



Casa abierta al tiempo

225406

UNIVERSIDAD AUTONOMA
METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA



CBS
COORDINACION DE SERVICIOS
DOCUMENTALES - BIBLIOTECA

EFFECTO DE LA TESTOSTERONA EN EL SISTEMA
DOPAMINERGICO DE LA VIA NIGROESTRIATAL
DETERMINADO POR MEDIO DE LA EVALUACION
DE CATALEPSIA INDUCIDA POR HALOPERIDOL.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
**MAESTRIA EN BIOLOGIA DE
LA REPRODUCCION ANIMAL**
P R E S E N T A :

JULIETA GRISELDA MENDOZA TORREBLANCA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA

ASESORES: DRA. GABRIELA MORALI DE LA BRENA
DR. CARLOS TERNER AGUILAR

www.cabocoffeenet.com.mx/catalepsia

MEXICO, D. F.,

2000

AGRADECIMIENTOS.

A la persona que indiscutiblemente creyó en el ideal de este trabajo, al Dr. Javier Velázquez Moctezuma que sin su acertado conocimiento y humanidad mi esfuerzo no hubiera tenido forma ni cause.

Muy especialmente a la Dra. Gabriela Morali de la Brena quien pacientemente mantuvo viva la flama del entusiasmo, por su gran acierto en mostrarme la calidad del científico como individuo comprometido con la vida. Por darle a estos largos meses la paz y esperanza que a veces sentía perdida. Y gracias por permitirme conocer su elevado corazón.

A mis inolvidables amigos Dr. Carlos Torner Aguilar y Liliana Moreno Vargas con quienes empecé todo este recorrido.

A Julio César por ser un compañero y amigo inquebrantable en el arduo ejercicio del pensamiento, pues me enseñó la paciencia y el tesón que con desvelo me llevaron a la realización de objetivos bien definidos. Por compartir conmigo este sueño que él siempre impulsó contra corriente. Gracias por la página en internet y sobre todo gracias por ser el padre que mi hijo necesita.

A mi querida sobrina Samadi por el interés y valentía mostrados en las operaciones del laboratorio.

Sinceramente a dos buenos amigos Germán y Geraldine por su esmerada paciencia en enseñarme Corel Draw y Word.

A Gabriel por su tiempo y dedicación para el desarrollo de la presentación en Power Point.

A mis queridos compañeros que sin su presencia las visitas al laboratorio no hubieran sido tan placenteras pues sería difícil dejar de recordar con agrado a Anabel, Bertha, Linda, Gonzalo, Adriana, Armando, Socorro, Pedro, César, Diana y Susana.

A mis amigos Demetrio, Salomón, José Manuel, Carmen, Edith, Miguel, Toño, Félix, César, Sergio y Alejandro con quienes compartí momentos tan gloriosos que han quedado depositados en mi ser.

Al Dr. Adolfo Rosado y al Dr. Omar Hernández por ser tan comprometidos con su profesión y con el desarrollo de los demás.

A Angélica y Rosalía que han sabido mantener el vuelo eterno del amor.

DEDICATORIAS

A mi madre Josefina.

Por soportar con agrado mi crecimiento, mi creencia, mis carencias, mis incertidumbres y mis fracasos. Por recordarme a cada momento con su sola presencia que se debe trabajar por lo que se desea, por abrazar conmigo este sueño que ella animó desde niña, por respaldar con creces mis inquietudes.

Por avalar cada uno de mis intentos, por darme el respiro que necesito cuando siento desfallecer, por seguir de pie cuando caigo, por sonreír cuando lloro, por esperar cuando desespero.

Por permitirme estar a su lado para poder contemplar su gran estatura y su inefable amor.

A mi hijo Julio César.

Que soportó como nadie la espera.

Que miraba con atención mi rostro y parecía entender.

Que nunca olvidó mi esfuerzo y comprendió que ese pequeño ser es la mejor y más grande inspiración de mi vida.

A mis hermanos

Simón, Adriana, Víctor, Gloria e Isaac dedico mi sueño realizado, pues en ellos se resume la fraternidad en la que me sostuve para no sentirme tan sola y deshabitada.

A mi querido Ralph por las horas de dicha y amor que siempre han dejado un arco iris de sentimientos renovados en la atmósfera de mi alma.

Por reconfortar amablemente mi capacidad de volver a creer en sueños olvidados.

Por hacerme sentir en cada momento su presencia sin insistencia y dejarme el más grato tesoro de la libertad al dejarme decidir sobre mi vida.

Y por supuesto a mis sobrinos:

Alana, Ademir, Diana, Denisse, Jessica, Andrea, Adriana e Isabel que hacen cada momento tan fantástico y maravilloso.

A mis entrañables amigos y hermanos con quienes descubrí momentos insospechados que sólo la voluntad y la fe son capaces de alcanzar:

Alfredo, Cutberto, Sandra, Román, Gabriela y Víctor.

JULIETA.

LA MAESTRÍA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN ANIMAL DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD IZTAPALAPA. SE ENCUENTRA DENTRO DEL PADRÓN DE PROGRAMAS DE POSGRADO DE EXCELENCIA DEL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TEGNOLOGÍA CON NÚMERO DE REGISTRO: 116630

EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO GRACIAS A LA BECA:CRÉDITO OTORGADA POR EL CONACYT. NÚMERO DE REGISTRO: 115714.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. TESTOSTERONA.	1
1.1 Generalidades.	1
1.2 Estructura química.	2
1.3 Biosíntesis.	3
1.4 Mecanismo de acción.	5
2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.	6
2.1 Dopamina.	6
2.1.1. Estructura química.	8
2.1.2. Biosíntesis.	8
2.1.3. Receptores dopaminérgicos.	9
2.2. Vías dopaminérgicas.	12
3. INTERACCIÓN DE LA TESTOSTERONA Y EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO.	14
4. CATALEPSIA.	18
4.1. FÁRMACO: HALOPERIDOL.	18
4.1.1. Clasificación.	19
4.1.2. Origen y estructura química.	19
4.1.3. Mecanismo de acción.	20

4.2. GANGLIOS BASALES.	23
4.2.1. Clasificación de los ganglios basales.	23
4.2.2 Circuitos neuronales de los ganglios basales.	25
4.2.3. Neurotransmisores en los ganglios basales.	29
4.3 MECANISMO DE INDUCCIÓN DE LA CATALEPSIA.	32
4.4. OTROS FÁRMACOS Y SISTEMAS VINCULADOS AL FENÓMENO DE CATALEPSIA.	34
4.4.1 SCH 23390 Antagonista de los receptores D1.	34
4.4.2 GABA	35
4.4.3 Acetilcolina	36
4.4.4. Noradrenalina	36
4.4.5. Opiáceos.	37
4.5. MÉTODOS DE EVALUACIÓN.	38
4.5.1. La prueba de barra.	39
4.6. CRITERIOS DE EVALUACIÓN.	41
4.6.1 Cambio de postura.	41
4.6.2. Dimensiones del aparato.	41
4.6.3. Peso del animal.	42
4.6.4. Pruebas repetidas.	43
4.6.5 Escala de valores.	44
5. VARIACIONES CIRCÁDICAS.	45
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	46

7. OBJETIVO GENERAL.	47
8. OBJETIVOS PARTICULARES.	47
9. HIPÓTESIS.	47
10. MATERIAL Y MÉTODOS.	48
10.1. MÉTODOS GENERALES.	48
10.2. EXPERIMENTO 1: RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL ANTE TRES DIFERENTES DOSIS.	49
10.3. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA DE REEMPLAZO, SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.2 mg/kg de peso)	50
10.4. EXPERIMENTO 3: EFECTO DE LA CASTRACIÓN SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.8 m/kg de peso).	51
10.5. EXPERIMENTO 4: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA, SOBRE LAS VARIACIONES CIRCÁDICAS DE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL.	52
11. RESULTADOS.	54
11.1 EXPERIMENTO 1: RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL ANTE TRES DIFERENTES DOSIS.	54
11.2. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.2 mg/kg de peso).	56

**11.3. EXPERIMENTO 3: EFECTO DE LA CASTRACIÓN SOBRE LA
RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.8 m/kg de
peso). _____ 59**

**11.4. EXPERIMENTO 4: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO
CON TESTOSTERONA, SOBRE LAS VARIACIONES CIRCÁDICAS DE LA
RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL. _____ 59**

12. DISCUSIÓN. _____ 65

BIBLIOGRAFÍA.

INTRODUCCIÓN.

Es bien conocido que las hormonas sexuales juegan un papel importante en la organización neuronal durante el desarrollo (Wilson y Foster, 1992). En animales adultos las hormonas esteroides activan las vías neuronales que coordinan las conductas sexuales y parentales, así como otros tipos de conductas incluyendo la actividad locomotora, el juego, la agresión, la alimentación, la conducta de marcaje, la percepción sensorial, el aprendizaje y la memoria (Brown, 1994). Más específicamente, las hormonas esteroides interactúan con el sistema dopaminérgico en ciertas áreas del cerebro, encargadas de controlar diferentes tipos de movimientos y conductas tanto en humanos como en animales (Di Paolo, 1994).

La acción de las hormonas esteroides en la actividad dopaminérgica del hipotálamo, su participación en el control de la secreción hormonal de la hipófisis y sus efectos en la conducta reproductiva han sido extensamente investigados (p ej. Baulieu y Kelly, 1990). Sin embargo, fue hasta la década de los 80's en que comenzó el interés por obtener evidencia que indicara el papel de los esteroides en regiones extrahipotálamicas (Van Hartesveldt y Joyce, 1986).

Numerosos estudios tanto bioquímicos como conductuales han documentado el efecto de las hormonas esteroides, específicamente del estradiol, en el sistema

dopaminérgico extrahipotalámico (Di Paolo, 1994). Los primeros indicios los proporcionaron diversas evidencias clínicas y epidemiológicas que sugieren la influencia de los estrógenos en la vulnerabilidad a la esquizofrenia. La esquizofrenia representa uno de los casos más estudiados en este campo ya que uno de los mecanismos neuroquímicos postulados para explicar la patogénesis de esta enfermedad es el exceso de dopamina en la porción límbica del telencéfalo (Brown, 1994). La esquizofrenia se relaciona a su vez, con las hormonas esteroides debido a que las mujeres esquizofrénicas sufren de recaídas más frecuentemente cuando los niveles de estrógenos son más bajos (Chang y Renshaw, 1986; Seeman y Lang, 1990). Con respecto a la testosterona, se han realizado múltiples esfuerzos para comprobar la participación del esteroide en esta enfermedad. Sin embargo los resultados han sido infructuosos, lo que ha reforzado la teoría de la neuroprotección de los estrógenos. (Loranger, 1984; Flor-Henry, 1985; Hafner y cols., 1991). Otros estudios han reportado la implicación de los estrógenos en patologías del movimiento, que a su vez están relacionadas con disfunciones en el sistema dopaminérgico (p. ej. Discinesia tardía). (Tarsy y Baldessarini, 1977; Koller y cols., 1982; Van Hartesveldt y Joyce, 1986).

