

## Caracterización de la actividad ansiolítica de los agentes serotoninérgicos ipsapirona y 8-OH-DPAT

Carolina López Rubalcava,\* Ofir Picazo Picazo,\* Alonso Fernández Guasti,\* Patricia Enríquez Vázquez\*

### Summary

In the present study we analyzed the effect of the 5-HT<sub>1A</sub> agonists ipsapirone (0.0, 2.5 y 5.0 mg/kg) and 8-OH-DPAT (0.0, 0.25 y 0.5 mg/kg) on two anxiety tests: social interaction and burying behavior. In these paradigms, both drugs induced an anxiolytic effect in a dose-dependent fashion. The antianxiety action of these compounds was also analyzed in animals with lesioned serotonergic neurons. The lesions were performed by the administration of the neurotoxin 5,7-DHT (150 µg/10 µl, icv), which destroys the presynapsis of the serotonergic fibers. The neurochemical analysis revealed that this treatment produced a statistically significant reduction in 5-HT and 5-HIAA levels in various brain areas. The results of the behavioral experiments show that the effect of ipsapirone and 8-OH-DPAT, on the social interaction test, was effectively prevented by the lesion with 5,7-DHT. These data suggest that the serotonergic agonists mediated their anxiolytic effect in this paradigm by the stimulation of presynaptic receptors. In the burying behaviour test the effect of 8-OH-DPAT was also counteracted by the lesion with 5,7-DHT, while the anxiolytic action of ipsapirone was not reversed. These data indicate that in this paradigm, 8-OH-DPAT mediates its anxiolytic action by the stimulation of presynaptic receptors, while ipsapirone produces its antianxiety effect stimulating postsynaptic receptors. None of the pharmacological treatments used in this study affected the motor activity of the rats.

### Resumen

En este trabajo se analizó el efecto producido por los agonistas serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> ipsapirona (0.0, 2.5 y 5.0 mg/kg) y 8-OH-DPAT (0.0, 0.25 y 0.50 mg/kg) en dos pruebas de ansiedad: el modelo de interacción social y el modelo de la conducta defensiva de enterramiento. Los resultados muestran que los fármacos estudiados producen un efecto ansiolítico dosis-dependiente en las dos pruebas de ansiedad. También se investigó el papel de los receptores presinápticos y/o postsinápticos en la modulación de este fenómeno. Para ello se estudió el efecto de la ipsapirona (5.0 mg/kg) y del 8-OH-DPAT (0.25 mg/kg) tanto en animales control como en animales lesionados con la neurotoxina 5,7-DHT (150 µg/10 µl, icv). Se observó que la lesión de la presinapsis serotoninérgica produce un bloqueo del efecto de 8-OH-DPAT en ambos modelos de ansiedad, sugiriendo que la acción de este fármaco es a nivel presináptico. En el caso de la ipsapirona, evaluada en el modelo de interacción social, la lesión presináptica bloqueó el efecto de este fármaco, lo que no ocurrió con el modelo de la conducta defensiva de enterramiento. Estos resultados permiten suponer que la ipsapirona media su efecto ansiolítico por la estimulación de receptores presinápticos en el modelo de interacción social, mientras que en el modelo de conducta defensiva de enterramiento es por medio de la estimulación de receptores postsinápticos. El análisis neuroquímico demostró que la administración de la neurotoxina produce una reducción significativa en los niveles de 5-HT y del 5-HIAA en diferentes regiones cerebrales, sin afectar al sistema noradrenérgico. Paralelamente a las pruebas de ansiedad se realizaron pruebas de actividad locomotriz y ninguno de los tratamientos farmacológicos afectó este parámetro.

\* División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F. Sección de Terapéutica Experimental, Departamento de Farmacología y Toxicología, CINVESTAV. 22026, 14000 México, D.F.

## Introducción

El reciente desarrollo de ligandos con actividad selectiva en los diferentes subtipos de receptores para serotonina (5-HT) ha llevado a una intensa investigación para el discernimiento del papel de este sistema de neurotransmisión en la regulación de diferentes procesos conductuales y emocionales, entre los cuales se encuentra la ansiedad. Los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> han sido de particular interés, pues se han descrito propiedades ansiolíticas para agonistas 5-HT<sub>1A</sub> tales como la ipsapirona, el 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), la buspirona y el indorrenato en diferentes modelos animales de ansiedad,<sup>2,6,8,9</sup> así como en humanos.<sup>4,12</sup> Sin embargo, aún no es bien conocido el mecanismo exacto por medio del cual actúan estos fármacos. Se ha reportado que los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> se encuentran localizados en la región presináptica, en los somas y en las dendritas de las neuronas serotoninérgicas (receptores somatodendríticos), así como en la región postsináptica en las células blanco (receptores postsinápticos).<sup>24,32,33</sup>

