



Vince In Bono Malum

881225
UNIVERSIDAD ANAHUAC 5
20

ESCUELA DE PSICOLOGIA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

POSIBLE EFECTO ANTICONFLICTO
DE LAS DROGAS AGABERGICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
AREA: CLINICA

P R E S E N T A :
MARIA DEL ROSARIO PRUNEDA GUITRON

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANDERS AGMO

MEXICO, D. F.,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
CAPITULO I. ANSIEDAD	
1.1 GENERALIDADES SOBRE LA ANSIEDAD	6
1.2 ANSIEDAD PATOGENA	12
1.3 MODELOS EXPERIMENTALES DE LA ANSIEDAD.....	15
CAPITULO II. BENZODIAZEPINAS	
2.1 HISTORIA	21
2.2 USOS CLINICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS	22
2.3 EFECTOS COLATERALES, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA	23
2.4 RECEPTORES DE LAS BENZODIAZEPINAS, ANTAGONISTAS Y AGONISTAS INVERSOS	25
CAPITULO III. ACIDO GAMA-AMINO BUTIRICO (AGAB)	
3.1 GENERALIDADES	29
3.2 SINAPSIS AGABERGICAS	30
3.2.1 RECEPTORES DEL AGAB	33
3.2.2 RECAPTURA DEL AGAB	34
3.2.3 METABOLISMO DEL AGAB	36
3.2.4 OTRAS SUSTANCIAS	37
3.3 ACCIONES CONDUCTUALES DEL AGAB	38
3.3.1 HIPOTESIS AGABERGICA DE LA EPILEPSIA	38
3.3.2 AGAB Y DEPRESION	38
3.3.3 AGAB Y LAS DISCINESIAS	39
3.3.4 AGAB Y LA ANSIEDAD	39
3.4 EVIDENCIA DE LA RELACION FUNCIONAL AGAB- BENZODIAZEPINAS	40

CAPITULO IV. TRABAJO DE INVESTIGACION

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
4.2 METODO	47
4.3 RESULTADOS	53
4.4 CONCLUSIONES Y DISCUSION	75
REFERENCIAS	80

RESUMEN

En diversas investigaciones se ha observado la existencia de una relación funcional entre el receptor del neurotransmisor inhibitorio, ácido gamma amino butírico (AGAB), y el sitio de enlace de las benzodiazepinas (Bz). Las Bz, drogas ampliamente utilizadas en la clínica por su efecto ansiolítico, parecen facilitar la neurotransmisión AGABérgica por lo que se ha sugerido que los agonistas del AGAB deberían tener un efecto ansiolítico similar al de las Bz; sin embargo, los resultados de las investigaciones que han tratado de probar este efecto han sido francamente contradictorias.

Una complicación adicional es la posible existencia de múltiples receptores del AGAB. Hasta la fecha, dos receptores AGABérgicos han sido bien estudiados, AGAB-A y AGAB-B. Las características de estos receptores son muy distintas. Los agonistas del AGAB-A (muscimol y THIP), así como sus antagonistas (bicuculina y picrotoxina) no afectan al receptor AGAB-B. De la misma manera, el baclofen, agonista de AGAB-B, no tiene ningún efecto sobre el receptor de AGAB-A. Recientemente, se ha sugerido la existencia de un tercer receptor del AGAB, cuyas propiedades fisiológicas todavía se desconocen. El complejo AGAB-Bz parece corresponder a un receptor AGAB-A, pero según algunos autores, existe una relación convincente entre las Bz y el receptor AGAB-B.

Usando una modificación del paradigma de Vogel, se observó que los agonistas AGABérgicos, R-baclofen y THIP, no

presentaron un efecto anticonflicto. Al experimentar con los antagonistas, bicuculina y picrotoxina, con la intención de probar si el bloqueo de la transmisión AGABérgica tenía un efecto pro-conflicto, no se obtuvieron datos que lo confirmaran.

Para descartar los efectos anticonflicto de las sustancias AGABérgicas, se utilizaron dos inhibidores de la transaminasa del AGAB, el GAG y el Valproato, así como un inhibidor de la recaptura del AGAB, el SKF 100330-A, para que todos los receptores de AGAB fueran estimulados al mismo tiempo. Ninguno de los inhibidores de la transaminasa presentó un efecto anticonflicto significativo.

El SKF 100330-A, por su parte, presentó un efecto anticonflicto muy significativo. Estos datos parecen indicar que el AGAB tiene cierto efecto anticonflicto en este modelo, pero sólo cuando todos los receptores del AGAB son estimulados al mismo tiempo, lo cual parece indicar la presencia de un tercer receptor de AGAB que no fue estimulado con las otras drogas AGABérgicas estudiadas (THIP, Baclofen, Bicuculina, Picrotoxina, AGA y Valproato).

I N T R O D U C C I O N

A pesar de que la ansiedad es una experiencia humana universal, no existe una definición precisa sobre ella. La mayoría de los autores coinciden en que es un sentimiento desagradable; que cuando dura mucho tiempo o es muy intensa, entorpece el funcionamiento del individuo. Para su tratamiento, se han desarrollado fármacos, tales como los barbitúricos y el meprobamato. En años recientes, las benzodiazepinas (Bz) se han convertido en un tratamiento popular para disminuir la ansiedad.

El conocer cómo actúan estos fármacos anti-ansiedad (ansiolíticos) permitiría conocer los mecanismos cerebrales relacionados con el control de la ansiedad. En diversos estudios se ha observado que la administración periódica de Bz produce cambios en muchos sistemas de neurotransmisores, como la norepinefrina, la serotonina, la dopamina, la acetilcolina, la glicina y el ácido gamma-amino butírico (AGAB). Sin embargo, el neurotransmisor más relacionado con las benzodiazepinas es el transmisor inhibitorio AGAB.

A pesar de que los primeros estudios no mostraron datos que probaran esta relación, recientemente varios autores han observado - utilizando procedimientos electrofisiológicos y bioquímicos -, que sí existe esta relación, y sugieren que al menos una parte de las acciones de las Bz resultan por una interacción con el AGAB.

Por otro lado, se ha encontrado evidencia de que el anión

cloruro interactúa con el receptor de las Bz, regulando la afinidad del sitio de enlace de las mismas. Estos datos llevaron a suponer la existencia de un receptor complejo post-sináptico, formado por el sitio de unión del AGAB, el sitio de enlace de las Bz, y el canal de cloruro.

Más tarde se descubrió un segundo receptor para el AGAB (Bowerly, Kill y Hudson, 1984), el cual es insensible a los agonistas (muscimol y THIP) y a los antagonistas (bicuculina) del receptor clásico del AGAB. Del mismo modo, el agonista conocido del AGAB-B (baclofen) no tiene efecto sobre el receptor AGAB-A.

En 1981, Nestoros sugirió que la ansiedad puede deberse a una disminución de la neurotransmisión AGABérgica. Esta autora explica que una situación amenazante ocasiona un estado de hipervigilancia que aumenta la frecuencia de reclutamiento de las neuronas AGABérgicas. Dicho aumento, da lugar a una disminución en la efectividad del AGAB, la cual - según la autora -, podría ser la causa del estado de ansiedad y ser corregida por los fármacos ansiolíticos (Bz, barbitúricos y meprobamato) que facilitan la transmisión del AGAB. Si esto es verdad, las drogas AGABérgicas que incrementan la concentración del AGAB cerebral, o que tuvieran un efecto similar al del AGAB (agonistas), tendrían un efecto anticonflicto o ansiolítico parecido al de las Bz. Mientras que, sustancias que bloquean la transmisión de este neurotransmisor o que disminuyan su concentración, tendrían el efecto contrario (pro-conflicto). Sin embargo, existe poca evidencia conductual que apoye lo anterior.

Para probar si el aumento o la disminución de la efectividad del AGAB tiene un efecto anticonflicto o pro-conflicto, respectivamente, se ha realizado el presente estudio. Se utilizó una modificación del paradigma de Vogel, Beer y Clody (1970). Este paradigma consiste en la creación de una situación de conflicto en la que ratas sedientas reciben un choque eléctrico en la boca cuando intentan beber agua. Este modelo es uno de los más utilizados en el estudio de los mecanismos de ansiedad, ya que drogas efectivas en la clínica, también lo son en este modelo, y aquellas que no dan resultados en la clínica, tampoco lo hacen en este paradigma, por lo que puede decirse que existe cierta correlación entre los datos obtenidos con este modelo y la situación de ansiedad del hombre.

La importancia de este estudio en la clínica se hace evidente, ya que al conocer mejor los mecanismos fisiológicos de la ansiedad, esta podrá ser tratada de manera más efectiva.

I ANSIEDAD

1.1 Generalidades sobre la ansiedad

En el presente trabajo se investiga el posible efecto ansiolítico (antiansiedad) de las sustancias AGABérgicas, por lo que se hace necesario dar una definición lo más precisa posible de la ansiedad. Sin embargo, a pesar de que la ansiedad es un síntoma central en los trastornos neuróticos (que serán explicados posteriormente) y un término muy utilizado en el lenguaje común, no parece haber un acuerdo para su definición. Al respecto, Bernstein (1977) menciona:

"El tratar el concepto de ansiedad es un fenómeno similar al de tratar la idea de 'clase'. Muchas personas creen que tener clase es bueno, pero cada uno tiene una idea diferente de lo que es, y existe un considerable desacuerdo sobre cómo determinar si una persona la posee".

De la Fuente Muñiz (1984), la define como una respuesta del individuo ante situaciones que experimenta como amenazantes. Herman y Denber (1982), por su parte, dicen que la ansiedad es una señal de alerta ante peligros y conflictos, mientras que Freeman y Kaplan (1983) la definen como un sentimiento de temor difuso asociado a cambios fisiológicos. El problema que presentan estas definiciones es que no aclaran a qué tipo de situaciones amenazantes o de conflicto se refieren, impidiendo hacer una distinción clara entre los conceptos de

ansiedad, angustia, miedo y estrés. Dongier da, en mi opinión, una definición más completa sobre el estado de ansiedad:

"Es una emoción que surge por el sentimiento de la proximidad de una amenaza desconocida, que provoca un estado de alerta e hipervigilancia, junto con la sensación de impotencia. Este estado incluye reacciones neurovegetativas, tales como sudoración y palpitaciones, similares a las que ocurren ante situaciones amenazantes reales" (Dongier, 1971).

En esta definición hay una evidente distinción entre los conceptos de miedo y ansiedad, que consiste básicamente en la situación que las origina. El miedo es una reacción de alarma ante peligros reales, no supuestos ni imaginados, aunque posee algunas similitudes con el estado de ansiedad, como son las reacciones de huida y de enfrentamiento, y los cambios fisiológicos. Por ejemplo, se trata de miedo la reacción de una persona ante un ladrón que la amenaza con una pistola, en tanto que ansiedad sería el presentimiento del tipo "alguien me va a asaltar". Se podría decir que la ansiedad es una reacción de alarma anticipatoria a los peligros, a situaciones aversivas o bien de incertidumbre, a diferencia del miedo que surge como consecuencia a una situación amenazante objetiva.

Otro punto que cabe mencionar es que algunos autores dividen en dos al estado de ansiedad. Una de estas partes es la ansiedad propiamente dicha, definida como el aspecto psicológico (sentimientos de miedo e impotencia). La otra parte es la angustia constituida por los cambios fisiológicos asociados (De la Fuente Muñiz, 1984). Sin embargo, la mayoría de los autores

utilizan como sinónimos ambos términos, por lo que, en el presente trabajo no se hará tal división.

También es importante distinguir la ansiedad del estado de tensión conocido como 'estrés'. A diferencia de la ansiedad, el estrés surge como resultado de una sobreestimulación del individuo (demasiados problemas, trabajo excesivo y poco descanso). Ambos estados presentan algunas características comunes, como la hipervigilancia a los estímulos del medio y la dificultad para conciliar el sueño (De la Fuente Muñiz, 1984).

Una vez diferenciados los conceptos de ansiedad, miedo y estrés, se puede decir, según Rachman y Hodgson (1974), que la ansiedad tiene tres componentes:

- **Aprensión o temor:** definido como el sentimiento desagradable ante situaciones amenazantes o conflictivas.
- **Conducta subjetiva:** que resulta de la interpretación de la situación de conflicto y tiene como finalidad eludirla o disminuirla.
- **Respuestas autónomas asociadas:** son activadas durante los estados de desgaste intenso. Estas respuestas consisten en el aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del azúcar de la sangre; contracción de los músculos viscerales, lo que puede provocar dolor de estómago; aumento de la frecuencia urinaria y diarreas; inhibición de las glándulas salivales (sequedad de la boca) y aumento de la sudoración. Todas estas respuestas preparan al organismo para enfrentarse o evitar el peligro.

Gray, Quintero y Mellanby (1984) desarrollaron un modelo explicativo de la ansiedad, al que llamaron "Sistema de Inhibición Conductual". Este modelo parece aplicarse tanto a los seres humanos como a los animales, ya que las investigaciones llevadas a cabo en distintas especies muestran que sus resultados son prácticamente iguales (Gray, 1977).

El sistema consiste en las situaciones que generalmente causan ansiedad (ansiógenicas) y las respuestas de los individuos ante las mismas.

Estas situaciones son las siguientes: el castigo, la frustración de recompensas y las situaciones novedosas. El castigo, según los psicólogos conductuales, consiste en la presentación de un estímulo aversivo o en el retiro de una situación recompensante y lleva a la inhibición de la conducta castigada.

La frustración de recompensas esperadas por el individuo, como un aumento de sueldo o una buena calificación, también causa ansiedad y lleva a aumentar el nivel de alerta del individuo lo cual puede manifestarse a través de una actividad desenfrenada con el fin de obtener la recompensa y disminuir la ansiedad. La tercera situación del modelo es la de enfrentarse a situaciones nuevas, como un nuevo trabajo, lo que causa ansiedad y provoca un incremento en el nivel de atención al medio.