Por otra parte, la testosterona interactúa con la dopamina en el despliegue de la conducta sexual masculina (Mc Geer y cols., 1987; Meisel y Sachs, 1994). Existen algunas hipótesis, como la del grupo de Hull (1997) que sugieren que la testosterona promueve la copulación regulando la síntesis del óxido nítrico en el área preóptica media y éste a su vez está directamente involucrado en la liberación de dopamina. En cuanto al efecto de la testosterona en las vías dopaminérgicas de las áreas extrahipotalámicas, los estudios

realizados son muy pocos. Como antecedentes podemos citar que los andrógenos juegan un papel significativo exacerbando los síntomas del síndrome de Guilles de la Tourette (TS) (enfermedad relacionada con la dopamina) (Peterson y cols., 1992). En cuanto a otro tipo de evidencias y sobre todo a experimentos de tipo conductual, no se han obtenido resultados que permitan establecer en primera instancia el efecto de la testosterona en el sistema dopaminérgico en áreas no hipotalámicas (Speciale y cols., 1983; Di Paolo, 1994).

Por otra parte, la catalepsia experimental es una de las técnicas conductuales más utilizadas para estudiar los mecanismos que regulan el control motor (Sanberg y cols., 1984). En animales de laboratorio, la catalepsia se define como la incapacidad de corregir una postura impuesta exteriormente, cuando un animal en estado normal es colocado en una postura inusual corregirá su posición en cuestión de segundos, sin embargo un animal cataléptico mantendrá esta posición por un prolongado período de tiempo, que puede ser desde varios segundos hasta minutos. (Sanberg, 1980; Meyer y cols., 1984; Sanberg y cols., 1984). La catalepsia se puede inducir por medio del haloperidol, que es una droga antipsicótica, antagonista de los receptores D2 dopaminérgicos (Creese y cols., 1976; Seeman y cols., 1976; Sanberg, 1980). Para el despliegue de la conducta de catalepsia, el haloperidol bloquea a los receptores, preferentemente a los que están ubicados en el cuerpo estriado, impidiendo la acción de la dopamina liberada en las terminales nerviosas de las neuronas de la sustancia nigra (Costall y Olley, 1971; Dustan y cols., 1981; Sanberg y cols., 1988), Tanto el cuerpo estriado como la sustancia nigra pertenecen a los denominados ganglios basales cuya principal función es la planeación e intención del

movimiento (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991). Así, cuando se produce un serio desequilibrio en la comunicación neuronal de los ganglios basales, da como resultado que al colocar al animal en una postura antinatural, éste se encuentra incapacitado de iniciar los movimientos necesarios para corregir esta posición (Sanberg y cols., 1988).

Campbell y cols., en 1982 demuestran la existencia de cambios circádicos en la respuesta cataleptica inducida por haloperidol. Los ritmos circádicos se refieren a las oscilaciones que presentan los parámetros bioquímicos, fisiológicos o de conducta y que tienen una correlación temporal con los cambios del ciclo día noche, estos ritmos normalmente son sincronizados por eventos externos, como la luz y la temperatura, sin embargo, las oscilaciones pueden continuar aún en condiciones ambientales constantes, en un período cercano a las 24 horas (Czeisler y cols., 1987).

La catalepsia nos permite observar un fenómeno que involucra directamente a una vía dopaminérgica sumamente importante, la vía nigroestriatal. Por otra parte al castrar una rata adulta sus niveles de testosterona disminuyen de tal forma que es posible observar el efecto de la falta de este esteroide en diferentes patrones conductuales (Meisel y Sachs, 1994; Hull y cols.,1997). De este modo al evaluar la catalepsia en animales castrados o tratados con testosterona exógena, será posible apreciar la participación de la hormona en este proceso. En resumen, el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la testosterona en el sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal por medio de la evaluación de catalepsia inducida por haloperidol, y si este efecto varía a lo largo del día.

1. TESTOSTERONA.

1.1 Generalidades.

Las hormonas son mensajeros químicos producidos en las glándulas endocrinas y liberadas dentro del torrente sanguíneo para actuar en tejidos u órganos blanco por medio de su interacción con receptores específicos. De acuerdo a su naturaleza y estructura química se han clasificado en dos grandes grupos: las esteroides (derivadas del colesterol) y las peptídicas (derivadas de aminoácidos) (Nelson, 1995).

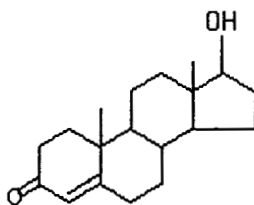
Las hormonas esteroides a su vez se pueden dividir en dos grupos: a) glucocorticoides y mineralocorticoides, los cuales son sintetizados preferentemente en la corteza suprarrenal; y b) andrógenos, estrógenos y progestinas, denominados también “esteroides sexuales”, sintetizados principalmente en las gónadas (testículo y ovario), aunque también se sintetizan pequeñas cantidades en corteza suprarrenal y otros tejidos (Brown, 1994).

Las hormonas esteroides sexuales tienen un papel esencial en la regulación de múltiples procesos biológicos, los andrógenos (**testosterona**, 5- α - dihidrotestosterona y androstendiona) son producidos principalmente en las células de Leydig; estimulan durante la etapa adulta la espermatogénesis, el desarrollo de las estructuras sexuales secundarias y el despliegue de la conducta sexual masculina. Por su parte los estrógenos (principalmente

estradiol) producidos en las células de la granulosa del folículo del ovario son responsables de la manifestación del fenotipo femenino en la etapa pospuberal al estimular el desarrollo de las estructuras sexuales secundarias, también influyen conductas sexuales, paternales y otras en las hembras. La progesterona es producida en el cuerpo lúteo del ovario y es importante para el crecimiento de la glándula mamario, útero y vagina además ayuda a mantener la gestación. (Brown, 1994).

1.2 Estructura química.

La testosterona es producida principalmente en el testículo del macho en las células de Leydig (aunque las hembras también la producen en el ovario, como precursor en la síntesis del estradiol). Al igual que las demás hormonas esteroides tiene un núcleo químico llamado ciclopentanoperhidrofenantreno y su estructura básica es de 19 átomos de carbono, (característica de los derivados del androstano conocidos como andrógenos). Cuenta también con un hidroxilo en el C 17 y un doble enlace en el C4, además de un grupo cetónico en el C3 (Loza y cols., 1988) (Fig. 1).



TESTOSTERONA

Fig. 1 Estructura química de la Testosterona (Loza y cols., 1988)

1.3 Biosíntesis.

La biosíntesis de novo de la testosterona se inicia a partir de acetato y utiliza invariablemente al colesterol como intermediario; el colesterol también puede captarse de la circulación y utilizarse como precursor. El primer paso en la ruta biosintética a partir del colesterol lo constituye la conversión, a nivel mitocondrial, de colesterol a pregnenolona, que tiene como paso limitante la hidroxilación enzimática en el C-20 (configuración α); este paso limitante es selectivamente activado en el testículo del adulto por la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis anterior (Loza y cols., 1988).

La biotransformación de pregnenolona a androstendiona y testosterona en los mamíferos, puede proceder a través de dos diferentes rutas o vías metabólicas designadas como $\Delta 5$ y $\Delta 4$ según la localización del punto de insaturación (doble enlace) de los compuestos intermediarios (Fig. 2.) (Loza y cols., 1988).

En las gónadas masculinas de los roedores opera fundamentalmente la vía de los $\Delta 4$. La primera etapa en la secuencia metabólica a partir de pregnenolona es su biotransformación a progesterona. Posteriormente la 17α hidroxilación de progesterona y la subsiguiente ruptura de su cadena lateral, conducen a la formación de androstendiona, un compuesto de 19 átomos de carbono cuya molécula ya exhibe actividad androgénica intrínseca. Finalmente por acción de la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa, la androstendiona es convertida a testosterona (Fig.2)(Loza y cols., 1988).

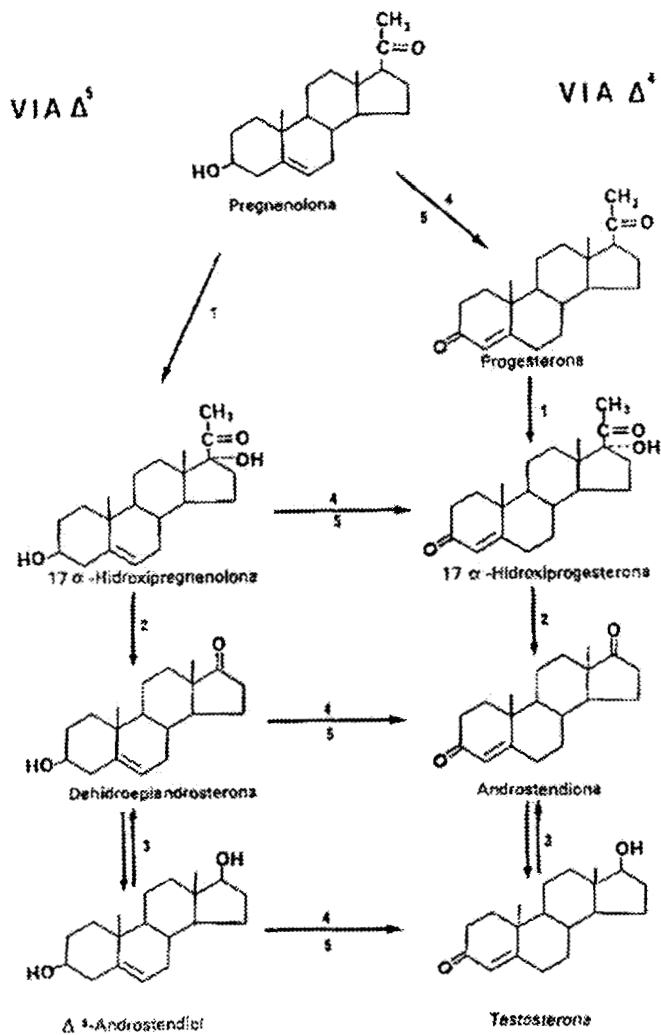


Fig. 2 Ruta biosintética de la Testosterona en el testículo. Los números indican las enzimas que catalizan cada secuencia. 1) 17 α -esteroide hidroxilasa; 2) 17,20- esteroide liasa; 3) 17 β - hidroxisteroide deshidrogenasa; 4) Δ^5 - 3 β - hidroxisteroide deshidrogenasa; 5) 3-cetoesteroide Δ^4 - Δ^5 - isomerasa (Loza y cols., 1988).