Los efectos tanto conductuales como metabólicos de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> parecen depender de la estimulación de los receptores somatodendríticos o de los receptores postsinápticos. De acuerdo con esto, parece ser que los receptores somatodendríticos se encuentran preferentemente involucrados en la mediación del efecto hiperfágico producido por algunos agonistas 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>5,18</sup> Se conoce también que el decremento en la tasa de recambio de 5-HT observada después de la administración aguda de estos agonistas se debe a la activación de los receptores somatodendríticos.<sup>14,16,17</sup> Por otra parte, los componentes del síndrome serotoninérgico y la hipotermia producida por los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> se atribuyen a la estimulación de receptores postsinápticos.<sup>19,31</sup>

Respecto al efecto ansiolítico observado con estos agonistas serotoninérgicos, aún no se sabe con certeza si éste es regulado por la estimulación de receptores somatodendríticos y/o postsinápticos. Por esta razón, el objetivo de este trabajo fue analizar qué tipo de receptores están regulando el efecto ansiolítico de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> ipsapirona y 8-OH-DPAT.

## Material y Método

### Animales

Se utilizaron ratas macho de la cepa wistar de 250-300 g de peso, los cuales tenían libre acceso a comida y agua. Las ratas se colocaron en cajas individuales y se mantuvieron bajo un ritmo artificial de luz-oscuridad (12:12 hrs), comenzando el periodo luminoso a las 22 hrs.

### Fármacos

Las drogas utilizadas fueron: ipsapirona (*Miles Pharmaceutical División*, West Haven, Conn., EUA.), 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT) (*Biochemical Research*, Natick, MA., EUA), 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT) (*Sigma*, St. Louis, Mo., EUA) y desimipramina (*Sigma*, St. Louis, Mo., EUA). Los solventes que se usaron fueron: ácido ascórbico (0.2 %) para 5,7-DHT, agua destilada para desimipramina y solución salina (0.9 %) para la ipsapirona y el 8-OH-DPAT.

### Lesiones cerebrales

Las lesiones del sistema serotoninérgico se realizaron 7 días antes de la prueba de ansiedad. Los animales se anestesiaron con pentobarbital (35 mg/kg -10 min) y se montaron en un aparato estereotáxico. A estos animales se les inyectó (icv) una dosis de 150 µg/10 µl de la neurotoxina 5,7-DHT en el ventrículo derecho (coordenadas: DV 3.9; AP 0.8; L 1.4 mm).<sup>25</sup> El grupo control sólo recibió el vehículo de la neurotoxina. Para evitar que el 5,7-DHT lesionara al sistema noradrenérgico, se administró desimipramina (30 mg/kg i.p. -60 min). Tanto los animales lesionados como los animales control se dividieron en 2 grupos: Al primer grupo se le realizó un análisis neuroquímico para verificar que sólo el sistema serotoninérgico estuviera lesionado y el otro grupo se utilizó para las evaluaciones conductuales.

### Pruebas de ansiedad

Los métodos utilizados para establecer los niveles de ansiedad fueron:

- Modelo de Interacción Social. Esta prueba de ansiedad fue propuesta por File S.E.,<sup>10</sup> y en ella se estudia el comportamiento social de las ratas en un ambiente aversivo. Para hacer la prueba se colocan las ratas por parejas en una arena circular que mide 70 cm de diámetro y 52 cm de altura. Esta arena se encuentra iluminada por una lámpara de luz fluorescente. El tiempo de duración de la prueba es de 10 minutos y se toma el registro del tiempo acumulativo en que invierten las ratas interactuando activamente. Las conductas dirigidas (hacia la otra rata) que se evalúan en este modelo son las siguientes: olfateo, seguimiento, acicalamiento, monta, jugueteo, etc. En este paradigma, un aumento de la conducta de interacción social se considera como un efecto ansiolítico.<sup>10,11</sup>
- Modelo de Conducta Defensiva de Enterramiento. Este paradigma fue propuesto por Treit y cols.,<sup>30</sup> en él se estudia la conducta defensiva de enterramiento que despliegan los roedores ante un estímulo aversivo. El mo-

delo consiste en una cámara de registro ( $27 \times 16 \times 23$  cm) que contiene un electrodo de 7 cm de largo, que emerge de una pared de la cámara y se encuentra a 2 cm por encima del aserrín fino que cubre el piso. Una vez que el animal toca el electrodo, se cierra un circuito y el animal recibe un choque eléctrico de 0.3 mA. La fuente de choque consiste en un estimulador de corriente constante (*La Fayette Instruments Co.*, modelo 5806). En este modelo se registra el tiempo acumulativo que pasa el animal enterrando el estímulo aversivo (electrodo) en un periodo de 10 minutos. Una disminución de la conducta de enterramiento se considera como un efecto ansiolítico.<sup>26,30</sup>