El modelo explicativo de Gray, Quintero y Mellanby (1984) es un modelo coherente, que ofrece la ventaja de permitir el estudio de la ansiedad en animales y aplicar los resultados de

dichos estudios al hombre. Sin embargo, se podría agregar una cuarta situación ansiogénica: el conflicto, el cual se define como el choque de necesidades o motivos (Meneses Morales, 1981). Guarnier (1984) menciona que cualquier conflicto provoca ansiedad. Además, se puede decir que el conflicto es una fuente común de ansiedad en los seres humanos, ya que al querer satisfacer una necesidad, se puede dejar de satisfacer otra, que tal vez sea más importante, por ejemplo, estar en dos sitios al mismo tiempo.

Lewin (1935) enumera tres tipos de conflicto:

- Conflicto de acercamiento-acercamiento: consiste en la presentación de dos metas igualmente deseables y mutuamente excluyentes. El grado de conflicto dependerá de la importancia de las metas para el individuo. Por ejemplo: tener que escoger entre dos trabajos de tiempo completo.
- Conflicto de evitación-evitación: consiste en la presencia de dos metas igualmente desagradables. Al rechazar una, el individuo se acerca a la otra. Esta situación causa mayor ansiedad que la anterior y provoca que el sujeto trate de evitar la situación saliendo de ella, empero, esto casi nunca es posible. Por ejemplo: escoger entre parecer cobarde o ir a la guerra y enfrentarse a la muerte.
- Conflicto de acercarse-retirarse: este conflicto es el más difícil de solucionar y, por ende, el que provoca más ansiedad. La meta buscada es a la vez deseable e indeseable, es decir, es una situación ambivalente. Por ejemplo, el gusto por los dulces y el temor a engordar; el solicitar empleo y el temor a ser

rechazado. Esta situación provoca una inhibición de la conducta.

Por lo anterior, se puede decir que la ansiedad es una fuerza motivadora que lleva al individuo a actuar o bien a inhibir su acción. Cooper (1985) señala la ansiedad como a un estado adaptativo causante de un ímpetu de la acción, aumentando la vigilancia y el nivel de alerta, mejorando la ejecución, incrementando la productividad y la creatividad. Empero, como se explicará a continuación, la ansiedad no siempre es adaptativa, puede llegar a ser muy molesta e impedir el desarrollo del individuo.

1.2 Ansiedad patógena

"Todo es en vano, la angustia examina al acusado y nunca lo deja huir, ni a través de la alegría ficticia, ni del ruido, ni por medio del trabajo, ni del juego, ni de día ni de noche" (Kierkegaard, 1967).

La cita del filósofo danés describe perfectamente lo que se entiende por ansiedad desadaptativa, presente en los trastornos neuróticos y que causa que el individuo acuda en busca de ayuda para disminuirla. Solomon y Patch (1976) consideran que la ansiedad es patógena cuando surge sin causa aparente, es decir, que no existe ninguna situación amenazante a la cual enfrentarse. También es considerada como desadaptativa cuando es muy intensa e inhibe el funcionamiento y la productividad del individuo, o bien, cuando se vuelve un estado crónico. Por esto se puede decir que, una de las formas de la ansiedad patológica es cuando surge como una respuesta inadecuada a un estímulo dado, ya sea en virtud de su intensidad o de su duración (Freedman y Kaplan, 1983).

La ansiedad intensa afecta algunas funciones y habilidades de la persona. Por ejemplo, disminuye su productividad en el trabajo y altera algunos procesos cognoscitivos como la memoria y la habilidad de concentración (la persona se distrae continuamente). Otras habilidades que se ven entorpecidas por la ansiedad son el raciocinio abstracto y la capacidad para calcular.

Dentro de la psicopatología hay dos grandes grupos, las

neurosis y las psicosis. A continuación se verá el papel que juega la ansiedad en estas patologías.

a) **Ansiedad en las neurosis:** Las neurosis son trastornos psicológicos caracterizados por la ansiedad, los cuales surgen por la tendencia de la persona a buscar metas contradictorias, es decir, conflictivas (De la Fuente Muñiz, 1984; Freedman y Kaplan, 1983; Horney, 1983). Por ejemplo, la persona puede desear ser independiente y dependiente al mismo tiempo, ambas situaciones son igualmente deseables, por lo que, al tener que resolver este conflicto, siente ansiedad. Citando a Horney:

"La angustia es el factor que desencadena el proceso neurótico y lo mantiene en actividad" (Horney, 1983).

Las distintas clases de neurosis surgen de la forma en que el individuo busca disminuir la ansiedad (De la Fuente Muñiz, 1984; Guarnier, 1984). Así, los llamados neuróticos obsesivo-compulsivos tratan de refugiarse de la angustia, manteniendo todo lo que les rodea en orden y perfectamente controlado, mientras que los neuróticos depresivos se encierran en sí mismos para evitar enfrentarse a las situaciones externas que les provocan ansiedad.

Por otro lado, en las neurosis se presentan frecuentemente síntomas físicos, como taquicardias, cefaleas, náusea, vomito, vértigo, entre otros, ocasionados por una descarga del sistema nervioso autónomo, particularmente del sistema simpático. Esto último causa, en algunos neuróticos, una gran preocupación por su salud, misma que los lleva a buscar

a menudo ayuda médica, y es lo que llamamos neurosis hipocondríaca (De la Fuente Muñiz, 1984).

Es importante mencionar que el neurótico conserva el contacto con la realidad y el interés por lo que le rodea, pero que está tan ocupado tratando de esquivar la ansiedad, que descuida sus relaciones con los demás y sus labores, por lo que su rendimiento es mucho menor a su capacidad (Horney, 1983).

b) **Ansiedad en las psicosis:** Las psicosis son trastornos donde la percepción de la realidad, el afecto, la capacidad mental, la de comunicarse y relacionarse están muy alterados, al grado que la persona se ve imposibilitada para enfrentarse a las exigencias de la vida diaria (Freedman y Kaplan, 1983). Los pacientes psicóticos carecen de conciencia de estar enfermos y consideran como realidad sus alucinaciones y delirios.

La ansiedad, cuando está presente en las psicosis, se presenta en un grado mucho menor que en las neurosis y no se encuentra asociada a una situación de conflicto ni a la presencia o posibilidad de un peligro, por lo que es considerada como más difusa y sin sentido que en las neurosis (Guarner, 1984). Además, este tipo de ansiedad no se encuentra asociada a trastornos físicos como en el caso de las neurosis (De la Fuente Muñiz, 1984).

1.3 Modelos experimentales de la ansiedad

La necesidad de identificar nuevos fármacos ansiolíticos más selectivos y con menos efectos colaterales, ha llevado al desarrollo de modelos animales de la ansiedad donde probarlos. Estos modelos tienen utilidad para estudiar los mecanismos de acción de las drogas anti-ansiedad (ansiolíticas) y al conocer estos mecanismos, ampliar el conocimiento de la neurofisiología de la ansiedad (Treit, 1985).

Estos modelos, por lo general, consisten en la creación de una situación generadora de ansiedad (conflicto), que inhibe la respuesta del animal. Los fármacos ansiolíticos eficaces en el hombre desinhiben esta respuesta, es decir, tienen un efecto anticonflicto. Para evaluar la validez del modelo animal, según Treit (1985), existen ciertos criterios, por lo general aceptados:

a) El modelo animal debe ser sensible de manera dosis-dependiente a compuestos estándar - como el diazepam - que poseen la propiedad terapéutica deseada (en este caso, anti-ansiedad).

b) La potencia relativa de los agentes ansiolíticos conocidos en el modelo animal debe ser comparable a su potencia relativa en la clínica.

c) El modelo animal debe ser selectivo, lo que significa que el modelo debe permitir distinguir las acciones de los fármacos ansiolíticos de otras sustancias no ansiolíticas.

Además, debe haber cierto grado de isomorfismo

(semejanza) entre el modelo animal y la situación clínica a la que supuestamente representa. Por ejemplo, tanto los seres humanos como los roedores reaccionan de manera parecida a situaciones ansiogénicas (amenazantes): se paralizan, huyen o pelean.

El isomorfismo de un modelo tampoco es suficiente, ya que los organismos se comportan igual ante muchas situaciones distintas. Para remediar este problema hay que especificar las condiciones antecedentes a la conducta que nos interesa, es decir, el modelo debe estar basado en las semejanzas aparentes entre las causas de la respuesta humana y la del animal. Por ejemplo, la estimulación aversiva real o anticipada, causa ansiedad en los seres humanos y en los roedores.

Algunos de los modelos utilizados para la investigación de la ansiedad son los siguientes:

En 1960, Geller y Seifter desarrollaron un modelo basado en el aprendizaje de la rata. Estos investigadores enseñaron a la rata hambrienta a apretar una palanca en un programa de intervalo variable de dos minutos. Cuando la tasa de respuesta se estabilizó, introdujeron un tono audible y no aversivo durante tres minutos, cada quince; el tono era el indicador de que todo apretón de palanca iba a ser recompensado con comida. Cuando esta contingencia estaba bien establecida, provocaron el conflicto, al introducir una descarga eléctrica en las patas del animal cada vez que ésta presionase la palanca en presencia del tono.

Este modelo es selectivo a la acción de las drogas

ansiolíticas, como mostraron los resultados de Geiler y Seifter. Con drogas ansiolíticas como el meprobamato y el pentobarbital no disminuyó la tasa de respuesta durante la situación de conflicto, mientras que con las otras drogas utilizadas (anfetaminas) sí disminuyó. A pesar de que el modelo es selectivo, (Treit, 1985) enumera varios problemas de este modelo, como es la variabilidad individual; la tasa individual de respuesta puede ser muy variable, por lo que a menudo se necesita graduar la intensidad de la descarga para mantener los niveles de supresión de respuesta sensibles a los efectos desinhibitorios de los agentes ansiolíticos. Además, la respuesta de un animal dado en el paradigma de conflicto a un fármaco ansiolítico puede ser inconsistente en el tiempo, o no presentarse. En segundo lugar, el efecto de las drogas ansiolíticas en este modelo depende de la experiencia del animal con este tipo de drogas, ya que se ha visto que el efecto inicial del fármaco ansiolítico puede ser diferente a su acción posterior. Un tercer problema, tal vez el más importante, es que esta prueba está basada en una motivación cruzada (obtener comida y evitar el choque) y se ha visto que las benzodiazepinas presentan un efecto estimulante en las conductas consumatorias y en el apetito (Cooper, 1980). Por lo que hay que tener cuidado en diferenciar si la desinhibición es debida a una disminución de la ansiedad o a un aumento de la motivación de la rata. Otro problema de este tipo de paradigma es que requiere de un entrenamiento previo a la prueba muy largo.

Un segundo modelo es el desarrollado por File y Hyde

(1978), el cual está basado en la supresión de la interacción social de la rata en una situación novedosa e iluminada. Estos autores encontraron datos de que las benzodiazepinas aumentan la interacción de la rata solamente después de la administración subaguda (cinco días), en los que la rata se habitúa a los efectos sedantes de la droga. Una modificación de este modelo es la desarrollada por Guy y Gardner (1985). Este modelo consiste en cambiar la pareja de la rata en un ambiente conocido, creándose un conflicto entre el deseo de la rata de interactuar socialmente y la aversión causada por la presencia de un nuevo compañero. Guy y Gardner encontraron que en este modelo, las drogas ansiolíticas aumentan la interacción social de la rata y concluyen que se trata de un modelo específico para los fármacos ansiolíticos.

Los modelos de interacción social son, según estos resultados, selectivos a los fármacos ansiolíticos del tipo de las benzodiazepinas, pero sólo después de la administración periódica (File y Hyde, 1978); por otro lado, presentan semejanzas con la ansiedad humana ante situaciones desconocidas. Sin embargo, estos modelos basados en la conducta social de la rata, presentan el problema de que los fármacos ansiolíticos aumentan la interacción social aún en situaciones familiares, lo que sugiere un efecto estimulante no específico de estas drogas.

Además, la conducta social se puede ver afectada por muchas variables, como la hora del día y el peso de la rata. Por otro lado, la interacción social está constituida por muchas

conductas que no se relacionan fácilmente con la ansiedad - la agresión por ejemplo -, por lo que hay que definir cuales son las conductas afectadas por los ansiolíticos para determinar el grado de isomorfismo y homología de este modelo con la conducta humana (Treit, 1985).

El último modelo que se va a mencionar es el realizado por Vogel, Beer y Clody (1970), que presenta ciertas ventajas sobre los modelos anteriormente mencionados. Este paradigma es un procedimiento sencillo de conflicto que no requiere de entrenamiento previo y utiliza la conducta de lamer como línea de base.

Las ratas eran privadas 48 horas previas a la sesión de prueba. En el día de la prueba, las sustancias se inyectaron intraperitonealmente 30 minutos antes de observar a los sujetos en el aparato. Permitieron a la rata encontrar el tubo del agua y dar 20 lamidos antes de que se diera la primera descarga en la boca de la rata. La intensidad del choque era de 0.5mA y tenía una duración de dos segundos. Un reloj comenzaba a contar los tres minutos de sesión inmediatamente después del primer choque. Durante la sesión, las descargas se administraron cada 20 lamidos. Se registró el número de choques. Vogel, Beer y Clody (1970) encontraron que las drogas que reducen la ansiedad en el hombre, como las benzodiazepinas, el meprobamato y el pentobarbital, aumentan la respuesta periódicamente castigada por una descarga (efecto anticonflicto), lo que prueba la validez y selectividad de este modelo, ya que drogas como la amfetamina no aumentaron la respuesta de lamer en este

paradigma. Además, es una situación semejante a la que ocurre en la ansiedad humana, parecida a la descrita por Lewin (1935) en el conflicto acercamiento-evitación.

Sin embargo, este modelo presenta también varios problemas. Por ejemplo, se sabe que las benzodiazepinas y otros fármacos ansiolíticos aumentan la sed en la rata, lo cual provoca un incremento en la conducta de lamer, tanto en la situación de conflicto como en la situación sin descarga. Por otro lado, Thiébot, Soubrié y Simon (1985) encontraron que las benzodiazepinas disminuyen la tolerancia de la rata para esperar una recompensa, por lo que en el modelo de Vogel, Beer y Clody, el aumento en la tasa de respuesta en la situación de conflicto no sería un indicador de algún efecto ansiolítico.

