

881225
3
2ef



UNIVERSIDAD ANAHUAC

VINCE IN BONO MALUM

ESCUELA DE PSICOLOGIA
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

EFFECTOS DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SEROTONINERGICOS SOBRE LA ANSIEDAD

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
VIVIANE FORTUNE CHEREM CHATTAJ

MEXICO, D. F.

1992



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

	<u>Resumen</u>	4
	<u>Introduccion</u>	6
Capítulo I	<u>La Ansiedad</u>	8
	A. Definición	8
	B. Ansiedad Patógena	12
	B.1. Importancia de la Ansiedad en la Psicopatología	12
	B.2. Clasificación de la Ansiedad	13
	B.3. Tratamiento	15
	C. Modelos Experimentales de la Ansiedad	18
Capítulo II	<u>La Serotonina</u>	21
	A. La Serotonina como Neurotransmisor y sus Receptores	21
	A.1. Síntesis	21
	A.2. Control de la Síntesis y del Catabolismo de la Serotonina	23
	A.3. Localización Cerebral de la Serotonina	23
	A.4. Efectos de la 5HT	24
	A.5. Receptores de Serotonina	24
	A.6. Efectos de los Sistemas de 5HT sobre la conducta	26

	B. Relación de la Serotonina y la Ansiedad	26
	B.1. Estudios Conductuales de la Ansiedad	27
	B.2. Relación entre la Serotonina y las Benzodiazepinas	32
Capítulo III	<u>Trabajo Experimental</u>	34
	A. Planteamiento del Problema	34
	B. Método	35
Capítulo IV	<u>Resultados</u>	39
Capítulo V	<u>Discusión</u>	42
	<u>Referencias</u>	47

RESUMEN

En varios estudios han propuesto una relación entre la serotonina y la ansiedad. En este trabajo se pretendió investigar si agentes serotoninérgicos afectan la conducta de conflicto y se analizó también si existen diferencias entre subtipos de receptores serotoninérgicos (5HT_{1A} y 5HT_{1B}), en cuanto a sus efectos sobre la conducta de ansiedad. Para estos fines se utilizó el modelo de Vogel (1971). Se medía, en un lamidómetro, el número de lamidas de la rata previamente privada de agua. Este aparato, en la sesión de prueba, por cada 20 lamidas da una pequeña descarga en la lengua de la rata y mide el número de lamidas en total, el número de lamidas durante las descargas y la latencia para lamer (en la sesión de habituación, antes de la prueba, no se da la descarga y sólo se mide el total de lamidas y la latencia para lamer). Se fueron probando distintas drogas y distintos grupos de ratas para analizar si facilitaban o disminuían el conflicto provocado.

Con las drogas utilizadas se observó que: a) el inhibidor de síntesis de serotonina, el PCPA, tiene un efecto anticonflicto, ya que aumentó el número de lamidas; b) el antagonista no selectivo de los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}, el alprenolol, no tuvo efecto alguno; c) el agonista específico del receptor 5HT_{1B}, el TMFP, disminuyó el número de respuestas; d) el agonista del receptor 5HT_{1A}, el 8-OH-DPAT, disminuyó el número de respuestas de lamer.

Se procedió posteriormente a inyectar una benzodiazepina para probar el procedimiento y ver si efectivamente detectaba diferencias entre los efectos de inhibidores y facilitadores de la ansiedad. Se inyectó diazepam y produjo un efecto anticonflicto ya que aumentó notablemente el número de respuestas aún en descarga. Posteriormente se combinó el diazepam con el alprenolol y como resultado se reforzó el efecto anticonflicto, ya que aumentó el número de lamidas.

En cuanto a la latencia para lamer, no se observó efecto en ningún caso.

Con este estudio se probó que el inhibidor de serotonina, PCPA, actúa como un ansiolítico ya conocido (diazepam), disminuyendo el conflicto. Y el efecto anti

conflicto del diazepam se refuerza con el alprenolol, un agonista no selectivo de los receptores $5HT_{1a}$ y $5HT_{1b}$. Así se concluye que al bloquear la acción de la serotonina, se produce un efecto anticonflicto. Con los agonistas serotoninérgicos TRMPP y 8-OH-DPAT, se produjo una disminución en el número de lamidas, por lo que no se causan efecto anticonflicto. Así, al facilitar la acción de la serotonina no se disminuye la ansiedad; y por el contrario, al bloquear la acción de este neurotransmisor, sí se disminuye la ansiedad o conflicto.

INTRODUCCION

En la actualidad, la ansiedad ocupa un papel importante en la psicopatología. Vivimos entre tantos conflictos y peligros cotidianos, que hasta se considera normal y conveniente cierto grado de ansiedad y no nos percatamos, a veces, de está presente en muchas situaciones. Es verdad también que la ansiedad es un motor que nos impulsa a lograr objetivos, contribuye a la creatividad y productividad. Sin embargo, cuando la ansiedad se vuelve un estado inadaptativo por su duración prolongada o por ser muy intensa, entonces provoca una desorganización de la personalidad y puede conducir a la paralización de la conducta. El individuo pierde capacidades intelectuales y sociales y deja de funcionar normalmente en su vida. Es entonces cuando se habla de una ansiedad patógena y se halla involucrada en muchas de las alteraciones psicológicas.

Por ello, en los últimos años, los clínicos se han preocupado por prevenir y controlar la ansiedad; se ha visto que disminuyendo los síntomas de ansiedad, es mucho más fácil tratar psicológicamente al individuo y se pueden lograr mayores avances.

A esto se debe que la psicofisiología y la farmacología se han dedicado a investigar la etiología de la ansiedad y así poder descubrir compuestos que la controlen.

Para estudiar la ansiedad, desde un punto de vista fisiológico, se han diseñado distintos modelos experimentales en animales que permiten probar o comparar diferentes sustancias y ver de qué manera afectan a la ansiedad, teniendo como fin equiparar estos estudios a lo que es la ansiedad en humanos. Entre los modelos propuestos se encuentra el de Vogel y cols. (1971), que tiene ventajas sobre otros por su sencillez y efectividad.

Se ha observado que las benzodiazepinas tienen efectos ansiolíticos y es lo que se ha utilizado más frecuentemente en el tratamiento de la ansiedad, pero también se ha visto que provoca efectos colaterales.

Por otra parte, estudios neurológicos más recientes han probado que lesionando algunas vías serotoninérgicas se provocan efectos ansiolíticos aún en situacio

nes de conflicto. Por ello se pensó que la serotonina jugaba algún papel en la conducta de ansiedad. Así fue como se le dió más importancia al estudio de este neurotransmisor. Se probaron diferentes drogas agonistas y antagonistas de los distintos tipos y subtipos de receptores de serotonina, en varios modelos de ansiedad, para poder comprobar o rechazar la hipótesis de que la serotonina interviene en los estados de ansiedad y explicar si facilita o inhibe esta respuesta. No obstante, los resultados de las investigaciones no han permitido una idea clara del efecto de la serotonina sobre la ansiedad, ya que han sido contradictorios. Algunos autores aseguran que los agonistas de receptores serotoninérgicos aumentan la ansiedad y otros, por el contrario, proponen que las mismas sustancias reducen los estados de ansiedad. Algunos han encontrado efectos iguales tanto para los agonistas de serotonina como para los antagonistas: esto no permite llegar a una conclusión coherente. Debido a esto, no se sabe a ciencia cierta qué fármacos controlan efectivamente estos estados tan comunes y tan incapacitantes para el individuo.

Por todo lo dicho anteriormente, he considerado importante hacer un estudio con agonistas y antagonistas de receptores serotoninérgicos en un modelo de ansiedad probado y validado por varias investigaciones, como lo es el paradigma de Vogel y cols., (1971). Pretendo averiguar si la serotonina efectivamente interviene en la ansiedad y cómo afecta, inhibiendo o facilitando el conflicto. También se pretende saber si distintos subtipos de receptores serotoninérgicos (5HT_{1a} y 5HT_{1b}) tienen efectos diferentes sobre la ansiedad; para esto se utilizarán drogas específicas afines a cada uno de estos receptores.

Esto ampliará la idea que se tiene de la etiología de la ansiedad y probablemente ayudará al descubrimiento de nuevos fármacos que causen menos efectos colaterales contraproducentes para controlarla.

CAPITULO I

LA ANSIEDAD

A. Definición

La ansiedad, por ser una emoción es difícil de definir y distinguir de otras emociones similares. Por ejemplo: ¿Cómo podríamos explicar que la ansiedad, el miedo, la angustia y el estrés son distintas, si se desencadenan por situaciones amenazantes muy parecidas; si causan las mismas manifestaciones fisiológicas y si además se pueden manifestar simultáneamente en la misma persona? Para poder explicar la ansiedad se ha pasado por varias definiciones de diferentes autores, entre los que se encuentran: Hall (1977) que considera a la ansiedad como una experiencia emocional penosa producida por excitaciones de los órganos internos del cuerpo, gobernadas por el sistema nervioso autónomo y que puede ser provocada por estímulos externos o internos. Estas sensaciones pueden ser distinguidas subjetivamente por la persona, de otras experiencias similares como el dolor, presión, melancolía y tensiones producidas por el hambre, la sed, el sexo y otras necesidades corporales.

Por otra parte, De la Fuente Muñoz (1984), la define como una respuesta del individuo ante situaciones que considera amenazantes. Herman y Denber (1982) opinan que la ansiedad es una señal de alerta que el organismo produce ante peligros y conflictos. Por su parte Freedman y Col. (1983) la definen como un sentimiento de temor difuso asociado a cambios fisiológicos.

Todas estas definiciones aún no aclaran a qué tipo de situaciones amenazantes o de conflicto se refieren y no logran diferenciar a la ansiedad de los conceptos ya mencionados como el miedo, la angustia y el estrés. Una definición más completa de la ansiedad es la de Dongier (1971), quien la considera como una emoción

provocada por el presentimiento de proximidad de una amenaza desconocida, que desencadena un estado de alerta aunado a una sensación de impotencia. Este estado va acompañado de reacciones neurovegetativas, como sudoraciones y palpitaciones parecidas a las que ocurren ante situaciones amenazantes reales.

En 1984, el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales III (DSM III), define la ansiedad como un sentimiento de "aprehensión, tensión, o inquietud derivada de la anticipación de un peligro interno o externo"; y diferencia esta emoción del miedo, aclarando que este último es una respuesta a un peligro o amenaza externa habitual, consciente y reconocible; sin embargo las manifestaciones fisiológicas de ambos son las mismas, así como las respuestas que se provocan en consecuencia como la huida y el enfrentamiento.

La ansiedad también se distingue del estrés ya que éste se da como resultado de una sobre-estimulación del individuo (demasiados problemas, demasiado trabajo, etc.) aunque presentan características comunes como la hipervigilancia a los estímulos del miedo y la dificultad para conciliar el sueño (De la Fuente Muñiz, 1984)

Rachman (1977) formula tres componentes de ansiedad: a) miedo o temor, un sentimiento desagradable ante situaciones amenazantes; b) conducta subjetiva, que se presenta al interpretar la situación y tiende a eludir o disminuir la experiencia; c) respuestas autónomas asociadas, como un aumento en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y de la glucosa en la sangre, inhibición de músculos viscerales, inhibición de glándulas (resequedad de la boca) y aumento de la sudoración. A estas manifestaciones somáticas, otros autores agregan la respiración excesiva, mayor tensión músculo-esquelética, síndrome de hiperventilación y disfunciones genito-urinarias.

Para explicar la ansiedad, Gray y col. (1984), postularon un modelo llamado "Sistema de inhibición conductual," que habla de las situaciones que generalmente causan ansiedad en seres humanos y animales y las respuestas de los individuos ante las mismas. Estas situaciones son: el castigo, la frustración de recompensa y las situaciones novedosas. Los autores explican el castigo como la presentación de un estímulo aversivo o el retiro de una situación recompensante y lleva a la

inhibición de la conducta castigada. La frustración es cuando se espera una recompensa y no se recibe. También las nuevas situaciones provocan un incremento en el nivel de atención al medio y en el grado de ansiedad. A este modelo se le podría agregar otra situación ansiogénica como lo es el conflicto; Meneses Morales (1981) lo define como el choque de necesidades o motivos. Quarmer (1984) habla del conflicto como una situación provocadora de ansiedad; y lo es porque al elegir satisfacer una necesidad forzosamente se deja de satisfacer otro motivo igual de importante.

Lewin (1925) clasifica los conflictos en tres grupos: 1) conflicto de acercamiento-acercamiento, que se presenta cuando hay que escoger entre dos metas igualmente deseables y que se excluyen una a la otra; 2) conflicto de evitación-evitación, que es cuando se presentan dos estímulos igualmente desagradables y el individuo, al evitar uno se acerca forzosamente al otro. Aquí la ansiedad es mayor que en el primer caso; 3) conflicto de acercamiento-evitación, que es cuando la meta que se quiere alcanzar es por un lado deseable y por el otro indeseable; se trata de una situación ambivalente por lo que causa mucha mayor ansiedad que en los dos anteriores.