#### *Prueba de actividad locomotriz*

La actividad locomotriz se evaluó en una caja de acrílico ( $43 \times 36 \times 19$  cm) colocada sobre una placa sensible ( $48 \times 40$  cm) (*Stoelting Co.*, Chicago, Il., EUA) que a su vez se encuentra conectada a un contador (*Stoelting Co.*, Chicago, Il., EUA). En esta prueba se registra el número de contactos que produce el animal, al caminar sobre la caja durante un periodo de 10 minutos. Después de cada evaluación, la caja de acrílico se limpia cuidadosamente y los datos se expresan en número total de cuentas.

#### *Análisis neuroquímico*

Los animales seleccionados para el análisis neuroquímico se sacrificaron por decapitación siete días después de haber sido lesionados con la neurotoxina; el cerebro se extrajo y se colocó en una caja de Petri sobre hielo. Posteriormente se disecaron el hipocampo, el tallo cerebral y la corteza frontal, de acuerdo con el método de Iversen y Glowinski.<sup>20</sup> El tejido se colocó inmediatamente en frascos que contenían 1 ml de una solución de ácido perclórico (0.1M) y ácido ascórbico (0.05 mM), y se congelaron en nitrógeno líquido para analizarlos posteriormente. Los frascos se mantuvieron a  $-70^\circ$  C hasta que se hizo el estudio bioquímico (máximo 36 hrs después). Las aminas biogénicas: noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), se determinaron utilizando cromatografía de gases de alta presión (HPLC) con detección electroquímica, de acuerdo con el método descrito por Kim y cols.<sup>22</sup>

#### *Estadística*

Para los estudios conductuales de ansiedad y de actividad locomotriz se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas: análisis de varianza de Kruskal-Wallis y prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Para el estudio neuroquímico las comparaciones estadísticas se hicieron con la prueba "t" de Student.<sup>29</sup>

#### *Procedimiento general*

El trabajo experimental se dividió en cinco partes, las cuales se desglosan a continuación:

##### *Experimento 1*

Se evaluaron varias dosis de 8-OH-DPAT (0.0, 0.125, 0.250 y 5.00 mg/kg i.p.; -20 min) y varias dosis de ipsapirona (0.0, 2.5 y 5.0 mg/kg i.p.; -30 min) en el modelo de interacción social.

##### *Experimento 2*

Se hicieron evaluaciones de la ansiedad con el modelo de la conducta defensiva de enterramiento y con los dos fármacos antes mencionados a la misma dosis.

##### *Experimento 3*

Se comparó una dosis ansiolítica de 8-OH-DPAT (0.250 mg/kg) con una dosis ansiolítica de ipsapirona (5.0 mg/kg) en los dos modelos de ansiedad y entre animales lesionados con la neurotoxina 5,7-DHT y animales falsamente operados.

##### *Experimento 4*

Paralelamente a cada prueba de ansiedad se hicieron pruebas de actividad locomotriz con el modelo descrito previamente.

##### *Experimento 5*

Se realizó una comparación de los niveles de noradrenalina, serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético entre animales lesionados y animales falsamente operados.

## **Resultados**

En la figura 1 se encuentran los resultados derivados de la administración intraperitoneal del 8-OH-DPAT y la ipsapirona en la prueba de interacción social. En este caso se observa que estos agonistas 5-HT<sub>1A</sub> producen un aumento del tiempo empleado en la interacción social, aun cuando se someten, como es el caso, a condiciones ambientales aversivas. Asimismo, con este modelo se obtiene un efecto dosis-respuesta que alcanza su valor máximo cuando se inyectan 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT y 5.0 mg/kg de ipsapirona.