Ojeda y Agmo (1987) realizaron una investigación para validar este modelo, encontrando que las benzodiazepinas (clorodiazepóxido y diazepam) no provocan un aumento en la motivación de lamer en este paradigma. Estos mismos autores, utilizando un programa de reforzamiento de intervalo fijo y otro de razón variable, encontraron que las benzodiazepinas no afectan la tolerancia de esperar una recompensa en la rata, por lo que se puede decir que este paradigma sí mide la acción anticonflicto de las drogas.

II BENZODIAZEPINAS

2.1 Historia

La utilización y búsqueda de fármacos que ayuden a disminuir la ansiedad comenzó hace aproximadamente un siglo. Inicialmente se usaron fármacos sedantes-hipnóticos del tipo de los barbitúricos (pentobarbital y fenobarbital), así como narcóticos (morfina y sus derivados). Estos fármacos presentan muchos problemas, ya que producen una sedación excesiva y adicción, así como intentos de suicidio por lo que se empezaron a buscar nuevos tratamientos para la ansiedad (Herman y Denber, 1982).

En los años 50's hicieron su aparición los fármacos tranquilizantes neurolépticos, como la clorpromazina (1950) y la reserpina (1954). En 1952 se sintetizó el primer ansiolítico, el meprobamato, que causa dependencia y es muy tóxico, además de que la sobredosis puede ser fatal (Freedman y Kaplan, 1983).

En 1955 se comenzó la búsqueda de nuevas sustancias, sin relación con los productos biológicamente activos que se conocían en ese entonces. En 1957 se sintetizó la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, que comparado con el meprobamato, con la reserpina y el fenobarbital, presentaba propiedades farmacológicas interesantes. Después de amplios estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos, esta

sustancia fue comercializada en 1960. Simultáneamente se buscaron sustancias más activas, y un año después se sintetizó el diasepam. Actualmente, los derivados de las benzodiazepinas están dentro de los fármacos más vendidos en el mundo (Jacquin y Lesne, 1985).

2.2 Usos clínicos de las benzodiazepinas

Todos los derivados de benzodiazepinas tienen propiedades farmacológicas semejantes. Reducen la ansiedad y la tensión; producen sedación y sueño, y poseen grados variables de propiedades anticonvulsivas y miorelajantes (Rickels, 1982).

Los usos clínicos, con base en Greenblatt, Shader y Abernathy (1982), de las benzodiazepinas son los siguientes:

- a) En los estados ansiosos crónicos no psicóticos, las benzodiazepinas permiten reestablecer cierto grado de funcionalidad.
- b) Las benzodiazepinas son el tratamiento adecuado para la ansiedad asociada con trastornos gastrointestinales y enfermedades cardiovasculares, como hipertensión.
- c) En la ansiedad anticipatoria de los trastornos de pánico.
- d) En los trastornos depresivos que presenten ansiedad e insomnio, las benzodiazepinas alivian estos síntomas, pero no el trastorno depresivo.
- e) En los trastornos del sueño (insomnio) siempre que no estén relacionados a enfermedades psiquiátricas o médicas.
- f) En los trastornos musculoesqueléticos (espasmos

musculares).

g) En las crisis epilépticas.

h) En el síndrome de abstinencia del alcohol, ya que al disminuir o dejar de consumir alcohol se presentan síntomas como ansiedad, depresión, insomnio, temblor, náusea, vómito, hipertensión arterial y crisis convulsivas que las Bz pueden ayudar a disminuir, ya que presentan la ventaja de tener una baja incidencia de depresión respiratoria y cardiovascular.

i) En la anestesia y cirugía, las benzodiazepinas son utilizadas como agentes inductores de anestesia general, por presentar un riesgo menor de depresión cardiovascular y respiratoria que los barbitúricos.

2.3 Efectos colaterales, tolerancia y dependencia

La mayoría de los efectos colaterales de las Bz son una extensión de sus capacidades terapéuticas. Las manifestaciones específicas de estos efectos dependen de la sensibilidad individual del paciente.

Entre los posibles efectos colaterales, se encuentra una depresión excesiva del sistema nervioso central, lo que provoca síntomas como la disminución del nivel de alerta (somnolencia), la dificultad para la concentración, la reducción de la coordinación motora y el deterioro en la memoria (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983). Además, pueden presentarse trastornos gastrointestinales como vómito, náusea, diarrea y

constipación. También pueden presentarse síntomas como hipotensión arterial, hipersudoración y sequedad de boca. Asimismo, en ocasiones las Bz causan el efecto opuesto (paradójico), pudiendo ocasionar excitación psicomotora, hostilidad, insomnio y ansiedad. Los efectos colaterales son frecuentes al inicio del tratamiento, pero van disminuyendo tras la administración crónica, porque se desarrolla tolerancia y, en caso contrario, se reduce la dosis (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983).

Puede decirse que la mayoría de los pacientes que toma Bz parecen tener efectos clínicos benéficos, aún cuando las drogas hayan sido tomadas por periodos prolongados. Además, no hay evidencia de abuso o una escalación excesiva de la dosis (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983).

Al ser descontinuado el tratamiento con Bz, la mayoría de los pacientes experimenta una recurrencia de los síntomas originales que dieron inicio al tratamiento. Es importante hacer notar que la adicción física no es un problema grave con las Bz, pero se ha observado la aparición de síntomas de abstinencia provocados por la cesación abrupta de estas sustancias en dosis moderadas y altas (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983; Tallman, Paul, Skolnick y Gallager, 1980). Los síntomas ocasionados por la abstinencia de Bz aparecen rápidamente después de dejar la droga, llegan a un pico y luego desaparecen paulatinamente. Estos síntomas van desde temblor, sudoración y dolor abdominal hasta convulsiones y psicosis,

siendo estos últimos poco frecuentes.

Debido a que las Bz son depresores del SNC, no es conveniente combinarlas con otros fármacos depresores como el alcohol, porque se suman los efectos depresores de ambas sustancias (Sellers, 1978). Sin embargo, las benzodiazepinas son drogas muy seguras, ya que casi no se han dado casos de sobredosis fatales. En caso de intoxicación, se utilizan los antagonistas de Bz, como el Ro 15-1788 para tratarla (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983).

2.4 Receptores de las benzodiazepinas, antagonistas y agonistas inversos

En 1977, Squires y Braestrup por una parte, y Mohler y Okada por otra, encontraron datos que prueban la existencia de sitios de enlace específicos para las Bz en el cerebro de mamíferos. Estos sitios de enlace reúnen muchas de las características de los receptores: el enlace in vitro de las Bz a estos sitios de reconocimiento es rápido, reversible, estereo-específico y saturable (Tallman, Paul, Skolnick y Gallager, 1980; Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983).

Existe una correlación significativa entre la potencia conductual y clínica de una serie de Bz y su habilidad para desplazar al 3H-diazepam de una preparación de membrana cerebral in vitro. Estos datos sugieren que el sitio de enlace de las Bz media las acciones farmacológicas de estas drogas (Mohler y

Olada, 1977).

Los receptores de Bz se encuentran en órganos como el riñón, el hígado, el pulmón, entre otros, pero su densidad es mayor en el cerebro. Por otra parte, la especificidad farmacológica de los sitios de enlace periféricos de las Bz no correlaciona con los efectos clínicos y conductuales de estos fármacos (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983).

Martin, Brown y Doble (1984) han sugerido la existencia de varios subtipos de receptores de Bz, cada uno responsable de un aspecto particular del perfil clínico de las Bz, es decir, de sus múltiples acciones (ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes y miorelajantes). No se ha encontrado evidencia que apoye esta sugerencia.

Recientemente, se han encontrado varias sustancias con características muy distintas a las de las Bz, que presentan alta afinidad por los sitios de enlace de las mismas. Algunas de estas sustancias (ligandos) no presentan una acción intrínseca, pero al ser administrados de manera conjunta con las Bz, antagonizan potentemente todas sus acciones principales. Entre estas sustancias se encuentra la imidazobenzodiazepina Ro 15-1788, la cual interactúa con el mismo número y tipo de receptores que las Bz clásicas. Esta interacción es competitiva y selectiva, ya que el Ro 15-1788 es considerado como el tratamiento de elección en casos en que es necesaria una terminación inmediata de la acción de las Bz. Por ejemplo, en el caso de una intoxicación (Hunkeler, Mohler y Pieri, 1981;

Mohler, 1984).

A pesar de que el Ro 15-1788 es, por lo general, considerado como un antagonista carente de efectos conductuales, De Vry y Slangen (1985) encontraron datos que sugieren que esta sustancia puede presentar, tanto acciones similares a las Bz, como opuestas a las mismas.

Además del Ro 15-1788, existen otros ligandos para el receptor de las Bz que también antagonizan los efectos de las Bz, como son las beta carbolinas-3-carboxilato (BCCM, BCCE, BCCP), la metilamida (BCCMA) y el metil-4-etil-6, 7 dimetoxi-betacarbolina-3-carboxilato (DMCM). Estos ligandos, a diferencia del Ro 15-1788, al ser administrados solos presentan acciones farmacológicas opuestas a las de las Bz. Por ejemplo, la BCCE presenta actividad proconvulsiva, el DMCM y la BCCM precipitan las crisis convulsivas y la BCCMA induce ataques de ansiedad en el hombre. En 1984, Petersen y Jensen encontraron datos que prueban los efectos proconflicto de las betacarbolicinas en el paradigma de Vogel. Resultados similares fueron obtenidos por Corda, Blaker, Mendelson, Guidotti y Costa (1985). Los ligandos que, como estos, presentan efectos contrarios a los de las Bz, son denominados agonistas inversos.

Se ha encontrado evidencia de que el Ro 15-1788 antagoniza tanto a las acciones de las Bz como las de los agonistas inversos (betacarbolicinas). Estos datos indican que el receptor de Bz media efectos farmacológicos opuestos. Por otro lado, se ha observado que al administrar juntos un agonista y un

agonista inverso, las acciones farmacológicas de los agonistas son aliviadas por el agonista inverso y viceversa (Mohler, 1984).

El descubrimiento del receptor de las Bz sugiere la existencia de un neurotransmisor o ligando endógeno que no se ha identificado. Las Bz afectan muchos neurotransmisores como son la serotonina (5- hidoxitriptamina), la noradrenalina, la dopamina y el AGAB (ácido gama-aminobutírico). Sin embargo, el neurotransmisor que presenta una relación funcional más importante con las Bz es el transmisor inhibitorio AGAB.

III ACIDO GAMA-AMINO BUTIRICO (AGAB)

3.1 Generalidades

El neurotransmisor que más se ha relacionado con la acción farmacológica de las Bz es el AGAB. Esta sustancia fue sintetizada por primera vez en 1893, pero no fue sino hasta 1950 cuando se la identificó como una sustancia normal en el sistema nervioso central de los mamíferos. El AGAB cumple con los criterios dados para considerar a una sustancia como neurotransmisor, es decir, el AGAB es sintetizado en la neurona y es liberado sinápticamente, afectando a un receptor postsináptico de manera específica. Cumple además, con los criterios dados por Werman en 1980, ya que el AGAB es liberado en cantidades suficientes al estimular la neurona y su efecto en la estructura postsináptica es proporcional al material liberado fisiológicamente.

El AGAB es sintetizado a partir del L-Glutamato, gracias a la acción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (DAG). Esta enzima sólo está presente en el cerebro y en la médula espinal de los mamíferos, así como en el tejido de la retina. Una segunda enzima, la transaminasa del AGAB (T-AGAB), lo degrada produciéndose el semialdehído succínico, el cual es a su vez oxidado por la enzima deshidrogenasa del semialdehído succínico (DHSAS), quedando como producto final el ácido succínico que entra al ciclo de Krebs (Cooper, 1982).

A pesar de que las neuronas AGABérgicas funcionan en regiones específicas del cerebro, como el estriado y la sustancia nigra, parece ser que todas las vías neuronales en el cerebro de mamíferos son inhibidas por el AGAB (Curtis, 1983).

3.2 Sinapsis AGABérgicas

Una vez que el AGAB es liberado al espacio sináptico, se enlaza a sus sitios de reconocimiento en la neurona postsináptica e interactúa con el canal del ión cloruro (Cl⁻). Esta puerta se abre permitiendo la difusión de cloruro de acuerdo con el gradiente de concentración. El cambio resultante de esto va a depender del potencial de equilibrio del cloro y del potencial de membrana (Guidotti, Corda, Wise, Vaccarino, y Costa, 1983).

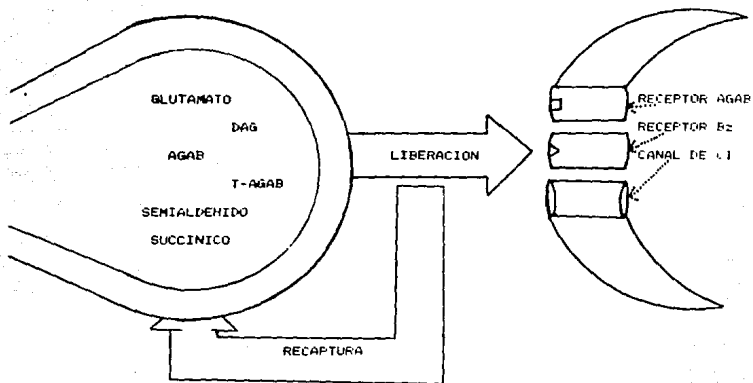
Existen varias sustancias que facilitan la neurotransmisión AGABérgica, ya sea al interactuar directamente con el receptor del AGAB o porque aumentan la concentración del AGAB endógeno. Según Cooper (1982), estas sustancias pueden actuar en los siguientes puntos:

- En la síntesis enzimática del AGAB, inhibiendo la enzima DAG.
- En la liberación del AGAB, aunque se desconocen sustancias que afecten la liberación.
- En los receptores postsinápticos, por medio de agonistas y antagonistas.

- En la recaptura del AGAB.
- En el metabolismo del AGAB al inhibir la T-AGAB.
- Por medio de otras sustancias que modifiquen al receptor del AGAB, por ejemplo, las benzodiazepinas.