Como última definición mencionaremos a Cooper (1985), que dice que la ansiedad es un estado adaptativo, causante de un ímpetu de la acción, aumentando la vigilia y el nivel de alerta, mejorando la ejecución, aumentando la productividad y la creatividad. La ansiedad no siempre es adaptativa, ya que puede impedir el desarrollo del individuo si se vuelve muy intensa.

Por todo lo dicho se puede concluir que la ansiedad es un motor que mueve nuestras acciones, ya sea para lograr algo o para evitar algo molesto. Puede ser pasajera y afectar a las personas en momentos difíciles de sus vidas, o puede convertirse en una forma de vivir y afectar en todos los aspectos del ser humano. Aunque los estímulos que causan ansiedad son tan variados como las personas, así, lo que causa ansiedad a un individuo, a otro puede no afectarle.

Según Ey y Col. (1969) existen distintas situaciones que pueden provocar ansiedad y de acuerdo a ellas se clasifican las diversas formas clínicas de ansiedad:

I) Reacciones a los grandes choques emocionales. En este grupo los síntomas patológicos se deben a acontecimientos actuales de la realidad; también el umbral de hipermotividad es más bajo de lo normal, se reacciona generalmente de manera violenta y estas reacciones dejan libres las tendencias inconcientes.

II) Reacciones a situaciones penosas o dramáticas. Se manifiestan cuando existen grandes frustraciones, por ejemplo, la muerte de personas allegadas, y conllevan aun fuerte angustia.

III) Angustias somatógenas. Son las reacciones al sufrimiento físico como crisis dolorosas o emocionales fuertes.

Estos estados emocionales de ansiedad pueden resolverse en horas o días, o dejar secuelas pasajeras; como también podrían producir complicaciones más serias como: a) complicaciones psicóticas, que es cuando el estado de ansiedad es intenso y puede conducir a una psicosis; en la que existe una confusión mental acompañada de pesadillas, horrores, perplejidad y amenazas; b) complicaciones neuróticas, que es cuando la crisis de ansiedad deja secuelas neuróticas y el individuo desplaza la angustia sobre objetos o funciones definidas; c) síndromes psicósomáticos que es cuando la crisis de ansiedad evoluciona y se convierte en una afección psicósomática en la que el individuo enfoca su ansiedad en el sufrimiento de un órgano, puede tener además crisis de pánico.

De acuerdo a Ey y col., (1969) la ansiedad juega un papel importante en la psicopatología, y por lo que se ha visto, cuando la ansiedad se vuelve un fenómeno muy intenso y desadaptativo puede ocasionar severos trastornos que interfieren en el desarrollo y la vida normal de las personas. A continuación veremos como la ansiedad afecta a un individuo y las patologías que ésta puede generar.

B. Ansiedad Patógena

B.1. Importancia de la ansiedad en la psicopatología.

Solomon y Patch (1976) distinguen la ansiedad patógena como la que surge sin causa aparente, el individuo no se enfrenta a ninguna situación amenazante. También si es muy intensa, por lo que no permite el funcionamiento normal del individuo, o cuando se vuelve un estado crónico. Así la ansiedad patológica es una respuesta inadecuada por su intensidad o su duración (Freedman y col, 1983). La ansiedad es capaz de interferir en la productividad del trabajo, en la memoria, la capacidad de atención y concentración, el raciocinio abstracto y la capacidad de cálculo.

Para hablar de psicopatología debemos abarcar dos grandes grupos que son el de las neurosis y el de las psicosis. En las neurosis, el individuo tiende a buscar metas contradictorias que le ocasionen conflictos (De la Fuente Muñiz, 1984; Freedman y col., 1983, Freud, 1963). Dependiendo de la manera que traten de disminuir esta ansiedad va a ser el tipo de neurosis que tenga la persona (De la Fuente Muñiz, 1984; Guarnier, (1984). Por ejemplo, los obsesivos-compulsivos mantienen alejada su ansiedad mediante acciones o ideas recurrentes que no les permiten pensar en otra cosa.

Existe también la neurosis hipocondríaca, que es el producto de malestares físicos causados por la misma ansiedad tales como: taquicardia, cefaleas, náusea, vómito, vértigo, etc. y por ende el individuo se preocupa por estos malestares en vez de enfrentar las razones que los causaron o las razones que le provocaron su ansiedad, (De la Fuente Muñiz, 1984). Los depresivos se encierran en su propia depresión para no tener que afrontar situaciones provocadoras de ansiedad.

En las psicosis, el contacto con la realidad es casi nulo, la capacidad mental y social del enfermo está tan afectada que no le es posible cumplir con las exigencias cotidianas (Freedman y col. 1983): tampoco tienen conciencia de su enfermedad. Aquí la ansiedad es muy difusa y sin sentido alguno, (Guarnier,

1984) y no está ligada a ningún conflicto, pero es menos intensa que en la neurosis. Aparte este tipo de ansiedad no causa malestares físicos como en la neurosis (De la Fuente Muñiz, 1984).

B.2. Clasificación de la Ansiedad

Existen varias formas de clasificar a la ansiedad, ya sea por su duración, su intensidad, o por las manifestaciones conductuales que provoca. La primera clasificación y la más sencilla nos presenta dos formas de ansiedad: la aguda y la crónica. La ansiedad aguda es la que aparece repentinamente, como un ataque de pánico que se acompaña de taquicardia, dolores pectorales, dificultades respiratorias y presentimientos de que algo malo sucederá. Otros síntomas posibles de este cuadro son el vértigo, enrojecimiento facial, sudoración fría y temblor de las extremidades; también puede haber dolor de vísceras gastrointestinales o sensaciones de vacío estomacal. En algunas personas estos ataques son muy recurrentes y aparecen y desaparecen repentinamente sin causas reales.

La ansiedad crónica es la que una vez que se ha dado puede durar mucho tiempo (hasta años), sin embargo es menos intensa que la anterior. Los síntomas son los mismos en ambos casos. En la ansiedad crónica el paciente se queja de un constante nerviosismo que le causa tensión, mal humor e irritabilidad, y esto se convierte casi en un estilo de vida.

Otra clasificación es la propuesta por Herman y Denber (1982), quienes distinguen la ansiedad psicótica de la neurótica. Ellos se basan en estudios farmacológicos en los que se observa, por ejemplo, que la cloropranacina ayuda en los casos de ansiedad psicótica y es inefectiva para la ansiedad neurótica. Los autores definen la ansiedad psicótica como más difusa que la neurótica, ya que no se tiene objetivo alguno y la persona no presenta trastornos orgánicos a diferencia de la neurótica. También declaran que esta ansiedad no es producto de estímulos reales, sino que se debe a pensamientos o sentimientos inaceptables, o por miedo a la cercanía con la gente.

El DSM III presenta otra clasificación en distintos trastornos de la ansiedad:

a) Trastornos Fóbicos.- se manifiesta por un miedo permanente e irracional a un objeto, actividad o situación determinada y tiende a evitarlo. Existen tres grupos en estos trastornos: 1.- Agarofobia, que es el miedo a estar solos o hallarse en lugares públicos; 2.- Fobia social, que es el miedo a enfrentarse a situaciones sociales en las que se está sujeto a la observación de los demás; 3.- Fobia simple, que es cualquier fobia a un objeto determinado que no se trate de agarofobia o fobia social.

b) Estados de Ansiedad.- Son las llamadas neurosis de ansiedad que se subdividen en : 1.- Trastornos por angustia, en donde se presentan crisis de angustia recurrentes, aunadas a sentimientos de catástrofe inminente; aparecen los síntomas característicos en cuanto a fisiología de la ansiedad; 2.- Trastornos por ansiedad generalizada; es un estado de angustia generalizado que dura menos de un mes sin los síntomas específicos de otros trastornos como las fobias, trastornos por angustia o los obsesivos-compulsivos; 3.- Trastornos obsesivos-compulsivos, en donde existen obsesiones o compulsiones recurrentes que no son producto de la voluntad de la persona, sino que el individuo trata de ignorarlos o suprimirlos a pesar de saber que no podrá, ya que invaden su conciencia. Las compulsiones se dan de igual manera, pero son acciones que el sujeto tiene la necesidad de realizar constantemente a pesar de su voluntad; siempre se llevan a cabo de la misma forma y no son una meta en sí, sino que son para evitar algo o llegar a una meta en lo futuro que realmente no tiene nexo con estas acciones.

c) Trastornos por estrés postraumático. Se divide en tres grupos: Agudo, que es cuando presentan síntomas de ansiedad dentro de los seis meses posteriores a un trauma y durante menos de seis meses; Crónico, que es cuando los síntomas de ansiedad por un trauma empiezan de seis meses después de que sucedió éste y/o

duran más de seis meses; Trastorno por ansiedad atípico, que es cualquier trastorno de ansiedad que no reúna los criterios de cualquier otra categoría citada anteriormente.

Una vez que ésta ha sido clasificada, hablaremos de los tratamientos más comunes que se han utilizado en cuadros de ansiedad.

B.3. Tratamiento

Ey y col. (1969) consideraron que la ansiedad aguda es un caso psiquiátrico urgente por lo que requiere tratamiento tanto farmacológico como psicológico. El tratamiento farmacológico es útil para controlar los síntomas de la ansiedad en poco tiempo, para después poder iniciar una terapia psicológica con el paciente. También Bellack y Small (1980) consideran conveniente el uso de fármacos antes de iniciar el tratamiento psicológico, para poder acabar con los síntomas ansiosos que interfieren en la psicoterapia.

En cuanto a fármacos, existen tranquilizantes menores como el meprobamato, el clordiazepóxido y el diazepam que calman al paciente. Sin embargo, existe otro tipo de medicamentos como los barbitúricos que pueden causar adicción y que se han utilizado sobretodo para ayudar a los pacientes ansiosos a conciliar el sueño. Otras drogas como las fenotiacinas se recetan únicamente para casos de ansiedad en enfermos esquizofrénicos o psicóticos. Una vez disminuidos los síntomas de ansiedad se puede empezar una terapia psicológica. Todos los fármacos usados hasta ahora para estos casos de ansiedad tienen uno u otro efecto colateral contraproducente. Existen muchos tipos de psicoterapia, entre los que se encuentran las que Bellack y Small (1980) mencionan:

1) Psicoterapia por Discernimiento

En este tratamiento se busca en el paciente la fortaleza del "yo" que tiene, así como sus capacidades que son: inteligencia, capacidad de introspección y discernimiento; se ve qué tan estables han sido sus relaciones con los demás, como afronta y resiste las emociones dolorosas, la motivación y la buena respuesta hacia el tratamiento y la actitud hacia el terapeuta.

Este tipo de terapia es útil siempre y cuando el problema psicológico se relacione con alguna situación o circunstancia dadas; ayuda a liberar los conflictos y así los síntomas desaparecen; es una terapia breve, pero cuando el problema es de tipo caracteriológico es necesaria una terapia psicoanalítica más prolongada.

2) Psicoterapia de Apoyo

Es otro tipo de terapia breve en la que se trata de encontrar él o los factores precipitantes de la enfermedad; también se procura que el paciente pueda hablar libremente de sus problemas y sus miedos, esto le ayuda a que los síntomas de ansiedad se aligeren, lo que provoca que el paciente se sienta mejor y funcione mejor en vida diaria y en sus relaciones con los demás, esto le da al paciente gratificaciones y así va saliendo adelante.

3) Técnica de desensibilización

Es una técnica conductista en la que se hace un contracondicionamiento; es decir, se trata de condicionar una respuesta apropiada cambiándola por otra que es desadaptativa emocionalmente y que le está causando ansiedad al paciente.

4) Terapia Psicoanalítica

Es una terapia de larga duración, según el caso, y tiende a encontrar dificultades a lo largo de todo el desarrollo y la vida del sujeto para determinar las razones de la ansiedad y al confrontarlas, el paciente podrá manejar su ansiedad y funcionar mejor, (Freud, 1963).

C. Modelos Experimentales de la Ansiedad

Para estudiar los fármacos que ayudan controlar la ansiedad, se han desarrollado distintos modelos experimentales con animales, para probar los medicamentos y para encontrar ansiolíticos más selectivos y con menos efectos colaterales. En su mayoría, los modelos para probar la ansiedad proveen una situación generadora de ansiedad por medio de un conflicto que lógicamente tendría que inhibir la respuesta aminorando el conflicto.

Treit (1985) habla de ciertos criterios generales aceptados para desarrollar modelos de este tipo: a) el modelo debe ser sensible a compuestos estandar, de manera que con ciertas sustancias ya probadas como el diazepam, suceda lo esperado (en este caso, que haya un efecto anticonflicto); b) la potencia relativa de los ansiolíticos estandar en el modelo, debe ser comparable a su potencia relativa en la clínica con seres humanos; c) el modelo debe ser selectivo, o sea que debe permitir que se distingan los ansiolíticos de cualquier otra sustancia.