En la figura 2 se observa una disminución de la conducta acumulativa de enterramiento con dosis crecientes de ambos agonistas 5-HT<sub>1A</sub>. Al igual que con el modelo

8-OH-DPAT

IPSAPIRONA

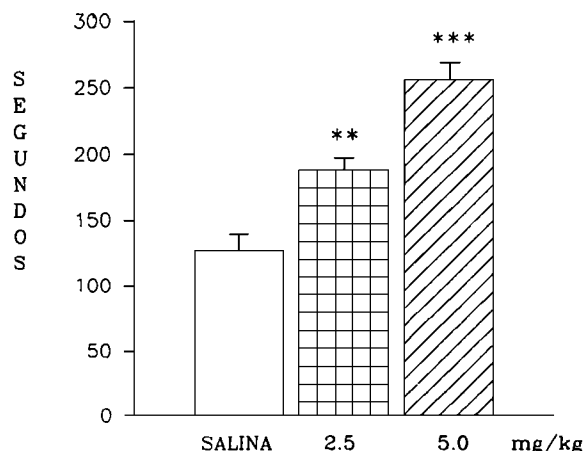
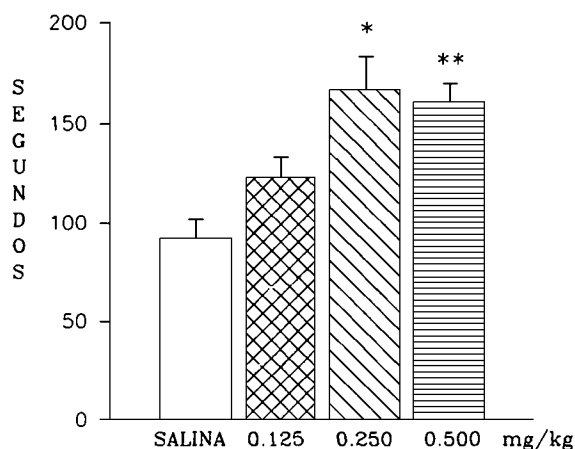


Figura 1. Efecto del 8-OH-DPAT y la ipsapirone sobre la ansiedad experimental evaluada con el modelo de interacción social. Se muestran los valores promedio ± E.E. del tiempo acumulativo de interacción durante 10 minutos de prueba.

Kruskal-Wallis: para 8-OH-DPAT: H = 15.99 g.l. = 3 p < 0.01  
 para ipsapirone: H = 22.01 g.l. = 2 p < 0.001

U de Mann-Whitney: \* p < 0.05 \*\*, p 0.02 , \*\*\* p < 0.01.

de interacción social, el efecto es dosis-dependiente y se obtienen los valores pico a las mismas dosis.

En la figura 3 se comparan los resultados obtenidos de animales control (tratados con solución salina y desipramina) y animales lesionados con la neurotoxina 5,7-DHT. Estos grupos de animales fueron evaluados en ambos modelos y en ningún caso hubo diferencias esta-

dísticamente significativas (panel A y B). En esta misma figura (panel A), se compara el efecto de los agonistas 8-OH-DPAT e ipsapirone en ratas lesionadas, utilizando el modelo de interacción social. Es evidente que en este caso el efecto ansiolítico no se manifiesta.

Para el caso del modelo de la conducta defensiva de enterramiento (panel B), se puede ver que el efecto an-

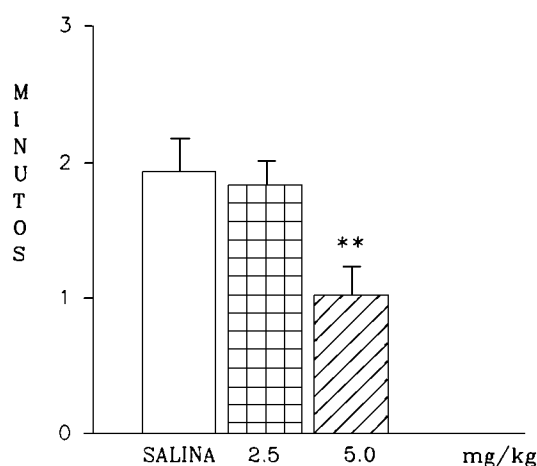
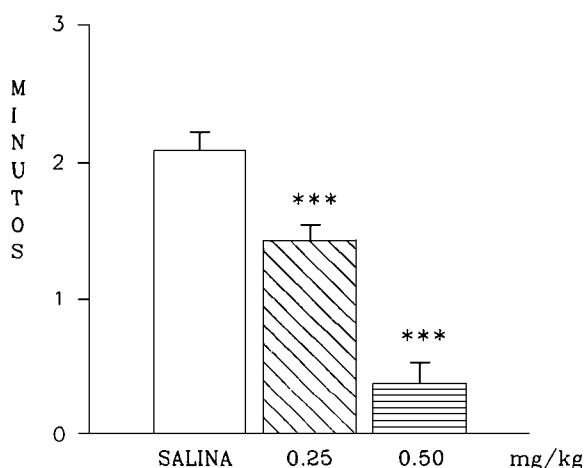
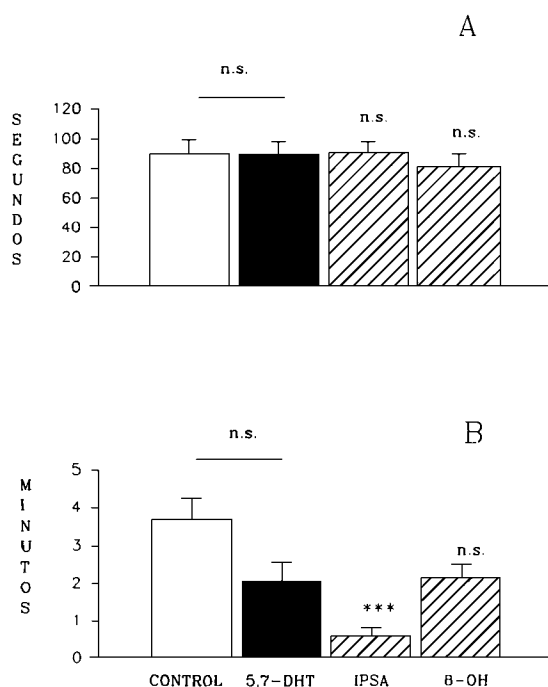