1.4 Mecanismo de acción.

Una vez producida, la testosterona circula por el torrente sanguíneo adherida a proteínas específicas ya sea de transporte general (albúmina, preálbúmina) o de transporte específico (globulina transportadora de andrógenos). Las principales funciones de estas proteínas son: a) Resguardar a la testosterona de no ser destruida por el hígado, b) Inactivarla biológicamente, y c) Regular la cantidad de hormona libre que circula para producir su efecto (Lemus y Pérez-Palacios., 1994).

Una vez liberada de su proteína transportadora, la testosterona atraviesa la membrana plasmática por difusión pasiva e inicia su mecanismo de acción a nivel celular interaccionando específicamente con receptores intracelulares localizados en el citoplasma y/o en el núcleo celular (inclusive en las células nerviosas). (Lemus y Pérez-Palacios,1994). Se acepta que, una vez acoplado, el complejo hormona-receptor actúa como segundo mensajero y es “activado” a través de una reacción dependiente de la temperatura y de la fuerza iónica y que resulta en cambios conformacionales y de carga, confiriéndole una gran afinidad para interaccionar con sitios aceptores en la cromatina nuclear localizados en/o muy cercanos a las secuencias de DNA cuya transcripción es hormona-regulada (Lemus y Pérez-Palacios, 1994). Se puede concluir que el mecanismo de acción de la testosterona se realiza a nivel de transcripción génica. Sin embargo existen algunos efectos hormonales (habitualmente de acción rápida) que parecieran no requerir la interacción hormonal con el genoma celular (Lemus y Pérez-Palacios, 1994).

2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.

2.1 Dopamina.

La dopamina, al igual que las hormonas es un mensajero químico, pero a diferencia de ellas, es un neurotransmisor dado que se sintetiza en las células nerviosas y se libera al espacio sináptico uniéndose posteriormente al receptor de la célula postsináptica (Fig.4) (Brown, 1994).

Para considerarla un “verdadero neurotransmisor” debe cumplir con 8 criterios establecidos que son: 1. Estar presente en la neurona presináptica; 2. Sus precursores así como las enzimas que la sintetizan también deben estar presentes en la neurona; 3. La estimulación de la neurona causa su liberación sináptica en cantidades fisiológicamente significativas; 4. Los efectos de la aplicación directa de la dopamina en el espacio sináptico son idénticos a los producidos por la estimulación de los nervios aferentes de la neurona dopaminérgica; 5. Los receptores específicos que interactúan con la dopamina están próximos a la membrana sináptica; 6. La interacción de la dopamina con sus receptores induce cambios de permeabilidad en la membrana postsináptica permitiendo potenciales inhibitorios o excitatorios en la célula; 7. Existen mecanismos específicos de inactivación que detienen las interacciones de la dopamina con su receptor; y por último, 8. Las intervenciones farmacológicas en sitios postsinápticos usando agonistas mimetizan la acción de la dopamina y los antagonistas bloquean su efecto (Mc Geer y cols., 1987; Brown, 1994).

.La dopamina pertenece a la familia de las monoaminas en la categoría de catecolamina. Esto es, los neurotransmisores se clasifican en : a) aminoácidos (ácido aspártico, ácido glutámico, ácido aminobutírico GABA, glicina); b) colinérgico (acetilcolina); c) **monoaminas**; d) transmisores péptidos (substancia P, somatostatina, neurotensina, colecistoquinina, encefalinas, endorfinas); y e) neurotransmisores putativos (benzodiazepinas endógenas y prostaglandinas). A su vez las *monoaminas* se dividen en: *catecolaminas* (adrenalina, noradrenalina y **dopamina**), *indolaminas* (serotonina y melatonina) e *histamina* (Brown,1994).

Es importante destacar que muchos escritos tratan acerca de las neuronas catecolaminérgicas, pero esto no es atribuible a su importancia numérica ya que representan menos del 0.01% del total de neuronas en el humano, sino más bien a su participación en funciones tan importantes como la *ejecución del movimiento*, la integración de estímulos emocionales, la motivación y la regulación endocrina del hipotálamo (Mc Geer y cols., 1987).

2.1.1. Estructura química.

El término catecolamina se deriva de su estructura química la cual acopla un anillo dihidroxifenil (catecol), con una cadena amina (3,4 dihidroxifeniletilamina) (Fig. 3) (Mc Geer y cols., 1987).

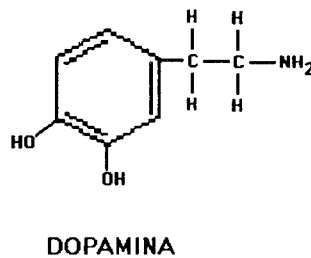


Fig. 3. Estructura química de la dopamina (Mc Geer y cols., 1987).

2.1.2. Biosíntesis.

La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina que debe ser transportado hacia el cerebro a través de la barrera hematoencefálica hasta las neuronas dopaminérgicas. Allí la enzima tirosina hidroxilasa la transformará en dihidroxifenilalanina (DOPA) y la DOPA-descarboxilasa a dopamina y es entonces transportada a la terminal nerviosa en las vesículas presinápticas (Fig. 4) (Mc Geer y cols., 1987).

2.1.3. Receptores dopaminérgicos.

Los receptores dopaminérgicos son glicoproteínas altamente especializadas que se encuentran situadas en la membrana de la célula post y pre sináptica. Tres componentes forman a estos receptores: El sitio de unión, el acoplador y el efector. El sitio de unión atrae y establece el enlace con la dopamina o a la droga, el efector lleva a cabo la acción, y el acoplador media la interacción de los dos (Mc Geer y cols., 1987).

Fue en la década de los 70's cuando comenzó la investigación moderna de los receptores dopaminérgicos con el descubrimiento de la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por dopamina y el advenimiento de estudios de unión utilizando dopamina o antagonistas dopaminérgicos marcados radiactivamente. Garau y cols. en 1978 presentaron la primera evidencia bioquímica que mostraba la existencia de dos distintos receptores, los cuales fueron designados, poco tiempo después, como D1 y D2 (Feldman y cols., 1997).

Gradualmente se fueron acumulando pruebas farmacológicas que mostraban la posible existencia de otros subtipos de receptores y en 1990 Sokoloff y cols. caracterizaron y clonaron un receptor diferente que fue designado como D3. Desde entonces y gracias a la biología molecular y a la farmacología, la familia ha aumentado hasta seis miembros. Todos ellos pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G. Cinco subtipos básicos han sido bien caracterizados y van desde D1 hasta D5. El receptor D2 existe en dos isoformas completando así el sexto miembro de la familia (Feldman y cols., 1997).

Existen importantes similitudes entre los D1 y los D5 así como entre los D2, D3, y D4. La principal diferencia entre unos y otros es la forma en que se relacionan con la adenilato ciclasa. La estimulación de los receptores del grupo de los D1 aumenta la formación del AMPc, mientras que la estimulación de los receptores del grupo de los D2 la *inhibe* o no tiene efecto (Mc Geer y cols., 1987, Feldman y cols., 1997).

Es importante resaltar que los receptores D2 fueron primero identificados en base a su alta afinidad por las drogas antipsicóticas o neurolépticos (*ver adelante*). Las clásicas drogas antipsicóticas son antagonistas de los receptores dopaminérgicos que poseen varios grados de selectividad, miembros de este grupo incluyen al **haloperidol**, pimozida, racloprida y sulpirida (Feldman y cols., 1997).

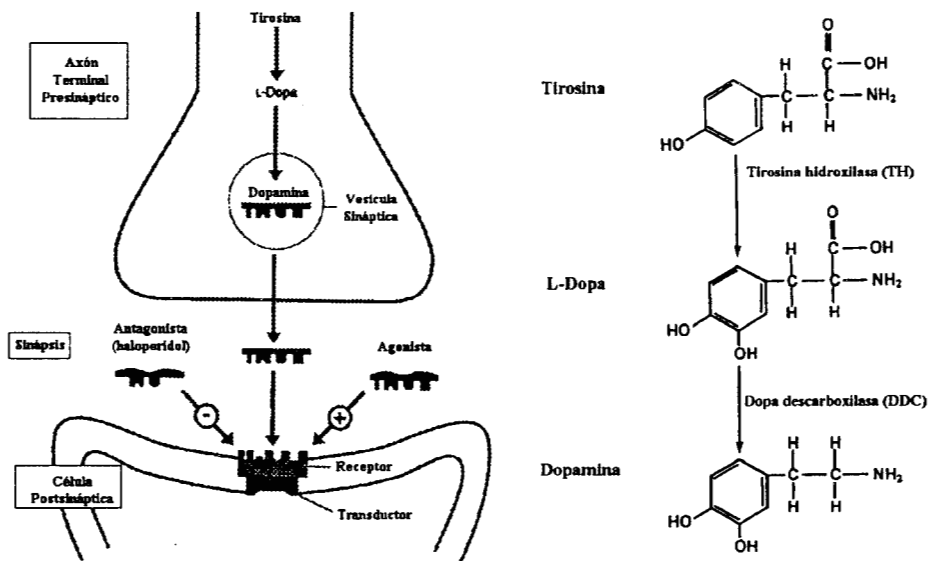


Fig. 4. Biosíntesis de dopamina y su interacción con los receptores postsinápticos. *A la izquierda:* Obsérvese como actúan los agonistas que tienen una acción mimética de la dopamina activando al receptor y los antagonistas (en este caso el haloperidol), que bloquean a los receptores y previenen su activación por dopamina. *A la derecha:* Obsérvese la presentación esquemática de la síntesis de dopamina (Brown, 1994).

2.2. Vías dopaminérgicas.

Se han descrito tres sistemas o vías dopaminérgicas principales en el cerebro:

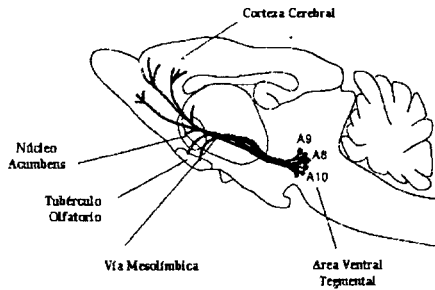
a) *El sistema mesolímbico y mesocortical*, que se origina en el área ventral tegmental (A10) del mesencéfalo y envía sus axones a lo largo de las vías mesolímbicas al núcleo accumbens, al tubérculo olfatorio y a la corteza cerebral.

b) *El sistema nigro-estriado* donde los cuerpos celulares se hallan en la sustancia nigra (A9) y envían sus axones al núcleo caudado y putamen y a otras regiones del cerebro medio.

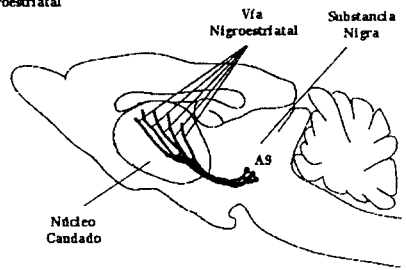
c) *El sistema tuberoinfundibular*, con fibras cortas de la eminencia media que nacen en el hipotálamo (núcleo arcuato y periventricular) y terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) e influyen en la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisiarias. (Fig. 5).