También debe haber semejanza entre el modelo y la situación clínica representada, es decir, tanto los animales como los hombres deben reaccionar de manera parecida a la situación dada. Además el modelo se debe basar en las semejanzas precisas que hay entre las causas de las respuestas tanto animal como humana.

Los modelos que se han utilizado para estudiar la ansiedad son los siguientes: Geller y Seiffert (1960) dan a conocer su modelo basado en el aprendizaje de la rata. Ellos enseñaron a las ratas, privadas previamente de comida, a apretar la palanca con un programa de intervalo variable de 2 minutos. Ya que la rata aprendió, introdujeron un tono audible que indicaba que el apretón tendría recompensa (comida); después introdujeron una descarga eléctrica en las patas de la rata cada vez que ésta apretaba la palanca mientras se presentaba el tono. Esto le causa conflicto. Este modelo manifiesta su selectividad en cuanto a que demuestra que con drogas anti ansiedad como el meprobamato y el pentobarbital, no disminuyó la tasa de respuestas durante la situación de conflicto, mientras que con otras drogas sí disminuyó.

Sin embargo, para Treit (1985) este modelo tienen algunos problemas como

la variabilidad individual de respuesta. Cada rata en cada momento puede variar mucho su tasa de respuesta por factores externos a la investigación que no se controlaron. También se ha visto que la primera dosis de ansiolíticos que se le da a un animal puede provocar efectos diferentes a los de las dosis posteriores, por lo que la rata debe tener experiencia previa con estas drogas. Por otra parte, el modelo se basa en una motivación cruzada (obtener comida y evitar el choque) y se ha visto que las benzodiazepinas tienen un efecto estimulante en las conductas consumatorias y en el apetito (Cooper, 1985), por lo que podría estar afectando este aumento de motivación y no tanto la disminución de la ansiedad. También es criticable el prolongado tiempo que se requiere para la habituación previa de la rata a la situación experimental.

El segundo modelo lo desarrollaron File y cols (1979), y se basa en la supresión de la interacción social de la rata en una situación novedosa e iluminada. Ellos obtuvieron como resultados que las benzodiazepinas aumentan la interacción de la rata solamente después de 5 días de administración del sedante.

Guy y Gardner (1985) modifican este modelo, teniendo parejas de ratas ya habituadas una a la otra, se cambia una con otro compañero donde tendrá nuevamente que adaptarse; aquí la rata tiende a interactuar socialmente pero le produce aversión la nueva situación. Como resultado obtuvieron que las drogas ansiolíticas sí aumentaron la interacción social de la rata. A pesar de ser un modelo efectivo aparentemente, se vió posteriormente que estos fármacos ansiolíticos aumentan la interacción social aún cuando no hay ansiedad, o sea en una situación familiar. también la interacción social es una conjunción de varias conductas que pueden estar o no afectadas por la ansiedad.

Otro modelo es el de Vogel y col., (1971), que es mucho más sencillo que los anteriores. Ellos utilizan la conducta de lamer para su investigación. Privaron a las ratas 48 horas antes de la sesión, se inyectaron las drogas 30 minutos antes de meter a la rata a la caja experimental; ya en la caja le permitieron a la rata encontrar el tubo de agua y dar 20 lamidas antes de darle la primera descarga y se le fueron dando choques de 0.5 mA cada 20 lamidas; se registran el

número de lamidas y el de descargas.

Ellos encontraron que las drogas ansiolíticas como benzodiazepinas, meprobanoato y pentobarbital, aumentaron la respuesta de la rata; y drogas como las anfetaminas no aumentaron la respuesta de lamer.

Por lo que se puede ver, este modelo tiene muchas ventajas ya que es selectivo, válido y aparte la situación del experimento si es semejante a la ansiedad en humanos, la provocada por el conflicto de acercamiento-evitación descrito por Lewin (1935). Pero a pesar de las ventajas, el modelo aún tienen algunos problemas como el hecho de que las benzodiazepinas y otros fármacos aumentan la sed en las ratas (Cooper y Francis, 1979); Cooper y Posadas-Andrews, 1979) y aumentan el número de lamidas aún sin descarga. También Thiebot y col. (1985) hallaron que las benzodiazepinas disminuyen la tolerancia de la rata para esperar la recompensa, por lo que dan muchas respuestas seguidas. Esto indicaría que el aumento de la respuesta no se debe al efecto anticonflito. A pesar de esto, es lo mejor que puede utilizar para medir la ansiedad en ratas.

En conclusión se ha visto lo importante que es la ansiedad en la psicopatología y como incapacita a la gente que la padece, por lo que es necesario un tratamiento rápido y efectivo que acabe con los síntomas ansiosos. Sin embargo, para estudiar y descubrir nuevos fármacos ansiolíticos se han elaborado los distintos modelos de ansiedad que intentan reflejar la ansiedad humana en una situación de laboratorio. Esto no siempre se logra, y hace falta evitar variables externas que puedan guiarnos a conclusiones erróneas. No obstante, existen modelos más utilizados en la práctica que nos permiten una mayor confianza, como lo es el modelo de Vogel, Beer y Clody (1971). Es importante también que los fármacos que se utilizan contra la ansiedad, la controlen pero sin provocar efectos que dañen al individuo, como los efectos colaterales que causan muchas drogas que se utilizan actualmente.

CAPITULO II

LA SEROTONINA

A. La Serotonina como Neurotransmisor y sus Receptores

La serotonina ó 5-hidroxitriptamina (5HT) es un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central de los mamíferos (Amin y col. 1954; Twarog y Page, 1953). Sin embargo, la serotonina no es una sustancia exclusiva de las neuronas. Se encuentra también en el tracto digestivo. Sólo el 1 ó 2 por ciento de la serotonina corporal se encuentra en el cerebro. La 5-hidroxitriptamina no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que se ha supuesto que la serotonina cerebral es sintetizada por las mismas neuronas dentro del sistema nervioso central. Erspamer (1966) observó que en los mamíferos, la mayor parte de la serotonina se encuentra en la glándula pineal y en las células enterocromafíneas del tracto intestinal.

A.1. Síntesis.

Para la síntesis de serotonina, lo primero que debe hacer la neurona es la captación del triptofano, que es el sustrato primario para formarla. El triptofano se encuentra en diversos alimentos de la dieta diaria; como ejemplo están algunas frutas como el plátano y la piña que son ricas proveedoras de este aminoácido. Dependiendo de la cantidad de triptofano captado, será la concentración de serotonina que se puede producir.

Una vez captado el triptofano, se llevan a cabo los siguientes pasos:

1. Hidroxilación del triptofano en la posición 5. Para esta función, la enzima triptofano-hidroxitriptofano. Este paso de la síntesis puede ser bloqueado por la p-clorofenilalanina (PCPA).

12

2. Descarboxilación. Este paso de la síntesis es muy rápido, consiste en descarboxilar el 5HTP (hidroxitriptofano) por medio de una enzima, que se cree es idéntica a la descarboxilasa, la dihidroxiifenilalanina (DOPA); esto ocurre casi inmediatamente que fue sintetizado el 5HTP, debido a esta rapidez de la reacción es difícil que algo interfiera con ella. No existe evidencia de que haya un inhibidor en este paso.

3. Catabolismo. Para finalizar, la serotonina ya sintetizada, producto de la reacción anterior, sufre una desaminación a través de la enzima llamada monoaminooxidasa (MAO) formando así un 5-hidroxiindolacetaldehído, que se puede oxidar aún más quedando el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), o se puede reducir y queda un 5-hidroxitriptofol.

En el siguiente esquema quedará resumida la síntesis de la serotonina realizada por las neuronas (fig. a):

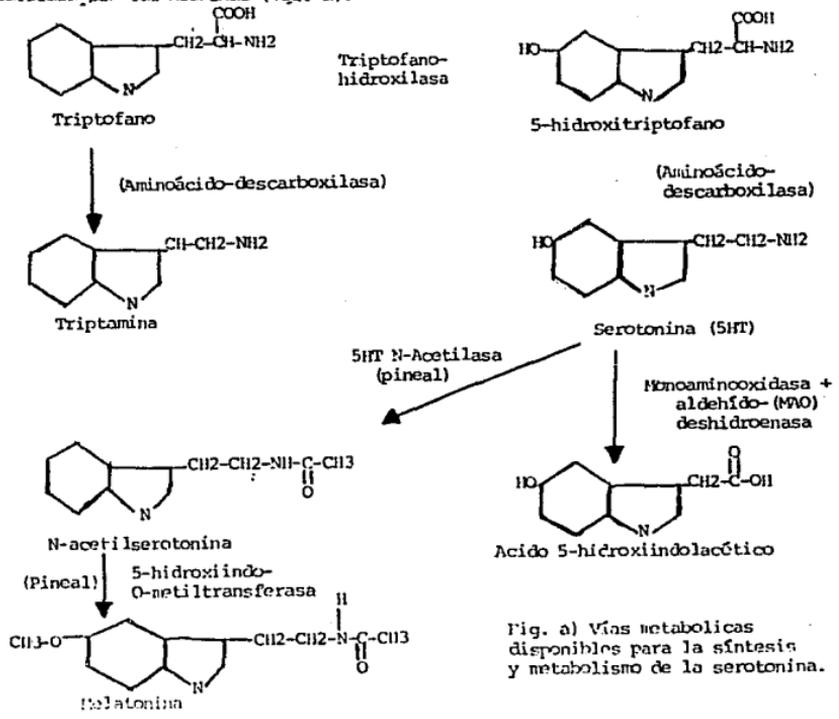


Fig. a) Vías metabólicas disponibles para la síntesis y metabolismo de la serotonina.

A.2. Control de la Síntesis y del Catabolismo de la Serotonina

Existen diversas maneras de controlar la producción y degradación de la serotonina; una de las formas es inhibiendo la hidroxilación del triptofano con PCPA. La p-clorofenilalanina compite directamente con el triptofano por unirse irreversiblemente a la enzima triptofano-hidroxilasa, es decir, que ya no permite la unión de la enzima con el triptofano. Se ha visto en investigaciones que inyectando este inhibidor intraperitonealmente en ratas, se logra bajar la concentración de serotonina en el cerebro a menos del 20 por ciento en tres días, con una dosis única de 200 mg/kg, y que tardan en recuperarla hasta después de dos semanas. A pesar de este efecto drástico, cabe mencionar que en animales y seres humanos, los procesos de síntesis, liberación y respuestas de un transmisor (entre la serotonina) son funciones dinámicas. Así los desequilibrios agudos causados por agentes externos, tienden a balancearse por las mismas células que son capaces, en un momento dado, de producir mayor cantidad de lo que haya carencia. de modo que si un medicamento reduce la actividad de la triptofano-hidroxilasa, las neuronas responden incrementando la síntesis de la enzima y transportando cantidades mayores a las terminaciones nerviosas.

En el paso siguiente de descarboxilación, al inhibir la enzima 5HT-decarboxilasa, se ha observado que no hay efecto alguno a nivel cerebral.

El catabolismo de serotonina se puede inhibir con bloqueadores de la monoaminoxidasa y con ello la concentración cerebral de 5HT se acumula hasta tres veces más de lo normal.

A.3. Localización Cerebral de la Serotonina.

La glándula pineal no sólo contiene grandes concentraciones de serotonina, sino que también en ella se encuentran todas las enzimas necesarias para la síntesis de la 5HT. La serotonina también se encuentra en grupos de células nerviosas localizados en los 9 núcleos del rafe, en la protuberancia y parte superior del tallo cerebral (B1-B9); también en el Área postrema y en el locus coeruleus caudal, así como en el núcleo interpeduncular y sus alrededores.

Los grupos más caudales de estas células bajan hacia la cácula espinal, los más rostrales, que son el raquí dorsal, mediano que inerva al sistema límbico y de B7 o raquí dorsal que se proyecta hacia el neocórtico, las cortezas cerebral y cerebelosas y el tálamo.

A.4. Efectos de la 5HT

Diversas investigaciones con animales y seres humanos han manifestado que la serotonina tiene efectos sobre la inervación facial motora. También se encuentra involucrada en la actividad vigilia-sueño (Feldberg y Sherwood, 1954), en el funcionamiento del tracto intestinal (Rulbring y Gershon, 1968), en la termorregulación (Feldberg, 1968), y en la aparición de algunos estados alucinógenos (Hurgler y Aghajanian, 1977), y es posible que también afecte algunos mecanismos neuroendocrinos del hipotálamo. De ahí que se puede reconocer la importancia de este neurotransmisor, aunque todavía no se sepa a ciencia cierta como actúa la serotonina sobre estas funciones corporales, ni cuáles son las regiones cerebrales específicas que controlan cada una de las funciones mencionadas.