Figura 2. Efecto del 8-OH-DPAT y la ipsapirone sobre la ansiedad experimental evaluada con el modelo de la conducta defensiva de enterramiento. Se muestran los valores promedio ± E.E. del tiempo acumulativo de la conducta de enterramiento durante 10 minutos.

Kruskal-Wallis: para 8-OH-DPAT: H = 10.71 g.l. = 2 p < 0.02  
 para ipsapirone: H = 10.16 g.l. = 2 p < 0.01

U de Mann-Whitney: \*\* p 0.02 , \*\*\* p < 0.01.



**Figura 3.** Comparación del efecto ansiolítico del 8-OH-DPAT y la ipsapirona en animales falsamente operados (grupo control) y en animales lesionados con 5,7-dihidroxitriptamina, en dos modelos de ansiedad: interacción social (panel A) y conducta defensiva de enterramiento (panel B). Se muestran los valores promedio  $\pm$  E.E. del tiempo acumulativo de ambas conductas durante un periodo de 10 min. 5,7-DHT = 5,7 dihidroxitriptamina; ipsa = ipsapirona; 8-OH = 8-OH-DPAT.

U de Mann-Whitney: \*\*\*  $p < 0.01$ , n.s. = no significativo.

siolítico de la ipsapirona aún se sigue presentando en las ratas lesionadas, lo que no sucede con el 8-OH-DPAT. Estos mismos grupos experimentales se sometieron paralelamente a una prueba de actividad locomotriz, encontrándose que esta conducta no cambió en ninguno de los grupos (cuadro 1).

El cuadro 2 muestra los resultados del análisis neuroquímico tanto de las ratas tratadas con el ácido ascórbico y desipramina (grupo control), como de las ratas lesionadas con 5,7-DHT (150  $\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ ). Los valores del grupo control se encuentran dentro del rango reportado por otros investigadores que utilizaron una metodología similar para la cuantificación de aminas biogénicas.<sup>22</sup> El tratamiento con la neurotoxina produjo un decremento estadísticamente significativo de los niveles de serotonina y de su metabolito, el ácido 5-hidroindolacético, sin afectar los niveles de noradrenalina. Los números entre paréntesis muestran a la vez el porcentaje de la disminución serotoninérgica.

## Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Los agonistas al receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> ipsapirona y 8-OH-DPAT inducen un aumento dosis-dependiente del tiempo de interacción de los animales en condiciones adversas. A su vez, en el modelo de la conducta defensiva de enterramiento estos fármacos producen una disminución (dependiente de la dosis) del tiempo que los animales emplean enterrando al estímulo aversivo. En ambos casos, la modificación de la conducta es considerada como un efecto ansiolítico.<sup>10,11,30</sup>
- La inyección icv de la neurotoxina 5,7-DHT produce un decremento significativo de los niveles de 5-HT y su metabolito 5-HIAA, sin afectar los niveles de noradrenalina. Este tratamiento *per se* no modifica la conducta en ninguno de los paradigmas de ansiedad utilizados.
- En el modelo de interacción social, el tratamiento con 5,7-DHT bloqueó el efecto ansiolítico producido por el 8-OH-DPAT y la ipsapirona. Mientras que en el modelo de conducta defensiva de enterramiento la

