al INDO. Debido a que el MK 212 exhibe afinidad mayor por los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer, 1988) y que se ha reportado que las propiedades discriminativas del MK 212 son moduladas por los receptores 5-HT_{2C} (Cunningham, Callahan y Appel (1986), se puede sugerir la participación de los receptores 5-HT_{2C} en las propiedades discriminativas del INDO

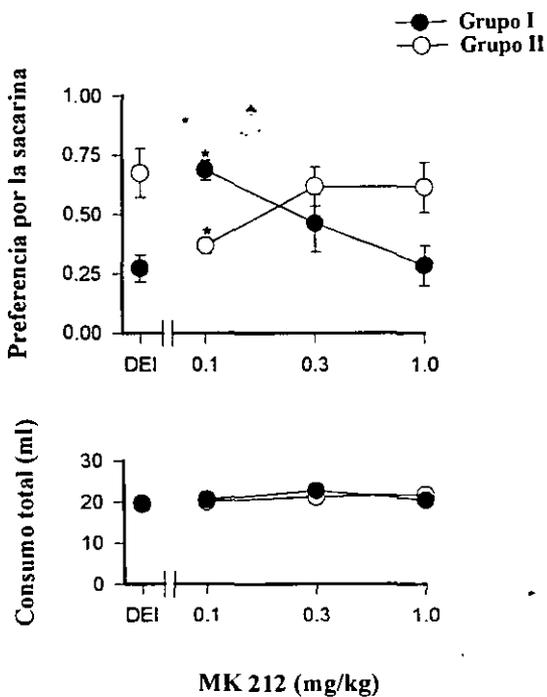


Figura 14. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT_{2C} MK 212 en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 11

Efectos del antagonista metiotepina sobre la discriminación de INDO

En los experimentos anteriores se utilizó la estrategia de sustituir al INDO por agonistas 5-HT para examinar el papel de los receptores 5-HT_{1B/2C} en las propiedades discriminativas del INDO. Una estrategia complementaria a la anterior es el pretratamiento con antagonistas 5-HT antes de la administración del INDO en las pruebas de generalización. La metiotepina es un antagonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C} (Hoyer et al., 1985) y su utilización puede proporcionar información adicional sobre el papel de los receptores 5-HT_{1B/2C} en las propiedades discriminativas del INDO. Por lo tanto, en el presente experimento se evaluó el pretratamiento con metiotepina sobre el control discriminativo del INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Mesilato de metiotepina (Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con la metiotepina y el INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de metiotepina 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de metiotepina (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

En la figura 11 se muestran los resultados de las pruebas de generalización con metiotepina previo a la administración de INDO. Del lado superior de la figura se observan los datos de la preferencia por la sacarina. Como puede notarse, la administración de metiotepina antes de la administración de INDO produjo cambios en la preferencia por la sacarina en los grupos I y II. El ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupo ($F[1, 18] = 61.566, p < 0.05$) y la interacción dosis-grupo ($F[3,54] = 15.241, p < 0.05$) fueron significativos; el efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.118, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de 3.0

mg/kg de metiotepina en los dos grupos.

Del lado inferior de la figura 11 se muestran los datos sobre el consumo total de líquidos en las pruebas de generalización con metiotepina antes del INDO. El ANOVA factorial no reveló diferencias de consumo ($F[7, 72] = 1.343, p > 0.05$).

Discusión

Este estudio demostró que la dosis más alta de metiotepina pudo bloquear la señal discriminativa del INDO. Además, ninguna de las dosis de metiotepina produjo alteraciones significativas en el consumo total de líquidos. La metiotepina es un antagonista que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C} (Hoyer et al., 1985), no obstante, Tricklebank et al. (1987) reportaron que la metiotepina fue ineficaz en bloquear la señal discriminativa del 8-OH-DPAT, un agonista selectivo por los receptores 5-HT_{1A}. Esto indica que la metiotepina puede ser un mejor antagonista para los receptores 5-HT_{1B/2C}, por lo que se sugiere la participación de los receptores 5-HT_{1B} y/o los receptores 5-HT_{2C} en el control discriminativo del INDO. Sin embargo, es conveniente utilizar otros antagonistas que permitan obtener información sobre cual o cuales tipos de receptores 5-HT participan en las propiedades discriminativas del INDO.

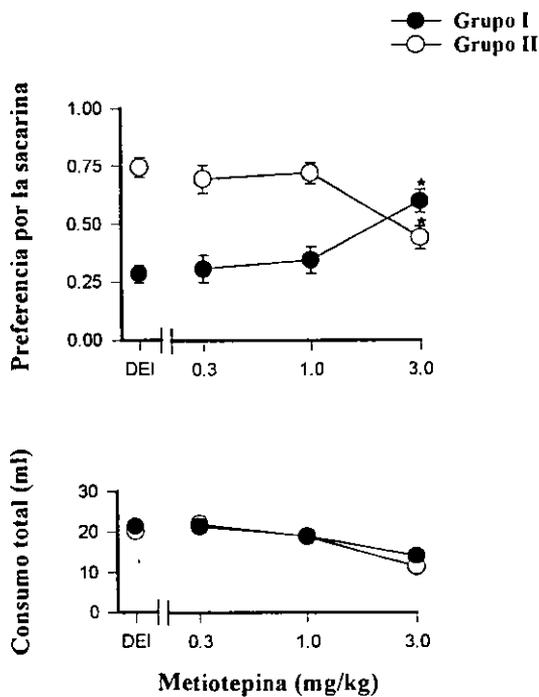


Figura 15. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{1A/B/C} metitepina + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 12

Efectos del antagonista ketanserina sobre la discriminación de INDO

Los datos del experimento anterior permitieron sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{1B} y/o los receptores 5-HT_{2C}. Un antagonista que tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{2A} como por los receptores 5-HT_{2C}, es la ketanserina, aunque es más potente en los receptores 5-HT_{2A} que en los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer et al., 1994) La utilización de este compuesto puede proporcionar información adicional sobre la participación de los receptores 5-HT_{2C} en las propiedades discriminativas del INDO. Por lo tanto, el objetivo del presente experimento fue evaluar los efectos del pretratamiento con ketanserina antes de la administración del INDO en las pruebas de generalización.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Tartrato de ketanserina (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en 40% de propilenglicol y 60% de solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con la ketanserina y el INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de ketanserina 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de ketanserina (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

La porción superior de la figura 12 muestra los datos de este experimento. La administración de ketanserina previa a la administración de INDO produjo un aumento en la preferencia por la sacarina en el grupo I y una disminución en el grupo II. El ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupos ($F[1, 18] = 5.457, p < 0.05$) y la interacción grupos- dosis ($F[3, 54] = 17.430, p < 0.05$) fueron significativos; el efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.707, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución durante la administración de las dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg de ketanserina en el grupo I. Resultados similares se obtuvieron con el grupo II.

En la porción inferior de la figura 12 se muestran los datos sobre el consumo total de líquidos en las pruebas de generalización con ketanserina más INDO. El ANOVA factorial no reveló diferencias de consumo ($F[7,72] = 0.646, p > 0.05$).

Discusión

El objetivo de este experimento fue evaluar los efectos del antagonismo de la ketanserina sobre el control discriminativo del INDO. Los resultados mostraron que la ketanserina anuló completamente este control. Debido a que la ketanserina tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT_{2A} como por los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer et al., 1994) y que el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A} (Hoyer et al., 1985), se podría sugerir el efecto que produjo la ketanserina sobre el control discriminativo del INDO se debe a la participación de los receptores 5-HT_{2C}.

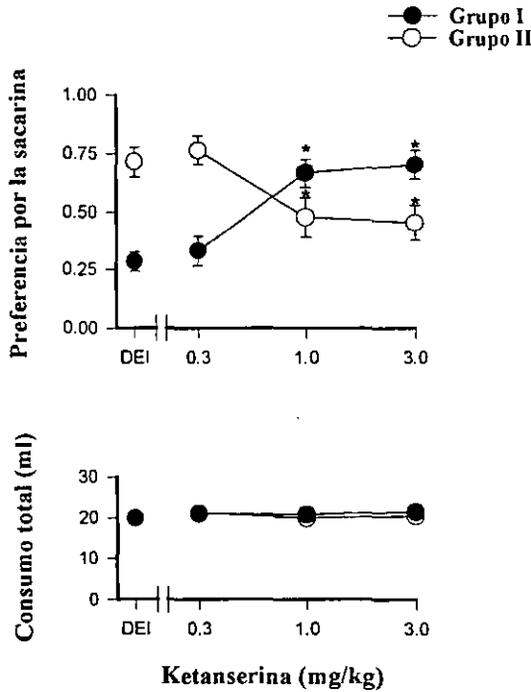


Figura 16. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{2A/2C} ketanserina + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (± error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI (p<0.05, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 13

Efectos del antagonista ritanserina sobre la discriminación de INDO

Una limitación que se presenta al utilizar antagonistas 5-HT_{2C} es que ninguno es selectivo. Así, los antagonistas que poseen afinidad por los receptores 5-HT_{2C} también poseen considerable afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, e incluso, algunos antagonistas muestran mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A}. Sin embargo, la utilización de algunos compuestos puede superar esta limitación. Por ejemplo, en el experimento anterior los resultados mostraron que la ketanserina anuló la señal discriminativa del INDO. La ketanserina tiene mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A} que por los receptores 5-HT_{2C}. Un antagonista que también tiene afinidad por los mismos receptores es la ritanserina. Sin embargo, la ritanserina tiene mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{2A} (Middlemiss y Tricklebank, 1992). Por lo tanto, en este experimento se evaluaron los efectos del pretratamiento con ritanserina antes de la administración de INDO en las pruebas de generalización para obtener información adicional sobre el papel de los receptores 5-HT_{2C} en las propiedades discriminativas del INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Ritanserina (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelta en 40% de propilenglicol y 60% de solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con la ritanserina y el INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de ritanserina 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de ritanserina (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

Los resultados de las pruebas de generalización con ritanserina e INDO se muestran en la figura 13. Como puede notarse en la porción superior de la figura, la administración de ritanserina e INDO produjo en el grupo I un incremento en la preferencia por la sacarina con las dosis mayores de ritanserina. En el grupo II, produjo una disminución en la preferencia por la sacarina dependiendo de la dosis. Un ANOVA factorial reveló una interacción significativa entre las dosis de ritanserina y los grupos ($F[3, 54] = 24.549, p < 0.05$). Lo que significa que la preferencia por la

sacarina dependió tanto de la dosis de ritanserina como del grupo. En concreto, si las dosis fueron mayores, la preferencia por la sacarina fue mayor si los sujetos pertenecían al grupo I y menor si pertenecían al grupo II. Los efectos principales de grupo ($F[1, 18] = 3.866, p > 0.05$) y dosis ($F[3, 54] = 1.669, p > 0.05$) no fueron significativos. Las comparaciones posteriores indicaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución durante la administración de la dosis de 3.0 mg/kg de ritanserina, tanto en el grupo I como en el grupo II. No se observaron diferencias entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución durante la administración de las dosis 0.3 y 1.0 mg/kg de ritanserina de los grupos I y II.

En la porción inferior de la figura 13 se observan los resultados del consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con ritanserina e INDO. El ANOVA factorial no reveló diferencias significativas de consumo ($F[7, 72] = 1.50, p < 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la dosis más alta de ritanserina bloqueó la señal discriminativa del INDO y que ninguna de las dosis de la ritanserina alteraron el consumo total de líquidos. La ritanserina es un antagonista que tiene mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2C} que por receptores 5-HT_{2A} (Middlemiss y Tricklebank, 1992). Además, el hecho de que el INDO no tenga afinidad por los receptores 5-HT_{2A} permite sugerir que los receptores 5-HT_{2C} participan en las propiedades discriminativas del INDO.