A.5. Receptores de Serotonina

La manera en que se fueron descubriendo los distintos tipos de receptores de serotonina, como de cualquier otro neurotransmisor, fue inyectando distintas sustancias agonistas y antagonistas del neurotransmisor, con el criterio de que cualquier respuesta producida por un agonista deberá ser bloqueada por un antagonista selectivo para el mismo sitio. Sin embargo, para la serotonina la clasificación no es tan específica, existen antagonistas no selectivos que son afines a distintos tipos de receptores; por ello se han tomado otros criterios además

del anterior para lograr su clasificación.

Peroutka y Snyder (1979) describieron la existencia de dos tipos de receptores para la serotonina en el sistema nervioso central: el receptor S1 ó 5HT1 que tiene alta afinidad para la serotonina tritiada, y el S2 ó 5HT2 con afinidad del antagonista serotonérgico espiperona. Posteriormente Perdigó y sus colaboradores (1981) realizaron una subdivisión más específica del receptor 5HT1 en 5HT1a y 5HT1b, siendo la espiperona más afin al 5HT1a.

Recientemente Pazos, Hoyer y Palacios (1984) encontraron otro receptor, el 5HT1c, en el plexo coroideo del cerdo, que desplaza a la serotonina tritiada si se inyecta el antagonista mesulgerina. Este inhibidor actúa selectivamente sobre este receptor con gran afinidad.

De esta manera, la subdivisión de los receptores serotoninérgicos se fue confirmando, y más aún al aparecer nuevas sustancias agonistas y antagonistas que afectaban solamente un tipo de receptor. Para el receptor S1A ó 5HT1a existen drogas afines como 8-hidroxi-2 (di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT) (Middlemiss y Forzard, 1983), ipsapirona (TVX07821) (Dompert, y col., 1985), 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (Sills y col., 1984) y el indorrenato (Safy y col., 1982) que son agonistas. Para el S1B ó 5HT1b, están como agonistas la quipazina, el 1-(m-clorofenil) piperazina (mcpp) (Sills y col., 1984) y el 5-metoxi-3-(1,2,3,6,-tetra-hidro-4-piridinil) indol (RL24969) (Euvard y Boissier, 1980).

La metiopetina es un antagonista tanto de 5HTa como de 5HT1B, mientras que la ketanserina antagoniza exclusivamente a 5HT2 y carece de efecto sobre el receptor 5HT1, el 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano (DOI) que es derivado de la mezcalina, es un agonista selectivo del receptor 5HT2 (Glenon, 1987).

Además de los hallazgos con estos receptores se fueron encontrando otros tipos que no tenían las cualidades de 5HT1 ni de 5HT2; por lo que Fozard (1984) demostró la existencia de un tercer receptor 5HT3 ó 5S, que es antagonizado por 1-alfa H, 3 alfa, 5 alfa H-tropano-3-il-3,5 diclorobenzoato (MDL-72222) y ni la ketanserina o la metiopetina le provocan algún efecto inhibitorio.

A.6. Efectos de los Sistemas de 5HT Sobre Conducta

En la década de 1950 se utilizaba como tranquilizante del sistema nervioso central la reserpina, la cual disminuía notablemente las concentraciones de serotonina pero tenía efectos colaterales que tardaban en recuperarse, como una fuerte depresión de la conducta. En la misma década se encontraron nuevos medicamentos que bloqueaban específicamente la síntesis de catecolaminas o de serotonina, sin provocar efectos posteriores. Uno de los inhibidores es la p-clorofenilalanina (PCPA) que elimina de un 80 a un 90 por ciento de la serotonina cerebral y el sistema nervioso queda sedado sin que ocurra con ello los efectos típicos de la reserpina.

B. Relación de la Serotonina y la Ansiedad

Aunque las vías serotoninérgicas han sido implicadas en el control de la ansiedad por más de una década, las evidencias de esto son a la vez conflictivas y controversiales. Con la introducción de varias drogas nuevas y más específicas que actúan en subtipos de receptores de serotonina, ha resurgido el interés en el posible papel que desempeñan estas vías en el control de la ansiedad.

Es necesario revisar las evidencias anteriores para enterarnos de las promesas que ofrecen algunos resultados y evitar hacer conclusiones demasiado superficiales y optimistas. Las evidencias provienen de dos áreas principalmente:

- 1) Los efectos de la manipulación de sistemas serotoninérgicos en animales con pruebas de ansiedad.
- 2) Los efectos de drogas ansiolíticas, benzodiazepinas en particular, en el recambio de la serotonina en el cerebro.

B.1. Estudios Conductuales de Ansiedad

1) Efectos de lesiones de serotonina

Pelham y cols., (1975) y Tye y col., (1979) encontraron que las lesiones de vías serotoninérgicas a consecuencia de inyecciones de las neurotoxinas 5,6 ó 5,7 dihidroxitriptamina, producen perfiles ansiolíticos en experimentos de conflicto. File y cols., (1979) encontraron que lesiones pequeñas del raphé dorsal producen efectos ansiolíticos en pruebas de interacción social, y un efecto similar se produjo inyectando la 5,7 DHT en el septum lateral (Clark y File, 1982).

2) Efectos de la inhibición de la transmisión serotoninérgica

El inhibidor de la síntesis de 5HT, paraclorofenilalanina (PCPA) ha producido efectos ansiolíticos en varias pruebas con animales, incluyendo procedimientos de conflicto e interacción social (File y Hyde, 1977; Geller y Blum, 1970; Robichaud y Sledge, 1969; Stevens y Fletcher, 1969; Tenen, 1967); y Stein y col., (1973) fueron capaces de invertir el efecto ansiolítico de PCPA administrando un precursor de 5HT, que es el 5-hidroxitriptofano. Sin embargo, otros estudios han encontrado que los efectos de PCPA en "respuestas castigadas" son débiles, transitorios e inconsistentes (Blakely y Parker, 1973; Cook y Sepinwall, 1975). En un experimento de lamer agua, en el que se utilizaron ratas entrenadas, PCPA no tuvo efecto (Pelham y col. 1975).

Los efectos de antagonistas de 5HT en pruebas de ansiedad son más conflictivos aún. Se ha demostrado una acción ansiolítica para metisergida (Stevens y Fletcher, 1969) y cinanserina (Cook y Sepinwall, 1975 y Geller y col., 1974). No se encontraron efectos ansiolíticos para la metergolina ni para la metisergida en la prueba de interacción social (File, 1985).

Por otra parte Thiebot y cols., (1982) encontró que inyecciones microintraforéticas de 5HT en el raphé dorsal desencadenaban la conducta de respuesta al castigo. Los resultados se interpretaron como de apoyo a la hipótesis de que el decremento en la actividad de 5HT resulta en la atenuación de la supresión del comportamiento.

Brady y Barret (1985) utilizaron los antagonistas metergolina, metisergida, cinanserina, ciproheptadina, y mianserina en cambios con el procedimiento de terminación de descargas eléctricas, y produjeron un marcado incremento en la respuesta al castigo. De acuerdo a su potencia se ordenan de la siguiente manera: metergolina, metisergida, cirpoheptadina, mianserina y cinanserina; la pirenperona también incrementó las respuestas pero no en todos los cambios; y la espiperona redujo el número de respuestas.

Basándose en los resultados, los autores proponen tres grupos de drogas de acuerdo a sus potencias (éstas se miden de acuerdo a la capacidad de producir el máximo incremento de la respuesta al castigo):

- 1) Espiperona y pirenperona que son por lo menos dos órdenes de magnitud más potentes que el grupo 2.
- 2) Ciproheptadina, metisergida, ketanserina y metergolina.
- 3) Mianserina y cinanserina, que son un orden de magnitud menos potentes que el grupo 2.

En el procedimiento de presentación de comida en la misma investigación, se observó una orden similar a excepción de la mianserina, que resultó más potente en el procedimiento anterior. Se confirmó la conclusión general de estos estudios, es decir, que una reducción de la transmisión serotoninérgica aumenta respuestas suprimidas por castigo, usando el inhibidor de síntesis de serotonina FOFA (Geller y Blum, 1970); así como otros fármacos serotoninérgicos (Wise y cols, 1973; y Thiebot, 1984).

A partir de estas observaciones se ha concluido que hay una correlación significativa entre las potencias de estas drogas y una correlación entre los antagonistas al receptor 5HT1 y 5HT2 ya que a mayor afinidad de la droga al receptor, más potente es su efecto conductual. (Brady y Barret 1985)

Los dos receptores tienen la misma función ya que existe el mismo efecto independientemente del receptor que se inhiba con la droga.

3) Efectos de la Facilitación Farmacológica de la Transmisión Serotonérgica.

La α -metiltriptamina, un agonista de 5HT, suprimió la respuesta castigada tanto en pichones como en ratas; pero dado que las respuestas no castigadas también decrecieron en número, los resultados pueden simplemente reflejar un efecto depresivo inespecífico de la droga (Yaefff y Schoenfeld, 1970; Stein y col., 1973). Kilts, (1982), encontraron el mismo efecto con la m -clorofenilpiperazina (mCpP), un agonista de 5HT. Otro agonista de 5HT, 5-MeODMT no tuvo ningún efecto en la respuesta castigada en el mismo estudio, sin embargo en este caso la droga fue capaz de invertir los efectos anticonflicto de la administración crónica de PCPA.

La fenfluramina que libera 5HT, no tuvo efecto en las respuestas castigadas, mientras que el 5-hidroxitriptofano (5htp), un precursor de 5HT, tenía un efecto pro-conflicto (Kilts y cols., 1982). Sin embargo, este efecto fue bloqueado al añadir carbidopa, que bloquea la descarboxilación periférica, indicando que una acción periférica de 5HTP era responsable del efecto conductual.

Entre los inhibidores de recaptura de 5HT, se encuentra la amitriptilina, que tuvo un efecto inespecífico en una tarea de conflicto (Kilts y cols., 1982). Este efecto depresorio de los inhibidores de recaptura de 5HT puede ser observado también en la prueba de interacción social (File, 1985).

Los agonistas de 5HT se han desarrollado según el sitio donde preferentemente se fijan, ya sea al receptor 5HT₁ ó 5HT₂, 5HT₃. Uno de ellos es el 8-OH-DPAT, que se une al 5HT_{1A} y que tuvo un efecto ansiolítico en cuanto a que desencadenó las respuestas de lamer bajo condiciones de castigo, pero que también invirtió un efecto ansiolítico similar después del tratamiento con PCPA, según el estudio de Engel, y col. (1984). Ellos obtuvieron como resultados que con dosis de 2.50 a 62.5 Mg/kg de 8-OH-DPAT se incrementa el número de choques aceptados por la rata, lo que no pasa con solución salina ni con sustituir el agua con agua azucarada en el lamidómetro. Con PCPA resultó un incremento de choques aceptados, igual al que se observó con el 8-OH-DPAT.

Sin embargo, con el 2-5HTP se observó que era mucho menor el número de choques aceptados, era menor que en el grupo control, aunque con dosis muy altas

no había tal reducción. Con dosis más altas de 8-OH-D-PAT el número de choques aceptados era mucho menor también, pero esto se debía a una reacción sobre el control motor provocada en las ratas que presentaban tambor, posición plana, y se ven pasivas.

Así se ve que los resultados obtenidos en el experimento causan controversia ya que los mismos resultados se obtienen con un agonista que con un inhibidor tienen resultados contrarios. Esta aparente contradicción y el inesperado perfil ansiolítico de 8-OH-D-PAT ha sido explicado sugiriendo que el compuesto es una agonista parcial que actúa ya sea como una antagonista, o como un agonista, o que los dos efectos reflejan acciones en los receptores pre y post-sinápticos respectivamente (Johnston y File, 1986).

Por otra parte, Fernández-Guasti y Hong (1989), observaron que la administración sistemática de todos los agonistas del receptor 5HT₁, resultó en un efecto similar al producido por el diazepam, que es la reducción del tiempo de la conducta de enterramiento acompañada de un aumento en la latencia de esta conducta. En ese estudio, con el enterrómetro, todos los agonistas al receptor ejercieron acciones ansiolíticas. El enterrómetro aprovecha la costumbre de la rata de enterrar objetos que percibe como nocivos. Se administra un choque a la rata a través de un tubo y la medida de la ansiedad es la intensidad de la conducta de enterramiento de un tubo de tal modo que con menor enterramiento hay mayor efecto ansiolítico.

Se ha encontrado una relación entre la afinidad para el receptor 5HT_{1A} de las drogas utilizadas y las dosis requeridas para inducir efectos ansiolíticos. Es así como se ha reportado que el 8-OH-D-PAT es el más potente y selectivo agonista para el receptor 5HT_{1A} (Hoyer y cols., 1985) y por lo tanto se utilizaron muy bajas dosis de la droga para inducir el efecto ansiolítico. De acuerdo con estos autores todos los datos presentados sugieren que la estimulación del receptor 5HT_{1A} causa efectos ansiolíticos.