### CUADRO 1

#### Efecto de dos agonistas 5-HT<sub>1A</sub> sobre la actividad locomotriz en ratas lesionadas con 5,7 dihidroxitriptamina

Fármaco	Desipramina	5,7 DHT	5,7 DHT + 8-OH-DPAT			5,7 DHT + Ipsapirona	
	(mg/kg)	( $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ )	mg/kg			(mg/kg)	
Dosis	25	15	0.125	0.250	0.500	2.5	5.0
No. de cuentas	547	431	488	491	456	517	528
$\pm$ error estándar	43	66	41	60	61	59	48
n	10	7	8	11	10	8	9

Prueba de Kruskal Wallis para 8-OH-DPAT:  $H = 0.6543$ ;  $gl = 3$ ; n.s. para ipsapirona:  $H = 1.2500$ ;  $gl = 2$ ; n.s. Prueba U de Mann-Whitney para desipramina vs. 5,7 dihidroxitriptamina: n.s.

**CUADRO 2**
**Efecto del tratamiento con 5,7 DHT (150 µg/rata) icv. sobre los niveles de noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxitindolacético (5-HIAA) en varias áreas cerebrales.**

		NA	5-HT	5-HIAA
<i>Corteza cerebral</i>	control	384 ± 29	816 ± 53	569 ± 86
	tratadas	364 ± 30 n.s.	173 ± 17*** (-78.8%)	73 ± 09*** (-87.2%)
<i>Hipocampo</i>	control	515 ± 65	675 ± 58	446 ± 43
	tratadas	551 ± 22 n.s.	41 ± 03*** (-93.9%)	29 ± 03*** (-93.5%)
<i>Tallo cerebral</i>	control	678 ± 42	1141 ± 60	688 ± 53
	tratadas	512 ± 25 n.s.	195 ± 19*** (-45.4%)	367 ± 29*** (-46.6%)

El cuadro muestra los valores promedio en ng/gr de tejido ± error estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student; n.s. = no significativo; \*\*\* p ≤ 0.01. Los números entre paréntesis representan el porcentaje de cambio

administración de esta neurotoxina sólo bloquea el efecto de 8-OH-DPAT sin modificar la actividad del otro fármaco.

- d) Ninguno de los tratamientos utilizados alteró la actividad locomotriz de los animales.

Es bien sabido que un mismo fármaco puede regular diferentes conductas dependiendo del área neural en que actúe o bien dependiendo del tipo de receptores que estimule; por ejemplo, se puede provocar hiperfagia activando receptores presinápticos 5HT<sub>1A</sub> en los núcleos del rafe<sup>5,18</sup> mientras que la lordosis (respuesta sexual femenina) puede inducirse estimulando receptores postsinápticos 5HT<sub>1A</sub>, ubicados en el hipocampo.<sup>1</sup> Una forma de estudiar el nivel al que está actuando un fármaco es la administración intracerebral o intraventricular de una neurotoxina como la 5,7-DHT.<sup>33</sup> Este compuesto (falso neurotransmisor) es introducido a las neuronas serotoninérgicas por medio del mecanismo de recaptura presináptico, destruyendo ulteriormente a la célula y dejando a la postsinapsis intacta. Como esta neurotoxina puede ser recapturada también por neuronas adrenérgicas, generalmente se administra previamente al animal experimental un inhibidor de la recaptura adrenérgica para evitar que se lesione también este tipo de células. En este estudio, después de que se ha eliminado en un gran porcentaje la transmisión serotoninérgica (cuadro 2) se observa un bloqueo del efecto de los agonistas 5HT<sub>1A</sub>; 8-OH-DPAT e ipsapirona en el modelo de interacción social, lo que sugiere que es necesaria la integridad de los somas serotoninérgicos para que estos fármacos puedan ejercer su acción ansiolítica. Estos resultados coinciden con los reportados por Engel y cols.,<sup>7</sup> quienes señalan que el efecto ansiolítico del 8-OH-DPAT puede ser bloqueado con la inyección de un inhibidor de la síntesis de serotonina, apoyando la idea de un mecanismo de acción presináptico para este agonista 5-HT<sub>1A</sub>.