En el siguiente esquema se pueden observar estos sitios de acción de las drogas que afectan la neurotransmisión AGABérgica.

Fig.1. Esquema de los posibles sitios de acción de las drogas que afectan la neurotransmisión AGABérgica (tomado de Jacquin y Lesne, 1985).



A continuación se explicarán los sitios que están relacionados en la presente investigación.

3.2.1 Receptores del AGAB

Hay dos tipos de sustancias que actúan directamente sobre los receptores del AGAB, los agonistas y los antagonistas. Los antagonistas bloquean la acción del AGAB, ya sea por una competencia directa con el receptor AGABérgico, como en el caso de la bicuculina, o bien, inhibiendo al receptor de manera indirecta al actuar sobre el canal de cloruro, como en el caso de la picrotoxina. Los agonistas son sustancias capaces de actuar directamente sobre el receptor y presentan una acción semejante al AGAB. Dentro de estos últimos se encuentran el muscimol (3-hidroxi-5-aminoetil-isoxazole) y el THIP (5(-)-5(1-aminoetil)-3 isoxazole) (Cooper, 1980). El muscimol es un agonista no específico del AGAB, su toxicidad e inestabilidad metabólica reduce su valor como posible agente terapéutico. Por otro lado, el THIP es un agonista específico y muy potente, además de ser bien tolerado por varias especies animales (Krogsgaard-Larsen, Falch y Jacobsen, 1984).

Casi siempre existen varios receptores para un solo neurotransmisor y el AGAB no es la excepción (Bowery, Hill, Hudson, Price, Turnbull y Wilkin, 1984). Se han propuesto varias subdivisiones de los sitios de enlace para el AGAB con base en su afinidad (Costa, 1981), su localización anatómica, pre o postsináptica (Curtis, 1978), en la potencia relativa de los agonistas y antagonistas del AGAB (Nistri y Constanti, 1979) y por último, Bowery, Doble, Hill, Hudson, Shaw, Turnbull y Warrington. (1981); Hill y Bowery (1981) y Bowery, Hill y

Hudson (1984) propusieron una división más clara para los sitios de enlace AGABérgicos, habiendo dos subtipos: AGAB-A y AGAB-B. Los receptores clasificados como AGAB-A son sensibles a las acciones de la bícuculina y de la picrotoxina y están relacionados con los mecanismos dependientes del cloruro. En tanto que los receptores no afines ni a los agonistas ni antagonistas del receptor clásico del AGAB y que no se encuentran relacionados con los canales de cloruro, son los receptores AGAB-B. El único agonista conocido para este receptor es el baclofen (B-p-clorofenil-AGAB) y no se conoce ningún antagonista (Bowery, Hill, Price, Turbull y Wilkin, 1984).

3.2.2 Recaptura del AGAB

Se piensa que las acciones sinápticas del neurotransmisor AGABérgico terminan con la recaptura del AGAB liberado en las terminales nerviosas y en las células gliales (Krosgaard-Larsen, 1980). Las sustancias que inhiben la recaptura deberían aumentar selectivamente las funciones fisiológicas y conductuales del AGAB.

Hasta hace poco tiempo, sólo se conocían dos pequeños aminoácidos que inhiben la recaptura del AGAB, el ácido nipécotico y la guvacina. Estos aminoácidos presentan el problema de no poder cruzar la barrera hematocefálica (Krosgaard-Larsen, 1981). Recientemente, un grupo de investigadores descubrió dos inhibidores potentes y selectivos

de la recaptura del AGAB al anexas el grupo 4,4 difenil-3-butenil al ácido nipocótico y a la guvacina (SKF 89976-A y SKF 100330-A respectivamente) (Yunger, Fowler, Zarevics y Setler, 1984). Zorn y Enna (1985) encontraron datos que muestran que el SKF 100330-A y el SKF 89976-A son inhibidores selectivos del transporte del AGAB ya que no influyen en la acumulación de otros neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina.

En investigaciones *in vitro* se ha observado que el SKF 89976-A y el SKF 100330-A son inhibidores equipotentes de la recaptura del AGAB (Yunger, Fowler, Zarevics y Setler, 1984); sin embargo, *in vivo*, parecen no serlo. Al investigar el efecto anticonvulsivo de estos inhibidores en comparación con otras drogas AGABérgicas, se observó que ambos inhibidores son significativamente más potentes que los agonistas (baclofen y THIP) y que los inhibidores de la transaminasa del AGAB. Además, el SKF 100330-A es más potente que el SKF 89976-A (Yunger, Fowler, Zarevics y Setler, 1984; Loscher, 1985; Schwark y Loscher, 1985).

Por otro lado, al estudiar la acción antinociceptiva de los AGABérgicos, Zorn y Enna (1985) encontraron resultados similares, es decir, el SKF 100330-A presenta un efecto antinociceptivo mayor al observado con el SKF 89976-A. Estas variaciones podrían deberse a diferencias en la facilidad de cruzar la barrera hematocefálica.

En vista de que el mecanismo de acción del SKF 100330-A y del SKF 89976-A aumenta de manera selectiva la acción del AGAB,

estas sustancias podrian ser de interés en el tratamiento de la epilepsia, así como de otros trastornos provocados por una disminución de la neurotransmisión AGABérgica (Loscher, 1985).

3.2.3 Metabolismo del AGAB

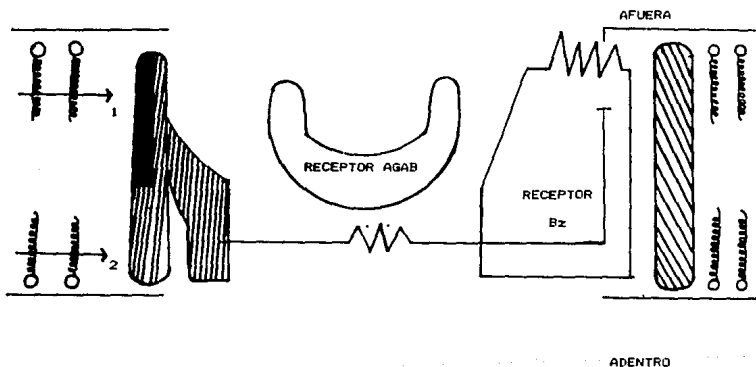
Se puede modificar la concentración endógena del AGAB al inhibir las enzimas encargadas de la degradación de este neurotransmisor, la transaminasa del AGAB (T-AGAB). Se supone que la acción de la T-AGAB es reversible (Cooper, 1982), por lo que teóricamente sería posible formar AGAB al invertir esta reacción a partir del semialdehído succínico.

Entre las sustancias que inhiben a la T-AGAB están el ácido amino oxacético (AAOA) y al AGAB-gama-acetileno (AGA). Un inhibidor indirecto de la T-AGAB es el valproato de sodio (n-dipropil-acetate) (Gale y Iadarola, 1980). Iadarola, Raines y Gales (1979) encontraron que el valproato es un inhibidor débil de la T-AGAB, pero que inhibe potentemente a la deshidrogenasa del semialdehído succínico, que es la enzima responsable del paso siguiente del metabolismo del AGAB. Por otra parte, Loscher (1981) encontró que además de los efectos del valproato en la degradación del AGAB, puede aumentar la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (DAG). El aumento de la actividad de la DAG puede ayudar a la acción del valproato en los niveles del AGAB.

3.2.4 QICAE_SUSTIENDE

Las benzodiazepinas facilitan la neurotransmisión AGABérgica cuando interactúan con su propio receptor. Se ha propuesto la existencia de un complejo funcional formado por el receptor del AGAB, el sitio de enlace de las benzodiazepinas, el canal de cloruro. Este complejo puede ser observado en la Figura 2.

Figura 2. Esquema del complejo funcional AGAB-benzodiazepinas. (Tomado de Paul, Marangos, Skolnick y Goodwin, 1982).



1. Sitio de picrotoxina
2. Canal de cloruro

2.2 Acciones conductuales del AGAB

Se supone que la deficiencia funcional del AGAB puede ocasionar algunos trastornos motores, como son el parkinsonismo y la corea de Huntington. Debido a que el AGAB es un neurotransmisor inhibitorio presente en todo el cerebro, se ha pensado la posibilidad de relacionar este transmisor con otras enfermedades, como la epilepsia, la depresión, la disquinesia y la ansiedad (Lloyd, Perrault, Zivkovic, 1985).

3.3.1 Hipótesis AGABérgica de la epilepsia: Esta hipótesis está basada en el hecho de que una disminución del tono inhibitorio por la destrucción o disminución funcional de neuronas AGABérgicas, puede provocar un estado de hiperexcitabilidad funcional que, o bien provoca la crisis convulsiva, o bien aumenta la posibilidad de que factores externos la provoquen (Lloyd, Perrault, Zivkovic, 1985). Esta hipótesis es apoyada por datos que muestran que los agonistas del AGAB (THIP y muscimol), los inhibidores de la T-AGAB, las benzodiazepinas y otras sustancias que aumentan la sinapsis AGABérgicas tienen propiedades anticonvulsivas (Loscher, 1981; 1985).

3.3.2 AGAB y depresión: Es probable que las neuronas AGABérgicas tengan un rol en la acción de sustancias antidepressivas y que la activación de sinapsis AGABérgicas provoque un estado antidepressivo.

Gold, Bowers, Roth y Sweeney (1980) encontraron una disminución de los niveles del AGAB en el líquido cefalorraquídeo de pacientes depresivos. El AGAB también podría estar asociado a otros trastornos afectivos, como la enfermedad maniaco-depresiva, ya que Emrich, Altram, Dose y Von Zerssen (1983) encontraron que el valproato de sodio ejerce un efecto antimania significativo.

3.3.3 AGAB y las discinesias: El AGAB parece tener un efecto modulador sobre las neuronas dopaminérgicas. Las discinesias iatrógenas son ocasionadas por una disfunción de los receptores de dopamina, provocadas por un tratamiento prolongado con neurolepticos (en el caso de la esquizofrenia) o de L-Dopa (en el caso del Parkinson). Los agonistas AGABérgicos modulan la disfunción al disminuir la liberación de dopamina y reducir la hipersensibilidad de los receptores de dopamina (Lloyd, Ferrault y Zivkovic, 1985).

3.3.4 AGAB y la ansiedad: En la búsqueda de una correlación entre el AGAB y los síntomas de la ansiedad, se han reportado datos que indican una correlación negativa, es decir, a mayor AGAB, menor ansiedad y viceversa (Bowers, Gold y Roth, 1980; Nestoros, 1981). Mientras que otro grupo no encontró ninguna correlación (Post, Ballanger, Hare, Goodwin, Lake, Jimerson, Bunney, 1980).

Los datos de las pruebas animales de la ansiedad en relación al AGAB son limitados y en ocasiones negativos (Sanger,

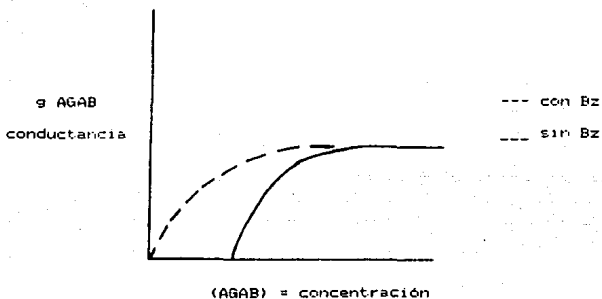
1985). Sin embargo, como se verá con mayor profundidad en el siguiente inciso, se han encontrado datos farmacológicos que indican que el AGAB puede, al menos tener un rol en el mecanismo de acción de las Bz (Lloyd, Perrault y Zivkovic, 1985).

Por otro lado, un grupo de investigadores encontró que al inyectar AGAB a sujetos humanos, se provocaba un aumento en la disforia y en la ansiedad (Nurnberger, Wade, Berretini, Simmons-Alling, Guroff y Gershon, 1986).

3.4 Evidencia de la relación funcional AGAB-benzodiazepinas

Hace aproximadamente quince años, Haefely (1975) y Costa y Guidotti (1975) propusieron al AGAB como el neurotransmisor más íntimamente asociado con la acción molecular de los fármacos ansiolíticos, entre los cuales, los más utilizados son las Bz. Diversas investigaciones han demostrado que las Bz aumentan la afinidad del receptor del AGAB al incrementar la frecuencia con que el canal de cloruro se abre (Haefely, 1984). Choi, Farb y Fischback (1981) observaron que las benzodiazepinas modifican la curva dosis-respuesta del AGAB hacia la izquierda, pero que no alteran la responsividad máxima del AGAB. Esto puede observarse en la Figura 3.

Figura 3. Curva dosis-respuesta de AGAB modificada por las Bz. (Tomada de Choi, Farb y Fischbach, 1981).



Por otro lado, se ha observado que los agonistas inversos del sitio de enlace de las Bz (las betacarbolinas) parecen presentar el efecto contrario, es decir, inhiben la función del AGAB (Guidotti, Corda, Vaccarino, Wise, 1984; Braestrup, Schmiedchen, Neef, Nielsen y Petersen, 1982). Tanto el efecto facilitador de las Bz, como el inhibidor de las betacarbolinas son bloqueados por el antagonista del sitio de reconocimiento de las Bz, el Ro 15-1783 (Braestrup, Schmiedchen, Neef, Nielsen y Petersen, 1982). Este antagonista parece no afectar por sí mismo la función del receptor del AGAB (Haefely, 1984).

Por otra parte, se ha demostrado en experimentos electrofisiológicos y bioquímicos que las acciones conductuales de las Bz pueden ser bloqueadas por los antagonistas del AGAB

(bicuculina y picrotoxina), así como por sustancias capaces de inhibir la síntesis del neurotransmisor AGABérgico (Costa, Guidotti y Toffano, 1978; Haefely, 1978). Por ejemplo, se ha visto que la picrotoxina bloquea el efecto anticonflicto del clordiazepóxido, mientras que la bicuculina antagoniza la acción anticonflicto del diazepam (Stein, Belluzi y Wise, 1977; Zakusov, Ostrovskaya, Kozhechkin, Molodavkin y Voronina, 1977). Además, Thiébot, Soubrié y Simon (1979) reportaron que la picrotoxina, por sí misma, presenta un efecto pro-conflicto en distintos modelos de la ansiedad.