Las principales vías que contienen serotonina en el sistema nervioso central de la rata están esquematizadas en el diagrama siguiente (fig. b):

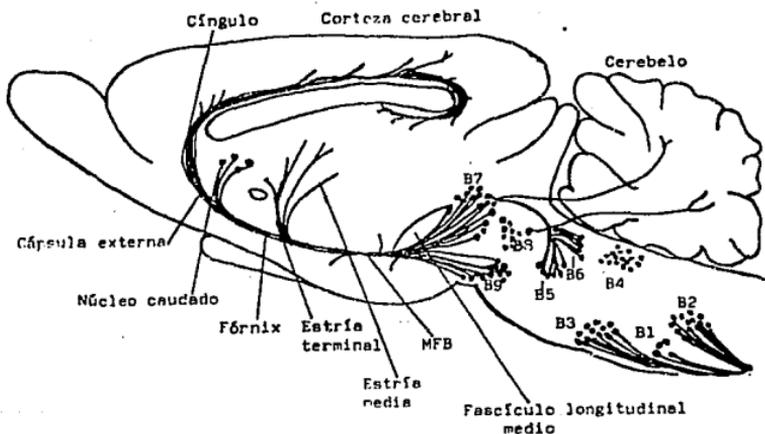


Fig. b: Diagrama esquemático que ilustra la distribución de las principales vías que contienen serotonina en el sistema nervioso central de la rata. (tomado de Cooper y Col., 1984)

B.2. Relación entre la Serotonina y las Benzodiazepinas.

Se ha sugerido que, dado que la inhibición de sistemas serotoninérgicos pueden tomar el papel de las benzodiazepinas en pruebas con animales, la acción ansiolítica de estas drogas está medida a través de su acción en las vías serotoninérgicas (Iversen, 1984; Stein y col, 1973). Hemos visto que la evidencia es controversial. Se ha reportado que hay un aumento en la concentración de 1-triptofan después de la administración de las benzodiazepinas (Pratt y col. 1979; Valzelli y col., 1980). Por otra parte, Chase y sus colaboradores (1970) y Lidbrink y sus colaboradores (1973) encontraron que las benzodiazepinas incrementaron las concentraciones de 5HT en el cerebro, probablemente disminuyendo el recambio de 5HT. También se encontraron concentraciones del metabolito 5Hlaa aumentadas en varios estudios en los que se utilizaron altas dosis o dosis bajas crónicas de benzodiazepinas (Cook y Sepinwall, 1975; Velucci y File, 1979).

Restogi, Lapierre y Singhal (1978) encontraron que el diazepam elevaba el 5HT sinaptosomal, sugiriendo que se reducía la liberación de 5HT. La captura sinaptosomal y la síntesis de 5HT se facilitaron por el diazepam crónico, pero no estuvo afectado por el tratamiento agudo. La inyección sistemática facilitó en vivo la liberación de 5HT y este efecto se bloqueó por la administración intrarapé del antagonista de benzodiazepina Ro 15-1788. En estudios "in vitro", las benzodiazepinas facilitaron la liberación de 5HT de una rebanada de raphe en medio del cerebro.

La pregunta más importante es si es que alguno de los cambios en la función serotoninérgica se puede relacionar con la acción ansiolítica de las benzodiazepinas. Wise y sus colaboradores (1972) reportaron una reducción en el recambio de 5HT después del tratamiento tanto agudo como crónico con oxazepam. Se dedujo que el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas se debía a su efecto de reducir el recambio de 5HT, y que sus efectos depresivos se debían a la reducción del recambio de noradrenalina.

Sin embargo, otros estudios han faltado en duplicar estos resultados (Cook y Sepinwall, 1975; File y Velucci, 1978; Lister y File, 1978). Las diferencias y contradicciones sugieren que los efectos de respuesta a la dosis de las benzodiazepinas en las síntesis y metabolismo de 5HT pueden diferir.

Después de esta exhaustiva revisión se puede observar que hay muchos datos contradictorios y por lo tanto no se puede predecir cual es la función de la serotonina en los mecanismos de ansiedad.

CAPITULO III

TRABAJO EXPERIMENTAL

A. Planteamiento del Problema.

Actualmente no se han determinado con certeza los mecanismos fisiológicos relacionados con la etiología de la ansiedad. Se sabe, por estudios anteriores, que las benzodiazepinas han tenido efectos ansiolíticos (anti-ansiedad) por lo que las benzodiazepinas han tenido efectos ansiolíticos (anti-ansiedad) por lo que se han venido utilizando en el tratamiento de la misma. También existen estudios que relacionan la ansiedad con la neurotransmisión serotoninérgica.

El presente estudio pretende investigar si las drogas que controlan la neurotransmisión serotoninérgica tienen algún efecto en un modelo de ansiedad, como lo es una modificación del paradigma de Vogel, Beer y Clody (1971), ya sea provocando o inhibiendo la ansiedad.

Se trató también de investigar si subtipos de receptores de serotonina tienen efectos diferenciales sobre la ansiedad. Con estos fines se utilizaron las siguientes drogas: un inhibidor de síntesis de serotonina (PCPA); un antagonista no selectivo de los receptores 5HT_{1a} y 5HT_{1b} (Alprenolol); un agonista del receptor 5HT_{1b} (TFMPF); y un agonista del receptor 5HT_{1a} (8-OH-DPAT).

Si desea saber, por medio del efecto anticonflicto o pro-conflicto, en este paradigma, si realmente la serotonina interviene en la conducta de conflicto; con ello se podrá descubrir nuevos fármacos ansiolíticos para el tratamiento de la ansiedad.

B. Método

B.1. Sujetos

Se utilizaron 170 ratas macho de la cepa de Wistar con un peso promedio de 228 gramos. Se mantenían 10 ratas en cada caja en donde se les proveía de alimento y agua, y tenían ritmo de luz natural. Sólo se les retiraba el agua 24 horas antes de cada sesión.

B.2. Aparatos

Se utilizó una caja de plexiglas de 30 x 25 cm. con piso de rejilla de acero electricificable. La caja se encontraba en una cámara atenuadora de sonidos en donde había un ventilador que proporcionaba el ruido de fondo. La cámara se encontraba iluminada por un foco de 5 watts colocado en una esquina superior dentro de ella. La caja tenía un tubo de acero en una de las paredes a 3 cm. del piso de manera inclinada, por donde caía el agua a gotas para que las ratas bebieran. Conectado al tubo estaba un detector óptico de lamidas (Colbourn Instruments Modelo SZ3-01), el cual se conectaba a un equipo electromecánico BRS/LVE con tres contadores que registraban el número total de lamidas, el número de lamidas en descarga y el número de descargas.

El equipo electromecánico estaba conectado a un generador de descargas (Grass S48 Stimulator) que administraba la corriente constante (Grass Modelo CCJIA) que a su vez administraba la corriente constante (Grass Modelo CCJIA) que a su vez administraba la corriente a tubo del bebedero y al piso de la rejilla. La descarga consistía en pulsos cuadrados de 5 mseg. con una frecuencia de 100 Hertz y una intensidad de 0.25 mA., que la rata recibía en la lengua durante 5 seg., después de dar 20 lamidas. Por otro lado el detector de lamidas se conectó con un reloj que medía la latencia entre introducir a la rata en la caja y la primera lamida.

B.3. Diseño

Las drogas se administraron a grupos de 10 ratas. Se observaban dos grupos a la semana, y ningún grupo recibió más de un tratamiento. A los grupos se les observaba dos veces a la semana (una sesión de habituación y tres días después, una sesión de prueba). Había también grupos control a los que se les inyectaba solución salina. Se observó un grupo control por cada droga, tomando primero el grupo control y posteriormente las distintas dosis de la droga. Las dosis se eligieron de acuerdo a las investigaciones revisadas y según los resultados que se iban obteniendo se probaban dosis mayores o menores para cada caso. Correspondiendo también a los estudios para que cada droga tuviera su máximo efecto al momento de la prueba.

B.4. Drogas

Se utilizaron como inhibidores de serotonina:

1) PCPA: P-cloro-fenilalanina (Sigma). Es un inhibidor de síntesis de serotonina. Se utilizaron dosis de 300 mg/kg suspendidas en solución salina, una cada 24 horas, en tres días consecutivos (o sea tres dosis a cada rata), en un volumen de 5 ml/kg de peso cada inyección. El control correspondiente a este grupo recibió tres inyecciones de solución salina en las mismas condiciones (una cada 24 horas y la prueba fue 24 horas después de la última aplicación).

2) Alpranolol (Hassle): Es un antagonista de los receptores 5HT_{1a} y 5HT_{1b}; se utilizó en dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg disuelta en solución salina, inyectando un volumen de 1 ml/kg de peso. Se administró 10 minutos antes de la prueba, (Ahlenius y Larsson, 1978).

Como facilitadores de la serotonina se utilizaron:

3) TMFP: clorhidrato de m-trifluorometil fenil piperazina (Research Biochemicals). Se inyectaron dosis de 2.5 mg/kg disueltas en solución salina, en un vo

lumen de 1 ml/kg y 10 mg/kg disueltas en solución salina, en un volumen de 1 ml/kg de la rata en ambos casos. El TFMFP es un agonista del receptor 5HT_{1b}. Se administró 10 minutos antes de la prueba (Johansson y cols. 1988).

4) 8-OH-DPAT: 8-hidroxi-(di-n-propilamino tetralin) (Research Biochemicals). Se aplicaron tres distintas dosis de esta sustancia: 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg y 1 mg/kg, disueltas en solución salina y se inyectaron en tres diferentes grupos de ratas a razón de 1 ml/kg de peso.

El OH-DPAT es un agonista del receptor 5HT_{1a}. Se administró 90 minutos antes de introducir a la rata en la caja, en la sesión de prueba (Ahlenius y Larsson, 1987).

Para comparar los efectos de las sustancias anteriores y probar la efectividad del modelo experimental, se utilizó una benzodiazepina, por conocer de antemano sus efectos sobre la ansiedad:

5) Diazepam (Hoffman y La Roche): Se tomó una dosis de 1 mg/kg suspendida en solución salina con 2 gotas de Tween 80 para el primer grupo y se inyectó un volumen de 1 ml/kg disuelta en solución salina con 2 gotas de Tween 80 en un volumen de 1 ml/kg al segundo grupo. Se administró 30 minutos antes de la prueba.

6) Se utilizó también la combinación de la benzodiazepina (diazepam) con un antagonista del receptor 5HT₁ (a y b), en este caso el Alprenolol. Las dosis fueron de 1 mg/kg de diazepam suspendido en solución salina con 2 gotas de Tween 80, y en un volumen de 2 ml/kg de peso. Se administraba el diazepam, o sea 10 minutos antes de introducir a la rata a la caja de prueba.

Todas las drogas utilizadas se inyectaron intraperitonealmente. Todos los grupos control tenían las mismas condiciones que el grupo de la droga al que correspondían.

B.5. Procedimiento

Se privó de agua a la rata durante las 24 horas anteriores a cada sesión. Se hizo una sesión de habituación al aparato durante 5 minutos, en la que el animal tomaba agua libremente sin ninguna descarga, y se registraba la latencia para lamer y el número de lamidas; después la rata tenía libre acceso al agua hasta 24 horas antes de la sesión de prueba, en que se le volvió a retirar el agua. En esta sesión se les inyectaba a las ratas la sustancia correspondiente, dejando pasar el tiempo necesario para que cada droga tuviera su máximo efecto. Es entonces cuando se introducía a la rata en la caja, provocándole un conflicto al administrar una descarga con 5 segundos de duración en la lengua cada 20 lamidas durante 5 minutos. Se registraron el número total de lamidas, el número lamidas en descarga, el número de descargas y la latencia para dar la primera lamida. La duración de la sesión de prueba es de 5 minutos.

Este procedimiento es una modificación del modelo de ansiedad desarrollado por Vogel, Beer y Clody (1971).

B.6. Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis para los casos en que hubo más de dos grupos; la cual nos da como resultado un número z que nos permite comparar los grupos y ver si existe o no diferencia significativa entre ellos. Cuando se hallaba una diferencia significativa, se procedía a hacer la prueba U de Mann Whitney para comparar cada una de las dosis de la droga con el grupo control y ver que dosis provocaba la diferencia encontrada. Esta prueba nos da como resultado un χ^2 que permite comparar 2 grupos. Así en los casos de dos grupos (control y una sola dosis) nada más se utilizó la U de Mann Whitney para compararlos, (Dawnie, 1973).

El análisis estadístico se hizo para el número total de lamidas, el número de lamidas en descarga y la latencia para lamer.

CAPITULO IV

RESULTADOS

En cuanto a la latencia para lamer no se observó ningún efecto significativo de las drogas usadas, por lo que no se discutirá este parámetro. se ha visto en otras investigaciones que no tienen ningún efecto.