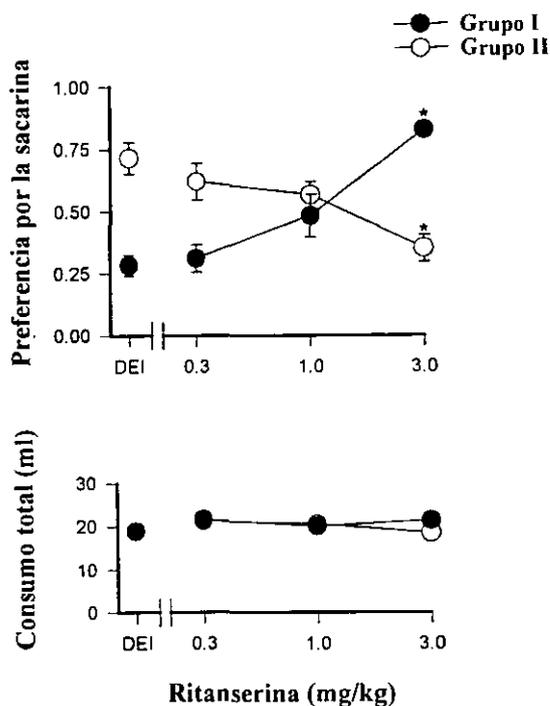


Figura 17. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{2A/2C} ritanserina + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 14

Efectos del antagonista mesulergina sobre la discriminación de INDO

Los resultados del experimento 13 mostraron que la ritanserina bloqueó las propiedades discriminativas del INDO. La ritanserina tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2C/2A}. Un antagonista que también tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2C/2A} es la mesulergina. Sin embargo, este compuesto presenta dos características. La primera es que tiene una afinidad preferencial por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{2A} (Hoyer, 1988). La segunda característica es que la mesulergina tiene una afinidad mayor por los receptores 5-HT_{2C} que la ritanserina (Hoyer, 1988). En el presente experimento se evaluaron los efectos del pretratamiento con mesulergina sobre el control discriminativo del INDO en pruebas de generalización.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Clorhidrato de mesulergina (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Eli-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con la mesulergina y el INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de mesulergina 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de mesulergina (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

En la porción superior de la figura 14 se muestran los resultados del pretratamiento con mesulergina antes de la administración de INDO. Como puede notarse, la mesulergina produjo un aumento dependiente de la dosis en la preferencia por la sacarina en el grupo I y una disminución en el grupo II. El ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupo ($F[1, 18] = 9.263, p < 0.05$) así como la interacción dosis-grupo ($F[3, 54] = 32.112, p < 0.05$) fueron significativos. El efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 1.977, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores con la prueba Newman Keuls revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO del grupo I y la preferencia por la sacarina durante la administración de las dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg de mesulergina. Resultados similares se obtuvieron con el grupo II.

En la porción inferior de la figura 14 se muestran los datos del consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con mesulergina. El ANOVA factorial no reveló diferencias significativas ($F[7, 72] = 1.755, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la mesulergina bloqueó las propiedades discriminativas del INDO. Este bloqueo fue dependiente de la dosis; a mayor dosis de mesulergina, mayor el bloqueo de las propiedades discriminativas del INDO. Este efecto sugiere la participación de los receptores 5-HT_{2C} en las propiedades discriminativas del INDO. La mesulergina tiene afinidad mayor por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{2A}.

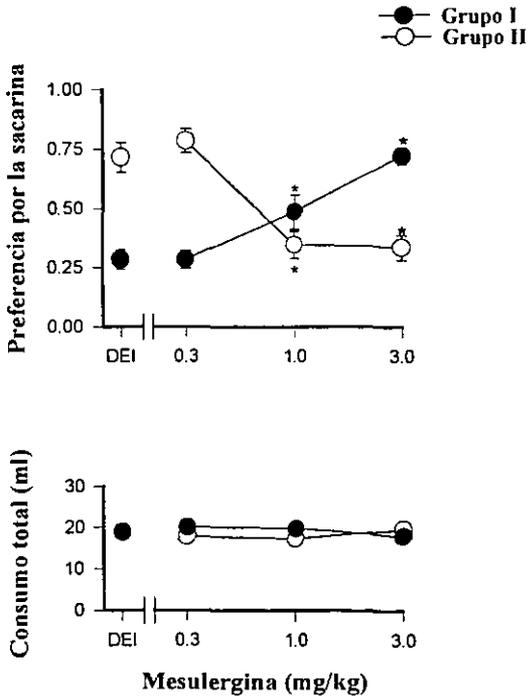


Figura 18. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{2C} mesulergina + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 15

Efectos de la administración de metergolina e INDO

En los experimentos anteriores se observó que los antagonistas ketanserina, ritanserina y mesulergina anularon completamente la señal discriminativa del INDO. Aunque estos compuestos muestran afinidad en mayor o menor grado por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, permitieron sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{2C} debido a que el INDO no muestra afinidad por los receptores 5-HT_{2A}. Siguiendo la estrategia de utilizar otros antagonistas que permitan obtener apoyo adicional a la sugerencia anterior, en el presente experimento se evaluaron los efectos del pretratamiento de metergolina antes de la administración de INDO en pruebas de generalización. La metergolina es un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer y Schoeffter, 1991), aunque también muestra afinidad por los receptores 5-HT_{2A} (Hammon et al., 1981).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Metergolina (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en propilenglicol (20%) y solución salina (80%). Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con la metergolina y el INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de metergolina 120 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de metergolina (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg).

Resultados

Los efectos de la administración del antagonista metergolina sobre el control discriminativo inducido por el INDO sobre el consumo de sacarina, se muestran en la figura 15. Como se puede observar, la metergolina anuló el control discriminativo del INDO en ambos grupos. El ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupo ($F[1, 18] = 9.838, p < 0.05$) y la interacción entre las dosis de metergolina y los grupos ($F[3, 54] = 9.471, p < 0.0001$) fueron significativos. El efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.202, p > 0.05$) no fue significativo. Las comparaciones posteriores indicaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de 3.0 mg/kg de metergolina y la preferencia por la misma solución durante la

administración de la dosis de entrenamiento del INDO en ambos grupos.

En la porción inferior de la figura 15 se muestran los resultados del consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con metergolina e INDO. El ANOVA factorial no reveló diferencias de consumo ($F[7, 72] = 0.784, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la metergolina anuló de forma dependiente de la dosis, el control discriminativo del INDO y que ninguna de las dosis de los compuestos alteraron el consumo total de líquidos. Lo anterior confirma que los receptores 5-HT_{2C} participan en las propiedades discriminativas del INDO.

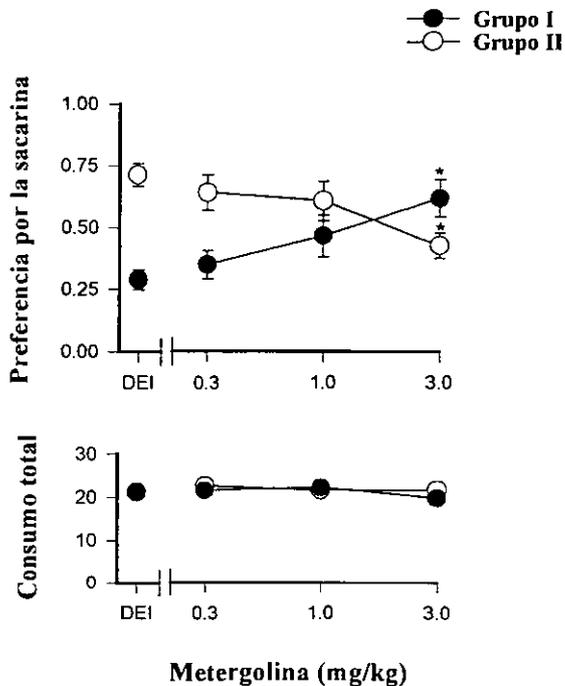


Figura 19. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{2A/2C} metergolina + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

PRUEBAS DE GENERALIZACIÓN CON COMPUESTOS QUE TIENEN AFINIDAD POR LOS RECEPTORES 5-HT_{3/4}

EXPERIMENTO 16

Efectos de la sustitución de INDO por 2-Me-5-HT

En los experimentos 4 y 5 se observó que los agonistas 5-HT_{1A} substituyeron parcialmente al INDO en las pruebas de generalización después del aprendizaje de la discriminación INDO-salina. También se observó que los agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} substituyeron al INDO durante las mismas pruebas en los experimentos 7, 8, 9 y 10. Aún cuando el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT₃, es conveniente utilizar compuestos con afinidad por tales receptores para descartar que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas también por estos, aún cuando fuera por mecanismos indirectos. Por lo tanto, en el presente experimento se evaluó la sustitución del INDO por la 2-Me-5-HT en pruebas de generalización. La 2-Me-5-HT es un agonista con afinidad por los receptores 5-HT₃ (Richarson y Engel, 1986).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Maleato de 2-Me-5-HT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con 2-Me-5-HT en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de 2-Me-5-HT 15 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar dos dosis de 2-Me-5-HT (1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg).

Resultados

En la figura 16 se muestran los resultados de las pruebas de sustitución con 2-Me-5-HT. En la porción superior de la figura se observan los datos de la preferencia por la sacarina. Como puede notarse, la administración de 2-Me-5-HT no produjo cambios en la preferencia por la sacarina en los grupos I y II. El ANOVA factorial reveló un efecto principal de grupo ($F[1,18] = 21.082, p < 0.05$) y una interacción dosis-grupo ($F[3,54] = 35.580, p < 0.05$) significativos; pero no el efecto principal de dosis ($F[3, 54] = 0.967, p > 0.05$). Las comparaciones posteriores indicaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la prueba de generalización con la dosis de

entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las dosis de 1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg de 2-Me-5-HT, tanto en el grupo I como en el grupo II. Estos resultados indican que ninguna dosis de 2-Me-5-HT igualó el control discriminativo del INDO.

En la porción inferior de la figura 16 se muestran los datos sobre el consumo total de líquidos en las pruebas de sustitución de INDO por 2-Me-5-HT. El ANOVA factorial no reveló diferencias de consumo ($F [7,72] = 0.703, p > 0.05$).

Discusión

Los datos de este experimento mostraron que la 2-Me-5-HT no substituyó al INDO en pruebas de generalización. Además, ninguna de las dosis de 2-Me-5HT produjo alteraciones en el consumo total de líquidos. Debido a que la 2-Me-5-HT es el agonista más selectivo para los receptores 5-HT₃ y que virtualmente no tiene afinidad por los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ (Richardson y Engel, 1986), los efectos observados en este experimento pueden deberse a dos causas. La primera es que algunos investigadores han sugerido que los agonistas 5-HT₃, entre ellos la 2-Me-5-HT, muestran dificultad para penetrar el SNC después de su administración sistémica (Middlemiss y Tricklebank, 1992). Sin embargo, Glennon, Young y Dukat (1992) reportaron la primera demostración de que un agonista 5-HT₃, la 2-Me-5-HT, podía ser usada como droga de entrenamiento en estudios de discriminación de drogas, aún cuando la 2-Me-5-HT se administró sistémicamente. La segunda causa es que debido a que el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT₃, la 2-Me-5-HT no substituyó al INDO. Las consideraciones anteriores permiten sugerir la idea de que los receptores 5-HT₃ no participan en las propiedades discriminativas del INDO.

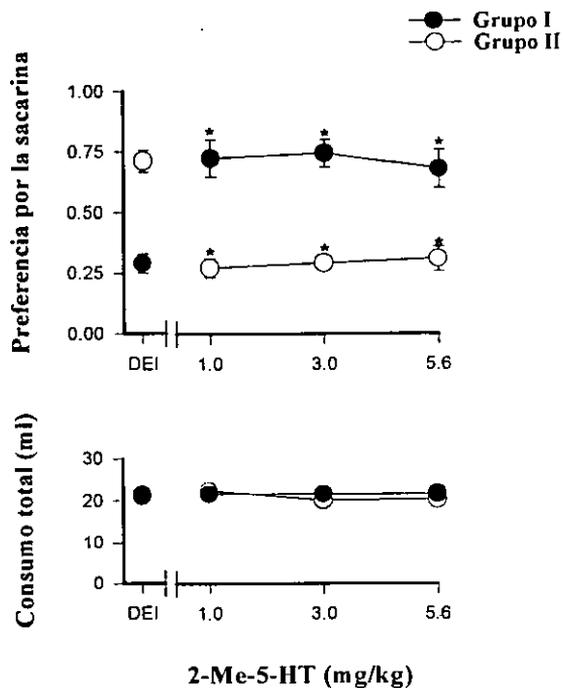


Figura 20. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT₃ 2-Me-5-HT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 17

Efectos de la sustitución de INDO por cisaprida

Siguiendo la estrategia de examinar la posibilidad de que otros receptores, diferentes a los que el INDO muestra afinidad, participen en las propiedades discriminativas del INDO, en este experimento se evaluaron los efectos de la sustitución de INDO por cisaprida para determinar si los receptores 5-HT₄ están involucrados en las propiedades discriminativas del INDO. La cisaprida tiene afinidad por el receptor 5-HT₄ (Hoyer et al., 1994).