Existen también interneuronas dopaminérgicas en la retina, bulbo olfatorio y el hipotálamo (Brown, 1994).

a) Vía Mesolímbica-Mesocortical



b) Vía Nigroestriatal



c) Vía Tuberoinfundibular

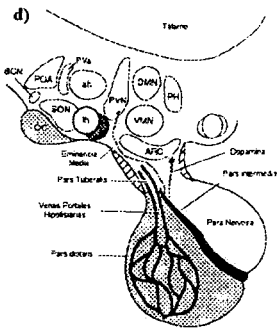
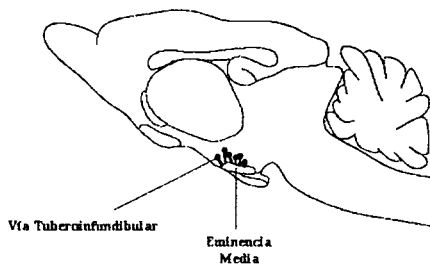


Fig. 5. Vías dopaminérgicas; a) Vía mesolímbica mesocortical; b) Vía nigroestriatal; c) Vía tuberoinfundibular; d) Prolongaciones dopaminérgicas de la eminencia media con fibras cortas que nacen en el hipotálamo (núcleo arcuado y periventricular) y terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) (Brown, 1994).

3. INTERACCIÓN DE LA TESTOSTERONA Y EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO.

En animales adultos, las hormonas esteroides activan las vías neurales que coordinan las conductas sexuales y parentales, así como otros tipos de conductas incluyendo la actividad locomotora, el juego, la agresión, la alimentación, la conducta de marcaje, la percepción sensorial, el aprendizaje y la memoria (Brown, 1994). Más específicamente, las hormonas esteroides interactúan con el sistema dopaminérgico en ciertas áreas del cerebro que controlan diferentes tipos de movimientos y conductas tanto en humanos como en animales (Di Paolo, 1994).

En concreto, es posible que la testosterona interactúe con vías dopaminérgicas en el despliegue de la conducta sexual masculina (Mc Geer y cols., 1987; Meisel y Sachs, 1994). La dopamina es liberada antes y/o durante la copulación en sus tres sistemas neurales integrativos: *el nigroestriatal* que participa en el control de la coordinación sensori-motora requerida para la copulación, *el mesolímbico* que promueve la conducta apetitiva; y *el área preóptica media* que participa en la integración de la motivación sexual, de los reflejos genitales y de la copulación. (Melis y Argiolas, 1995; Hull y cols., 1997). El mecanismo íntegro por el cual la testosterona puede influir en la actividad dopaminérgica, no ha sido del todo esclarecido, sin embargo, existen algunas hipótesis como la de Hull y cols. que en 1997 sugieren que la testosterona promueve la copulación regulando la síntesis del óxido nítrico en

el área preóptica media y éste a su vez está directamente involucrado en la liberación de dopamina.

En la conducta sexual femenina en donde el principal estímulo hormonal es el estrógeno, éste no tienen la misma interacción que existe entre la dopamina y la testosterona, y hasta el momento no se tienen datos suficientes que demuestren la implicación de las vías dopaminérgicas en la proceptividad ni en la receptividad, dos de los principales componentes de la conducta sexual femenina (Melis y Argiolas, 1995); sin embargo, Ahlenius en 1993 reporta que la dopamina disminuye la conducta de lordosis.

A pesar de que en la conducta sexual femenina no parece ser muy clara la interacción de los estrógenos y la dopamina, existe importante evidencia de esta relación en otras áreas extrahipotalámicas y en otras conductas no reproductivas por ejemplo las motoras, que son mediadas por los ganglios basales (Di Paolo, 1994).

Los primeros indicios de esta interacción aparecen en ciertas enfermedades en las que existe una relación directa entre el sexo del paciente y la intensidad, la sintomatología o la edad en que se presenta dicha enfermedad. Al no ser explicado por artefactos de diagnóstico o factores socioculturales, se planteó la hipótesis de que las diferencias son determinadas por la influencia de las hormonas gónadales, testosterona y estradiol, en diferentes sistemas de neurotransmisión y en especial en el dopaminérgico (Hafner y cols., 1991; Di Paolo, 1994).

La esquizofrenia representa uno de los casos más estudiados en este campo ya que uno de los mecanismos neuroquímicos postulados para explicar la patogénesis de esta enfermedad es el exceso de dopamina en la porción límbica del telencéfalo (Brown, 1994). La esquizofrenia se relaciona a su vez, con las hormonas esteroides, en particular con los estrógenos, debido a que las mujeres esquizofrénicas sufren de recaídas más frecuentemente durante el período posparto o cuando se encuentran en su ciclo menstrual normal, esto es, cuando los niveles de estrógenos son más bajos, que durante el embarazo, cuando los niveles de estrógenos son más altos (Chang y Renshaw, 1986; Seeman y Lang, 1990). Asimismo, se ha observado reiteradamente la aparición de esquizofrenia en las mujeres post menopáusicas. (Hafner y cols., 1991).

En los hombres, el inicio de la esquizofrenia así como su hospitalización se presenta a una edad más temprana; además muestran un cuadro sintomático más típico y un peor pronóstico que las mujeres, esto junto con los esfuerzos infructuosos por comprobar la participación de la testosterona en esta enfermedad, refuerza la teoría de la neuroprotección de los estrógenos. (Flor-Henry, 1985; Loranger, 1984; Hafner y cols., 1991).

Otros estudios han reportado la implicación de los estrógenos en patologías del movimiento, que a su vez están relacionadas con disfunciones en el sistema dopaminérgico (p. ej. Discinesia tardía). (Tarsy y Baldessarini, 1977; Koller y cols., 1982; Glazer y cols., 1985; Van Hartesveldt y Joyce, 1986). En trabajos experimentales tanto bioquímicos como conductuales, se ha mostrado claramente afectada la actividad dopaminérgica por los

estrógenos, aunque la dirección de estos efectos es inconsistente. Las diferencias, al parecer, son debidas a la dosis, la duración y el tiempo del tratamiento hormonal, así como a la especie y el género de los animales. Sin embargo, estos factores no son suficientes para explicar las observaciones discordantes. Todo parece indicar que verdaderamente las distintas vías dopaminérgicas responden de manera diferente a los estrógenos (Van Hartesveldt y Joyce, 1986; Di Paolo, 1994).

En cuanto al efecto de la testosterona en las vías dopaminérgicas de las áreas extrahipotalámicas, los estudios realizados son muy pocos. Como antecedentes podemos citar que los andrógenos juegan un papel significativo en la expresión del síndrome de Guilles de la Tourette (TS), y más específicamente exacerbaban los síntomas de este desorden (Peterson y cols., 1992). Además, existe evidencia clínica que demuestra que los síntomas de TS son empeorados por esteroides anabólicos y mejorados después del retiro de los andrógenos exógenos (Di Paolo, 1994). En cuanto a otro tipo de experimentos y sobre todo de tipo conductual, no se han obtenido resultados que permitan establecer, en primera instancia, el efecto de la testosterona en el sistema dopaminérgico en áreas no hipotalámicas (Speciale y cols., 1983; Di Paolo, 1994).

4. CATALEPSIA.

La catalepsia en animales de laboratorio se define como la incapacidad de corregir una postura impuesta exteriormente. Cuando un animal en estado normal es colocado en una postura inusual corregirá su posición en cuestión de segundos, sin embargo un animal cataléptico mantendrá esta postura por un período mayor, que puede ser desde varios segundos hasta minutos (Sanberg, 1980; Meyer y cols., 1984; Sanberg y cols., 1984).

La inducción de catalepsia es una de las herramientas experimentales más utilizadas por los neurocientíficos para estudiar los mecanismos de integración de expresiones conductuales de la actividad de los sistemas neuroquímicos. Además, puede ser inducida por una amplia variedad de fármacos incluyendo neurolépticos y narcóticos. Cabe señalar que existen distintos métodos para su evaluación y diversos criterios de medición (Sanberg y cols., 1988). A continuación se explica en detalle el proceso de regulación de la conducta cataléptica.

4.1. FÁRMACO: HALOPERIDOL.

Diversos fármacos se utilizan para inducir catalepsia, uno de los más frecuentemente empleados es el haloperidol que es un fármaco neuroléptico o antipsicótico, antagonista de los receptores D2 dopaminérgicos (*ver adelante*) (Brown, 1994).

4.1.1. Clasificación.

El haloperidol pertenece a la familia de las butirofenonas que a su vez pertenecen a una gran familia de compuestos clínicamente efectivos en la acción antipsicótica. Esta gran familia (y un ejemplo de cada una) incluye a las *fenotiazinas* (clorpromazina), *tioxantinas* (clorprotixena), **butirofenonas (haloperidol)**, *difenilbutilpiperidinas* (pimozida), *indoles* (molidone), *dibenzoxazepinas* (loxapina), *benzamidás* (sulpirida) etc. (Mc Geer y cols., 1987).

4.1.2. Origen y estructura química.

El haloperidol es un compuesto sintético cuya estructura fundamental consiste en una cadena de tres átomos de carbono unida a un grupo cetónico, que a su vez está unido a un anillo bencénico, lo que se denomina butirofenona, además existe un átomo de flúor en la posición *para* del grupo fenilcetónico y unido al primer carbono un grupo fenilpiperidina que lleva un átomo de cloro en la cadena lateral (Feldman y cols., 1997).

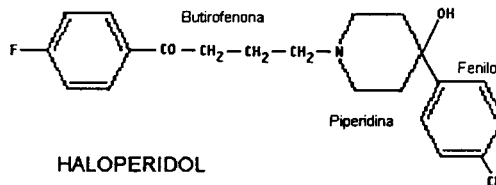


Fig. 6. Estructura química del haloperidol (Feldman y cols., 1997).

4.1.3. Mecanismo de acción.

Esclarecer la vía por la cual una droga ejerce su efecto terapéutico ha sido una tarea difícil. La mayoría de las drogas despliegan una innumerable cantidad de efectos biológicos, muchos de los cuales no están relacionados con su acción terapéutica. Por ejemplo, las fenotiazinas y butirofenonas (*ver 4.1.1.*) son compuestos químicos capaces de producir efectos bioquímicos en casi cada sistema en que han sido examinadas. Por lo tanto, no es fácil decidir cuál de esos efectos es el de mayor relevancia para la eficacia terapéutica (Snyder y cols., 1974).