Debido a que los efectos electrofisiológicos del AGAB son facilitados por las Bz, los barbitúricos y el etanol, se piensa que el facilitar las acciones AGABérgicas es un paso esencial en la acción de estos fármacos (Gray, Quintero y Mellanby, 1984).

Es importante señalar que el efecto facilitador de las Bz varía mucho de una sinapsis AGABérgica a otra, dependiendo de la concentración del AGAB y de la actividad del receptor AGABérgico. Las Bz podrían tener un efecto pequeño o no presentarlo en las sinapsis muy activas o inactivas, pero pueden producir un cambio importante en la eficiencia sináptica, en las sinapsis en las que la concentración del AGAB fluctúa alrededor de la mitad de la máxima efectiva (Haefely, 1984).

Estas investigaciones sugieren la existencia de agentes modulatorios que regulan la relación entre los sitios de reconocimiento del AGAB y los de las Bz. Un posible candidato es la AGAB modulina (Guidotti, Corda, Vaccarino, Wise y Costa, 1982).

Se ha visto que una situación de estrés (como la provocada por una descarga eléctrica en las patas) reduce significativamente el número de receptores con baja afinidad para el AGAB en distintas áreas cerebrales de la rata, principalmente en la corteza cerebral (Biggio, Corda, Concas De Montis, Rossetti y Gessa, 1981; Biggio, 1983), lo que va a provocar un efecto pro-conflicto.

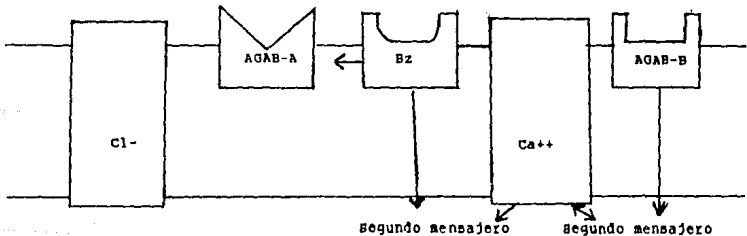
Corda y Biggio (1986) observaron que dicha disminución de los receptores de AGAB con baja afinidad, así como el efecto pro-conflicto resultante son prevenidos por el diazepam y por el Ro 15-1788 y que las betacarbolinas imitan el efecto pro-conflicto. Por lo que se sugiere que los sitios de enlace de las Bz están involucrados en la acción del estrés en los receptores con baja afinidad para el AGAB y en la inhibición conductual resultante.

Todo lo anterior hace pensar que el AGAB juega un papel importante en los estados de ansiedad, lo que concuerda con la investigación de Nestoros (1981), quien concluye que la ansiedad es ocasionada por una disminución de la neurotransmisión AGABérgica que ocurre como resultado de un reclutamiento muy frecuente de las neuronas AGABérgicas. Estos datos apoyan la existencia de un complejo funcional que, como ya se ha mencionado, está formado por el receptor AGABérgico, el sitio de reconocimiento de las Bz y el canal de cloruro.

El descubrimiento del receptor AGAB-B con propiedades farmacológicas distintas a las del receptor clásico vino a complicar este modelo. Algunos autores como Doble y Turnbull

(1981) piensan que las Bz pueden no presentar su acción moduladora en el receptor AGAB-B. Sin embargo, otros autores (Fillenz y Fung, 1983; Gray, Quintero y Mellanby, 1984) propusieron que el receptor de las Bz puede presentar dos acciones separadas, por un lado presentan un efecto indirecto sobre el canal de cloruro producido por un cambio alostérico en el receptor AGAB-A, y por otro, puede presentar una acción moduladora en el canal del calcio por medio de un segundo mensajero. Esta doble acción de las Bz se representa en la Figura 4.

Figura 4. Esquema de la relación del receptor de las Bz con los dos receptores AGABérgicos (Tomado de Gray, Quintero y Mellanby, 1984).



No todos los datos apoyan la hipótesis AGABérgica de la ansiedad. Gray, Quintero y Mellanby (1984) encontraron que el muscimol, agonista del receptor AGAB-A, y el baclofen, agonista del receptor AGAB-B no presentaron un efecto anticonflicto en una modificación del paradigma de Geller y Seifter (1960) descrito anteriormente. Sin embargo, en otro modelo se observó un efecto anticonflicto con el baclofen, mas no con el muscimol (Gray, Quintero y Mellanby. 1984).

Los datos obtenidos no permiten afirmar o negar la hipótesis AGABérgica de la ansiedad.

IV TRABAJO DE INVESTIGACION

4.1 Planteamiento del problema

Como se mencionó en capítulos anteriores, las benzodiazepinas son fármacos utilizados en el tratamiento de la ansiedad. Se ha relacionado este efecto ansiolítico con la habilidad de las Bz de reforzar la acción del neurotransmisor inhibitorio AGAB (ácido gama-amino butírico), creándose la hipótesis de la existencia de un receptor complejo para AGAB-benzodiazepinas y el canal de cloruro.

En este trabajo se pretende averiguar si drogas que facilitan la neurotransmisión AGABérgica presentan acciones similares a las de las benzodiazepinas en un modelo de ansiedad, en este caso, una modificación del paradigma de Vogel, Beer y Clody. Por otro lado, se quiere averiguar si el bloqueo de la neurotransmisión AGABérgica, por medio de sus antagonistas (picrotoxina y bicuculina) presenta un efecto pro-conflicto en este paradigma.

Se desea estudiar la relación del neurotransmisor inhibitorio AGAB con la ansiedad, debido a los resultados contradictorios de las investigaciones anteriores. Además, el conocer los mecanismos neurofisiológicos de la ansiedad permitirá el desarrollo de tratamientos más efectivos para la misma.

4.2 Método

a) Sujetos: Se utilizaron 180 ratas macho de la cepa Wister, cuyos pesos fluctuaron entre 250 y 350 gramos. Las ratas se colocaron en cajas de acrílico en grupos de cinco, teniendo libre acceso a comida y agua, excepto durante las 24 horas previas a la sesión de observación, en las que se les retiraba el líquido. Los animales fueron mantenidos bajo ritmo de luz natural.

b) Diseño: Cada droga fue administrada a un grupo de diez ratas. Ningun grupo recibió más de un tratamiento. Normalmente se observaron dos grupos en una semana. A lo largo del experimento se intercalaban grupos control, a los que se les inyectó el vehículo, habiendo dos tipos de grupo control, uno para cada intensidad de descarga (0.25 mA y 0.05 mA). La tasa de respuesta de los grupos control permaneció estable durante el transcurso del experimento, por lo que se juntaron (dependiendo de la intensidad de la descarga) para hacer el análisis estadístico.

c) Aparatos: Se utilizó una caja de plexiglass de 35x25 cm con piso de rejilla de acero electrificable. El tubo del agua era de acero y se encontraba en una pared a 3 cm del piso, con una inclinación de 45 grados sobre el plano horizontal. El tubo estaba conectado a un detector óptico de lamidos (Colbourne Instruments, modelo S23-01) y a unos contadores electromecánicos

(Lehigh Valley Electronics, modelo 411-01) que registraban el número total de lamidos, los lamidos en descarga y el número de descargas administradas. El detector de lamidos estaba conectado a un generador de descargas (Grass Instruments, modelo S48) y a una unidad de corriente constante (Grass Instruments, modelo CCU-1A). Las descargas fueron pulsos cuadrados de 5 milisegundos de duración y una frecuencia de 100 hertz. El intervalo de choque estaba controlado por un reloj automático (Tenor Co. Inc., modelo 650-5-H/F).

Al momento de introducir la rata en la caja de observación, se conectaban dos relojes, uno medía la latencia de la rata en dar el primer lamido (Reloj, Lafayette Instruments, modelo 588007), el otro controlaba la duración de la sesión de observación (Interval Timer, Tenor Co. Inc., modelo 650-0-C).

La caja de observación se encontraba dentro de una cámara sonoamortiguada, teniendo como ruido de fondo el ventilador de la caja. Se asignó una iluminación constante de 5 watts. El resto del equipo se encontraba en un cuarto separado.

d) Drogas utilizadas:

Se utilizaron dos benzodiazepinas:

1. Clorodiazepóxido (Fritz Hoffman La Roche). Se administró una dosis de 5 mg/kg y se disolvió en agua destilada, siendo inyectada a razón de 1 ml/kg de peso de la rata.
2. Diazepam (Fritz Hoffman La Roche). Se utilizó una dosis de 2 mg/kg, y fue suspendido en agua

destilada y dos gotas de tween 80, siendo inyectado en un volumen de 2 ml/kg.

Un agonista inverso del receptor de las benzodiazepinas:

1. B-CCMA (beta carbolina-3-carboxilata metilamida) (Research, Biochemimals) que es un agonista inverso con alta afinidad para el receptor de Bz (Braestrup, Schmiechen, Neef, Nielsen y Petersen, (1982). Se utilizó una dosis de 5 mg/kg y se disolvió en agua destilada y se inyectó en un volumen de 1 ml/kg.

Dos agonistas de los receptores AGABérgicos:

1. THIP (Lundbeck) que es un agonista selectivo y muy potente para el receptor AGAB-A (Krogsgaard-Larsen, Falch y Jacobsen, 1984). Se utilizó una dosis de 8 mg/kg disuelto en agua destilada e inyectado en un volumen de 2 ml/kg.
2. R-Baclofen (Ciba Geigy) es un agonista potente del receptor AGAB-B (Hill y Bowery, 1981). Se utilizó una dosis de 1.25 mg/kg disuelto en NaCl e inyectado en un volumen de 1 ml/kg.

Dos antagonistas de la neurotransmisión AGABérgica:

1. Bicuculina (Sigma) es un antagonista competitivo del receptor AGAB-A (Andrews y Johnston, 1979). Se utilizó una dosis de 2 mg/kg y se disolvió en NaCl caliente y una gota de ácido acético. La solución se enfrió en hielo y se inyectó a razón de 1 ml/kg.
2. Picrotoxina (Sigma) es un antagonista no

competitivo del receptor AGAB-A, que bloquea al canal de cloruro (Andrews y Johnston, 1979). Se utilizó una dosis de 1 mg/kg disuelta en NaCl e inyectado en un volumen de 1 ml/kg.

Dos inhibidores de la transaminasa del AGAB:

1. AGAB gama-acetileno (AGA) (Merrel) que inhibe directamente la transaminasa del AGAB (Gale e Iadarola, 1980). Se utilizó una dosis de 50 mg/kg y se disolvió en agua destilada; fue inyectada en un volumen de 1 ml/kg.
2. Valproato de Sodio (Ciba Geigy) que es un inhibidor indirecto de la transaminasa de AGAB, se piensa que inhibe y facilita la síntesis del AGAB (Iadarola, Raines y Gales, 1979). Se utilizó una dosis de 200 mg/kg y se disolvió en agua destilada e inyectada en un volumen de 1 ml/kg.

Un inhibidor de la recaptura del AGAB:

1. SKF 100330-A (Smith Kline y French) es un inhibidor potente y selectivo de la recaptura del AGAB (Yunger, Fowler, Zarevics y Setler, 1984). Se utilizó una dosis de 12 mg/kg y se disolvió en agua destilada. Fue inyectada en razón de 1 ml/kg.

Todas las sustancias fueron inyectadas intraperitonealmente. las dosis utilizadas no afectan la conducta motora. Las sustancias se inyectaron dando tiempo necesario para obtener su mayor efecto durante la observación.

Los tiempos fueron como sigue:

1. Clordiazepóxido	30 minutos
2. Diazepam	30 minutos
3. B-CCMA	15 minutos
4. THIP	30 minutos
5. R-Baclofen	20 minutos
6. Bicuculina	10 minutos
7. Picrotoxina	10 minutos
8. ABA	3 horas
9. Valproato	15 minutos
10. SKF 100330-A	60 minutos

e) Procedimiento: El modelo de ansiedad utilizado es una modificación del paradigma desarrollado por Vogel, Beer y Clody en 1970. El modelo se utilizó en dos sesiones:

- Una sesión de habituación al aparato, y
- Una sesión de prueba.

Las ratas fueron privadas durante las 24 horas anteriores a la sesión de observación. La sesión de habituación tuvo una duración de 5 minutos, que se empezaron a contar desde el momento en que se colocaba la rata en el aparato. Durante esta sesión, la rata podía beber libremente. El número de lamidos, así como la latencia de la rata en dar el primer lamido fueron registrados. Al terminar esta sesión, se les dio agua a las ratas durante 20 minutos, después de los cuales se volvía a

privar al animal por otras 24 horas, hasta la sesión de prueba.

Las ratas fueron inyectadas el día de la prueba, dando el tiempo necesario para que las sustancias tuvieran su máximo efecto durante la observación. La sesión de prueba también duraba 5 minutos. En esta sesión se provocó el conflicto al administrar una descarga eléctrica en la boca de la rata cada 20 lamidos. Se registraron el número total de lamidos, el número de lamidos durante la descarga (cuya duración era de 5 segundos); el número de descargas y la latencia de la rata en dar el primer lamido. La intensidad de la descarga fue de 0.25 mA para las drogas con posible efecto anticonflicto y de 0.05 mA para las sustancias que posiblemente tuvieran un efecto pro-conflicto. Se probaron además varios grupos control con las dos intensidades.

f) Análisis estadístico: Se utilizó la prueba de homogeneidad de varianzas Bartlett-Box, seguido por un análisis de varianza. Cuando la primera prueba presentó una probabilidad menor a 0.05 se utilizó un análisis estadístico no paramétrico, la U de Mann-Whitney y el ANOVA de Kruscall-Wallis. En los casos en que se comparó un solo tratamiento con su grupo control, se utilizó la t de student.

Para comparar las latencias entre las sesiones de habituación y de prueba de los distintos tratamientos, se utilizó un análisis de varianza de dos factores con medidas repetidas en un factor (Winer, 1971). Al haber una interacción significativa entre sesiones y tratamiento, se procedió a

realizar un ANOVA de efectos principales simples, para determinar la localización de las diferencias. Para este fin se usó un programa de computación generosamente proporcionado por el Dr. D. Coulomb, de la Universidad de Ottawa, Canadá.