1) Efectos de reducción de neurotransmisión serotoninérgica con un inhibidor de serotonina y un antagonista del receptor 5HT₁.

a.- Al inyectar FOPA (inhibidor de síntesis de serotonina) con una dosis de 300 mg/kg x 3, se pudo observar un fuerte efecto anticonflicto; aumentó tanto el número total de lamidas como el número de lamidas en descargas $z = 2.3434$; $p = 0.0191$ y $z = 2.5702$; $p = 0.0102$, respectivamente. Ver figura 1.

b.- Se utilizó alprenolol, que es un antagonista no selectivo de los receptores 5HT₁, en dosis de 5 mg/kg y 10mg/kg. Como resultado no se encontró efecto alguno en el número total de lamidas ni en el de lamidas en descarga para ninguna de las dosis ($\chi^2 = 1.063$; $p = 0.588$ y $\chi^2 = 1.310$; $p = 0.519$ respectivamente. Ver figura 2.

2) Efectos de facilitación de neurotransmisión serotoninérgica con agonistas del receptor 5HT₁.

a.- Al inyectar el agonista del receptor 5HT_{1b}, el TMFP, en dosis de 2.5 mg/kg y 10 mg/kg, se observó, haciendo una comparación entre los grupos, que existe una diferencia significativa entre ellos, en cuanto al número total de lamidas

($\chi^2 = 8.157$; $p = 0.017$) y al número de lamidas en descarga ($\chi^2 = 9.298$; $p = 0.010$).

Al comparar el grupo de la dosis de 2.5. mg/kg con el grupo control, no se observó efecto alguno en el número total de lamidas ni en el de lamidas en descarga. Sin embargo, al comparar el g de 10 mg/kg con el grupo control, presentó una disminución notable tanto en el número total de lamidas como en el número de lamidas en descarga ($z = 2.6168$; $p = 0.0089$ y $z = 3.1944$; $p = 0.0014$ respectivamente). Ver figura 3.

b.- Utilizando un agonista del receptor 5HT_{1a}, el 8-OH-DPAT, en dosis de 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg se observó una diferencia significativa, tanto en el número total de lamidas como en el de lamidas en descarga ($\chi^2 = 15.268$; $p = 0.002$ y $\chi^2 = 13.653$; $p = 0.003$ respectivamente).

Se procedió a comparar cada grupo con el grupo control, resultando una marcada disminución tanto para el número total de lamidas como para el número de lamidas en descarga en las tres dosis (0.23 mg/kg, en el número total de lamidas $z = 2.5040$; $p = 0.011$ y en el de lamidas en descarga, $z = 2.4374$; $p = 0.0148$; 0.5 mg/kg en el total de lamidas; $z = 2.5711$; $p = 0.0101$ y en el de lamidas en descarga : $z = 2.5040$; $p = 0.0123$; 1 mg/kg en el total de lamidas; $z = 3.2517$; $p = 0.0011$ y en el de lamidas en descarga: $z = 3.1679$; $p = 0.0015$). Ver figura 4.

3) Interacción entre una benzodiazepina y un antagonista del receptor 5HT₁.

a) Primero se estudiaron los efectos del diazepam. Con la prueba de Kruskal Wallis resultó una diferencia significativa para el número total de lamidas ($\chi^2 = 16.216$; $p = 0.001$) y para el número de lamidas en descarga ($\chi^2 = 14.942$; $p = 0.001$).

Al comparar el grupo de la dosis de 1 mg/kg con el control resultó un aumento significativo en el número total de lamidas ($z = 2.6232$; $p = 0.0087$) y el número de lamidas en descarga ($z = 2.3373$; $p = 0.0194$), y en el grupo de la dosis de 2 mg/kg también aumentaron ambos números de lamidas ($z = 3.7839$ $p = 0.0002$ y $z = 3.7896$; $p = 0.0002$). Ver figura 5.

b.- Posteriormente se utilizó el diazepam en dosis de 2 mg/kg combinado con alprenolol en dosis de 10 mg/kg, y se obtuvo un fuerte efecto anticonflicto. Aumentó drásticamente tanto el número total de lamidas ($z = 3.7796$; $p = 0.0002$), como el número de lamidas en descarga ($z = 3.7068$; $p = 0.0002$). Ver figura 6.

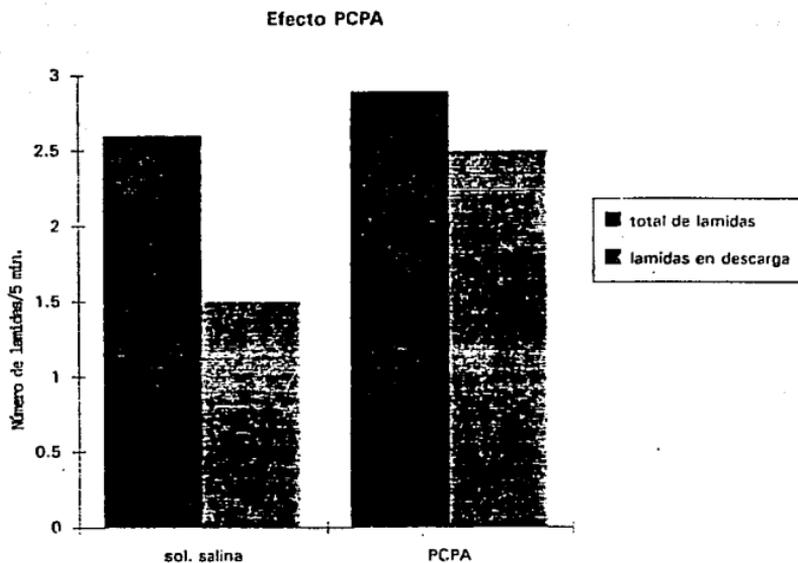
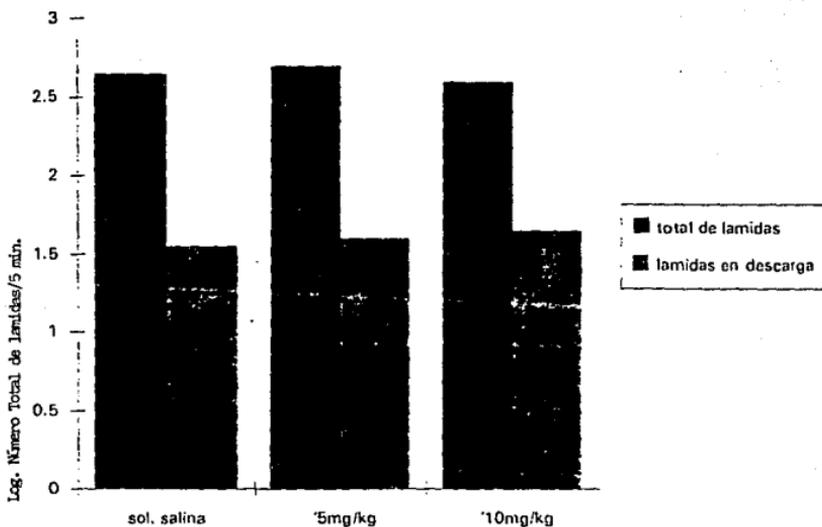


Fig. 1) Efecto de PCPA sobre el número total de llamadas y sobre el número de llamadas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard. Los * indican una $p < 0.05$.

Efecto del ALPRENOL



-Dosis-

Fig. 2) Efecto del alprenolol sobre el número total de lamidas y sobre el número de lamidas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard.

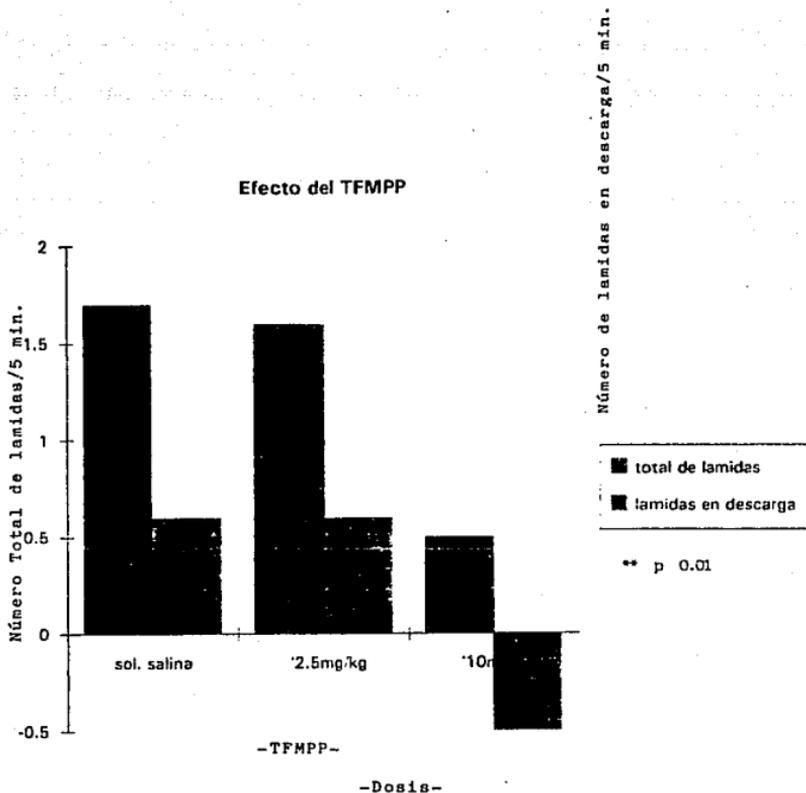


Fig. 3) Efecto del TFMPP sobre el número total de lamidas y sobre el número de lamidas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard. Los ** indican una p 0.01.

Efecto de 8-OH-DPAT

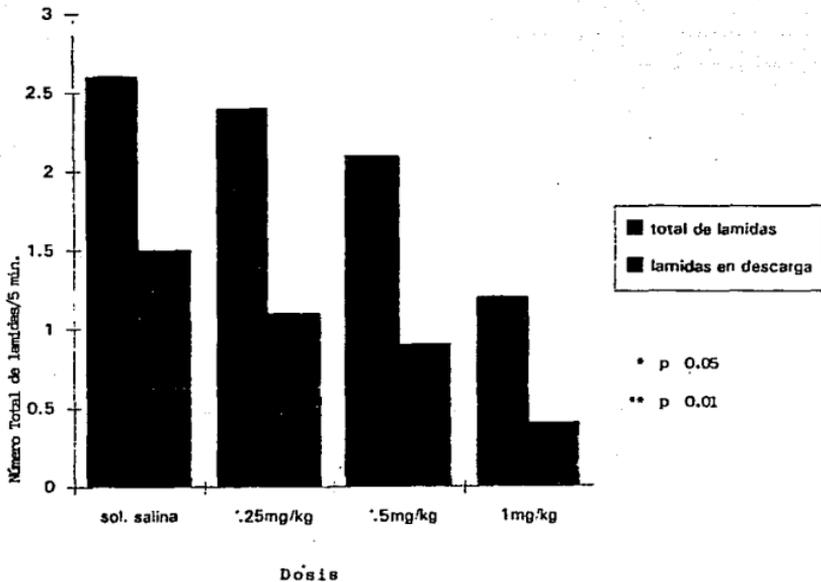


Fig. 4) Efecto de 8-OH-DPAT sobre el número total de lamidas y sobre el número de lamidas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard. El * indica una p 0.05; dos ** indican una p 0.01.

Efecto de DIAZEPAM

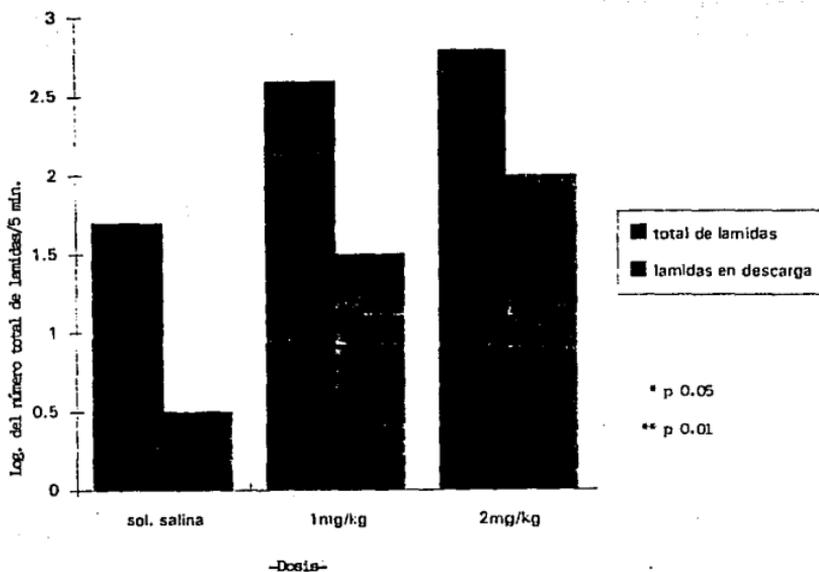


Fig 5) Efecto del diazepam sobre el número total de lamidas y sobre el número de lamidas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard. El * indica una p 0.05; dos ** indican una p 0.01; tres *** indican una p 0.001.