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Cisaprida (Donación del Dr. Roberto Paredes de Janssen Farmacéutica, Ciudad de México, México: 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) disuelto en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis cisaprida 30 min antes de las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de cisaprida (0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg).

Resultados

En la porción superior de la figura 17 se muestra la preferencia por la sacarina en los grupos I y II durante las pruebas de generalización con cisaprida. Como puede observarse, ninguna dosis de cisaprida substituyó a la dosis de entrenamiento del INDO. Estas observaciones fueron confirmadas con el ANOVA factorial que reveló un efecto significativo de grupo ($F[1, 12] = 7.67, p < 0.01$) y una interacción significativa dosis-grupos ($F[3, 36] = 14.961, p < 0.0001$). El efecto principal de dosis no fue significativo ($F[3, 36] = 0.447, p > 0.05$). Las comparaciones posteriores revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administraron las dosis de 0.03, 1.0 y 3.0 mg/kg de cisaprida en ambos grupos, lo que indica que ninguna dosis de cisaprida substituyó al INDO.

En la porción inferior de la figura 17 se muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con cisaprida, como puede ser notado, el consumo total de líquidos no fue alterado en los grupos durante la administración de las diferentes dosis de cisaprida. Estas

observaciones fueron confirmadas por el ANOVA factorial ($F[7, 48] = 1.25, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que la administración de cisaprida no substituyó al INDO en las pruebas de generalización. Además, ninguna dosis de cisaprida alteró el consumo total de líquidos. Lo anterior indica que los receptores 5-HT₄ no participan en las propiedades discriminativas del INDO

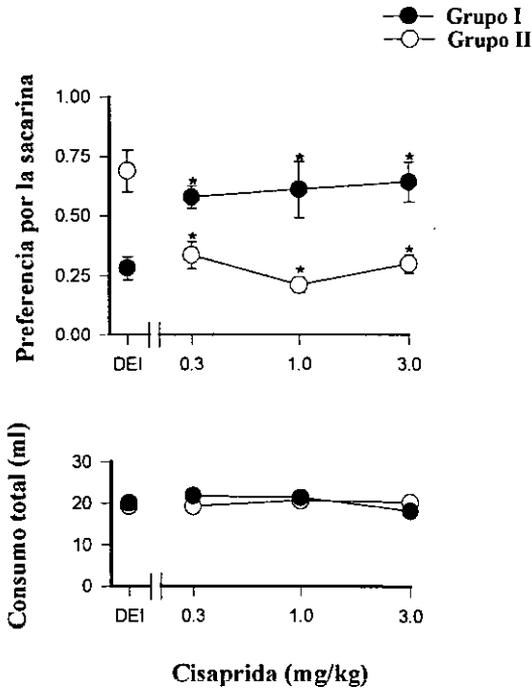


Figura 21. Resultados de las pruebas de generalización con el agonista 5-HT₄ cisaprida en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 18

Efectos de la administración de tropisetron e INDO

En los experimentos 16 y 17 se sugirió la posibilidad de que los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ no participan en las propiedades discriminativas del INDO ya que el 2-Me-5-HT y la cisaprida no substituyeron al INDO. Sin embargo, una causa potencial de que el 2-Me-5-HT no substituyera al INDO es que este agonista presenta dificultad para penetrar el SNC (Middlemiss y Tricklebank, 1992). En relación con la cisaprida, este agonista también muestra afinidad por otros receptores (Megens, Awouters, Niemegeers, 1991). Un compuesto que tiene afinidad tanto por los receptores 5-HT₃ como por los receptores 5-HT₄ es el antagonista tropisetron (Hoyer et al., 1994). La utilización de este compuesto puede proporcionar información adicional sobre la participación de los receptores 5-HT_{3/4} en las propiedades discriminativas del INDO, aún por mecanismos indirectos ya que el INDO no tiene afinidad por estos receptores. Por lo tanto, en este experimento se evaluaron los efectos del pretratamiento de tropisetron sobre el control discriminativo ejercido por el INDO, para determinar si los receptores 5-HT_{3/4} están involucrados en las propiedades discriminativas del INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

tropisetron (Nabovan: Sandoz de México: 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg). Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización con tropisetron e INDO en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de tropisetron 30 minutos antes de la administración de INDO (10.0 mg/kg) y 90 minutos después de este, los animales de ambos grupos se sometieron a las pruebas de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar tres dosis de tropisetron (0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg).

Resultados

Los resultados de las pruebas de generalización con tropisetron e INDO se muestran en la figura 18. Como puede observarse en la porción superior de dicha figura, la administración de tropisetron no afectó el control discriminativo del INDO en ninguno de los dos grupos. Un ANOVA factorial reveló que el efecto principal de grupos ($F[1, 14] = 76.01, p < 0.0001$) fue significativo; mientras que el efecto principal de dosis ($F[4, 56] = 0.154, p > 0.05$) y la interacción grupo-dosis ($F[4, 56] = 0.551, p > 0.05$) no fueron significativos. Las comparaciones posteriores no revelaron

diferencias entre la preferencia por la sacarina durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO y cuando se administraron las dosis de tropisetron en los dos grupos. Lo anterior indica que el antagonista 5-HT_{3/4} tropisetron no afectó el control discriminativo del INDO.

En la porción inferior de la figura 18 se muestra el consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con tropisetron e INDO. Como puede notarse, la administración de ambos compuestos no afectó el consumo total de líquidos ($F[9, 70] = 0.884, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este experimento mostraron que el tropisetron no pudo anular el control discriminativo del INDO y que ninguna dosis de tropisetron alteró el consumo total de líquidos. El tropisetron es un antagonista con afinidad tanto por los receptores 5-HT₃ como por los receptores 5-HT₄ (Hoyer et al., 1994). Lo anterior sugiere que los receptores 5-HT_{3/4} no participan en las propiedades discriminativas del INDO. Es conveniente mencionar que el INDO no muestra afinidad por estos receptores, pero el hecho de que el tropisetron no anulara el control discriminativo del INDO descarta la posibilidad de que los receptores 5-HT_{3/4} participen en la modulación de las propiedades discriminativas del INDO, aún por mecanismos indirectos.

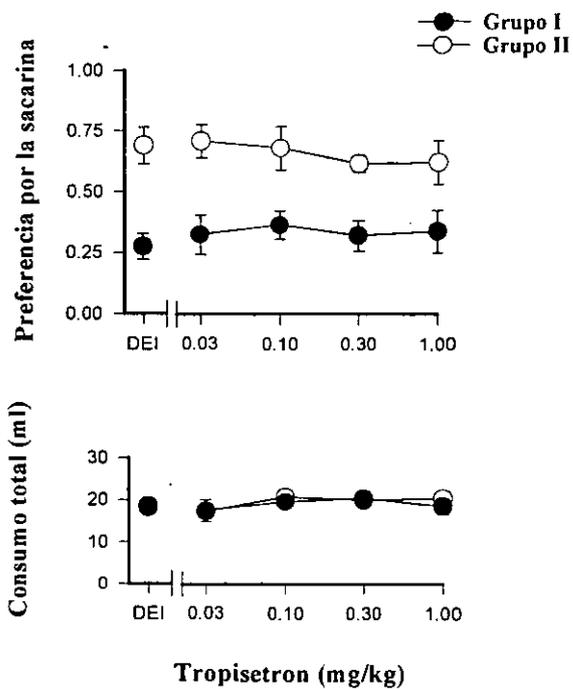


Figura 22. Resultados de las pruebas de generalización con el antagonista 5-HT_{3A} tropisetron + INDO en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). DEI= dosis de entrenamiento con INDO. * diferencias significativas con DEI ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

PRUEBAS DE GENERALIZACIÓN CON DOS COMPUESTOS QUE TIENEN AFINIDAD POR LOS RECEPTORES 5-HT_{1A/1B/2C}

EXPERIMENTO 19

Efectos de la administración de TFMPP y 8-OH-DPAT

El INDO es un análogo estructural de la serotonina que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} (ver introducción). En estudios de discriminación de drogas se ha reportado que el INDO puede adquirir funciones discriminativas usando un procedimiento con dos palancas (Velázquez-Martínez et al., 1999) y con el condicionamiento aversivo a los sabores (experimentos 1, 4, 7 y 9 de este manuscrito). En estos estudios se reportó que el control discriminativo del INDO se generaliza con los agonistas 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), TFMPP (5-HT_{1B/2C}) y α -Me-5-HT (5-HT_{2C/2A}), pero no se generaliza con 2-Me-5-HT (5-HT₃). En el presente experimento se examinó la hipótesis de que los fármacos que substituyen al INDO podrían interactuar para producir un control discriminativo mayor. Particularmente, se evaluó si los efectos de los compuestos 8-OH-DPAT y TFMPP son aditivos entre sí a dosis que substituyeron parcialmente al INDO.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Clorhidrato de TFMPP (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3 mg/kg), bromhidrato de 8-OH-DPAT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3 mg/kg), ambos compuestos fueron disueltos en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados en la discriminación INDO-salina y una vez que estos mantuvieron su ejecución, se llevaron a cabo las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de alguno(s) de los siguientes compuestos: INDO (0.0 y 10.0 mg/kg: -90 min), TFMPP (0.3 mg/kg: -30min), 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min) y TFMPP (0.3 mg/kg: -30 min) más 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min). Después de la administración de alguno de los compuestos o la combinación TFMPP + 8-OH-DPAT, los animales se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar la administración de cada uno los compuestos.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en este experimento se analizaron con un ANOVA simple. Cuando el ANOVA fue significativo, se realizó un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman-

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Keuls. En todas las pruebas el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

Resultados

La figura 19 muestra los efectos del TFMPP y del 8-OH-DPAT cuando se administraron solos o en combinación en ratas entrenadas a discriminar INDO de salina. Como se puede observar, en el caso del grupo I, la administración separada de TFMPP y 8-OH-DPAT produjo un control discriminativo que no igualó al que produjo la dosis de entrenamiento del INDO (10 mg/kg). Sin embargo, cuando ambos compuestos se administraron en forma conjunta, produjeron un control discriminativo similar al que produjo la dosis de entrenamiento del INDO. En el caso del grupo II, la administración de ambos compuestos produjo un control discriminativo que no igualó al producido por la dosis de entrenamiento del INDO.

Las observaciones anteriores fueron confirmadas con el análisis estadístico, ya que el ANOVA simple reveló diferencias significativas tanto en el grupo I ($F[4, 25] = 7.079, p < 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 25] = 4.627, p < 0.05$). Las comparaciones posteriores en ambos grupos revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la prueba de generalización con la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución durante la administración del TFMPP y de salina. No se observaron diferencias entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución durante la administración de TFMPP y 8-OH-DPAT en forma conjunta. En la porción inferior de la figura 19 se muestran los resultados del consumo total de líquidos durante este experimento. El ANOVA simple no reveló diferencias significativas de consumo tanto en el grupo I ($F[4, 25] = 0.639, p > 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 25] = 1.564, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados obtenidos durante las pruebas de generalización mostraron que la administración de TFMPP no mimetizó el control discriminativo del INDO y la administración de 8-OH-DPAT produjo una substitución parcial. Sin embargo, cuando ambos compuestos se administraron juntos, produjeron un control discriminativo similar al producido por el INDO. Estos resultados pueden sugerir que los efectos de los compuestos que se utilizaron en este experimento podrían interactuar y producir un control discriminativo mayor al que se obtiene con cada uno de ellos cuando se administran por separado. En otras palabras, la señal discriminativa producida por el 8-OH-DPAT se suma a la producida por el TFMPP y el efecto observado es que los animales se comportan como si se les hubiera administrado INDO.

Los resultados del presente experimento proporcionan evidencia adicional de que los fármacos con propiedades discriminativas similares pueden interactuar y producir una señal discriminativa mayor a la producida por cada uno de ellos por separado. Druhan, Fibiger y Phillips (1991) reportaron que los animales entrenados a discriminar anfetamina de salina, generalizaron totalmente cuando la anfetamina se substituyó por la administración conjunta de una dosis de cocaína que no había substituido a la anfetamina y una dosis de anfetamina que había producido más del 50% de generalización. Resultados similares se reportaron con anfetamina y nimodipina (Nencini y Woolverton, 1988).