4.3 Resultados

1. Efecto del Clorodiazepóxido y del diazepam en la conducta de conflicto: Al efectuar el análisis de varianza del número total de lamidos y de los lamidos en descarga, se encontró, al utilizar la prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett-Box, una diferencia significativa entre las varianzas de los distintos tratamientos, por lo que se procedió a realizar una prueba de Kruskal-Wallis, obteniendo una diferencia significativa entre los tres grupos (clorodiazepóxido, diazepam y control), tanto en el total de lamidos ($X = 20.378$, $p < 0.0005$) como en los lamidos en descarga ($X = 19.879$, $p < 0.0005$).

Por otro lado, la prueba de Mann Whitney demostró que el grupo tratado con clorodiazepóxido es distinto del grupo control, tanto en el total de lamidos ($z = 3.7796$, $p < 0.0005$) como en lamidos en descarga ($z = 3.7853$, $p < 0.0005$). Lo mismo ocurrió al comparar al diazepam con el grupo control, habiendo diferencias significativas en el total de lamidos ($z = 3.7796$, $p < 0.0005$) y en lamidos en descarga ($z = 3.7839$, $p < 0.0005$).

Los resultados pueden observarse en la Gráfica # 1 (Total

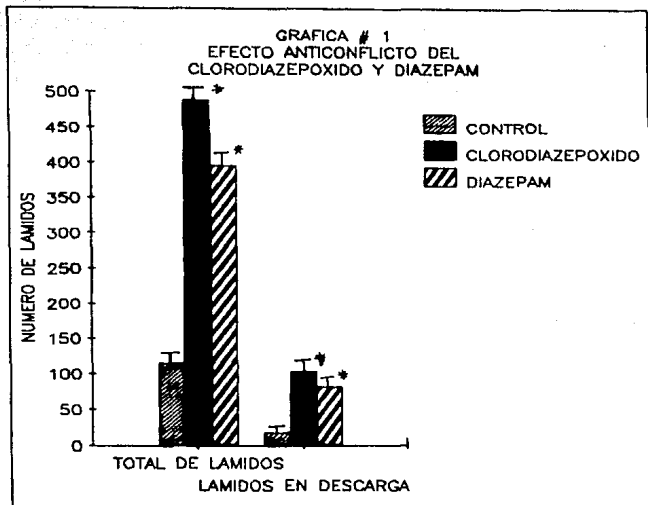
de lamidos y lamidos en descarga).

Como puede apreciarse en la Gráfica # 2, no hay una diferencia significativa en las latencias de los distintos tratamientos, pero sí entre sesiones de un mismo tratamiento. Los resultados del análisis de varianza de las latencias están en la tabla # 1

Posteriormente, se realizó la prueba de efectos principales simples, observándose una diferencia significativa en el grupo de diazepam en tres sesiones ($F = 5.9476$, $p < 0.05$).

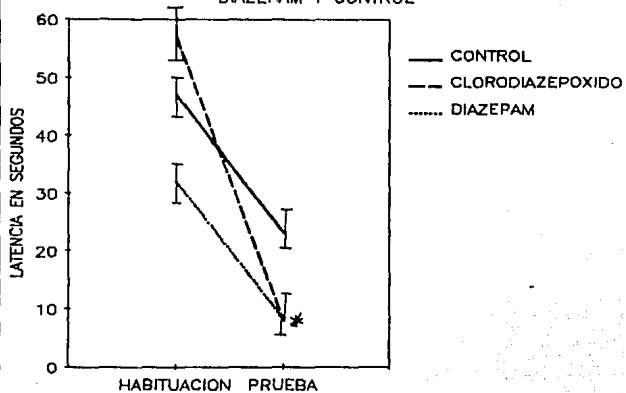
Tabla # 1. Resultados de las latencias de los grupos tratados con clordiazepóxido, diazepam y grupo control.

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	2890.84152	1445.42076	0.764	0.52
DENTRO DE GRUPOS	27	51073.57000	1891.61371		
ENTRE SESIONES	1	16026.27260	16026.27260	7.5793	0.01
INTERACCION	2	2360.46825	1180.23413	0.5581	0.58



NOTA: Las dosis utilizadas fueron: Clordiazepóxido
(5 mg/kg); Diazepam (2 mg/kg).

GRAFICA # 2
LATENCIAS DEL CLORDIAZEPOXIDO,
DIAZEPAM Y CONTROL



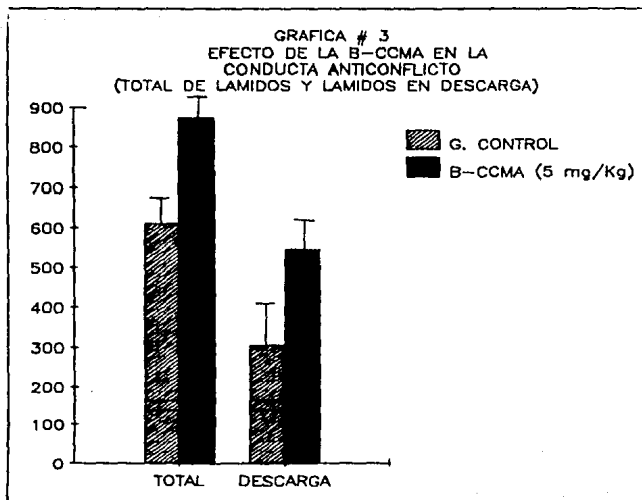
2. Efecto de la B-CCMA en la conducta de conflicto.

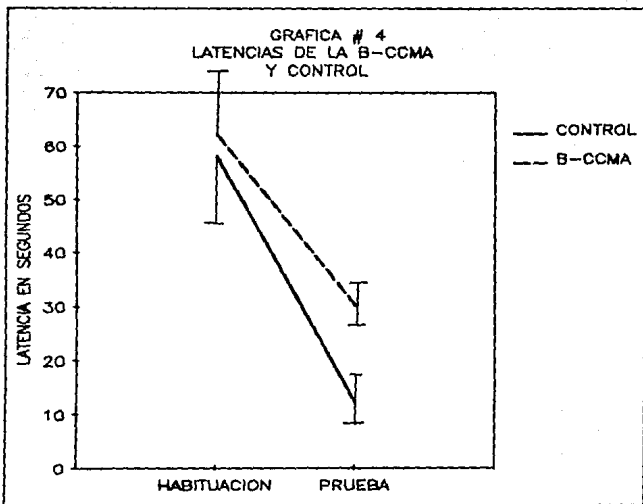
Como se observa en la Gráfica # 3, no hubieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con la B-CCMA, ni en el total de lamidos ($t_{15} = 1.36$, $p > 0.05$) ni en lamidos en descarga ($t_{15} = 1.57$, $p > 0.05$).

Además, como se aprecia en la Gráfica # 4 y en la Tabla # 2, no se obtuvieron diferencias significativas entre las latencias del grupo control y las del grupo tratado con B-CCMA. Tampoco se observaron diferencias entre las sesiones de habituación y de prueba en ninguno de los grupos.

Tabla # 1. Análisis de varianza de las latencias de la B-CCMA y del grupo control.

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	1	783.32843	783.32843	0.12	0.731
DENTRO DE GRUPOS	15	96600.58980	6440.03932		
ENTRE SESIONES	1	14240.16100	14240.16100	3.8700	0.065
INTERACCION	1	276.720245	276.720245	0.0750	0.78





3. Agonistas de los receptores AGABérgicos (THIP y R-baclofen)

Al utilizar la prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett-Box, no se observaron diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, por lo que se procedió a realizar un ANOVA. Los resultados del mismo pueden observarse en la Tabla # 3 y en la Gráfica # 5.

En cuanto a las latencias, se puede observar en la Tabla # 3 y en la Gráfica # 6 que no hubieron diferencias significativas entre los distintos tratamientos, pero sí entre las sesiones de habituación y de prueba de un mismo tratamiento.

Tabla # 3. Análisis de varianza para el total de lamidos, lamidos en descarga y latencias de los agonistas del AGAB (THIP y R-baclofen).

TOTAL DE LAMIDOS					
FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	108425.9515	54212.96880	2.977	0.06
DENTRO DE GRUPOS	37	673766.7188	18209.91022		

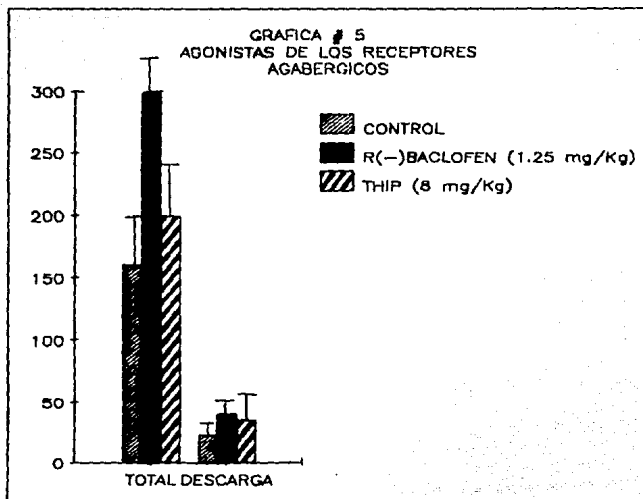
LAMIDOS EN DESCARGA					
FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	2105.80000	1052.89900	2.033	0.145
DENTRO DE GRUPOS	37	19166.58690	518.01570		

3. Tabla # 3. (Continuación).

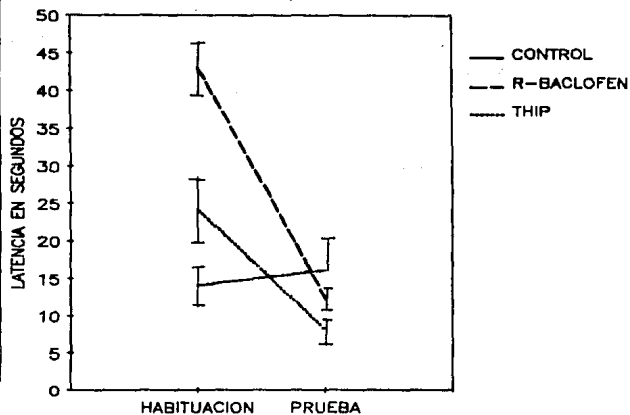
FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	LATENCIAS	
				f	fp
ENTRE GRUPOS	2	2313.48060	1156.74030	1.27	0.30
DENTRO DE GRUPOS	37	2407.93380	911.40495		
ENTRE SESIONES	1	2905.24330	2905.24330	6.63	0.015
INTERACCION	2	2421.05460	1210.52730	2.765	0.08

Bartlett Box del total de lamidos ($F = 0.168$, $p > 0.05$).

Bartlett Box de lamidos en descarga ($F = 0.346$, $p > 0.05$).



GRAFICA # 6
LATENCIAS DE LOS GRUPOS TRATADOS
CON R-BACLOFEN, THIP Y GRUPO CONTROL



4. Inhibidores de la transaminasa del AGA, AGA y Valproato.

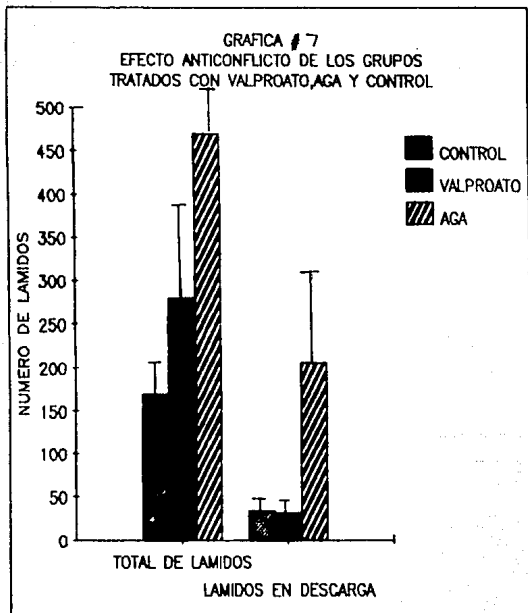
Al efectuar la prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett box, se observó que las varianzas de los distintos tratamientos eran significativamente distintas, por lo que se procedió a realizar la prueba de Kruskal-Wallis, en la cual no se observó ninguna diferencia entre los tratamientos, ni en lamidos en descarga ($\chi^2 = 1.61$, $p > 0.05$) ni en el total de lamidos ($\chi^2 = 3.88$, $p > 0.05$). Estos resultados pueden observarse en la Gráfica # 7.

Por otro lado, como se aprecia en la Tabla # 4 y en la Gráfica # 8, no se encontraron diferencias en las latencias de los distintos tratamientos, ni entre sesiones de un mismo tratamiento.

Tabla # 4. Análisis de varianza para las latencias de los grupos tratados con AGA, Valproato y grupo control.

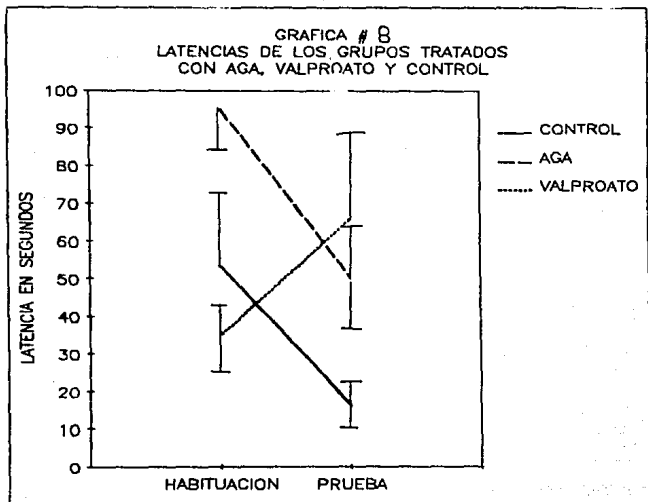
FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	20086.34630	10043.17310	1.074	0.36
DENTRO DE GRUPOS	26	243096.8000	9349.87690		
ENTRE SESIONES	1	7819.33527	7819.33527	2.02	0.14
INTERACCION	2	20488.04850	10244.02430	2.910	0.07

Bartlett Box del total de lamidos ($F = 10.493$, $p < 0.005$),
Bartlett Box de lamidos en descarga ($F = 54.386$, $p < 0.005$).