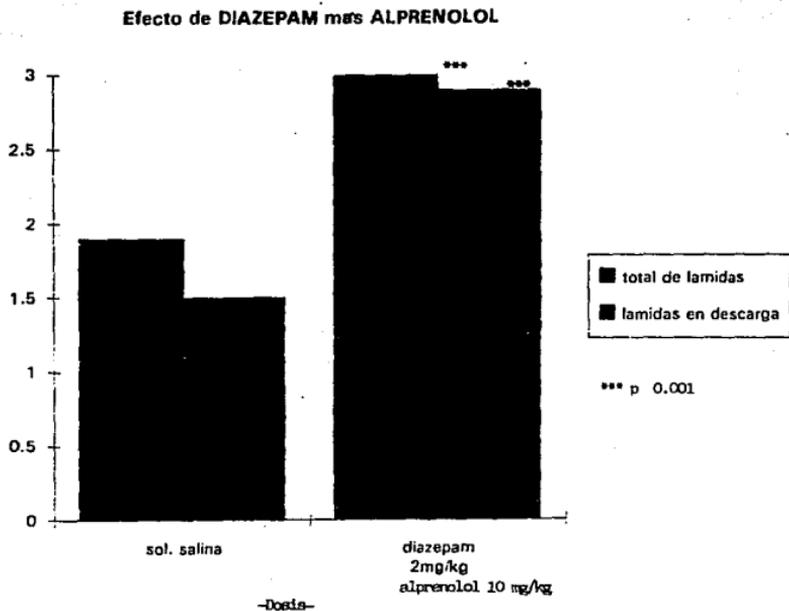


Fig. 6) Efecto de diazepam más alprenolol sobre el número total de lamidas y sobre el número de lamidas en descarga. Cada barra indica el logaritmo de la media más menos el error standard. Los *** indican una p 0.001.

CAPITULO V

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que inyectando PCPA, que es un inhibidor de la síntesis de serotonina, aumentó el número de lamidas, por lo que se puede sugerir que produce un efecto anticonflicto. Sin embargo, al inyectar alprenolol, que es un antagonista del receptor $5HT_{1a}$ y b , no se observó ningún efecto. a pesar de que ambas sustancias reducen la actividad serotoninérgica, una tuvo un efecto notable sobre el número de lamidas y la segunda no. Esto se puede explicar ya que el receptor serotoninérgico capte serotonina. Se bloquea toda la acción serotoninérgica, mientras que el alprenolol, al ser antagonista solamente de los receptores $5HT_{1a}$ y b , deja libre la acción de la serotonina sobre los receptores $5HT_2$. Posiblemente, es necesario evitar por completo la producción de serotonina para provocar efectos ansiolíticos y antagonizar un solo tipo de receptor no es suficiente, ya que el otro tipo de receptor puede actuar recompensando la falta de $5HT$, y así, en vez de darse el efecto anticonflicto, resulta igual que el grupo control.

Quando se inyectó el TFMFP, agonista del subreceptor $5HT_{1b}$, en dosis de 10 mg/kg, se produjo una disminución del número de lamidas. Igualmente al inyectar $8-OH-DPAT$, un agonista del subreceptor $5HT_{1a}$, en tres dosis distintas, también hubo una disminución en las respuestas castigadas así como en las no castigadas, es decir, disminuyó el número de lamidas. Así dos sustancias agonistas de distintos subtipos de receptores serotoninérgicos tienen el mismo efecto sobre el conflicto, por lo que podemos suponer que los dos receptores ($5HT_{1a}$ y $5HT_{1b}$) tienen la misma función en cuanto a la ansiedad. Es decir, un efecto proconflicto en el procedimiento de Vogel.

Por último, cuando se inyectó diazepam, una benzodiazepina, para comparar los resultados, se observó un efecto anticonflicto parecido al del PCPA; y cuando se combinó el diazepam con alprenolol este efecto fue mucho más fuerte, las respuestas aumentaron aún más; por lo que se ve que el alprenolol refuerza el efecto ansiolítico del diazepam. No existe ninguna explicación evidente de este fenómeno. sin embargo, reducción de la actividad serotoninérgica ha demostrado tener efecto anticonflicto. Esto se volvió a observar en el presente estudio donde el PCPA tuvo un claro efecto anticonflicto. El antagonista serotoninérgico, alprenolol

bloquea únicamente un subtipo de receptor de serotonina (5HT₁) y por lo tanto no es equivalente al PCPA que produce una reducción generalizada de transmisión serotoninérgica. Ahora bien, el procedimiento de Vogel resulta poco eficiente para demostrar efecto anticonflicto de algunos fármacos con comprobada acción ansiolítica en la clínica como buspirona. Podría ser, por lo tanto, que al juntar diazepam y alpranolol, esta última pueda expresar su acción anticonflicto.

Por otro lado hay muchas evidencias indicando que la serotonina puede modificar la transmisión gabaérgica. Esto podría explicar el efecto reforzado del diazepam conforme a la antigua hipótesis de que la acción ansiolítica de benzodiazepinas depende de sistemas gabaérgicos. Sin embargo, desde hace varios años se considera que la interacción Gaba-benzodiazepinas es de poca relevancia para ansiólisis, (Fulc, 1988; Agno y cols, 1991).

Agno; Pruneda R.; Guzmán M.; Gutierrez M.; Gabaergic drugs and conflict behaviour in the rat: Lack of similarities with the actions of benzodiazepines. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacology* (1991) 344: 314 - 322.

De acuerdo con este estudio se puede concluir que al reducir la acción serotoninérgica, se produce un efecto ansilítico (PCPA y diazepam) y al facilitar la actividad de la serotonina no se da este fenómeno.

Debo mencionar que las dosis de las drogas utilizadas y los intervalos entre administración y observación para cada una de ellas se tomaron de estudios anteriores. El PCPA requiere de una dosis de 300 mg/kg durante tres días sucesivos para bloquear casi toda la producción de serotonina (Cooper y cols., 1975). El diazepam también es una droga probada en varias investigaciones en donde se ha visto que una dosis de 2 mg/kg produce un claro efecto anticonflicto (Ojeda, 1989). Ahlenius y Larsson (1988) obtuvieron efectos notables con dosis de alprenolol de 10 mg/kg, así como de 8-OH-DPAT utilizaron dosis de 0.5 mg/kg y obtuvieron efectos significativos en sus investigaciones. El TRMPP en una dosis de 10 mg/kg, tiene efectos considerables sobre el aprendizaje de prevención pasiva (Johansson y cols., 1988). Con ello podemos asegurar que las drogas que se utilizaron, se han administrado en dosis adecuadas para obtener efectos conductuales.

En las investigaciones revisadas para realizar este trabajo, se encontraron datos contrarios a los que hallamos aquí. Por ejemplo: el estudio de Fernández Quatsi y Hong (1989), en donde observaron que con la administración de los agonis

tas, entre ellos el 8-OH-DPAT, resultaba un efecto similar al producido con el diazepam, es decir, un efecto ansiolítico. Esto se puede deber a que el procedimiento del enterrómetro, que ellos utilizaron, es poco usual y basado en diferentes principios que el de Vogel, utilizado en este estudio. Por lo que los resultados en ocasiones no coinciden debido a la utilización de diferentes procedimientos.

En otra parte Engel y cols., (1984) también obtuvieron un efecto anticonflicto con el PCPA. Es difícil comprender como es que un inhibidor de la síntesis de 5HT tiene el mismo efecto que un agonista del receptor. Por lo tanto, el estudio resulta poco comprensible. En contraste con esto, en la presente investigación se observó un efecto anticonflicto con el PCPA, y con el agonista no. No se puede asegurar que hubo un efecto proconflicto con el 8-OH-DPAT porque las ratas prácticamente ni se acercaban a la rama y por lo tanto no recibieron choque, por lo que no experimentaron conflicto. Puede ser un efecto sedante o un efecto sobre su comportamiento motor. Sin embargo, sí se puede asegurar que no tuvieron un efecto anticonflicto como afirman Engel y cols. (1984) y Fernández-Guasti y Hong (1989).

Otro dato interesante es el aparente reforzamiento que ejerce el alprenolol sobre el efecto anticonflicto que produce el diazepam, ya que fue mayor el aumento de respuestas cuando se combinó el diazepam con el alprenolol, que cuando se inyectó sólo el diazepam. Esto comprueba que, a pesar de que el alprenolol, por sí solo, no tienen efecto sobre la ansiedad, es capaz de aumentar un efecto de anticonflicto ya dado. Hay una relación de potenciación entre el diazepam y el alprenolol.

Esto permite suponer que hay una relación funcional entre sistemas serotoninérgicos y sistemas benzodiazepínicos para la acción anticonflicto. En serotoninérgicos y sistemas benzodiazepínicos para la acción anticonflicto. En virtud del efecto dramático de la combinación de estas drogas podría ser de gran utilidad realizar más estudios acerca de su interacción.

Asimismo, podemos agregar el hecho de que los dos agonistas de 5HT, 8-OH-DPAT y 5HTFPP, tuvieron el mismo efecto, aunque agonizan a distintos tipos de subreceptores (5HT1a y 5HT1b respectivamente), por lo que se puede suponer que

la serotonina si tiene un efecto sobre la ansiedad y la relación es positiva: la serotonina facilita la ansiedad o el conflicto, ya que al inhibirla el nivel de ansiedad baja; y los efectos en cuanto a la ansiedad no son diferentes, si se estimulan o inhiben distintos tipos de receptores serotoninérgicos.

Cada vez que se observa un efecto anticonflicto en el procedimiento de Vogel se debe siempre preguntar si este efecto realmente es resultado de una acción anticonflicto o si es consecuencia de un aumento en la sed del sujeto o un efecto analgésico. También es posible imaginarse un efecto amnésico como causante de un aumento en el número de lamidas. Sin embargo, un fuerte analgésico como la morfina carece de efecto en el procedimiento de Vogel (Vogel y cols., 1971; Morales, 1989). Asimismo, aumentos en el tiempo de privación, que deberían aumentar la motivación en la rata producen únicamente efectos marginales en la conducta de conflicto (Ojeda, 1989); es decir, si se priva a la rata 24 horas o 48 horas, los resultados en cuanto al número de lamidas son iguales, aunque se piense que privada durante 48 horas, tendría más sed.

En cuanto a la amnesia, se puede argumentar que el procedimiento no consiste en que la rata aprenda a suprimir la conducta de lamer, sino en una supresión de la conducta por un estímulo contingente que se asocia a la conducta de lamer. Orjen (1985) comprueba en sus investigaciones sobre serotonina y aprendizaje, que el PCPA no causa ningún efecto amnésico. Por otra parte Thorberg (1987) observó que agonistas serotoninérgicos como 8-OH-DPTA y TMPP si tienen efectos amnésicos; y a pesar de que estas sustancias producen olvido, en la presente investigación se vio que las ratas inyectadas con estas drogas, en vez de lamer más disminuyen notablemente el número de respuestas. Si el efecto anticonflicto se debiera al olvido, las ratas seguirían lamiendo a pesar de la descarga; esto no sucedió. No se conoce ningún tratamiento capaz de eliminar el efecto superesor de un estímulo aversivo a través de una acción sobre si temas de aprendizaje. Por lo tanto, se puede concluir que el efecto del PCPA realmente es un efecto anticonflicto.

La importancia de los hallazgos de este estudio está en que todos los datos hacen pensar que la serotonina facilita la conducta de conflicto y ansiedad. Así a pesar de los pocos datos que existen acerca de la serotonina y la ansiedad, los aquí obtenidos hacen pensar que los inhibidores de la serotonina pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad.

REFERENCIAS

- Ahlenius S. y Larsson K. (1988). Evidence for a unique pharmacological profile of 8-OH-DPAT by evaluation of its effects on male rat sexual behavior. European Brain and Behavior Conference, Dubrownik.
- American Psychiatric Association (1984). Manual Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales. México: Masson.
- Amin, A.H., Crawford T.B.B. y Gaddum, J.H. (1954). The distribution of substance P and 5-hidroxytryptamine in the central nervous system of dog. Journal of Physiology. Vol. 126: 569-618.
- Bellack, L.M.D. y Small, L.S.D. (1980). Psicoterapia Breve y de Emergencia. (2a ed.) México: Pax-México.
- Blakely, T.A. y Parker, L.F. (1973). Effects of parachlorophenilalanine on experimentally induced conflict behavior. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. Vol. 1: 609-613.
- Brady, L.S. y Barret, J.E. (1985). Effects of serotonin receptor antagonists on punished responding maintained by stimulus-shock termination or food presentation in squirrel monkeys. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 234, 106-112.
- Bulbring, E. y Gershon, M.D. (1968). Serotonin Participation in the vagal inhibitory pathway on the stomach. Advances in Pharmacology 6, 323-333.