En conclusión, los datos de este experimento sugieren que los compuestos que substituyen

al INDO podrían interactuar para producir un control discriminativo mayor que el que se obtiene con cada uno de ellos por separado.

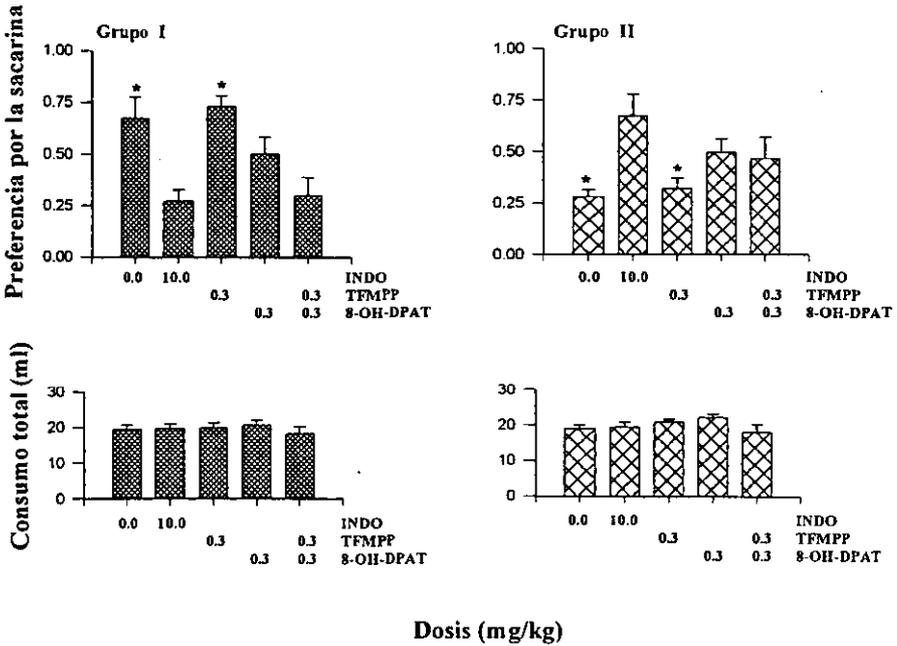


Figura 23. Resultados de las pruebas de generalización con la administración conjunta de TFMPP y 8-OH-DPAT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) en los dos grupos y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). * diferencias significativas con 10 mg/kg de INDO ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 20

Efectos de la administración de α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT

Los datos del experimento anterior permitieron sugerir que la señal discriminativa del 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}) se suma a la producida por el TFMPP (5-HT_{1B/2C}) y produce un control discriminativo sobre la preferencia por la sacarina similar al que produce el INDO (5-HT_{1A/1B/2C}). En este experimento se examinó si la señal discriminativa de otro compuesto que substituye al INDO se suma también a la producida por el 8-OH-DPAT. En particular, el objetivo de este experimento fue determinar si la señal discriminativa producida por α -Me-5-HT (5-HT_{2C/2A}) se suma a la producida por el 8-OH-DPAT.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos

Maleato de α -M-5-HT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3 mg/kg), bromhidrato de 8-OH-DPAT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3 mg/kg), ambos compuestos fueron disueltos en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de alguno(s) de los siguientes compuestos: INDO (0.0 y 10.0 mg/kg: -90 min), α -Me-5-HT (0.3 mg/kg: -15 min), 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min) y α -Me-5-HT (0.3 mg/kg: -15 min) más 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min). Después de la administración de alguno de los compuestos o la combinación α -Me-5-HT + 8-OH-DPAT, los animales se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar la administración de cada uno los compuestos.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en este experimento se analizaron con un ANOVA simple. Cuando el ANOVA fue significativo, se realizó un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman-Keuls. En todas las pruebas el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

Resultados

Los resultados de las pruebas de generalización con α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT se muestran en la figura 20. Como se puede observar en la porción superior de la figura, el control

discriminativo de la 8-OH-DPAT fue mayor después de la administración conjunta de α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT e igualó al producido por la dosis de entrenamiento del INDO. La administración separada de α -Me-5-HT y de 8-OH-DPAT produjo un control discriminativo que no igualó al producido por el INDO. El ANOVA simple reveló diferencias significativas tanto en el grupo I ($F[4, 15] = 8.066, p < 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 15] = 9.823, p > 0.05$). Las comparaciones posteriores en ambos grupos revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO (10 mg/kg) y la preferencia por la misma solución cuando se administró la dosis de α -Me-5-HT y salina. No se observaron diferencias entre la preferencia por la sacarina durante la administración del INDO y la administración conjunta de α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT.

La porción inferior de la figura 20 muestra los resultados del consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT. El ANOVA simple no mostró cambios significativos de consumo tanto en el grupo I ($F[4, 15] = 1.410, p > 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 15] = 2.325, p > 0.05$).

Discusión

Los resultados mostraron, que al igual que en el experimento anterior, los compuestos que substituyen al INDO pueden producir un control discriminativo mayor si se administran en combinación que si se administran solos. La α -Me-5-HT es un agonista que exhibe afinidad por los receptores 5-HT_{2C/2A} y substituye totalmente al INDO. Debido a que los agonistas α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT tienen afinidad por los receptores 5-HT_{2C/2A} y 5-HT_{1A} y el INDO tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C}, se puede sugerir que los efectos aditivos observados en este experimento se deben a la estimulación combinada de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C}.

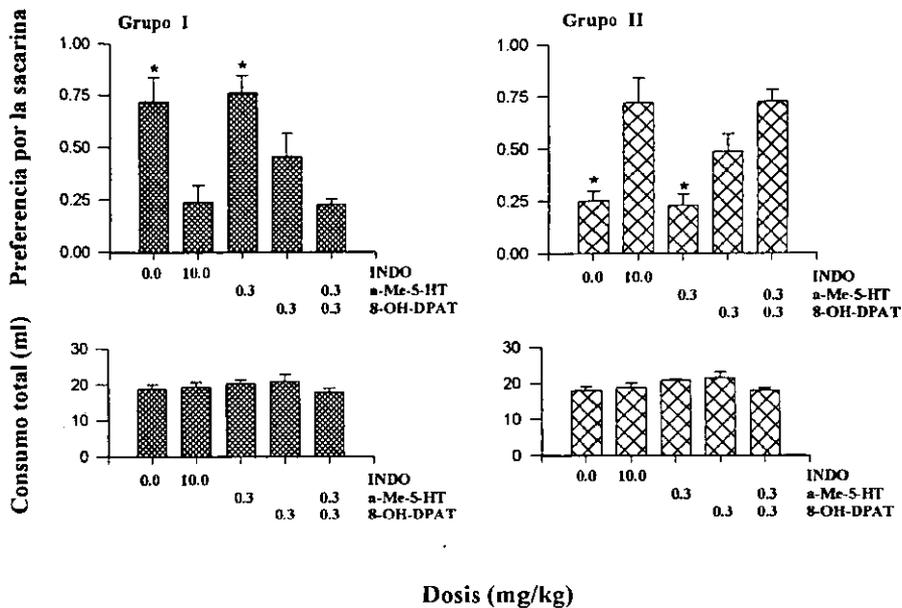


Figura 24. Resultados de las pruebas de generalización con la administración conjunta de α -Me-5-HT y 8-OH-DPAT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) en los dos grupos y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). * diferencias significativas con 10 mg/kg de INDO ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

EXPERIMENTO 21

Efectos de la administración de 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT

En los experimentos 19 y 20 se observó que la señal discriminativa producida por los agonistas 5-HT_{1A/1B/2C} se incrementa cuando se administran en combinación. Sin embargo, se debe determinar si es específico a los agonistas que substituyen al INDO y que tienen afinidad por los mismos receptores. En el presente experimento se explora la hipótesis de que los efectos observados en los experimentos 19 y 20 son específicos al perfil farmacológico del INDO, por lo tanto, se evalúa si los efectos de los agonistas 2-Me-5-HT (5-HT₃) y 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}) son aditivos entre sí.

Método

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general

Fármaco

Maleato de 2-Me-5-HT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 1.0 mg/kg), bromhidrato de OH-DPAT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.3 mg/kg). Ambos compuestos fueron disueltos en solución salina. Además, se utilizó INDO (CINVESTAV-Miles, Ciudad de México, México), sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México, México) y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

En los animales entrenados, según se describió en el método general, se realizaron las pruebas de generalización en ciclos de 4 días. En el día 1 los sujetos de ambos grupos tuvieron un ensayo droga. En el segundo día tuvieron un periodo de 30 minutos de libre acceso al agua. En el tercer día tuvieron un ensayo salina. En el cuarto día, se administró una dosis de alguno(s) de los siguientes compuestos: INDO (0.0 y 10.0 mg/kg: -90 min), 2-Me-5-HT (1.0 mg/kg: -15min), 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min) y 2-Me-5-HT (1.0 mg/kg: -15 min) más 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg: -20 min). Después de la administración de alguno de los compuestos o la combinación 2-Me-5-HT + 8-OH-DPAT, los animales se sometieron a la prueba de dos botellas. El ciclo se repitió hasta terminar la administración de cada uno los compuestos.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en este experimento se analizaron con un ANOVA simple. Cuando el ANOVA fue significativo, se realizó un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman-Keuls. En todas las pruebas el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

Resultados

Los resultados de las pruebas de generalización con 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT se muestran en la figura 21. Como se puede observar en la porción superior de la figura, el control

discriminativo de la 8-OH-DPAT no se alteró después de la administración conjunta de 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT. El ANOVA simple reveló diferencia significativas tanto en el grupo I ($F[4, 15] = 3.997, p < 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 15] = 3.174, p < 0.05$). Las comparaciones posteriores en ambos revelaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento del INDO y la preferencia por la misma solución cuando se administró 2-Me-5-HT. No se observaron diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina cuando se administró 8-OH-DPAT y la preferencia por la misma solución cuando se administró de forma conjunta 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT.

La porción inferior de la figura 21 muestra los resultados del consumo total de líquidos durante las pruebas de generalización con 2-Me-5-HT. El ANOVA factorial no mostró cambios significativos de consumo tanto en el grupo I ($F[4, 15] = 1.065, p > 0.05$) como en el grupo II ($F[4, 15] = 2.979, p > 0.05$).

Discusión

Las ratas entrenadas a discriminar INDO de salina mostraron durante las pruebas de generalización de este experimento, que el control discriminativo del 8-OH-DPAT no se alteró después de la administración conjunta de 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT. Estos resultados pueden deberse a que el 2-Me-5-HT no substituye al INDO. Aquellos compuestos que si substituyen al INDO pueden interactuar y producir un control discriminativo mayor al que producen por separado (ver experimentos 19 y 29). Estos resultados son consistentes con los obtenidos por otros investigadores. Por ejemplo, Druhan et al. (1991) reportaron que la señal discriminativa que produce la administración conjunta de anfetamina y cocaína es mayor a la que produce cada compuesto por separado.

Tomados juntos los resultados de los experimentos 19, 20 y 21 amplían el punto de vista de que los fármacos con propiedades discriminativas similares pueden interactuar y producir una señal discriminativa mayor a la que produce cada uno de ellos por separado. En el caso de los experimentos que aquí se reportan, la señal discriminativa producida por el TFMPP y la α -Me-5-HT, pero no la producida por el 2-Me-5-HT, se suma a la señal del 8-OH-DPAT y produce una discriminación similar a la del INDO.

Debido a que los agonistas 8-OH-DPAT, TFMPP, α -Me-5-HT y 2-Me-5-HT tienen afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/2C}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃, respectivamente, se puede sugerir que los efectos aditivos observados en la presente investigación fueron debido a la estimulación combinada de los receptores 5-HT_{1A/1B/2C}, lo que indica que este efecto es compatible y específico con el perfil farmacológico del INDO.