NOTA: Las dosis utilizadas fueron:

Valproato de Sodio (200 mg/kg), AGA (50 mg/kg).



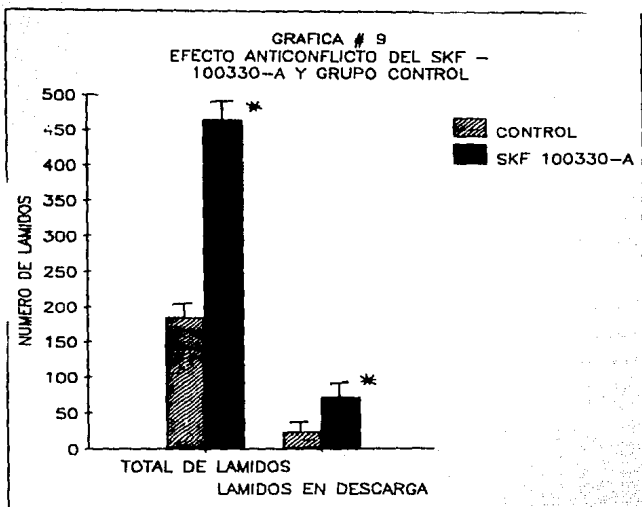
5. Inhibidor de la recaptura del AGAB, SKF 100330-A

Como puede observarse en la Gráfica # 9, se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo control y el SKF 100330-A, tanto en el total de lamidos ($t_{26} = 3.98, p < 0.001$) como en lamidos en descarga ($t_{26} = 3.98, p < 0.0001$).

Con respecto a las latencias, se puede ver en la Tabla # 5 y en la Gráfica # 10 que no se encontraron diferencias entre el grupo tratado con el SKF 100330-A y el grupo control, pero sí entre las sesiones de observación.

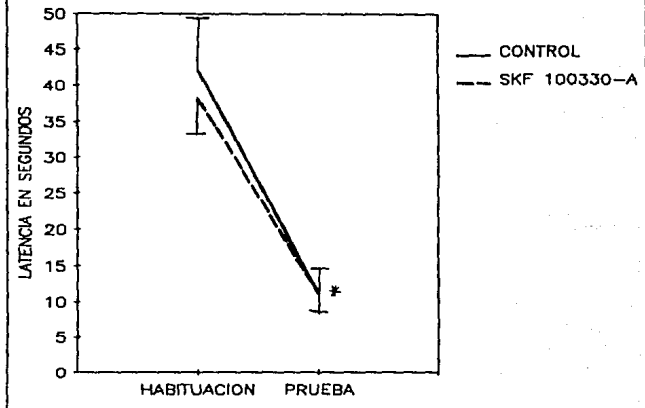
Tabla # 5. Análisis de varianza para las latencias de los grupos tratados con SKF 100330-A y grupo control.

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	1	72.1157	72.11570	0.05	0.82
DENTRO DE GRUPOS	26	38392.3071	1476.62720		
ENTRE SESIONES	1	8452.4091	8452.40910	6.35	0.02 *
INTERACCION	1	90.9719	90.97190	0.07	0.79



NOTA: Dosis administrada: SKF 100330-A = 12 mg/kg

GRAFICA # 10
LATENCIAS ENTRE SESIONES DE OBSER-
VACION DEL GRUPO TRATADO CON SKF -
100330-A Y GRUPO CONTROL



6. Antagonistas del receptor del AGAB, bicuculina y picrotoxina

Al realizar la prueba de homogeneidad de varianzas, no se observaron diferencias significativas, por lo que se procedió a realizar un ANOVA. En esta prueba no se encontraron diferencias significativas entre tratamientos, ni en lamidos en descarga ni en el total de lamidos. Estos resultados se encuentran en la Tabla # 6 y en la Gráfica # 11.

Con respecto a las latencias, no se obtuvieron diferencias significativas entre los tratamientos, ni entre las sesiones de un mismo tratamiento; esto puede verse en la Tabla # 6 y en la Gráfica # 12.

Tabla # 6. Análisis de varianza para los antagonistas del AGAB, bicuculina y picrotoxina.

TOTAL DE LAMIDOS					
FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	1297325.0063	148662.500	1.264	0.30
DENTRO DE GRUPOS	24	2823184.975	117632.7031		

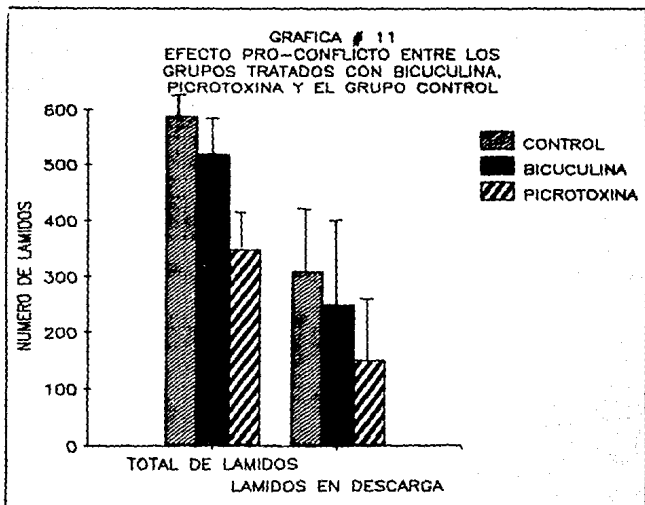
Tabla # 6. (Continuación).

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	LAMIDOS EN DESCARGA		
			CUADRADOS MEDIOS	f	fp
ENTRE GRUPOS	2	130066.8285	65033.41410	1.009	0.38
DENTRO DE GRUPOS	24	1546882.4375	64453.42970		

LATENCIAS					
ENTRE GRUPOS	2	1119.1586	559.57930	0.143	0.87
DENTRO DE GRUPOS	24	93419.3236	3892.47180		
ENTRE SESIONES	1	6635.5919	6635.59190	2.02	0.16
INTERACCION	2	4305.1542	2152.57700	0.65	0.53

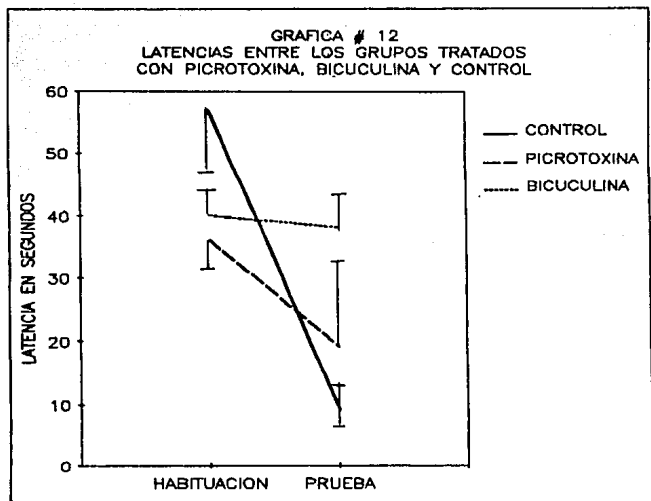
Bartlett Box para el total de lamidos ($F = 0.336$, $p > 0.05$).

Bartlett Box para lamidos en descarga ($F = 0.320$, $p > 0.05$).



NOTA: Dosis administradas:

Bicuculina (2 mg/kg). Picrotoxina (1 mg/kg).



4.4 Conclusiones y discusión

Las benzodiazepinas probadas (clorodiazepóxido y diazepam) presentaron un potente efecto anticonflicto, lo que parece indicar que el modelo adoptado es sensible a la acción de los fármacos ansiolíticos utilizados en la clínica. Además, el modelo cumple con los criterios de isomorfismo y homología propuestos por Treit (1985), debido a que en el hombre, una de las principales situaciones generadoras de ansiedad es el conflicto (Guarner, 1984), el cual provoca una inhibición de la conducta.

Treit (1985) critica los modelos de ansiedad basados en motivaciones cruzadas (ratas hambrientas o sedientas que reciben una descarga eléctrica en la boca o patas cada vez que ingieren agua o alimento) porque se ha visto que las benzodiazepinas provocan hiperfagia e hiperdipsia (Cooper, 1985). Para descartar la posibilidad de que el incremento en la tasa de lamidos durante la sesión de prueba se debiera a un aumento de la sed, se analizó el tiempo que tardaban las ratas en empezar a lamer, tanto en la sesión de habituación como en la sesión de prueba, y no se observaron diferencias entre los grupos tratados con las distintas drogas y los grupos control, lo que parece indicar que los fármacos utilizados no provocan hiperdipsia en este modelo. Sin embargo, sí se observaron diferencias entre las sesiones de habituación y de prueba, lo que se debió a que en la segunda sesión la rata ya conocía la ubicación del tubo de agua y lo halló con mayor facilidad que en la primera sesión.

Por otra parte, se trató de bloquear al receptor de las

Bz utilizando un potente agonista inverso para este receptor, la BCCMA (Braestrup, Schmiechen, Neef, Nielsen, y Petersen, 1982). En contra de lo esperado, esta sustancia no presentó ningún efecto en este paradigma.

Estos datos se oponen a los observados por Petersen y Jensen (1984), quienes probaron otras Betacarbolinas en el paradigma de Vogel, encontrando un potente efecto pro-conflicto. El que la BCCMA no haya presentado efecto alguno, puede deberse posiblemente a que esta sustancia no atraviesa fácilmente la barrera hematocefálica; a que en el momento de la observación la droga no ejercía su efecto máximo, o a que la dosis utilizada fue insuficiente como para provocar un efecto pro-conflicto.

Se ha pensado que las Bz ejercen su efecto anti-ansiedad al facilitar la neurotransmisión GABAérgica, por lo que se probaron dos agonistas para los dos receptores conocidos del GABA (GABA-A y GABA-B). Ninguno de los agonistas probados (THIP y R-Baclofen) presentó un efecto anticonflicto significativo. Estos datos coinciden con los obtenidos por Krogsgaard-Larsen (1979) y Sepinwall y Cook (1979), quienes observaron que el THIP administrado intraperitonealmente no presenta una acción anticonflicto. Gray, Quintero y Mellanby (1984) encontraron que el Baclofen carece de efecto en el modelo de Geller y Seifter (1960); estos autores sugieren que lo más adecuado para obtener un efecto anticonflicto sería estimular al mismo tiempo a los dos receptores del GABA.

Con el fin de estimular al mismo tiempo todos los receptores AGABérgicos, se utilizaron dos inhibidores de la transaminasa del AGAB (T-AGAB) para aumentar la concentración del AGAB cerebral. Sin embargo, los dos inhibidores probados (AGA y Valproato de Sodio) fallaron en ejercer un efecto anticonflicto significativo en este paradigma.

Si bien con el AGA se observó una acción antiansiedad aunque no significativa - debido a la variabilidad, se podría probar una dosis más alta para comprobar si el AGA tiene o no acciones ansiolíticas. Los resultados negativos del Valproato pueden deberse a varias razones. En primer lugar, la dosis utilizada puede estar por abajo de la necesaria para obtener un efecto anticonflicto, ya que Liljequist y Engel (1984) encontraron que una dosis de 400 mg/kg de Valproato inyectado una hora antes de la observación presenta un efecto anticonflicto significativo en una modificación del paradigma de Vogel. Sin embargo, Loscher y Vetler (1984) encontraron que una dosis de 200 mg/kg de Valproato aumenta los niveles cerebrales del AGAB entre los 5 y 30 minutos después de la administración de la droga. Iadarola, Raines y Gale (1979) encontraron que el cambio del AGAB provocado por el Valproato varía en las distintas regiones del cerebro, por lo que esta sustancia no estimula todos los receptores del AGAB. Probablemente, a esto último se debe la falta de efecto anticonflicto de este fármaco.

Para descartar si el AGAB tiene un efecto en este paradigma, se utilizó un potente inhibidor de la recaptura del AGAB, el SKF 100330-A, el cual - según Zorn y Enna (1985) -

aumenta la concentración del AGAB de forma más potente que los agonistas AGABérgicos y que los inhibidores de la Γ -AGAB. Se observó que el SKF 100330-A produjo un efecto anticonflicto muy significativo, a diferencia de las demás drogas AGABérgicas probadas. Sin embargo, se ha visto que el SKF 100330-A presenta un potente efecto anti-nociceptivo (Zorn y Enna, 1985), por lo que el efecto observado en este paradigma podría no indicar una acción anticonflicto de este inhibidor.

Existen dos razones que nos hacen descartar el efecto anti-nociceptivo del SKF 100330-A. En primer lugar, la dosis utilizada en estudios anteriores era mayor (16 mg/kg) que la administrada en esta investigación (Yunger, Fowler, Zarevicks y Setler, 1984; Zorn y Enna, 1985). En segundo lugar, Zorn y Enna (1985) observaron que el mayor efecto anti-nociceptivo de esta droga es a los 15 minutos de haberse administrado al animal y que después decrece. El intervalo mayor (una hora) y la dosis menor (12 mg/kg) que se utilizaron hacen suponer que el efecto anti-nociceptivo había disminuido hacia el momento de la observación. Se utilizaron 12 mg/kg porque en otros estudios se ha visto que el SKF 100330-A es muy potente y se quiso tener una dosis que no afectara a la conducta motora.

Por otro lado, se probaron dos antagonistas del AGAB para observar si el bloqueo del receptor AGAB-A provocaba un efecto pro-conflicto, pero esto no fue observado ni con la Bicuculina ni con la Picrotoxina. Lo que puede deberse, al menos en parte, a que estos antagonistas solo afectan a un tipo de receptor AGABérgico.