Del amplio número de fenotiazinas y butirofenonas que han sido empleadas clínicamente y que tienen una estructura química muy similar, algunas son altamente efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia, otras son menos eficaces clínicamente, mientras que otras son definitivamente ineficaces. La correlación existente entre las acciones bioquímicas con los resultados clínicos son un buen comienzo para entender el mecanismo de acción terapéutico. Por ejemplo, la mayoría de los efectos bioquímicos de las fenotiazinas y butirofenonas no se correlacionan con su potencia clínica; la mejor correlación se encontró en ciertos efectos sobre las catecolaminas en el cerebro, específicamente dopamina. Carlsson y Lindqvist en 1963, fueron los primeros en sugerir que las fenotiazinas actúan bloqueando a los receptores dopaminérgicos. Ellos observaron que la clorpromazina y otros agentes antiesquizofrénicos relacionados elevan las concentraciones de los metabolitos metoxilados del catabolismo de la dopamina en el cerebro, mientras que la fenotiazina antihistamínica,

prometazina, no es efectiva en el tratamiento de la esquizofrenia y no altera estas concentraciones. Una butirofenona, *el haloperidol*, con acción antiesquizofrénica similar pero más potente que las fenotiazinas, es correspondientemente más potente para elevar las concentraciones de esos metabolitos. Carlsson y Lindqvist especularon que estas drogas bloquean los sitios receptores catecolaminérgicos y un mensaje de falta de neurotransmisores es enviado por medio de una retroalimentación neuronal a los cuerpos celulares. Por consiguiente, las neuronas proceden a sintetizar y liberar rápidamente más catecolaminas produciendo así más metabolitos. Estas especulaciones han sido confirmadas en estudios que muestran que las fenotiazinas y butirofenonas aceleran la síntesis catecolaminérgica además de bloquear la unión esteroespecífica del [3H]-haloperidol, a concentraciones que corresponden directamente con su potencia clínica. Es necesario aclarar que aunque las fenotiazinas y butirofenonas aceleran la síntesis catecolaminérgica, la participación de esas drogas en la síntesis de dopamina se correlaciona mucho mejor con su eficacia clínica que su participación en la síntesis de norepinefrina; verdaderamente, algunas butirofenonas tranquilizantes extremadamente potentes aceleran selectivamente el recambio dopaminérgico con insignificantes efectos en norepinefrina (Snyder y cols., 1974; Seeman y cols., 1976; Creese y cols., 1976).

Una vez definido que el haloperidol bloquea a los receptores dopaminérgicos, es necesario aclarar cuáles receptores son los afectados. Como anteriormente mencionamos, la principal diferencia entre los receptores D1 y los D2 es la forma en que se relacionan con la adenilato ciclasa (*ver 2.1.3*). Aunque el haloperidol bloquea a la adenilato ciclasa sensible a

dopamina, lo cual involucra a los receptores D1, este efecto no está cuantitativamente relacionado con la acción antipsicótica del fármaco, razón por la cual se abandonó la idea de que éste fuera el mecanismo de acción de la droga. Por el contrario, existe una buena correlación entre la unión a los receptores D2 y su acción antipsicótica, colocando en primer lugar el bloqueo de los receptores D2 como explicación del mecanismo de acción (Mc Geer y cols., 1987, Feldman y cols., 1997).

Múltiples investigaciones en el ámbito bioquímico y conductual han confirmado que el mecanismo de acción del haloperidol en la inducción de catalepsia se da a través del bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos. Además la potencia antipsicótica del haloperidol (y los demás antagonistas dopaminérgicos) está casi perfectamente correlacionada con su potencia cataléptica; de hecho la catalepsia ha sido exitosamente utilizada como un indicador del potencial antipsicótico de nuevas drogas. (Creese y cols., 1976; Seeman y cols., 1976; Sanberg, 1980; Sanberg y cols., 1988).

4.2. GANGLIOS BASALES.

Diversas investigaciones realizadas por medio de inyecciones intracraneales de haloperidol en diferentes núcleos cerebrales, mostraron a los *ganglios basales*, específicamente al núcleo *caudado* como el principal sitio de acción de la droga (Costall y Olley, 1971; Costall y cols., 1972; Koffer y cols., 1978; Dustan y cols., 1981).

4.2.1. Clasificación de los ganglios basales.

Los ganglios basales y el cerebelo forman parte del denominado sistema motor extrapiramidal que en paralelo con el sistema motor piramidal (corteza motora y fibras descendentes del tracto piramidal a la médula espinal) participan en el control del movimiento (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991).

Los ganglios basales están formados por cinco núcleos subcorticales denominados *caudado*, *putamen*, *globus pallidus* (segmento interno y segmento externo), *subtalámico* y *substancia nigra*. El núcleo **caudado** y el **putamen** se desarrollan a partir de la misma estructura telencefálica dando como resultado que estén compuestos de los mismos tipos celulares, y en su conjunto los dos núcleos son denominados **neostriatum o cuerpo estriado**. (Fig.7 y 8) (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991).

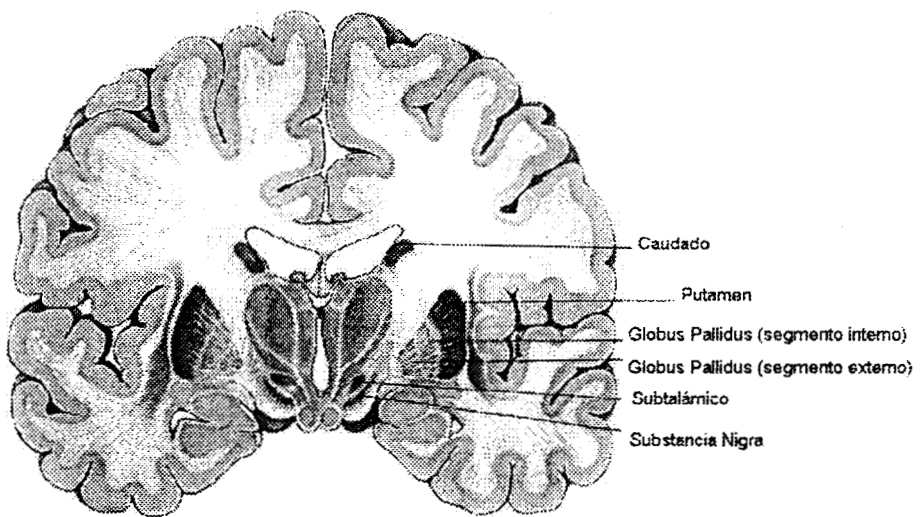


Fig. 7. Sección coronal del cerebro humano, que muestra la ubicación de los ganglios basales (Coté y Crutcher, 1991).

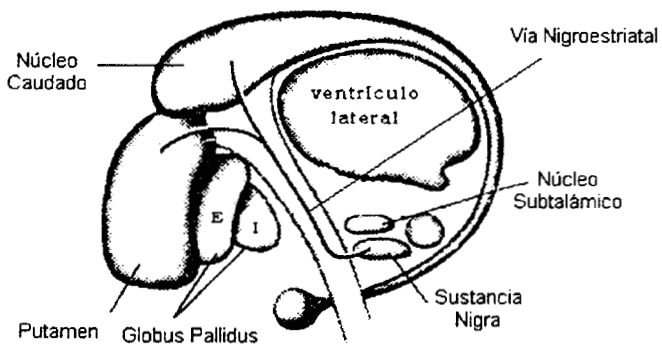


Fig. 8. Ubicación de los ganglios basales respecto del ventrículo lateral. (Coté y Crutcher, 1991).

4.2.2 Circuitos neuronales de los ganglios basales.

Los ganglios basales forman una red neuronal estrechamente interconectada entre sí, en donde existen diversas vías de entrada y salida de información así como intercircuitos. Los ganglios basales no ejercen una acción específica y directa sobre las fuerzas musculares necesarias para la ejecución del movimiento, más bien se encargan de planear, coordinar y suavizar los movimientos. Tienen una función cognoscitiva más elevada: la estrategia del movimiento (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991).

El “circuito motor” de los ganglios basales se observa en la figura 9. Aquellas partes de la corteza cerebral más estrechamente relacionadas con el control del movimiento (área motora suplementaria, corteza premotora, corteza motora, corteza somatosensorial y lóbulo parietal superior), forman una densa proyección hacia la porción motora del putamen. El putamen a su vez se va a proyectar al globus pallidus (en el segmento interno y externo) y a la sustancia nigra pars reticulata. Los 5 núcleos subcorticales de los ganglios basales (*ver 4.2.1*) no tienen conexiones directas con la médula espinal. Las primeras vías de entrada vienen de la corteza cerebral y las vías de salida se dan a través del tálamo, el cual envía la información primeramente a la corteza premotora, y al área motora suplementaria. El área motora suplementaria, la corteza premotora y la corteza motora están interconectadas entre sí y todas tienen proyecciones descendentes directas al tallo cerebral y a la médula espinal, de modo que es a través de ellas que se da el recambio de información en la ejecución del movimiento (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991; Feldman y cols., 1997).

En cuanto a los inter circuitos encargados del procesamiento de información en los ganglios basales existen 3 principales conexiones anatómicas (entrada, procesamiento y salida)(Fig. 10). En las vías de entrada la corteza, el tálamo, el rafe y la **substancia nigra pars compacta** proyectan hacia el **estriado** (Fig. 10a). En las vías internas, el **estriado** proyecta hacia el globus palidus interno, globus palidus externo y **substancia nigra pars reticulata**. El globus palidus externo, a su vez, se proyecta al núcleo subtalámico (del cual salen vías que regresan al globus palidus interno) y a la substancia nigra compacta (Fig. 10 b). Las principales vías de salida las proyectan el globus palidus interno y la substancia nigra pars reticulata. El globus palidus interno proyecta hacia tres núcleos del tálamo (ventral lateral, ventral anterior y centromediano) y al hipotálamo; la sustancia nigra pars reticulata proyecta hacia el núcleo centromediano y ventral lateral del tálamo, al colículo superior y a la formación reticular (Fig. 10 c). Toda esta elaborada red neuronal permite la ejecución del movimiento con total precisión y exactitud (Mc Geer y cols., 1987; Coté y Crutcher, 1991; Feldman y cols., 1997).

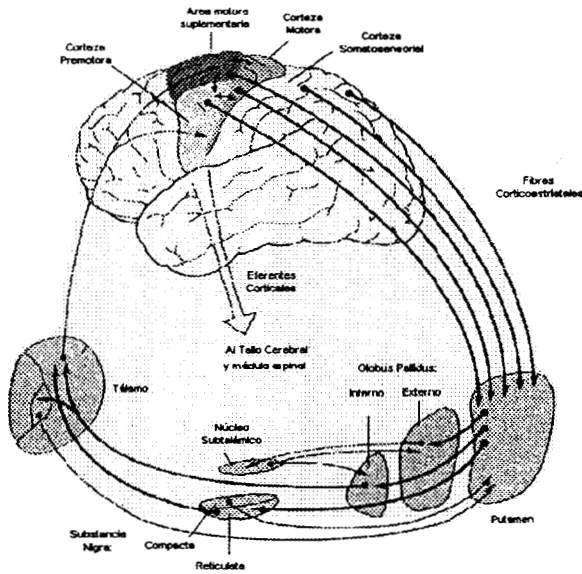


Fig. 9. El circuito motor de los ganglios basales es una retroalimentación subcortical que comienza en las áreas motoras y somatosensorial de la corteza y viajan a través de porciones restringidas de los ganglios basales y el tálamo y regresan a la corteza premotora, área motora suplementaria y corteza motora (Feldman y cols., 1997).