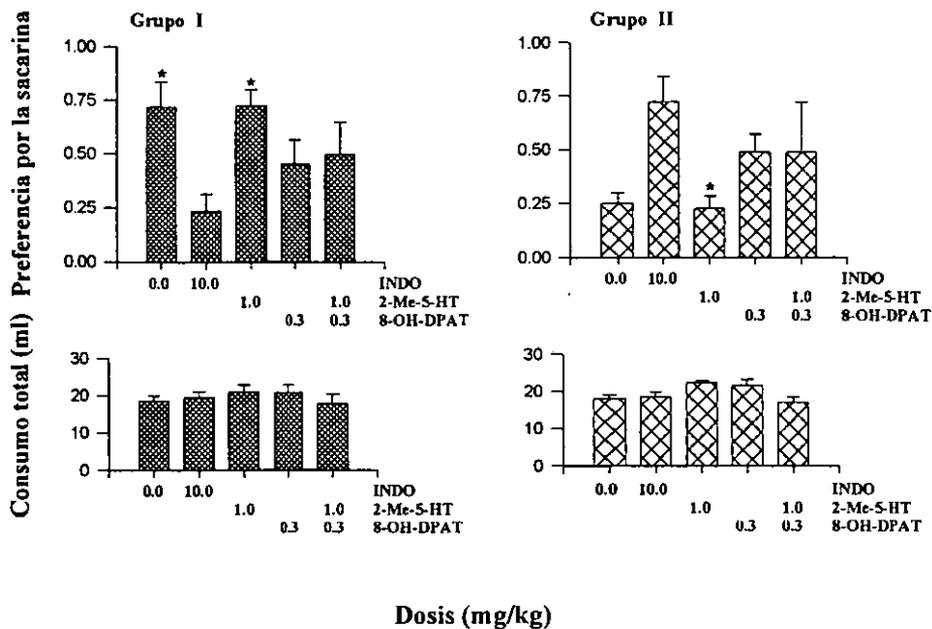


Figura 25. Resultados de las pruebas de generalización con la administración conjunta de 2-Me-5-HT y 8-OH-DPAT en ratas entrenadas a discriminar INDO (10.0 mg/kg) de salina. En la porción superior se muestra la preferencia por la sacarina (\pm error estándar de la media) en los dos grupos y en la porción inferior se muestra el consumo total de líquidos (sacarina y agua). * diferencias significativas con 10 mg/kg de INDO ($p < 0.05$, Newman-Keuls).

DISCUSIÓN GENERAL

I.- Propiedades discriminativas del INDO

Los experimentos que aquí se reportan formaron parte de una investigación que fue diseñada para examinar; a) si los efectos producidos por la administración de INDO adquieren propiedades discriminativas utilizando el CAS como técnica de entrenamiento, y b) evaluar cual o cuales de los subtipos de receptores 5-HT son los responsables de mediar estas propiedades.

Con respecto al primer punto, la presente investigación demostró que la administración de INDO puede inducir un control discriminativo sobre el consumo de sacarina en un procedimiento de discriminación de drogas utilizando el CAS. Este control fue evidente en dos situaciones. La primera de ellas, fue durante el aprendizaje de la discriminación INDO-salina. Si la administración de INDO precede a los apareamientos sacarina-LiCl, como en el caso del grupo I, los sujetos disminuyen la preferencia por la sacarina. Por el contrario, si la administración de INDO precede los apareamientos sacarina-NaCl, como fue el caso del grupo II, los sujetos mantienen dicha preferencia.

En la segunda situación, durante las pruebas de generalización con diferentes dosis de INDO, las ratas de ambos grupos mostraron un control discriminativo sobre el consumo de sacarina. Este control estuvo en función directa de las dosis de prueba del INDO. A mayor similitud entre la dosis de prueba y la dosis de entrenamiento, menor (grupo I) o mayor (grupo II) la preferencia por la sacarina. Estos datos son similares a los que se obtienen cuando los animales aprenden la discriminación INDO-salina con técnicas operantes (Velázquez-Martínez et al., 1999)

Los resultados anteriores demuestran que el entrenamiento de discriminación de drogas con la técnica del CAS es útil en proporcionar información sobre las propiedades discriminativas de los fármacos. Además, este procedimiento tiene la ventaja de que los sujetos aprenden la discriminación fármaco-salina en pocos ensayos. Esta ventaja ya había sido demostrada por otros autores utilizando agonistas 5-HT (Lucki, 1988), morfina (Martin, Gans y van der Kooy, 1990), fentanil (Jaeger y Mucha, 1990), pentobarbital (Riley, Jeffreys, Pournaghash, Titley y Kofera, 1989), flumazenil (Rowan y Lucki, 1989), colisistiquina (Melton y Riley, 1991) y anfetamina (Herrera y Velázquez, 1997) entre otros compuestos.

Cabe aclarar que la velocidad con que los dos grupos aprendieron la discriminación INDO-salina fue diferente. El grupo I aprendió la discriminación después de los ensayos 2-3; el grupo II la aprendió después de los ensayos 5-6 (ver figura 1). Esta diferencia en aprendizaje puede ser debido a que algunas relaciones entre estímulos son más relevantes que otras por su significado biológico (Pearce, 1997, p. 73). Así, podría ser más relevante aprender que el INDO señale que el consumo de sacarina está relacionado con una consecuencia aversiva que si señala que el consumo de sacarina no tiene consecuencias.

Respecto al curso temporal del control discriminativo del INDO, en el caso del grupo I, este fue similar al obtenido en un procedimiento de dos palancas (Velázquez-Martínez et al., 1999). Estos resultados son consistentes con los obtenidos por Benitez-King et al (1991) al evaluar el curso temporal de los efectos del INDO sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA en el cerebro de la rata. Ellos observaron que el INDO produjo una tendencia a aumentar la concentración de 5-HT y disminuir

la concentración de 5-HIAA; el incremento de 5-HT y el decremento de 5-HIAA fue máximo 90 minutos después de la administración de INDO. En el caso del grupo II, el gradiente de generalización temporal fue irregular, aunque el máximo control discriminativo del INDO se observó 90 minutos después de su administración. Los resultados anteriores sugieren que el intervalo óptimo entre la administración de INDO y el inicio del entrenamiento discriminativo es de 90 minutos.

Estas observaciones podrían explicar el fracaso del INDO para substituir al 8-OH-DPAT en un estudio de discriminación de drogas de Winter y Rabin (1992). De manera breve, ellos entrenaron a las ratas a discriminar 8-OH-DPAT de una solución salina y en pruebas de generalización substituyeron el 8-OH-DPAT por otros fármacos, entre los que se encontraba el INDO. Los resultados del estudio mostraron una ausencia de generalización cuando se substituyó el 8-OH-DPAT por el INDO. Sin embargo, es conveniente señalar que es probable que la ausencia de generalización se deba a que el INDO se administró 15 minutos antes de las pruebas de generalización.

II.- Modulación de las propiedades discriminativas del INDO por receptores 5-HT

a) *Receptores 5-HT_{1A}*

Para averiguar cual o cuales subtipos de receptores 5-HT están involucrados en las propiedades discriminativas del INDO, se utilizaron las siguientes estrategias. Durante las pruebas de generalización se substituyó al INDO por diversos agonistas 5-HT. Como cada agonista tiene una afinidad conocida por uno o varios receptores, aquel agonista que substituyera totalmente al INDO, nos indicaría, ya que conocemos su afinidad, cual receptor 5-HT está involucrado en las propiedades discriminativas del INDO. Otra forma de averiguar cual subtipo de receptor 5-HT esta involucrado en el control discriminativo del INDO es utilizar antagonistas 5-HT. La estrategia que se utilizó fue simple. Durante las pruebas de generalización se administraron diferentes dosis de antagonistas 5-HT seguido por la administración de INDO. Como cada uno de los antagonistas seleccionados tiene una afinidad conocida por uno o varios subtipos de receptores 5-HT, aquel antagonista que bloquee en mayor proporción el control discriminativo del INDO, nos sugiere cual es el subtipo de receptor 5-HT que esta involucrado en las propiedades discriminativas del INDO.

Los datos obtenidos durante las pruebas de sustitución mostraron que el 8-OH-DPAT produjo una generalización parcial cuando substituyó al INDO. Esto es, conforme se incrementó la dosis de 8-OH-DPAT, los sujetos del grupo I tendieron a reducir la preferencia por la sacarina, y los sujetos del grupo II tendieron a aumentar dicha preferencia. Sin embargo, en ningún caso se produjo una preferencia similar a la producida por el INDO durante la prueba con la dosis de entrenamiento. Estos datos no son consistentes con los obtenidos por Velázquez-Martínez et al. (1999). Estos investigadores reportaron que el 8-OH-DPAT substituyó totalmente al INDO después que los animales aprendieron la discriminación INDO-salina. La diferencia puede ser el rango de dosis de 8-OH-DPAT que se utilizó en ambos estudios. En el presente estudio, el rango de dosis fue de 0.01-0.3 mg/kg y en el estudio de Velázquez-Martínez et al. (1999) el rango fue de 0.01-1.0 mg/kg, esta última dosis fue la que substituyó totalmente al INDO. Sin embargo, es conveniente mencionar que en otros estudios de discriminación de drogas con dos palancas, se han utilizado dosis de 8-OH-DPAT de 0.05 mg/kg: sc (Tricklebank, Neill, Kidd y Fozard, 1987), 0.16 mg/kg: ip (Kleven y Koek, 1998), 0.2 mg/kg: ip (Glennon, 1986), 0.1-0.3 mg/kg: ip (Morgan y Picker, 1995), 0.31 mg/kg: ip

(Schreiber, Brocco, Lefebvre, De Ladonchamps, Monneyron y Millan, 1995) y 0.64 mg/kg: ip (Wolff y Leander, 1998), y todos han reportado que los sujetos experimentales aprenden la discriminación 8-OH-DPAT-salina.

Debido a que en estudios con radioligandos se ha reportado que el 8-OH-DPAT se une selectivamente a los receptores 5-HT_{1A} (Gozlan et al., 1983) y que en estudios de discriminación de drogas se ha observado que el control discriminativo ejercido por el 8-OH-DPAT se generaliza con la bupiriona y la ipsapirona, compuestos que tienen afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, pero no se generaliza con el TFMPP ni con el m-CPP, agonistas con afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} (Glenon, 1986; Lucki, 1988), se puede sugerir que las acciones discriminativas del INDO son moduladas parcialmente por los receptores 5-HT_{1A}, ya que el 8-OH-DPAT substituyó parcialmente al INDO.

Aunque varios agonistas muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, entre ellos la bupiriona (Richarson y Hoyer, 1990), en la presente investigación, cuando la bupiriona substituyó al INDO, se observó una ausencia de generalización (ver figura 5). Una explicación de estos datos proviene de dos fuentes. En primer lugar, se ha sugerido que la bupiriona actúa como agonista parcial en algunas preparaciones (Donohoe, Hutson y Curzon, 1987; Zifa y Fillion, 1992). Si el 8-OH-DPAT que tiene una selectividad mayor que la bupiriona por los receptores 5-HT_{1A} y actúa como agonista total (Hoyer et al., 1994) produjo una generalización parcial cuando substituyó al INDO durante las pruebas de generalización, la bupiriona, que es un agonista parcial, debería producir un efecto menor que el 8-OH-DPAT si las propiedades discriminativas del INDO son mediadas por los receptores 5-HT_{1A}; este fue el caso de la presente investigación.

En segundo lugar, algunos estudios han reportado que la administración de 8-OH-DPAT produce efectos que la bupiriona induce en menor proporción o no los induce. Por ejemplo, la administración de 8-OH-DPAT produce una reducción en la temperatura corporal en los roedores (Gudelsky, Koenig y Meltzer, 1986) y la administración de bupiriona produce un efecto similar pero en menor magnitud (Koenig, Gudelsky, Meltzer, 1987). La administración subcutánea de 8-OH-DPAT induce varios componentes del síndrome serotoninérgico, sin embargo, la administración de bupiriona no los induce (Tricklebank, Forler y Fozard, 1984). Estos efectos diferenciales del 8-OH-DPAT y la bupiriona pueden ser debido a que poseen diferentes actividades intrínsecas sobre el receptor 5-HT_{1A} (Hoyer y Boddeke, 1993).