Es importante mencionar que en el modelo de conducta defensiva de enterramiento, si bien el efecto ansiolítico del 8-OH-DPAT parece ser regulado por receptores somatodendríticos, este mecanismo no justifica los resultados obtenidos con ipsapirona. En este caso, aún en los animales lesionados y tratados con este fármaco se sigue presentando una reducción de la conducta defensiva de enterramiento. Esta diferencia, aparentemente contradictoria, se puede explicar en función del paradigma utilizado, ya que hay trabajos que señalan diferencias del efecto de un ansiolítico dependiendo del paradigma de ansiedad utilizado.<sup>15,28</sup> Así, con cada paradigma se evalúan distintos tipos de conductas, por ejemplo, en el modelo de interacción social lo que se registra es una inhibición de la conducta como indicador de ansiedad, mientras que en el modelo de la conducta defensiva de enterramiento, la activación de esta respuesta es la que refleja ansiedad. Dado que en este trabajo se registraron dos conductas opuestas (una pasiva en el modelo de interacción social y una activa en el modelo de la conducta defensiva de enterramiento), la regulación neural de las mismas debe ser distinta. En apoyo a esta idea, Broekkamp y cols.<sup>3</sup> propusieron que los modelos para evaluar la ansiedad experimental reflejan o semejan distintos tipos de ansiedad. Así, la prueba de interacción social evaluaría una forma análoga a la fobia social, mientras que el modelo de la conducta defensiva de enterramiento podría reflejar quizá un ataque de pánico.<sup>3</sup> Confirmando esta idea, se ha reportado que en la práctica clínica, ciertas drogas son más eficaces que otras en el tratamiento de algunos tipos de ansiedad; por ejemplo, los antidepresivos son más efectivos que las benzodiacepinas en el tratamiento de la agorafobia,<sup>21,23</sup> mientras que los antagonistas beta-adrenérgicos son más eficaces en el tratamiento de la fobia social.<sup>13</sup> De esta manera, dependiendo de su mayor o menor selectividad a los diferentes siste-

mas de neurotransmisión un mismo fármaco podría regular diferentes tipos de conductas, lo cual, a su vez, está en función del paradigma utilizado. En el caso de la ipsapirona se ha propuesto que, además del sistema serotoninérgico, este fármaco pudiera interactuar con el sistema noradrenérgico por medio de su metabolito, el 1-(2-pirimidinil)-piperazina.<sup>27</sup> En otros trabajos se ha demostrado que el efecto ansiolítico de la ipsapirona puede ser bloqueado con la administración de antagonistas beta específicos, como el practolol y el alprenolol.<sup>9</sup> Estas evidencias apoyan fuertemente la idea de que al menos la ipsapirona pudiera estar modulando también al sistema noradrenérgico para ejercer su acción ansiolítica. Contrariamente, el bloqueo de la actividad del 8-OH-DPAT con la lesión selectiva de la presinapsis serotoninérgica permite suponer que el mecanismo de acción de este fármaco es principalmente serotoninérgico.

Finalmente, cabe mencionar que a las dosis ensayadas de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub>, tanto en animales intactos como en animales lesionados, no se observó ninguna deficiencia locomotriz, por lo que se puede descartar la posibilidad de una modificación de las conductas observadas por una alteración de la capacidad motriz de las ratas.