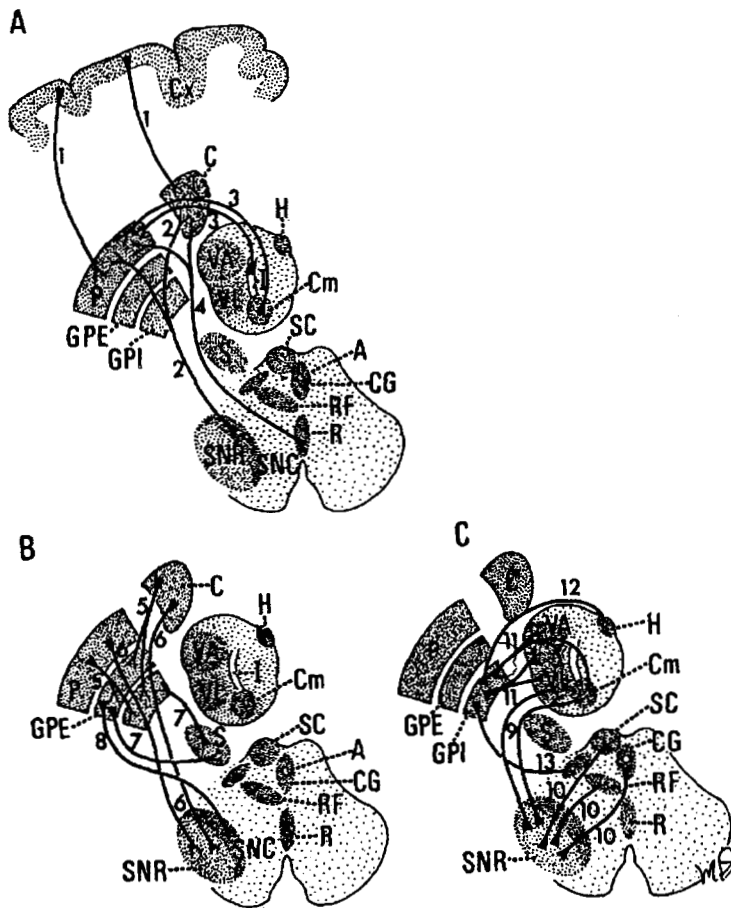


Fig. 10. Intercircuitos de los ganglios basales. A) Circuitos de entrada; B) Circuitos de procesamiento; C) Circuitos de salida. *Vías:* 1) Corticoestriatal; 2) Nigroestriatal; 3) Tálamoestriatal; 4) Rafeestriatal; 5) Estriadopalidal; 6) Estriatonigral; 7) Palidal-subtalámica-palidal; 8) Palidonigral; 9) Nigrotalámica; 10) Nigrocerebral del tallo; 11) Pálidotalámica; 12) Palidohabénula; 13) Palidotegmental. *Abreviaciones:* (A) Acueducto de Silvio; (C) Núcleo caudado; (CG) Gris central; (Cm) Núcleo centromediano del tálamo; (Cx) Corteza cerebral; (GPE) Globus Pallidus externo; (GPI) Globus Pallidus interno; (H) Hipotálamo; (I) Núcleo talámico intramamilar; (P) Putamen; (R) Sistema rafé; (RF) Formación reticular; (S) Núcleo subtalámico; (SC) Colículo superior; (SNC) Substancia nigra pars compacta; (SNR) Substancia nigra pars reticulata; (VA) Núcleo talámico ventroanterior, (VL) Núcleo talámico ventrolateral (Mc Geer y cols., 1987).

4.2.3. Neurotransmisores en los ganglios basales.

Los neurotransmisores son los mediadores de las vías de proyección. Es importante señalar que las neuronas de los ganglios basales sintetizan diferentes neurotransmisores tales como GABA, dopamina, glutamato, encefalina y sustancia P. Vale la pena mencionar que *el 80% de la dopamina en el cerebro está localizada en los ganglios basales, en la vía nigroestriatal* (Coté y Crutcher, 1991).

El modelo más aceptado en el circuito de comunicación interneuronal de los ganglios basales, se aprecia en la figura 11. Existen dos vías mayores a través de los ganglios basales: *La vía directa* que es la proyección estriatal que va al globus pallidus interno y a la Substancia nigra pars reticulata (el sistema de salida de los ganglios basales), que a su vez proyectan al tálamo, y *la vía indirecta* que es el circuito que va desde el estriado hacia el globus pallidus externo, que a su vez proyecta al núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico proyecta a su vez a los segmentos palidales y a la sustancia nigra (Coté y Crutcher, 1991).

La vía directa del estriado al sistema de salida es mediada por GABA y sustancia P. Esta vía es inhibitoria, así como la vía del sistema de salida al tálamo, mediado por GABA. El movimiento resulta cuando las células talámicas son liberadas de la inhibición tónica. Esto ocurre cuando las entradas corticoestriatales excitan a las neuronas estriatales, lo que da como resultado una inhibición de las células inhibitorias en el sistema de salida de los ganglios basales. El resultado es la activación de las neuronas tálamocorticales facilitando el

movimiento por excitación de las áreas premotora y motora suplementaria, las cuales a su vez activan sus proyecciones a la corteza motora, al tallo cerebral y a la médula espinal (Coté y Crutcher, 1991).

La vía indirecta de los ganglios basales opera de manera diferente. La excitación corticoestriatal da como resultado la inhibición del segmento externo del globus pallidus, mediado por GABA y encefalina, y la desinhibición del núcleo subtalámico mediado por GABA, el núcleo subtalámico excita al sistema de salida a través de una vía mediada por glutamato. Esto inhibe al tálamo y disminuye la excitación del área motora suplementaria (Coté y Crutcher, 1991).

En la proyección dopaminérgica de la sustancia nigra pars compacta a las neuronas estriatales existen muchos efectos de interés en la inducción de catalepsia (ver 4.3), la sustancia nigra proyecta por una vía dopaminérgica al núcleo estriado; éste a su vez, manda sus proyecciones de regreso a la sustancia nigra, mediadas por GABA y sustancia P. La dopamina excita la vía directa y en contraste inhibe la vía indirecta. La vía directa parece facilitar el movimiento por medio de la excitación del área motor suplementaria, mientras que la vía indirecta tiene el efecto opuesto, la dopamina parece facilitar el movimiento por actuar en ambas vías. Algo que no hemos mencionado y que es muy importante es que existen interneuronas en el estriado que van a actuar a través de acetilcolina (ver 4.3 y 4.3.3) (Fig. 11). (Mc Geer, 1987; Coté y Crutcher, 1991; Feldman y cols., 1997).

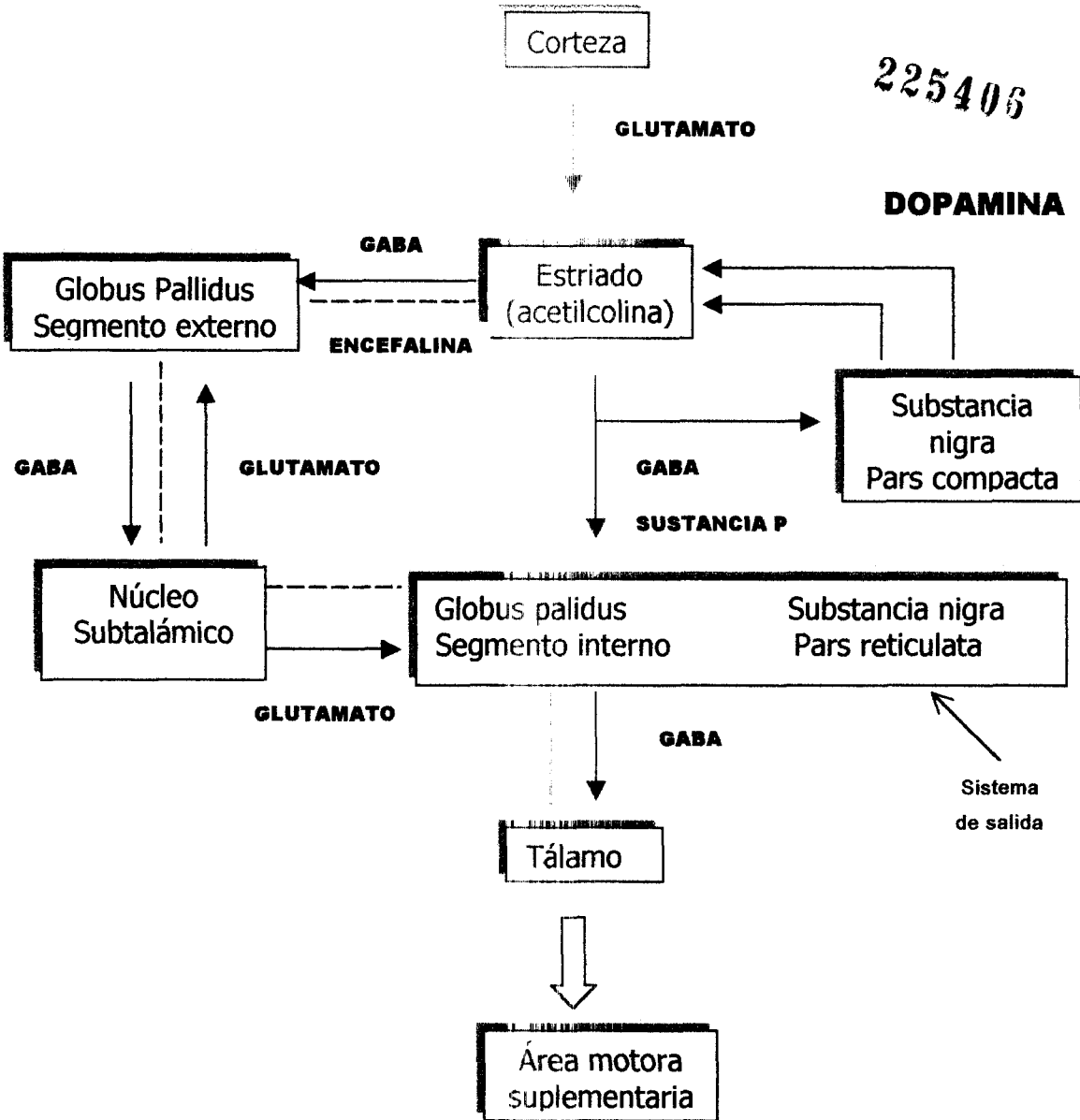


Fig. 11 Representación esquemática de las dos diferentes vías del control del movimiento a través de los ganglios basales: La ruta directa del estriado al sistema de salida y la indirecta a través del núcleo subtalámico. Esta figura muestra las posibles interacciones de las vías mediadas por los diferentes neurotransmisores en los ganglios basales (las flechas negras representan las vías inhibitorias; las flechas verdes representan las proyecciones excitatorias). La línea punteada roja representa la vía directa y la línea punteada azul representa la vía indirecta (Coté y Crutcher, 1991).