Los resultados de los experimentos con antagonistas mostraron un patrón compatible con los resultados de los experimentos con agonistas 5-HT_{1A}. Esto es, el antagonista NAN-190 con afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Glennon et al., 1988) previno parcialmente el control discriminativo del INDO. En algunos estudios se ha reportado que el NAN-190 bloquea las propiedades discriminativas de compuestos con afinidad por los receptores 5-HT_{1A} como la 8-OH-DPAT, tanto en ratas (Schreiber et al., 1995; Kleven y Koek, 1998) como en pichones (Barret y Glesson, 1992; Kleven y Koek, 1998). El hecho que el NAN-190 haya prevenido parcialmente el control discriminativo del INDO y en otros estudios haya prevenido totalmente la señal discriminativa del 8-OH-DPAT, se debe a la participación limitada de los receptores 5-HT_{1A} en las propiedades discriminativas del INDO, como se sugirió a partir de los resultados con los agonistas 8-OH-DPAT y bupiriona. Sin embargo, es conveniente mencionar que aunque el NAN-190 fue descrito originalmente como un antagonista 5-HT_{1A}, también se ha sugerido que actúa como agonista parcial en los mismos receptores, dependiendo de la preparación utilizada (Greuel y Glaser, 1992). Una

forma de evaluar si el NAN-190 se comportó como agonista parcial en el modelo conductual que se utilizó en la presente investigación hubiera sido substituir al INDO por el NAN-190 durante las pruebas de generalización. Sin embargo, esta prueba no se llevó a cabo.

b) Receptores 5-HT_{1B/2C}

Los datos obtenidos durante la substitución de INDO por RU 24969 mostraron que este compuesto produjo una generalización dependiente de la dosis. Esto es, conforme se incrementó la dosis de RU 24969, los sujetos del grupo I disminuyeron la preferencia por la sacarina, y los sujetos del grupo II tendieron a aumentar dicha preferencia. Debido a que se ha reportado que el RU 24969 es un agonista que exhibe afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} (Doods et al., 1985), que se enlaza a los receptores 5-HT_{1B} con una afinidad nanomolar (Zifa y Fillion, 1992) y que en un estudio de discriminación de drogas con dos palancas se reportó que ratas entrenadas a discriminar 8-OH-DPAT de salina no generalizaron cuando la 8-OH-DPAT se substituyó por RU 24969 (Cunningham, Callahan y Appell, 1987), se puede decir que las propiedades discriminativas del RU 24969 son moduladas por los receptores 5-HT_{1B}. Como se observó generalización entre INDO y RU 24969, se puede sugerir que las propiedades discriminativas del INDO también son moduladas por los receptores 5-HT_{1B}.

Un compuesto que también tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1B} es el TFMPP. Cuando este compuesto substituyó al INDO, produjo una generalización mayor a la que produjo la 8-OH-DPAT y la bupiriona, y una generalización igual a la que produjo el RU 24969. Esta generalización fue dependiente de la dosis; a mayor dosis mayor generalización. Debido a que el TFMPP tiene una afinidad tanto por el receptor 5-HT_{1B} como por el receptor 5-HT_{2C} (Shoefter y Hoyer, 1989) y que en estudios de discriminación de drogas se ha reportado que el m-CPP, agonista con alguna selectividad por los receptores 5-HT_{2C}, substituye al TFMPP (Lucki, 1988), se puede sugerir que las acciones discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{1B} y/o 5-HT_{2C}.

La sugerencia anterior se ve fortalecida por los resultados de las pruebas de substitución del INDO por α -Me-5-HT. Este compuesto, que tiene una selectividad mayor por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{1A} (Hoyer et al., 1994), produjo una generalización total. Esta generalización fue dependiente de la dosis.

Los resultados de las pruebas de generalización con MK 212 mostraron un patrón similar al obtenido con RU 24969, TFMPP y α -Me-5-HT. El MK 212 y el m-CPP funcionan como agonistas totales en los receptores 5-HT_{2C} en el plexo coroideo de la rata (Conn y Sanders-Bush, 1987). Por su parte, el m-CPP inhibe completamente la tasa de disparos de neuronas DA del tegmento ventral *in vivo* y este efecto es anulado por el antagonista 5-HT_{2C} metergolina pero no por el antagonista 5-HT_{1B} (\pm)cianopindolol (Prisco, Pagannone y Esposito, 1994). Resultados de estudios de discriminación de drogas indicaron que ratas entrenadas a discriminar MK 212 de salina mostraron una generalización dependiente de la dosis cuando el m-CPP substituyó al MK 212 y una ausencia de generalización con 8-OH-DPAT. Los resultados también mostraron que la metergolina, antagonista 5-HT_{2C}, bloqueó la señal discriminativa del MK 212 (Cunningham, Callahan y Appel, 1986). En otros estudios más recientes se mostró que los animales que fueron entrenados a discriminar m-CPP de salina, generalizaron totalmente cuando el MK 212 substituyó al m-CPP (Callahan y Cunningham, 1994; Gommans, Hijzen, Maes y Oliver, 1998). Los datos anteriores permiten sugerir que las propiedades discriminativas del MK 212 son moduladas por los receptores 5-HT_{2C} y debido a que el MK 212 substituyó totalmente al INDO en el presente estudio, se puede sugerir que las propiedades

discriminativas del INDO son moduladas también por los receptores 5-HT_{2C}.

Los resultados de los experimentos con antagonistas mostraron un patrón compatible con los resultados de los experimentos con agonistas 5-HT_{1B/2C}. Así, la metiotepina anuló completamente el control discriminativo del INDO. La metiotepina es un antagonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C} (Hoyer et al., 1994). Sin embargo, la metiotepina no antagoniza a varios compuestos con propiedades discriminativas que son moduladas por los receptores 5-HT_{1A}. Por ejemplo, la señal discriminativa de la 8-OH-DPAT no pudo anularse con la administración de metiotepina (Tricklebank et al., 1987). Esto permite suponer que si el RU 24969, agonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1B}, mimetizó el control discriminativo del INDO, y la metiotepina anuló este control, las propiedades discriminativas del INDO podrían ser moduladas por los receptores 5-HT_{1B/2C}. No obstante, la elección de la metiotepina como antagonista 5-HT_{1B/2C} es limitada, ya que con este compuesto no se puede averiguar si las propiedades discriminativas del INDO son mediadas por la estimulación de los receptores 5-HT_{1B} o los receptores 5-HT_{2C} o a la estimulación de ambos tipos de receptores.

La ketanserina, un antagonista que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2C}, pero sin afinidad por los receptores 5-HT_{1B}, anuló de una manera dependiente de la dosis el control discriminativo del INDO. Aunque la ketanserina también muestra afinidad por los receptores 5-HT_{2A} debido a que estos y los receptores 5-HT_{2C} tienen una estructura muy similar (Hartig, 1989). Dado que el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A} (Hoyer et al., 1994) y la ketanserina anuló el control discriminativo del INDO, se podría sugerir que las acciones de la ketanserina sobre el INDO fueron mediadas por los receptores 5-HT_{2C}.

Resultados similares a los obtenidos con metiotepina y ketanserina se obtuvieron cuando la ritanserina, la mesulergina y la metergolina precedieron a la administración del INDO. La ritanserina es un antagonista que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A/2C} (Hoyer et al., 1994). Sin embargo, debido a que el INDO no tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, las acciones de la ritanserina sobre el INDO pudieron deberse a la mediación de los receptores 5-HT_{2C}.

La mesulergina es un antagonista que también tiene afinidad por los receptores 5-HT_{2A/2C}, sin embargo, este compuesto tiene dos características importantes; la primera es que tiene una afinidad preferencial por los receptores 5-HT_{2C} que por los receptores 5-HT_{2A} (Hoyer, 1988). La segunda es que la mesulergina tiene una afinidad mayor que la ritanserina por los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer, 1988). Debido a que la mesulergina anuló de una manera dependiente de la dosis la señal discriminativa del INDO, se puede sugerir que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas por los receptores 5-HT_{2C}.

La metergolina es un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2C} (Hoyer y Schoeffter, 1991) que en estudios de discriminación de drogas anuló la señal discriminativa de compuestos con afinidad por los receptores 5-HT_{2C} como el MK 212 (Cunningham, Callahan y Appel, 1986). Como este compuesto anuló el control discriminativo del INDO de forma dependiente de la dosis, se confirma la participación de los receptores 5-HT_{2C} en la modulación de las propiedades discriminativas del INDO.

En resumen, los antagonistas ritanserina (5-HT_{2C/2A}), mesulergina (5-HT_{2C/2A}), ketanserina (5-HT_{2A/2C}), metergolina (5-HT_{2C/2A}) y metiotepina (5-HT_{1A/1B/2C}) fueron capaces de prevenir totalmente las propiedades discriminativas del INDO. Estos resultados confirman la participación

de los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1B} en las propiedades discriminativas del INDO, mientras que sugieren una limitada participación de los receptores 5-HT_{1A} en la función discriminativa del INDO, como fue sugerido a partir de los datos obtenidos con los agonistas y antagonistas 5-HT_{1A}.

c) Receptores 5-HT_{3/4}

La participación de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ en el control discriminativo del INDO con CAS puede descartarse. Primero, porque en las pruebas de sustitución el 2-Me-5-HT no produjo cambios en la preferencia por la sacarina en los dos grupos. El compuesto 2-Me-5-HT es un agonista que tiene una afinidad alta por los receptores 5-HT₃ y prácticamente no tiene afinidad por los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ (Richarson y Engel, 1986). Segundo, la observación que la cisaprida, agonista 5-HT₄ (Hoyer et al., 1994), no substituyera al INDO indica que los receptores 5-HT₄ no participan en las propiedades discriminativas del INDO.

Por su parte, el tropisetron, antagonista con afinidad por los receptores 5-HT_{3/4} (Hoyer et al., 1994) no tuvo efectos sobre el control discriminativo del INDO, ya que el INDO no tiene afinidad por estos receptores. Los experimentos con compuestos 5-HT_{3/4} se condujeron para descartar que las propiedades discriminativas del INDO, agonista con afinidad por los receptores 5-HT_{1A/1B/2C}, pudieran modularse por los receptores 5-HT_{3/4}, aún por mecanismos indirectos.

Con relación al consumo total de líquidos durante la administración de INDO, 8-OH-DPAT, bupiriona, TFMPP, RU 24969, α -Me-5-HT, MK 212, 2-Me-5-HT, cisaprida, NAN-190, metiotepeina, ketanserina, ritanserina, mesulergina, metergolina y tropisetron durante las pruebas de generalización, únicamente se observaron cambios en la preferencia por la sacarina sin una disminución significativa en el consumo total de líquidos (agua más solución de sacarina), lo cual indica que ninguna de las dosis de los compuestos utilizados en este estudio produjo alteraciones en el consumo total de líquidos.

III.- Efectos aditivos de agonistas 5-HT_{1A/1B}, 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ en la sustitución del INDO

Debido a que en los experimentos 4, 6, 7 y 8 se demostró que el control discriminativo del INDO se generalizó a los agonistas 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), TFMPP (5-HT_{1B/2C}) y α -Me-5-HT (5-HT_{2C}), pero no se generalizó con el agonista 2-Me-5-HT (5-HT₃), en los experimentos 20, 21 y 22 se examinó la hipótesis de que los fármacos con propiedades discriminativas semejantes podrían interactuar para producir un control discriminativo mayor. Así, en esos experimentos se evaluó si los efectos de los compuestos 8-OH-DPAT, TFMPP y α -Me-5-HT son aditivos entre sí a dosis que substituyeron parcialmente al INDO. También se examinó si esta aditividad es específica al perfil farmacológico del INDO.

Los resultados mostraron que los efectos producidos por los compuestos TFMPP y α -Me-5-HT, pero no de 2-Me-5-HT, se sumaron a los efectos producidos por la 8-OH-DPAT y produjeron una discriminación similar a la que produjo el INDO. Los datos anteriores sugieren dos aspectos: primero, que el procedimiento empleado en los experimentos 19, 20 y 21 proporcionó una medida confiable de las interacciones entre las propiedades discriminativas de los compuestos 8-OH-DPAT, TFMPP y α -Me-5-HT. Segundo, que el efecto de los compuestos 8-OH-DPAT, TFMPP y α -Me-5-HT fue debido a la estimulación combinada de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, lo que indica que el efecto es compatible y específico con el perfil farmacológico del INDO.