-Clarke, A. y File, S.E. (1982). Selective neurotoxin lesion of the lateral septum: changes in social and aggressive behaviors. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 17, 626-628.

-Cook, L. y Sepinwall, J. (1975). Behavior analysis of the effects and mechanisms of action of benzodiazepines. En: E. Costa y P. Greengard (Eds.), Mechanisms of Action of Benzodiazepines. (pp. 1-28). Nueva York: Raven press.

-Cooper, J.R., Bloom, F.E. y Roth, R.H. (1975). The Biochemical Basis of Neuropharmacology. (4a ed.) Nueva York: Oxford University Press.

-Cooper, S. (1985). Bidirectional control of palatable food consumption through a common benzodiazepine receptor: Theory and evidence. Brain Research Bulletin. 15, 379-410.

-Cooper, S. (1985). Possible Endogenous Basis for Anxiety. (2a ed.) Washington D.C.: Trends in Pharmacological Sciences. 4, 32-36.

-Cooper, S. y Francis, M. (1979). The benzodiazepines. Psychopharmacology. 64, 455-772.

-Cooper, S. y Posadas-Andrews, (1979). Benzodiazepines and withdrawal psychosis. Journal of Pharmacology. 237, 36-38.

-De la Fuente Muñiz, P. (1984). La Ansiedad en Relación con el Pensamiento y el Divido. (3a ed.) Buenos Aires: Nueva Pedagogía.

-Dompert, W.V., Glasser, T. y Traber, J. (1985). 3H-TVX Q 7821: Identification of 5HT binding sites as target for a novel putative anxiolytic. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 328, 467-470.

-Dongier, F. (1971). Assesment of anxiety. En: Cimínero, K.S. y Adams, H.E. (Eds.) Handbook of Behavioral Assesment. (pp. 325-330) Nueva York: John Wiley.

-Downie, N.M. y Heath, R.W. (1973). Métodos Estadísticos Aplicados. México: Harla.

-Engel, J.A., Hjorth, S., Svensson, K., Carlsson, A. y Liljequist, S. (1984). anticonflict effect of the putative serotonin receptro agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). European Journal of Pharmacology. 105, 365-368.

-Ersparmer, V. (1966). Ocurrence of indolealkylamines in nature. 5-Hydroxytryptamine and related indolealkilylamines, Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. 19, 132-181. Berlin: Spinger-Verlag.

-Euvrad, C. y Boissier, J.R. (1980). Biochemical Assesment of the central 5-HT agonist activity of RU 24969 (a piperidinyl indole). Journal of Pharmacology. 63, 65-72.

-Ey, L., Bernard M.N. y Brisset, G. (1969). Anxiety and neurotic disorders. En: The Wiley Approaches to Behavioral Pathology Series. (pp. 42-56) Nueva York: John Wiley.

-Feldberg, W. (1968). The monoamines of the hypothalamus as mediators of temperature response. En: J.A. Churchill (Ed. 1). 4a ed., Recent Advances in Pharmacology. (pp. 89-94) Nueva York: Plenum press.

-Feldberg, W. y Sherwood, S.L. (1954). Injections of the drugs into the lateral ventricle of the cat. Journal of Physiology. 123, 148-167.

-Fernandez-Guasti, A. y Hong, E. (1989). Antianxiety effects of various putative 51 receptors agonists on the conditioned defensive burying paradigm. Manuscrito sometido a publicación.

-File, S.B. (1985). Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: Social behavior. Neuropsychology. 13, 55-62.

-File, S.E. y Hyde, J.R.G. (1977). The effects of p-chlorophenyl-alanine and ethionolamine- α -sulphate in animal test of anxiety. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 29, 735-738.

-File, S.E., Hyde, J.R.G. y Macleod, N.E. (1979). 5,7-dihydroxytryptamine lesions of dorsal and median raphe nuclei and performance in the social interaction test of anxiety and in a home cage aggression test. Journal of affective Disorders. 1, 115-122.

-Forzard, J.R. (1984). MDL 72222, a potent and highly selective antagonist at neuronal 5-HT receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 323, 36-44.

-Freedman, a., Kaplan, H. y Sadock, B. (1983). Compendio de Psiquiatría. México: Salvat editores.

-Freud, S. (1963). On psychotherapy. En: S. Freud, Therapy and Technics. (pp. 119-127). Nueva York: Collier Books.

-Geller, I. y Blum K. (1970). The effects of 5-HT on parachlorophenylalanine (PCPA) attenuation of "conflict" behavior. European Journal of Pharmacology. 9, 319-324.

-Geller, I., Hartman, R.J. y Croyd, D.J. (1974). Attenuation of conflict behavior with cinanserin, a serotonin antagonist: reversal of the effect with 5-hydroxytryptophan and α -methyltryptamine. Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology. 7, 165-174.

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

-Glenon, R.A. (1987). Central serotonin receptors as targets for drug research. Journal of Medicinal Chemistry. 30, 1-12.

-Graeff, F.G. y Schoenfeld, R.I. (1970). Tryptaminergic mechanisms in punished and non-punished behavior. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 173,277-283.

-Gray, J.A., Quintero, S., Mellanby, J., Buckland, C., Filiwiz, M. y Fung, S. (1984). Some biochemical, behavioral and electrophysiological tests of the GABA hypothesis of anti-anxiety drug action. Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines. (pp. 239-262) Nueva York: Plenum Press.

-Guarner, E. (1984). Psicopatología Clínica y Tratamiento Analítico. México: Porrúa.

-Guy, A. y Gardner, C. (1985). Pharmacological characterization of a modified social interaction model of anxiety in the rat. Neuropsychobiology. 13, 194-200.

-Hall, C.S. y Lindzey, G., (1977). Theories of Personality. (2a ed.) Nueva York: John Wiley.

- Herman, S. y Denber J.L. (1982). Handbook of Studies and Anxiety. (3a ed.) Amsterdam: Elsevier.
- Hoyer, D., Engel, G. y Kalman, H.O. (1985). Molecular pharmacology of 5HT₁ and 5HT₂ recognition sites in rats and pig membranes: radioligand binding studies with (3 H) 8-OH-DPAT, (-) (125 I) iodocyanpindolol, (3-H) mesulgerine and (3 H) Ketanserine. European Journal of Pharmacology. 116, 13-23.
- Hugles, H.J. y Aghajanian (1977). Serotonin receptors in the brain. Federation Proceedings. 36, 2159-2164.
- Iversen, S.D. (1984). 5HT and Anxiety. Neuropharmacology. 23, 1533-1560.
- Johanson, C., Orgen, S.O. y Thorberg, S.O. (1988). Drugs characterized as 5HT agonists affect passive avoidance in rats. European Brain and Behavior Conference. Dubrovnik.
- Johnston, A.L. y File, S.A. (1986). 5HT and anxiety: Promises and pitfalls. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 24, 1467-1470.
- Kilts, C.B., Comisar, R.L., Cordon, J.J. y Rech, R.H. (1982). Lack of central 5-hydroxytryptamine influence on the anticonflicts activity of diazepam. Psychopharmacology. 78,156-164.
- Lewin, K. (1935). A Dynamic Theory of Personality: Selected Papers. Nueva York: McGraw-Hill.
- Lidbrink, P., Corrodi, H., Fuxe, K. y Olson, L. (1973). The effects of benzodiazepines, meprobamate and barbiturates on central monoamine neurons. En: S. Garattini, E. Mussini y L.O. Randal (Eds.) The Benzodiazepines. (pp. 103-224) Nueva York: Raven Press.

-Lister, R.G. y File, S.E. (1978). Changes in regional concentrations in the rat brain of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic during development of tolerance to the sedative action of chlorodiazepoxido. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 35, 601-603.

-Meneses Morales, E. (1981). Psicología General. (7a ed.) México: Porrúa.

-Morales, M. (1989). Interacción entre Opioides y Benzodiazepinas. Tests professional. Universidad Anáhuac. México.

-Middlemiss, D.N. y Forzard, J.R. (1983). 8-OH-DPAT discriminates between subtypes of 5HT1 recognition site. European Journal of Pharmacology. 90,151-153.

-Ojeda, C. (1989). Diferencia del efecto anticonflicto de las benzodiazepinas de otros efectos conductuales. Tesis Profesional. Universidad Anáhuac. México.

-Urgen, S.O. (1985). Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. Acta Physiologica Scandinavica. 125, 544-549.

-Pazos, A., Hoyer, D. y Palacios, J.M. (1984). The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonin receptor site. European Journal of Pharmacology. 106, 539-546.

-Phelhalm, R.W., Osterberg, W.A.C., Thibaut, L. y Tanikella, T. (1975). Interactions between plasma corticosterone and anxiolytic drugs on conflict behavior in rats. Presented at 4th International Congress of Social Psychoneuroendocrinology, Aspen, Colorado.

-Ferdigo, B.W., Yamamura, H.J. y Nelson, D.L. (1981). Discrimination of multiple serotonin binding sites by neuroleptic spiperone in rat brain. Journal of Neurochemistry. 36, 220-226.

Peroutka, S.J. y Snyder, S.M. (1979). Multiple serotonin receptors: differential binding of 5-HT, LSD and sprioperidol. Molecular Pharmacology. 16, 687-600.

-Pratt, J., Jenner, P., Reynolds, E.H. y Mardsen, C.D. (1979). Clonazepam induces decreased serotonergic activity in the mouse brain. Neuropharmacology. 18, 791-799.

-Rachman, S., (1977). Contributions to Medical Psychology. Oxford (Eng.): Pergamon: Autor.

-Restogi, R.B., Lapierre, Y.D. y Singhal, R.L. (1978). Synaptosomal uptake of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine and synthesis of catecholamines during benzodiazepines treatment. Annual Journal of Physiology and Pharmacology. 56 777-784.

-Robichaud, R.C. y Sledge, K.L. (1969). The effects of p-chlorophenyl-alanine on experimentally induced conflict in the rat. Life Sciences. 8, 965-969.

-Safety, M.E., Kurshandova, E., Schut, R.N., Vidrio, H. y Hong, E. (1982). Tryptophan analoges. 1. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers. Journal of Medicinal Chemistry. 25, 723.

-Sills, M.A., wolfe, B.B. y Frazer, A. (1984). Determination of selective and nonselective compounds for the 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} receptor sub-types in rat

frontal cortex. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 231, 480-487.

-Solomon, R.L. y Patch, E.S. (1976). Experimentally derived conceptions of anxiety and aversion. En: Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska: Lincoln University Nebraska Press.

-Stein, L., Wise, C.D. y Berger, B.D. (1973). Antianxiety action of benzodiazepines: decrease activity of serotonin neurons in the punishment systems. En: S. Gerattini, E. Mussini y O. Randal (Ed). The Benzodiazepines. (pp. 299-326). Nueva York: Raven Press.

-Stevens, D.A. y Fetcher, L.D. (1969). The effects of p-chlorophenylalanine, a depletor of brain serotonin, on behavior. II. Retardation of Passive avoidance Learning. Life Science. 8, 379-385.

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

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

-Thiebot, M.N., Hamon, M. y Soubrie, P. (1984). Serotonergic neurons and anxiety-related behavior in rats. En: E. Zarifian, y M. R. Trimble (Ed.) Psychopharmacology of the Limbic System. (pp. 164-173). Nueva York: Wiley.

-Thiebot, M.N., le Bihan, C., Soubrie, P. y Simon, P. (1985). Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. Psychopharmacology. 86, 147-152.

-Thorberg, S.O., Hall, H., Akesson, C., Svensson, K. y Nilsson, J.L.G. (1987). Aminochromans: Potent agonists at central dopamine and serotonin receptors. Acta Pharmaceutica Suecia. 24, 169-182.

-Trait, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 9, 203-222.

-Twarog, B.M. y Page, I.H. (1953). Serotonin content of some mammalian tissues and urine and method for its determination. American Journal of Physiology. 175, 157-161.

-Tye, N.C., Iversen, S.D. y Green, A.R. (1979). The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulations on punished responding. Neuropharmacology. 18, 689B-6899.

-Valzelli, L.S., Bernasconi, E., Cohen, E. y Petkov, V.V. (1980). Effects of different psychoactive drugs on serum and brain tryptophan levels. Neuropsychobiology. 6, 224-229.

-Velucci, S.V. y File, S.E. (1979). Chlorodiazepoxide loses its anxiolytic action with long treatment. Psychopharmacology. 62, 61-65.

-Vogel, J.R., Beer, B. y Clody, B.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure of testing anti-anxiety agents. Psychopharmacologia. 21, 1-3.

-Wise, C.D., Berger, B.D. y Stein, L. (1973). Evidence of alphanoradrenergic punishment receptors in the rat brain. Biological Psychiatry. 6, 3-12.