4.3 MECANISMO DE INDUCCIÓN DE LA CATALEPSIA.

En situación normal todo el esquema anterior trabaja con gran precisión y exactitud, sin embargo, al administrar haloperidol para inducir catalepsia, se provoca un trastorno temporal en los ganglios basales. El haloperidol actúa bloqueando a los receptores D2 dopaminérgicos (Creese y cols., 1976; Seeman y cols., 1976; Sanberg, 1980), preferentemente a los que están ubicados en el cuerpo estriado; (Costall y Olley, 1971; Costall y cols., 1972; Koffer y cols., 1978; Dustan y cols., 1981) impidiéndose así la acción de la dopamina sintetizada y liberada en las terminales nerviosas de las neuronas de la sustancia nigra (Sanberg y cols., 1988). Cuando la dopamina no ejerce su acción inhibitoria se produce un aumento de acetilcolina en las interneuronas colinérgicas ubicadas en el estriado, lo que provoca una alteración en la comunicación neuronal de los ganglios basales (Sanberg y cols., 1984). Los ganglios basales son los responsables de la planeación e intención del movimiento, por lo tanto, al colocar a un animal cataléptico en una postura antinatural, éste se encuentra incapacitado, por un lapso de tiempo, para iniciar los movimientos necesarios para corregir esta postura. El tiempo que tarda en moverse, es el parámetro de medición de la catalepsia (Sanberg y cols., 1988)(Fig. 12).

INDUCCIÓN DE CATALEPSIA

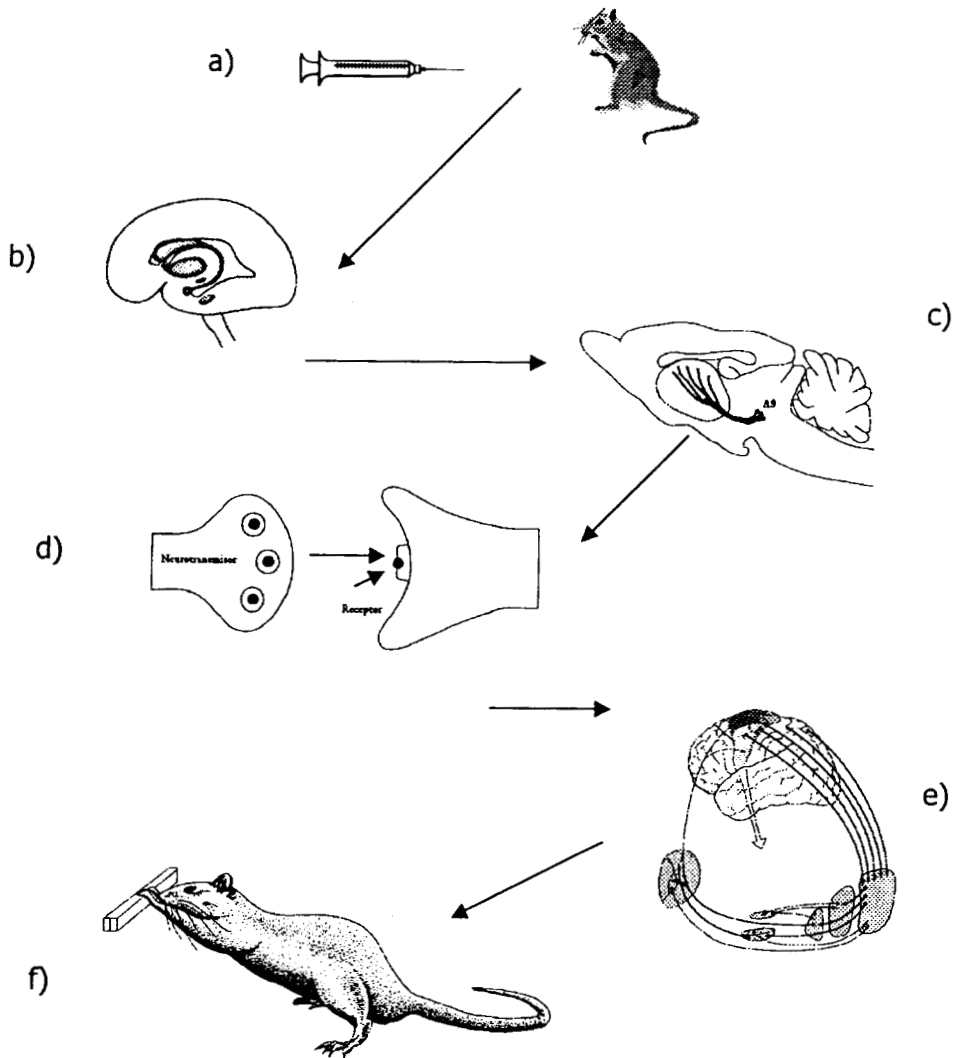


Fig. 12 Mecanismo de inducción de catalepsia. Comienza con la administración de haloperidol (a), el cual actúa en los ganglios basales (b) en la vía nigroestriatal (c). Al bloquear a los receptores D2 dopaminérgicos (d) se impide la acción de la dopamina, al no ejercer ésta su acción inhibitoria se produce un aumento de acetilcolina lo que provoca una alteración en la comunicación neuronal de los ganglios basales (e) y al ser éstos los encargados de la planeación e intención del movimiento, da como resultado que el animal no pueda corregir, por unos segundos, una postura antinatural, impuesta exteriormente, a lo que se denomina catalepsia (f).

4.4. OTROS FÁRMACOS Y SISTEMAS VINCULADOS AL FENÓMENO DE CATALEPSIA.

La catalepsia es un fenómeno que es posible inducir a diferentes niveles, con diversos fármacos, en diferentes vías y en distintos núcleos cerebrales. A continuación se explicará en forma breve la participación de otros fármacos y sistemas involucrados en la catalepsia.

4.4.1 SCH 23390 Antagonista de los receptores D1.

Se ha reportado que un novedoso antagonista de los receptores D1, denominado SCH23390, induce catalepsia en ratas (Iorio y cols.,1983). Sin embargo, diversas investigaciones no apoyan la idea de que la catalepsia inducida por haloperidol pueda ser también mediada por los receptores D1 (Hess y col, 1986; Hess y col, 1988; Ushijima y cols., 1995). Morelli y Di Chiara en 1985 y Ushijima y cols., en 1995 reportan que al ser inducida la catalepsia por la interacción de fármacos con diferentes receptores, los patrones conductuales se despliegan de manera distinta, la catalepsia inducida por haloperidol tiene un inicio lento y una larga duración, mientras que aquella inducida por SCH 23390 tiene un inicio rápido pero una corta duración. Por su parte, Sanberg y cols., en 1988 reafirman que aunque fenomenológicamente el SCH 23390 produce una catalepsia similar a la del haloperidol, los mecanismos reguladores que modulan la conducta son marcadamente diferentes.

4.4.2 GABA

El neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), ha sido también implicado en la regulación de respuestas a fenómenos mediados por dopamina en el sistema extrapiramidal (Balsara y cols., 1980; Worms y Lloyd, 1980; Ossowska y cols., 1984). Algunos estudios se han enfocado en el efecto cataléptico de algunas drogas relacionadas con el GABA. Los agonistas GABAérgicos han mostrado que son capaces de potenciar el efecto cataleptogénico del haloperidol y aún más, pueden producir por sí mismos catalepsia (Balsara y cols., 1980; Ossowska y cols., 1984; Lalonde y Botez, 1985). Sin embargo, algunos estudios han encontrado un efecto bifásico de los GABAmiméticos; altas dosis de agonistas GABAérgicos producen una potenciación de la catalepsia inducida por haloperidol, mientras que con bajas dosis existe una disminución de este mismo fenómeno (Worms y Lloyd, 1980; Richardson y Richardson, 1982). Estos efectos han sido explicados en términos de la estimulación de los receptores pre y postsinápticos. Bajas dosis de GABA miméticos pueden tener un efecto anticolinérgico, debido a la activación de los receptores GABAérgicos presinápticos que inhiben la liberación de acetilcolina, lo que trae como consecuencia que se restaure el balance químico del estriado y la disminución de los efectos extrapiramidales del haloperidol. Por su parte, altas dosis de estos agonistas estimulan a los receptores GABAérgicos postsinápticos, lo que da como resultado el bloqueo de la transmisión dopaminérgica y el reforzamiento del efecto antidopaminérgico del neuroléptico (Worms y Lloyd, 1980; Richardson y Richardson, 1982).

4.4.3 Acetilcolina

Diversos resultados experimentales han demostrado que, la conducta cataléptica está sujeta a la modulación directa del sistema colinérgico (Klemm, 1983; Klemm, 1985). Realmente, la catalepsia puede ser inducida por un agonista colinérgico y puede ser potenciada usando tanto agonistas colinérgicos como antagonistas dopaminérgicos (Costall y Olley, 1971; Klemm, 1985). En este mismo sentido cuando un anticolinérgico o un inhibidor de la síntesis de acetilcolina es administrado en asociación con el haloperidol, se anula la expresión de catalepsia (Klemm, 1983). Estos resultados han sido explicados en términos del balance recíproco entre los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos en el estriado. Por una parte, Costall y Olley en 1971, proponen que un aumento del componente colinérgico puede producir el mismo efecto grueso que produce la inhibición de la neurotransmisión dopaminérgica y por otra, Klemm en 1985 sugiere que la catalepsia, como resultado del bloqueo dopaminérgico, es realmente debida a los mecanismos colinérgicos.

4.4.4. Noradrenalina

Otro mecanismo involucrado en la modulación de la catalepsia es el noradrenérgico. En general los resultados indican que la hiperfunción noradrenérgica antagoniza los efectos del haloperidol, mientras que su hipofunción, inducida por antagonistas o supresores noradrenérgicos, aumenta la catalepsia inducida por haloperidol (Asin y cols., 1982; Toru y Takashima, 1984). Sin embargo, el papel preciso de la noradrenalina y sus interacciones con

los neurolépticos inductores de catalepsia no han sido bien determinado (Sanberg y cols., 1988).

4.4.5. Opiáceos.

La morfina es capaz de inducir catalepsia y existen interesantes similitudes y diferencias entre la catalepsia inducida por morfina y la inducida por neurolépticos. Desde hace tiempo se conoce que los opioides interactúan farmacológicamente con los sistemas dopaminérgicos produciendo catalepsia (Sanberg y cols., 1988).