El hecho de haber obtenido un efecto anticonflicto con el SKF 100330-A y no con los agonistas directos (THIP y R-Baclofen), ni con los inhibidores de la T-AGAB, parece indicar la presencia de otro receptor para el AGAB que no fue estimulado. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Zorn y Enna (1985), quienes sugieren que el SKF 100330-A facilita la neurotransmisión AGABérgica en un sistema poco influenciado por los agonistas del AGAB y donde los inhibidores de la T-AGAB tampoco son eficaces.

En resumen, el inhibidor de la recaptura SKF 100330-A parece tener un efecto anticonflicto mayor que el ejercido por los agonistas de los receptores AGAB-A y AGAB-B y por los inhibidores de la T-AGAB. Una posible explicación es que los inhibidores de la recaptura presentan una acción activadora menos selectiva de la transmisión AGABérgica, y por lo tanto, estimulan a un número mayor de receptores del AGAB (Zorn y Enna, 1985). Estos datos sugieren la existencia de un tercer receptor para el AGAB, que posiblemente esté relacionado con el mecanismo de la ansiedad.

R E F E R E N C I A S

1. Bernstein, D., Manejo de la ansiedad, en: Aplicaciones de la Modificación de Conducta., Trillas., México., (1977) 195-210.
2. Borman, J., Ferrero, F., Guidotti, A. y Costa, E., Neuropeptide modulation of GABA receptor Cl⁻ channels., Regulatory Peptides., Suppl. 4, (1985) 33-38.
3. Bovier, P., Broekkamp, C., y Lloyd, K., Enhancing GABAergic transmission reverses the aversive state in rats induced by electrical stimulation of the periaqueductal grey region., Brain Research., 248 (1982) 313-320.
4. Bowery, N., Hill, D., Hudson, A., Price, G., Turnbull, M., y Wilkin, G., Heterogeneity of mammalian GABA receptors., en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines., Bowery (ed.), Raven Press., Nueva York., (1984) 81-108.
5. Cooper, J., Aminoacids., en: The Biochemical Basis of Neuropharmacology., Raven Press., (1982) 249-294.
6. Cooper, S. R., Possible endogenous basis for anxiety., en: TIPS., Elsevier Science Publishers Bv., Amsterdam (1985) 312.
7. Cooper, S., Bidirectional control of palatable food consumption through a common Benzodiazepine receptor: Theory and evidence., Brain Research Bulletin., 15 (1985) 397-410.
8. Conda, M., y Diglio, G., Stress and GABAergic transmission: Biochemical and behavioral studies., en GABAergic Transmission and Anxiety., (1986) 121-136.

9. Corda, M., Blaker, W., Mendelson, W., Guidotti, A. y Costa, E., B-Carbolines entrance shock-induced supression of drinking in rats., *Proceedings of National Academy of Science., Estados Unidos.*, 80 (1985) 2072-1076.
10. Costa, E., Corda, M. y Guidotti, A., On a brain polipeptide functioning as a putative effector for the recognition sites of Benzodiazepine and Beta-carboline derivatives., *Neuropharmacology.*, 22 (1983) 1481-1492.
11. Costa, E. y Rodbard, D., Is the Benzodiazepine receptor coupled to a chloride anion channel?., *Nature.*, 277., (1979) 315-317.
12. De la Fuente, R., *Psicología médica.*, Fondo de Cultura Económica., México (1980) 154-235.
13. De Vry, J. y Slangen, J., The Ro 15-1788 cue: Evidence for Benzodiazepine agonist and inverse agonist properties., *European Journal of Pharmacology.*, 119 (1985) 193-197.
14. Drugan, R., Skolnick, P., Paul, S. y Crawly, H., Low doses of muscimol produce anticonflict actions in the lateral septum of the ralt., *Neuropharmacology.*, 25 (1986) 203-205.
15. Felch, E., Hedegaard, A., Nielsen, L., Jensen, B., Hjeds, H. y Krosgaard-Larsen, P., Comparative stereostructure-activity studies on GABA-A and GABA-B receptor sites and GABA uptake using rat brains membrans preparations., *Journal of Neurochemistry.*, 47 (1986) 898-903.

16. File, S. y Fellow, S.. The effects of Triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the holeboard., *British Journal of Pharmacology.*, 86 (1985) 729-735.
17. Freedman, A., Kaplan, H., Sadock, B., *Compendio de psiquiatria.* Salvat Editores, Barcelona., (1983) 357-399.
18. Gale, K., Iadarola, M.. Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: Delayed effects of GABA transaminase inhibition., *Science.*, 208 (1980) 288-291.
19. Geller, I. y Seifter, J.. The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat., *Psychopharmacologia* 1 (1960) 482-492.
20. Gold, B., Bowers, M., Roth, E. y Sweeney, D. W., GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders., *American Journal of Psychiatry.*, 137 (1980) 362-364.
21. Graeff, F., Brandao, M., Audi, E. y Schutz, M.. Modulation of the Brain Aversive System by GABAergic and serotonergic mechanisms., *Behavioral Brain Research.*, 21 (1986) 65-72.
22. Guarnier, E.. *Psicopatología clínica y tratamiento analítico.*, Porrúa Hnos., México., (1984) 74-148.
23. Gray, H., Quintero, S., Mellanby, J., Buckland, C., Fillenz, M. y Fung, S.. Some biochemical, behavioral and electrophysiological tests of the GABA hypothesis of anti-anxiety drug action., en: *Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines.*, Bowery (ed); Raven Press., Nueva York (1984) 239-262.

24. Greenblatt, D., Shader, R. y Abernethy, D., Drug therapy: Current status of Benzodiazepines., The New England Journal of Medicine., (1983) 354-359.
25. Greenblatt, D., Shader, R., y Abernethy, D., Drug therapy: Current status of Benzodiazepines., The New England Journal of Medicine., (1983) 410-416.
26. Guidotti, A., Corda, M., Wise, B., Vaccarino, F. y Costa, E., GABAergic synapses: Supramolecular organization and biochemical regulation., Neuropharmacology., 22 (1983) 1471-1479.
27. Guidotti, A., Corda, M., Vaccarino, F. y Wise, B., Role of GABA-modulin and of an endogenous effector of Beta-carboline binding sites in the GABA-Benzodiazepine receptor interaction., en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines., Bowery (ed), Raven Press., Nueva York., (1984) 191-201.
28. Guy, A. y Gardner, C., Pharmacological characterisation of a modified social interaction model of anxiety in the rat., Neuropsychobiology., 13 (1985) 194-200.
29. Haefely, W., Actions and interactions of Benzodiazepine agonists and antagonists at GABAergic synapses., en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines., Bowery (ed), Raven Press, Nueva York., (1984) 363-382.
30. Hill, D. y Bowery, N., 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA-B sites in rat brain., Nature., 290 (1981) 149-152.

31. Horne, J. La personalidad neurotica de nuestro tiempo., Paidós, Mexico., (1983) 15-53.
32. Hunkeler, W., Mohler, H., Pieri, L., Pole, P., Bonetti, E., Cumin, R., Schaffner, R. y Haefely, W., Selective antagonists of Benzodiazepines., Nature., 290 (1981) 514-516.
33. Iversen, S., 5-HT and anxiety., Neuropharmacology., 23 (1984) 1553-1560.
34. Jacqmin, F. y Lesne, M., Les Benzodiazepines: aspects pharmacodynamiques., Journal of Pharmacology Belg., (1985) 35-54.
35. Johnston, F. y Skerritt, H., GABARINE and the nexus between GABA and Benzodiazepine receptors., en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines., Bowery (ed), Raven Press., Nueva York., (1984) 179-189.
36. Kierkegaard, S., El concepto de la angustia., Col. Austral, Mexico (1967).
37. Korgsgaard-Larsen, P., Falch, E. y Jacobsen, P., GABA agonists: structural requirements for interaction with the GABA-Benzodiazepine receptor complex., en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines., Bowery (ed), Raven Press., Nueva York (1984) 109-132.
38. Liljequist, S. y Engel, J., Reversal of the anti-conflict action of Valproat by various GABA and Benzodiazepine antagonists., Life Sciences., 34 (1984) 2525-2533.

39. Loscher, W., Anticonvulsant action in the epileptic gerbil of novel inhibitors of GABA uptake.. *European Journal of Pharmacology.*, 110 (1985) 103-108.
40. Loscher, W., Valproate induced changes in GABA metabolism at the subcellular level.. *Biochemical Pharmacology.*, 30 (1981) 1364-1366.
41. Loscher, W. y Vetter, M., Relationship between drug-induced increases of GABA levels in the discrete brain areas and different pharmacological effects in rats., *Biochemical Pharmacology.*, 33 (1984) 1907-1929.
42. Lloyd, K., Perrault, G. y Zivkovic, B., Implications des synapses GABA-ergiques en neuropsychiatrie., *Journal of Pharmacology (Paris).*, (1985) 5-27
43. Martin, I., Brown, C. y Doble, A., Is there any evidence for multiple Benzodiazepine receptors?., en: *Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines.*, en: Bowery (ed)., Raven Press., Nueva York (1984) 167-177.
44. McNaughton, N., Chlorodiazepoxide and successive discrimination: different effects on acquisition and performance., *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.*, 23 (1985) 487-494.
45. Meldrum, B. y Braestrup, C., GABA and the anticonvulsant action of Benzodiazepines and related drugs., en: *Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines.*, en: Bowery (ed)., Raven Press., Nueva York (1984) 133-153.

46. Mohler, H., Benzodiazepine receptor and their ligands.. en: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines.. Bowery (ed).. Raven Press., Nueva York (1984) 155-166.
47. Mohler, H. y Okada, T., Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system.. Science., 198 (1977) 849, 851.
48. Nestoros, J., Anxiety as a state of diminished GABAergic neurotransmission resulting from two frequent recruitment of GABAergic neurons: A neurophysiological model.. Prog. Neuropsychopharmacology., 5 (1981) 591-594.
49. Nurnberger, J., Berrettini, W., Simmons-Alling, S., Guroff, J. y Gershon, E., Intravenous GABA administration is anxiogenic in man.. Psychiatry Research., 19 (1986) 113-117.
50. Ojeda, C. y Agmo, A., Diferenciación del efecto anti-conflicto de las Benzodiazepinas de otros posibles efectos conductuales.. XXX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.. Universidad Veracruzana., México (1987) 69.
51. Patel, J., Cefalo, V. y Iorio, L., Benzodiazepine blockade of passive avoidance task in mice: A state-dependent phenomenon.. Psychopharmacology., 61 (1979) 25-28.
52. Faul, S., Marangos, P., Skolnick, P., Soodwin, F. K., Biological substrates of anxiety: Benzodiazepine receptors and endogenous ligands., L'Encéphale., VIII (1982) 131-144.
53. Petersen, E. N. y Jensen, L. H., Proconflict effect of Benzodiazepine receptor inverse antagonists and other inhibitors of GABA function., European Journal of Pharmacology., 103 (1984) 91-97.

54. Philips, N. y Fowler, L., The effects of sodium valproate on alpha- aminobutyrate metabolism and behavior in naive and ethanolamine-O- sulphate pretreated rats and mice., *Biochemical Pharmacology.*, 31 (1982) 2257-2261.
55. Rickels, K., Benzodiazepines in the treatment of anxiety., *American Journal of Psychotherapy.*, XXXVI (1982) 358-369.
56. Sanger, D. J., Chlorodiazepoxide-induced hyperphagia in rats: lack of effect of GABA agonists and antagonists., *Psychopharmacology.*, 84 (1984) 388-392.
57. Sartory, G., Benzodiazepines and behavioral treatment of phobic anxiety., *Behavioural Psychotherapy.*, 11 (1983) 204-217.
58. Schwark, W. y Loscher, W., Comparison of the anticonvulsant effects of two novel GABA uptake inhibitors and diazepam in amygdaloid kindled rats., *Naunyn-Schmiedeberg's Archive on Pharmacology.*, 329 (1985) 367-371.
59. Sepinwall, J., Behavioural effects of antianxiety agents: possible mechanisms of action., *Behavioural Pharmacology: The Current Status.*, (1985) 181-203.
60. Sepinwall, J. y Cook, L., Mechanisms of action of the Benzodiazepines: behavioural aspect., *Federation Proceedings.*, 39 (1979) 3026-3031.
61. Tallman, J. F., Paul, S., Skolnick, P. y Gallalger, D., Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the Benzodiazepines. Behavioural effects in animals and man., *Science.*, 207 (1980) 274-280.

62. Tenen, S. y Hirsch, J., B-carboline-3-carboxylic acid ethyl ester antagonizes diazepam activity.. *Nature.*, 288 (1980) 609.
63. Thiébot, M., Le Bihan, C., Soubrié, P. y Simon, P., Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats., *Psychopharmacology.*, 86 (1985) 147-152.
64. Thiébot, M., Soubrié, P. y Simon, P., Is delay of reward mediated by shock-avoidance behavior a critical target for anti-punishment effects of diazepam in rats?., *Psychopharmacology.*, 87 (1987) 475-479.
65. Treit, D., Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review., *Neuroscience and Biobehavioural Reviews.*, 9 (1985) 203-222.
66. Vaisse, J., Enquete sur l'anxiété et son traitement., *Psychologie Médicale.*, 14 (1982) 953-963.
67. Vogel, H., Beer, B. y Clody, D., A simple and reliable conflict procedures for testing anti-anxiety agents., *Psychopharmacology.*, 21 (1971) 1-7.
68. Winer, B. J., Statistical principles in experimental design., McGraw Hill., Nueva York., (1971)
69. Yunger, L.M., Fowler, P. J., Zarevics, P. y Setler, P., Novel inhibitors of alpha-aminobutyric acid (GABA) uptake: anticonvulsant actions in rats and mice., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, 228 (1984) 109-115.
70. Zorn, S. y Enna, S. J., GABA uptake inhibitors produce a greater antinociceptive response in the mouse tail-immersion assay than other types of GABAergic drugs., *Life Sciences.*, 37 (1985) 1901-1912.

Impresos FRANCO
CALIDAD Y CUMPLIMIENTO

GERARDO MOYA
Atención Personal

TESIS,
FOLLETOS,
LIBROS.

REPUBLICA DE CUBA #99 DESP. 23-B15