CONCLUSIONES

La presente investigación tuvo una doble finalidad. La primera fue evaluar si el INDO puede adquirir funciones discriminativas utilizando el procedimiento del CAS. La segunda fue examinar cual o cuales subtipos de receptores 5-HT están involucrados en las propiedades discriminativas del INDO. Los resultados de los 21 experimentos que se llevaron a cabo para cumplir con las dos finalidades permiten sugerir las siguientes conclusiones:

- a) El INDO puede adquirir funciones discriminativas utilizando el procedimiento del CAS.
- b) Los sujetos experimentales aprendieron la discriminación INDO-salina, independientemente si el INDO se correlacionó con la presencia o ausencia de toxicosis inducida por LiCl.
- c) El gradiente temporal del control discriminativo del INDO coincide con el curso temporal del efecto del INDO sobre la concentración de 5-HT y 5-HIAA.
- d) Los resultados de los experimentos con agonistas y antagonistas 5-HT, sugieren que las propiedades discriminativas del INDO son moduladas principalmente por los receptores 5-HT_{1B/2C}, y de manera limitada, por los receptores 5-HT_{1A}.
- e) Los receptores 5-HT_{3/4} no participan en las propiedades discriminativas del INDO.
- f) Los compuestos que substituyen al INDO pueden interactuar para producir un control discriminativo mayor al que se obtiene con cada uno de ellos cuando se administran por separado.

REFERENCIAS

- Ahlenius, S. and Larson, K. (1984). Lisuride, LY-141865 and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non-dopaminergic mechanism. **Psychopharmacology (Berlin)**. **83**: 330-334.
- Ahlenius, S., Larson, K. and Svensson, L. (1980). Further evidence for and inhibitory role of central 5-HT in male rat sexual behavior. **Psychopharmacology (Berlin)**. **68**: 217-220.
- Barry, H. (1974). Classification of drugs according to their discriminative effects in rats. **Federation Proceedings**. **33**: 1814-1824.
- Barret, J. E. and Glesson, S. (1992). Discriminative stimulus effects of 8-OH-DPAT in pigeons: antagonism studies with the putative 5-HT_{1A} receptor antagonists BMY 7378 and NAN-190. **European Journal of Pharmacology**. **217**: 163-171.
- Barret, J. E. and Vanover, K. E. (1993). 5-HT receptors as a target for the development of novel anxiolytic drugs: Models, mechanisms and future directions. **Psychopharmacology**. **112**: 1-12.
- Benitez-King, G., Chavez, J. L., Martinez, I., Anton-Tay, F. and Hong, E. (1991). Further evidence that indorenate is a 5-HT₁ agonist. **Proceedings of the Western Pharmacological Society**. **43**: 433-437.
- Bermúdez-Rattoni, F., Fernández, J., Sánchez, M. A., Aguilar-Roblero, R. and Druker-Colin, R. (1987). Fetal brain transplants induce recuperation of taste aversion in cortical and amygdaloid lesioned rats. **Brain Research**. **416**: 147-152.
- Bernstein, I. L. (1985). Learned food aversion in the progression of cancer and its treatment. **Annals of the New York Academy of Sciences**. **443**: 365-380.
- Bernstein, I. L. and Borson, S. (1986). Learned food aversion: A component of anorexia syndromes. **Psychological Review**. **93**(4): 462-472.
- Bhargava, K. P. and Tangri, K. K. (1959). The central vasomotor effect of 5-Hydroxytryptamine. **British Journal of Pharmacology**. **14**: 411-414.
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. **Neuropharmacology**. **23**: 1537-1551.
- Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. and Udenfriend, S. (1956). Identification and assay of serotonin in brain. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. **117**(88): 82-88.
- Bouton, M. E. and Bolles, R. C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. **Learning and Motivation**. **10**: 445-466.
- Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, D. N., Mylecharane, E. J., Richardson, B. P. and Saxena, P. R. (1986). Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. **Neuropharmacology**. **25**: 563-576.

- Brady, K. T. and Balster, R. L. (1982). Discriminative stimulus properties of ketamine stereoisomers in phenylclidine-trained rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **17**: 291-295.
- Callahan, P. M. and Cunningham, K. A. (1994). Involvement of 5-HT_{2C} receptors in mediating the discriminative stimulus properties of m-chlorophenylpiperazine (mCPP). **European Journal of Pharmacology**. **257**: 27-38.
- Cappell, H. and LeBlanc, A. E. (1977). Gustatory avoidance conditioning by drugs of abuse: Relationships to general issues in research on drug dependence. En: N. W. Milgram, L. Krames and T. M. Alloway (Eds.). **Food Aversion Learning**. New York: Plenum Press. p.p. 133-167.
- Carli, M. and Samanin, R. (1988). Potential anxiolytic properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin, a selective serotonin_{1A} receptor agonist. **Psychopharmacology**. **94**: 84-91.
- Castillo, C., Ibarra, M., Terron, J. A., Villalón, C. M. and Hong, E. (1994). Direct effects of indorenate and 8-OH-DPAT on the blood pressure of pithed rats. **Drug Development Research** **33**: 20-25.
- Chamorro, G., Martínez, M., Salazar, M., Salazar, S. y Hong, E. (1995). Evaluación de la toxicidad del indorenato sobre la reproducción. **Archivos del Instituto de Cardiología de México**. **65**: 300-306.
- Colpaert, F. C. (1987). Drug discrimination: Methods of manipulation, measurement, and analysis. En: M. A. Bozarth (Ed.). **Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs**. New York: Springer-Verlag. p.p. 341-372.
- Conn, P. J. and Sanders-Bush, E. (1987). Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptors. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. **242**: 552-557.
- Cross, A. J. (1990). Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. **Annals of the New York Academy of Sciences**. **600**: 405-417.
- Cunningham, K. A., Callahan, P. M. and Appel, J. B. (1986). Discriminative stimulus properties of the serotonin agonist MK 212. **Psychopharmacology**. **90**(2): 193-197.
- Cunningham, K. A., Callahan, P. M. and Appel, J. B. (1987). Discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT): implications for understanding the actions of novel anxiolytics. **European Journal of Pharmacology**. **138**: 29-36.
- Curzon, G. (1990). Serotonin and appetite. **Annals of the New York Academy of Sciences**. **600**: 521-531.
- D'Mello, G. D. and Stolerman, I. P. (1978). Methodological issues in drug discrimination research. En: F. C. Colpaert and J. A. Rosecrans (Eds.). **Stimulus Properties of Drugs: Ten Years of Progress**. Amsterdam: Elsevier. p.p. 342-352.

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

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

Dompert, W. U., Glaser, T. and Traber, J. (1985). ³H-TVXQ7821: identification of 5-HT₁ binding sites as target for a novel putative anxiolytic. **Naunyn Schmiedebergs Archives Pharmacological**. **328**:467-470.

Donohoe, T. P., Hutson, P. H. and Curson, G. (1987). Blockade of dopamine receptor explains the lack of 5-HT stereotypy on treatment with the putative 5-HT_{1A} agonist LY165163. **Psychopharmacology**. **93**: 82-86.

Doods, H. N., Kalkman, H. O., De Jonge, A., Thoolen, M. J. M. C., Wilffert, B., Timmermans, P. B. W. M. and Van Zwieten, P. A. (1985). Differential selectivities of RU 24969 and 8-OH-DPAT for the purported 5-HT-1A and 5-HT-1B bindings sites: correlation between 5-HT-1A affinity and hypotensive activity. **European Journal of Pharmacology** **112**: 363-370.

Douglas, W. W. (1982). Histamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. En: A. Goodman, L. Goodman y A. Gillman (Eds.). **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. Buenos Aires: Editorial Panamericana. p.p. 604-639.

Druhan, J. P., Fibiger, H. C. and Phillips, A. G. (1991). Influence of some drugs of abuse on the discriminative stimulus properties of amphetamine. **Behavioural Pharmacology**. **2**: 391-403.

Dumuis, A., Bouhelal, R., Sebben, M. and Bockaert, N. (1988). A 5-HT receptor in the central nervous system, positively coupled with adenylate cyclase, is antagonized by ICS 205-930. **European Journal of Pharmacology**. **146**: 187-188.

Fernández-Guasti, A., Escalante, A. and Agmo, A. (1989). Inhibitory actions of various 5-HT_{1B} receptor agonists on rat masculine sexual behavior. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **34**: 811-816.

Fernández-Guasti, A., Escalante, A., Hong, E. and Agmo, A. (1990). Behavioral actions of the serotonergic anxiolytic indorenate. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **37**: 83-88.

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

Fernández-Guasti, A., Hong, E. and López-Rubalcava, C. (1992). Species differences in the mechanism through which the serotonergic agonist indorenate and ipsapirone produce their anxiolytic action. **Psychopharmacology**. **107**: 61-68.

García, J. and Koelling, R. A. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. **Psychonomic Science**. **4**: 123-124.

- Gardner, C. R. (1985). Pharmacological studies of the role of serotonin in animal models of anxiety. En: A. R. Green (Ed.). **Neuropharmacology of serotonin**. New York: Oxford University Press. p.p. 215-245.
- Glennon, R. (1986). Discriminative stimulus properties of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **25**: 135-139.
- Glennon, R. A., Naiman, N. A., Pierson, M. E., Titeler, M., Lyon, R. A. and Weisberg, E. (1988). NAN-190: an arylpiperazine analog that antagonizes the stimulus effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). **European Journal of Pharmacology**. **154**: 339-341.
- Glennon, R. A., Young, R. and Dukat, M. (1992). 5-HT₃ agonist 2-methylserotonin as a training drug in drug discrimination studies. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **41**: 361-364.
- Gommans, J. Hijzen, T. H., Maes, R. A. and Oliver, B. (1998). Discriminative stimulus properties of mCPP: evidence for a 5-HT_{2C} receptor mode of action. **Psychopharmacology**. **137(3)**: 292-302.
- Gozlan, H., El Mestikawy, S., Pichat, L., Glowinski, J. and Hamon, M. (1983). Identification of presynaptic serotonin autoreceptors by a new ligand: ³H-PAT. **Nature**. **305**: 140-142.
- Greuel, J. M. and Glaser, T. (1992). The putative 5-HT_{1A} receptor antagonists NAN-190 and BMY 7378 are partial agonists in the rat dorsal raphe nucleus *in vitro*. **European Journal of Pharmacology**. **211**: 211-219.
- Gudelsky, G. A., Koening, J. I. and Metzger, H. Y. (1986). Thermoregulatory responses to serotonin receptor stimulation in the rat: evidence of opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology**. **25**: 1037-1313.
- Gustavson, C. R. and Gustavson, J. C. (1985). Control of predation using conditioned food aversion methodology: Theory, practice and implications. **Annals of the New York Academy of Sciences**. **443**: 348-356.
- Hamon, M. (1994). Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects. **Trends in Pharmacological Science**. **15**: 36-39.
- Hammon, M., Mallata, M., Herbet, A., Nelson, D. L., Audinot, M., Pichat, L. and Glowinski, J. (1981). [³H]-metyergoline: a new ligand for serotonin receptors in rat brain. **Journal of Neurochemistry**. **36**: 613-626.
- Handley, S. L. and Mc Blane, J. W. (1993). 5-HT drugs in animal models of anxiety. **Psychopharmacology**. **112**: 13-20.
- Hartig, P. R. (1989). Molecular biology of 5-HT receptors. **Trends in Pharmacological Science**. **10**: 64-69.

Hernon, J. L., Pierson, M. E. and Glennon, R. A. (1992). Mechanistic investigation of the stimulus properties of 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **41(3)**: 739-748.

Herrera, F. and Velázquez, M. N. D. (1997). Discriminative stimulus properties of amphetamine on a conditioned taste aversion paradigm. **Behavioural Pharmacology**. **8**: 458-464.

Heuring, R. E. and Peroutka, S. J. (1987). Characterization of a novel [³H]5-HT binding site subtype in bovine brain membranes. **Journal of Neurosciences**. **7**: 894-903.

Hollenberg, N. K. (1988). Serotonin and vascular responses. **Annals Reviews of Pharmacology and Toxicology**. **28**: 41-59.

Hong, E. (1981). A serotonergic antihypertensive agent. En: T. P. Singer and R. Ondarza (Eds.). **Molecular basis of drug action**. New York: Elsevier/North-Holland. p.p. 247-251.

Hong, E., Rion, R., Aceves, J., Benitez-King, G. and Anton-tay, F. (1987). Further evidence for a central antihypertensive effect of indorenate. **Proceedings of the Western Pharmacological Society**. **30**: 1-3.

Hong, E., Rion, R. and Nava-Felix, P. (1980). Characterization of the receptor involved on the central antihypertensive effect TR3369. **Federation Proceedings (abstract)**. **39**: 963.