## Referencias

1. AIELLO-ZALDIVAR M, LUINE V, FRANKFURT M: 5,7-DHT facilitated lordosis: effects of 5-HT agonists. *NeuroReport*, 98:440-444, 1992.
2. BRILEY M, CHOPIN P, MORET C: The role of serotonin in anxiety: behavioural approaches. En: M Briley, SE File (eds). *New Concepts in Anxiety*. MacMillan Press, Londres, 109-118, 1991.
3. BROEKKAMP CL, BERENDSEN HHG, JENCK F, VAN DELFT AML: Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology*, 22:2-12, 1989.
4. CHARNEY DS, KRISTAL JH, DELGADO PL, HENNINGER GR: Serotonin specific drugs for anxiety and depressive disorders. *Ann Rev Med*, 41:437-446, 1990.
5. DOURISH CT, HUTSON PH, CURZON G: Para-chlorophenylalanine prevents feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Psychopharmacology*, 89:467-471, 1986.
6. DOURISH CT: Brain 5-HT receptors and anxiety. En: CT Dourish, S Ahlenius, PH Hutson (eds). *Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors: Behavioural and Neurochemical Pharmacology*. Ellis Horwood, Chichester, 261-277, 1987.
7. ENGEL JA, HJORTH S, SVENSSON K, CARLSSON A, LILJEQVIST S: Anticonflict effect of the putative serotonin receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Eur J Pharmacol*, 105:365-368, 1984.
8. FERNANDEZ-GUASTI A, LOPEZ-RUBALCAVA C: Evidence for the involvement of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in the anxiolytic action of indorenate and ipsapirone. *Psychopharmacology*, 101:354-358, 1990.
9. FERNANDEZ-GUASTI A, HONG E, LOPEZ-RUBALCAVA C: Species differences in the mechanism through which the serotonergic agonists indorenate and ipsapirone produce their anxiolytic action. *Psychopharmacology*, 107:61-68, 1992.
10. FILE SE: The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *J Neurosci Methods*, 2:211-238, 1980.
11. FILE SE: Animal models for predicting efficacy of anxiolytic drugs: Social behavior. *Neuropsychobiology*, 13:55-62, 1985.
12. GOA K, WARD A: Buspirone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs*, 32:114-129, 1986.
13. GORMAN JM, GORMAN LK: Drug treatment of social phobia. *J Affective Disord* 13:193-197, 1987.
14. HAMÓN M, FATTACCINI CM, ADRIEN J, GALLISSOT MC, MARTIN P, GOZLAN H: Alterations of central serotonin and dopamine turnover in rats treated with ipsapirone and other 5-HT<sub>1A</sub> agonists with potential anxiolytic properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 246:745-752, 1988.
15. HANDLEY SL, MCBLANE JW: Serotonin mechanisms in animal models of anxiety. *Brazilian J Med Biol Res*, 26:1-13, 1993.
16. HIGGINS GA, BRADBURY AJ, JONES BJ, OAKLEY NR: Behavioral and biochemical consequences following activation of 5-HT<sub>1</sub>-like and GABA receptors in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology*, 27:993-1001, 1988.
17. HJORTH S, MAGNUSSON T: The 5-HT<sub>1A</sub> agonist 8-OH-DPAT preferentially activates cell body 5-HT autoreceptors in rat brain in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 338:463-471, 1988.
18. HUTSON PH, DOURISH CT, CURZON G: Neurochemical and behavioural evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body 5-HT autoreceptors. *Eur J Pharmacol*, 129:347-352, 1986.
19. HUTSON PH, DONOHOE TP, CURZON G: Hypothermia induced by the 5-HT<sub>1A</sub> agonists LY165163 and 8-OH-DPAT is not prevented by 5-HT depletion. *Eur J Pharmacol*, 143:221-228, 1987.
20. IVERSEN LL, GLOWINSKI J: Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J Neurochem* 13:655-669, 1966.
21. KAHN RJ, MCNAIR DM, LIPMAN RS: Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders 2. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 43:79-85, 1986.
22. KIM C, CAMPANELLI C, KHANNA JM: Determination of picogram levels of brain catecholamines and indoles by simplified liquid chromatographic electrochemical detection method. *J Chromatography*, 282:151-159, 1983.
23. LYDIARD RB, BALLINGER JC: Antidepressants in panic disorder and agoraphobia. *J Affective Disord*, 13:153-158, 1987.
24. PALACIOS J M, PAZOS A, HOYER D: Characterization and mapping of 5-HT<sub>1A</sub> sites in the brain of animals and man. En: CT Dourish, S Ahlenius, PH Hutson (eds). *Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors: Behavioural and Neurochemical Pharmacology*. Ellis Horwood, Chichester, 67-81, 1987.
25. PAXINOS G, WATSON C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Nueva York, 1982.
26. PINEL JPI, TREIT D: Burying as a defensive response in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 92:708-712, 1978.
27. RIMEL TJ, HENRY DE, LEE DKH, GEIGER G, HEASLIP RJ, GRIMES D: Tissue-dependent alpha adrenoceptor activity of buspirone and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther*, 241:771-778, 1987.
28. SHREIBER R, DE VRY J: 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression: Multiple mechanisms of action? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 17:87-104, 1993.
29. SIEGEL S: *Nonparametric Statistics for the Behavioural Sciences*. Mc Graw-Hill. Nueva York, 1956.
30. TREIT D, PINEL JPI, FIBIGER HC: Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav*, 15:619-626, 1981.
31. TRICKLEBANK MD, FORLER C, FOZARD JR: The involvement of subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> receptor and of catecholaminergic systems in the behavioural response to

CARACTERIZACION DE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA Y DEL 8-OH-DPAT

8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin in the rat. *Eur J Pharmacol*, 106:271-282, 1985.

32. VERGE D, DAVAL G, PATEY A, GOZLAN H, MESTIKAWY S, HAMON M: Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminals are of the 5-HT<sub>1A</sub> subtype. *Eur J Pharmacol*, 113:463-464, 1985.

33. VERGE D, DAVAL G, MARCINKIEWICZ M, PATEY A, EL MESTIKAWY M, GOZLAN H, HAMON M: Quantitative autoradiography of multiple 5-HT<sub>1</sub> receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci*, 6:3474-3482, 1986.