Hong, E., Rion, R. and Vidrio, H. (1983). Stimulation of central serotonin receptor as a novel mechanism of antihypertensive activity. En: J. A. Bevan, M. Fujiwara, R. A. Maxwell, K. Mohri, S. Shibata and N. Toda (Eds.). **Vascular Neuroeffector Mechanisms. 4th International Symposium**. New York: Raven Press. p.p. 273-277.

Hong, E. and Shut, R. N. (1985). TR2515, **Drugs of the Future**. **10**: 929-930.

Hoyer, D. (1988). Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. **Journal of Receptors Research**. **8**: 59-81.

Hoyer, D. and Boddeke, H. W. (1993). Partial agonist, full agonist, antagonist: Dilemmas of definition. **Trends in Pharmacological Science**. **14**: 270-275.

Hoyer, D., Engel, G. and Kalkman, H. (1985). Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with (³H)-5-HT, (³H)8-OH-DPAT, (-)(¹²⁵I)iodocyanopindolol (³H) mesulergine and (³H)ketanserin. **European Journal of Pharmacology**. **118**:3-23.

Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. and Humphrey, P. A. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). **Pharmacological Reviews**. **46**: 157-203.

Hoyer, D. and Schoeffler, P. (1991). Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. **Journal of Receptor Research**. **8**: 59-81.

- Hoyer, D., Waeber, C., Karpf, A., Neijt, H. and Palacios, J. M. (1989). [³H]ICS 205930 labels 5-HT₃ recognition sites in membranes of cat and rabbit vagus nerve and superior cervical ganglion. *Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacological*. **340**: 396-402.
- Insel, T. R., Zohar, J., Benkelfat, C. and Murphy, D. L. (1990). Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **600**: 574-586.
- Jacobson, B. L. (1976). An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sciences*. **19**: 777-786.
- Jaeger, T. V. and Mucha, R. F. (1990). A taste aversion model of drug discrimination learning: Training drug and condition influence rate of learning. *Psychopharmacology*. **100**: 145-150.
- Jouvet, M. (1967). Neurophysiology of states of sleep. *Physiological Reviews*. **47**: 117-177.
- Kleven, M. S. and Koek, W. (1998). Discriminative stimulus effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in pigeons and rats: species similarities and differences. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **284**: 238-249.
- Koenig, J. I., Gudelsky, G. A. and Meltzer, H.Y. (1987). Stimulation of corticosterone and bethaendorphin secretion in the rat by selective 5-HT receptor subtype activation. *European Journal of Pharmacology*. **137**:1-8, 1987.
- Kursar, J. D., Nelson, D. L., Wainscott, D. B., Cohen, M. L. and Baez, M. (1992). Molecular cloning, functional expression and pharmacological characterization of a novel serotonin receptor (5-Hydroxytryptamine_{2F}) from rat stomach fundus. *Molecular Pharmacology*. **42**: 549-557.
- LeBlanc, A. E., Poulos, C. X. and Cappell, H. (1978). Tolerance as a behavioral phenomenon: Evidence from two experimental paradigms. En: N.A. Krasnegor (Ed.). *Behavioral tolerance: Research and tretament implications: NIDA Reasearch Monograph 18*. Maryland: NIDA. p.p. 72-89.
- Linnoila, V. M. and Virkkumen, M. (1992). Agression, suicidality and serotonin. *Journal of Clinical Psychiatry*. **53**: 46-51.
- López, C. M., Velazquez, D. N., Prado, R., García, G. and Ortiz, R. (1991). Effects of the intracerebroventricular administration of indorenate and fenfluramine on spontaneous behavior and food intake in rats. *Proceedings of the Western Pharmacological Society*. **34**: 465-468.
- López-Rubalcava, C., Saldívar, A. and Fernández-Guasti, A. (1992). Interactions of GABA and serotonin in the anxiolytic action of diazepam and serotonergic anxiolytics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **43**: 433-440.
- Lucki, I. (1988). Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-hydroxytryptamine agonist using conditioned taste aversion. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **247**(3): 1120-1127.

- Lucki, I. and Marcoccia, J. M. (1991). Discriminated taste aversion with 5-HT_{1A} agonist measured using saccharin preference. **Behavioral Pharmacology**. 2: 335-344.
- Martin, G. M., Gans, M. and van der Kooy, D. (1990). Discriminative properties of morphine that modulate associations between taste and lithium chloride. **Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process**. 16: 56-68.
- Mastropaolo, J. P., Moskowitz, K. H., Dacanay, R. J. and Riley, A. L. (1989). Conditioned taste aversions as a behavioral baseline for drug discrimination learning: An assessment with phencyclidine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 32(1): 1-8.
- McEntee, W. J. and Crook, T. H. (1991). Serotonin, memory and aging brain. **Psychopharmacology**. 103: 143-149.
- Megens, A. A., Awouters, F. H. and Niemegeers, C. J. (1991). General pharmacology of the four gastrointestinal motility stimulus stimulants bethanechol, metoclopramide, trimebutine, and cisapride. **Arzneimittelforschung**. 41: 631-634.
- Melton, P. M. and Riley, A. L. (1991). Acquisition of drug discrimination learning with cholecystokinin. **Paper Presented at the Society for the Study of Ingestive Behavior, in New York City**.
- Middlemiss, D. N. and Fozard, J. R. (1983). 8-hydroxi-2-(di-n-propylamino)tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT₁ recognition site. **European Journal of Pharmacology**. 90: 151-153.
- Middlemiss, D. N. and Tricklebank, M. D. (1992). Centrally active 5-HT receptor agonists and antagonists. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. 16: 75-82.
- Morgan, D. and Picker, M. J. (1995). Discriminative stimulus effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT: attenuation by mu but not by kappa opioids. **Psychopharmacology**. 122: 336-345.
- Myers, M. (1981). Serotonin and thermoregulation: old and new views. **Journal of Physiology (Paris)**. 77: 505-513.
- Nava-Felix, P. and Hong, E. (1979). Nature of the central serotonin receptor mediating hypotension. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 1: 461-466.
- Nencini, P. and Woolverton, W. (1988). Effects of nimodipine on the discriminative stimulus properties of *d*-amphetamine in rats. **Psychopharmacology**. 96: 40-44.
- Orozco, C. G. (1997). Control de estímulos por el indorrenato: generalización de estímulos con el 8-OH-DPAT. Tesis inédita. **Universidad Nacional Autónoma de México: Facultad de Psicología**
- Overton, D. A. (1987). Applications and limitations of the drug discrimination method for the study of drug abuse. En: M. A. Bozarth (Ed.). **Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs**. New York: Springer-Verlag. p.p. 291-340.

- Overton, D. A. (1991). Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. **Behavioral Pharmacology**. 2: 253-264.
- Parsons, A. A. (1991). 5-HT receptor in human and animal cerebrovasculature. **Trends in Pharmacological Science**. 12: 310-315.
- Pazos, A., Engel, G. and Palacios, J. M. (1985). Beta-receptor blocking agents recognize a subpopulation of serotonin receptor in brain. **Brain Research**. 342: 403-408.
- Pearce, J. M. (1997). **Animal learning and cognition: an introduction**. East Sussex: Psychology Press.
- Pedigo, N. W., Yamamura, H. I. and Nelson, D. L. (1981). Discrimination of multiple [³H]-5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. **Journal of Neurochemistry**. 36: 220-226.
- Peroutka, S. J. and Snyder, S. H. (1979). Multiple serotonin receptors: Differential binding of ³H-5-Hydroxytryptamine, ³H-Lysergic acid diethylamide, and ³H-Spiroperidol. **Molecular Pharmacology**. 16: 687-699.
- Prisco, S., Pagannone, S. and Esposito, E. (1994). Serotonin-dopamine interactions in the rat ventral tegmental area: an electrophysiological study in vivo. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. 271: 83-90.
- Poulson, E., Botros, M. and Robson, J. M. (1960). Effect of 5-hydroxytryptamine and isopropionazid on pregnancy. **Science**. 141: 1102-1103.
- Rescorla, R. A. (1985). Conditioned inhibition and facilitation. En R. R. Miller and N. E. Spear (Eds.). **Information processing in animals: conditioning inhibition**. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Revusky, S., Coombes, S. and Pohl, R. W. (1982). Drug states as discriminative stimuli in a flavor-aversion learning experiment. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**. 96: 200-211.
- Rich, S. C. and Nemeroff, Ch. B. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. **Journal of Clinical Psychiatry**. 53: 3-7.
- Richarson, B. P. (1990). Serotonin and nociception. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 600: 511-520.
- Richarson, B. P. and Engel, G. (1986). The pharmacology and function of the 5-HT₃ receptor. **Trends Neuroscience**. 9:424-428.
- Richarson, B. and Hoyer, D. (1990). Selective agonists and antagonists a 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. En R. Paoletti (Ed.). **Serotonin: from biology to pharmacology and therapeutics**. Netherlands: Kluwer Academic Publisher.

Riley A. L., Jeffreys, R. D., Pournaghash, S., Titley, T. L. and Kufera, A. M. (1989). Conditioned taste aversion as a behavioral baseline for drug discrimination learning: Assessment with the dipsogenic compound pentobarbital. **Drug Development Research**. 16: 229-236.

Rodríguez-Manzo, G. and Fernández-Guasti, A. (1994). Reversal of sexual exhaustion by serotonergic and noradrenergic agents. **Behavioral Brain Research**. 62: 127-134.

Ross, R. T. and Holland, P. C. (1981). Conditioning of simultaneous and serial feature-positive discriminations. **Animal Learning and Behavior**. 9(3): 293-303.

Rowan, G. A. and Lucki, I. (1989). Discriminative stimulus properties of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. **Society for Neuroscience Abstracts**. 15: 414.

Sanger, D. J. (1992). Increased rates of punished responding produced by buspirone-like compounds in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. 261: 513-517.

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

Schoeffer, P. and Hoyer, D. (1989). Interactions of arylpiperazines with 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT_{1D} receptors: do discriminatory 5-HT_{1B} ligands exist?. **Naunyn. Schmiedeberg's Archives Pharmacological**. 339:675-683.

Schreiber, R., Brocco, M., Lefebvre, De Ladonchamps, B., Monneyron, S. and Millan, M. J. (1995). A drug discrimination analysis of novel serotonin _{1A} receptor ligands in the rat using the 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. 275: 822-831.

Sjoersma, A. and Palfreyman, M. G. (1990). History of serotonin and serotonin disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 600: 1-8.

Skinner, B. F. (1938). **The behavior of organisms**. New York: Appleton-Century-Crofts.

Törk, I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. **Annals of the New York Academy of Science**. 600: 9-35.

Traber, J. and Glaser, T. (1987). 5-HT_{1A} receptor anxiolytics. **Trends in Pharmacological Science**. 8: 432-437

Tricklebank, M. D., Forler, C. and Fozard, J. R. (1984). The involvement of subtypes of 5-HT₁ receptor and catecholaminergic systems in the behavioral response to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in the rat. **European Journal of Pharmacology**. 106: 271-282.

Tricklebank, M. D., Neill, J, Kidd, E. J. and Fozard, J. R. (1987). Mediation of the discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) by the putative 5-HT_{1A} receptor. **European Journal of Pharmacology**. 133: 47-56.

Van Cauteren, H., Vanderberghe, J. and Marshoom, R. (1986). Protective activity of ketanserin agonist serotonin-induced embryotoxicity and teratogenicity in rats. **Drug Development and Research**. **8**: 179-187.

Velázquez-Martínez, D., López-Cabrera, M., Sánchez, H., Ramírez, J. and Hong, E. (1999). Discriminative stimulus properties of indorenate, a serotonin agonist. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**. **24(2)**: 122-130

Velázquez, M. D., Valencia, F., López, C. M. and Villarreal, J. E. (1995). Effects of indorenate on food intake: a comparison with fenfluramine and amphetamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. **117**: 91-101.

Vila, J. N. (1992). La aversión condicionada al sabor como un índice de las propiedades discriminativas de las drogas. **Apuntes de Psicología**. **35**, 93-107.

Wolf, M. C. and Leander, J. D. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors potentiate 8-OH-DPAT-induced stimulus control in the pigeon. **European Journal of Pharmacology**. **345**: 35-39.

Winter, J. C. and Rabin, R. A. (1992). Yohimbine as a serotonergic agent: evidence from receptor binding and drug discrimination. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. **263(2)**: 682-689.

Zífa, E. and Fillion, G. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. **Pharmacological Reviews**. **44(3)**: 401-458.