En algunos casos para diferenciar a la catalepsia inducida por morfina se le denominada catatonia (Havemann y cols., 1981), aunque, en un sentido estricto, las dos son lo mismo. La mayor diferencia radica, más bien, en que la catalepsia inducida por morfina está acompañada por rigidez muscular y parece estar mediada por sistemas extraestriatales (Costall y Naylor, 1974; De Rick y cols., 1980; Haveman y cols., 1981). Como prueba de esto, distintas investigaciones llevadas a cabo con inyecciones intracraneales de morfina, dan como resultado que, Dustan y cols., en 1981, planteen que la catalepsia inducida por morfina está mediada por la formación reticular, sin embargo, Dill y Costa en 1977 y Winkler y cols. en 1982, sugieren que es el núcleo acumbens el que juega un papel crítico en la expresión de catalepsia. De cualquier manera, lo que generalmente se acepta, es que el núcleo caudado no está directamente involucrado (Dill y Costa 1977; Koffer y cols., 1978; Dustan y cols., 1981; Haveman y cols., 1981; Winkler y cols., 1982). Más bien, el núcleo caudado juega un papel

importante en la rigidez corporal, mientras que el núcleo acumbens es esencial en la expresión de catalepsia inducida por morfina (Havemman y cols., 1981; Winkler y cols., 1982).

Por otra parte, cabe señalar que la catalepsia producida por las inyecciones de morfina es bloqueada por naltrexona y naloxona (antagonistas opiáceos), lo que sugiere un efecto principal y específico de los receptores opiáceos (Dill y Costa, 1977; Winkler y cols., 1982; Hance y cols., 1988).

4.5. MÉTODOS DE EVALUACIÓN.

Existen diferentes métodos para medir catalepsia, todos ellos, obviamente, basados en el mismo principio. Los más importantes son: la barra (Fig.13)(p ej. Costall y cols., 1978, Sanberg y cols., 1980,1984), los cuatro corchos (Fig. 14) (Waldmeier y Delini, 1979), la gradilla (Fuenmayor y Vogt, 1979; Dustan y cols., 1981; Johnson y Stevens, 1983), la barra paralela (Amir y cols., 1981) y las cuatro clavijas (Richardson y Richardson, 1982); Otros métodos utilizan plataformas (Ariyanayagam y Handley, 1975; Dustan y cols., 1981), cajas (Winkler y cols., 1982), paredes (Dill y Costa, 1977), etc.

La catalepsia puede también ser medida sin aparatos, simplemente colocando a la rata en una posición inusual en una plataforma extendida o en una caja (Fog y cols., 1970; Dustan y cols., 1981); o bien situando al animal en “posición de Buda” (cruzando las patas) y

midiendo la latencia hasta que la postura sea cambiada (Dustan y cols.,1981). No obstante, la mayoría de esas pruebas son poco utilizadas y no permiten una estandarización sencilla.

4.5.1. La prueba de barra.

En el presente estudio se empleó la prueba de la “barra” para medir catalepsia (p. ej. Costall y Olley, 1971; Havemman y cols., 1981; Sanberg y cols., 1980, 1981; Hess y cols., 1986, etc.). La prueba de la barra consiste en colocar las patas delanteras del animal alrededor de una barra cilíndrica y metálica (con un diámetro de 1.0-1.5 cm, un largo de 15-20cm y con una altura de 6-10cm) mientras que las patas traseras permanecen en el piso; las 4 extremidades deben estar bien extendidas. El cronómetro se detiene cuando el animal cambia esta postura y retira 1 o 2 patas o toca el piso con una o ambas patas (Fig.13) (Mason y cols., 1978; Sanberg y cols.,1980,1984).

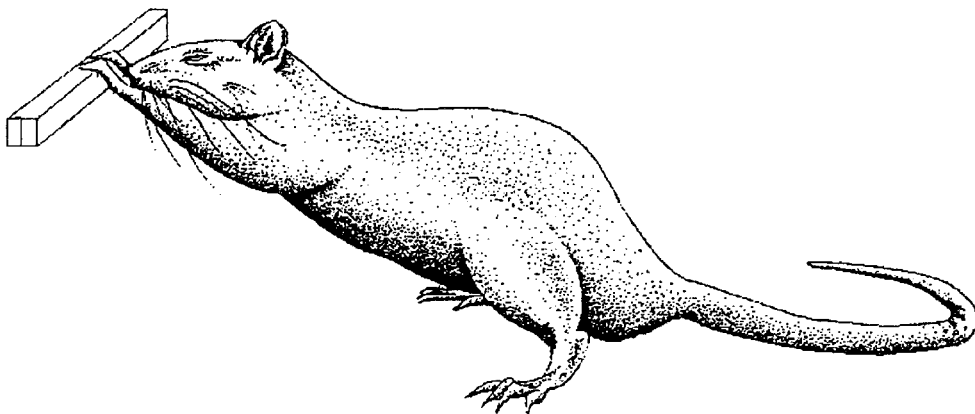


Fig. 13 Postura correcta para medir catalepsia en barra. Se sostiene firmemente a la rata y se colocan sus extremidades delanteras en la barra y sus extremidades posteriores en el piso, una vez acomodada se comienza a cronometrar el tiempo que tarda en corregir la postura (Costall y cols., 1978).

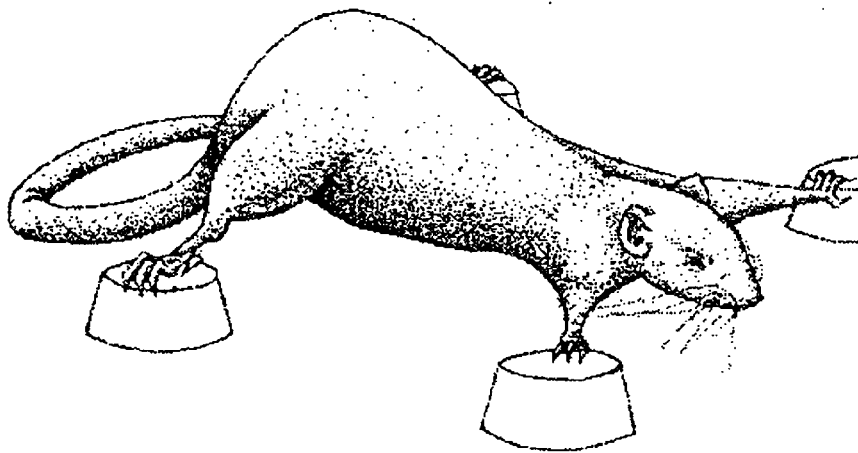


Fig. 14 Medición de catalepsia en corcho. Se coloca a la rata con sus cuatro extremidades extendidas sobre cada corcho (Waldmeier y Delini, 1979).

4.6. CRITERIOS DE EVALUACIÓN.

Debido a que en este estudio se utilizó únicamente la prueba de “barra”, sólo se describirán los criterios de evaluación de ésta prueba.

4.6.1 Cambio de postura.

Una importante variable a considerar en la prueba de la barra, es el criterio conductual adoptado para juzgar cuándo un animal ha cambiado su postura. Los criterios que pueden emplearse son en general los siguientes: que muevan 1 o 2 patas de la barra o que toque el piso con una o ambas patas. Sanberg y col. (1984) han demostrado que los criterios conductuales (una pata contra dos) pueden tener influencia significativa en los tiempos totales de catalepsia, sobre todo si no se toma en cuenta el diámetro y altura de la barra. En general, entre más pronunciado sea el grado de movimiento del animal requerido por el criterio del investigador, los tiempos de catalepsia serán más largos (Sanberg y cols., 1988).

4.6.2. Dimensiones del aparato.

En la mayoría de los estudios de catalepsia que emplean la prueba de barra, los investigadores no indican el diámetro de la misma ni el material de construcción; incluso puede tener diferentes estructuras, usualmente con sección circular o rectangular (Beecham y

Handley, 1974). Además, los diámetros de la barra pueden cambiar de 1.0 a 2.0 cm. Las variaciones de cualquiera de esos parámetros pueden influir sobre los tiempos de catalepsia (Sanberg y cols.,1984). Cuando la barra es cilíndrica y la superficie de metal lisa, una barra gruesa dará como resultado un mayor tiempo de catalepsia que una delgada, pero solamente si baja de una altura crítica. Esto es probablemente debido a que la barra gruesa reduce la posibilidad de un buen agarre cuando lo comparamos con una barra delgada y baja en la cual fácilmente puede descansar. Sin embargo, cuando es alcanzada una altura crítica, el diámetro y la forma de la barra parecen producir poco efecto. Si la barra es suficientemente alta (10cm), es improbable que el animal pueda descansar (Sanberg y cols.,1988).

4.6.3. Peso del animal.

El tamaño del animal es de suma importancia para seleccionar las dimensiones de la barra. En un estudio que desarrolló Barghon y cols., en 1981, colocaron ratas de 150g en una barra de 12 cm mientras, que Kornhuber y Fisher en 1982, situaron ratas de 340g en barras de 6 cm de altura y aunque no tuvieron diferencias en otras variables, las ratas más pesadas presentaron tiempos más largos. Ubicar una rata de 500g en una barra de 6 cm con 1 cm de diámetro implica, seguramente, tiempos mucho más largos, que si la colocamos en una barra más alta y más delgada. A pesar de ello, Sanberg y cols., en 1988 afirman que el peso del animal no afectará siempre y cuando la altura y el diámetro de la barra sean apropiados.

4.6.4. Pruebas repetidas.

A este respecto, Costall y cols., en 1978 publicaron un estudio, en el cual mostraron que no existen efectos significativos debido a la repetición de pruebas o conversión de datos a sus 6 puntos de escala (*ver 4.6.5*). Sin embargo, evidencias posteriores han demostrado que los tiempos totales que presenta un animal en estado cataleptico pueden aumentar debido a la experiencia, incluso es posible mantener a un animal inmóvil en la barra, sin manipulación farmacológica como resultado del “aprendizaje” (Brown y Handley, 1980; Sanberg y cols., 1980; Ornstein y Amir, 1981; Klemm, 1983). Sanberg y cols., en 1980, plantean que efectivamente existe una forma de inmovilidad tónica que aumenta con la repetida manipulación pero esta inmovilidad es considerada diferente a la catalepsia tanto conductual como neurológicamente (Sanberg y cols., en 1980; De Rick y Teitelbaum, 1984).

En cualquier caso, dependiendo del diseño experimental, frecuentemente es imposible e indeseable evitar la repetición de la prueba. Para corregir este problema solo se necesita la inclusión de animales controles para empatar la experiencia (Sanberg y cols., 1988).

4.6.5 Escala de valores.

La conversión de medidas de latencia absoluta a nominal, ordinal, o a escalas de intervalo es una práctica común (p. ej. Costall y cols., 1978; Balsara y cols.,1980). El problema es que la delimitación de los tiempos entre punto y punto difieren entre los investigadores (p. ej. Dustan y cols., 1981; Winkler y cols.,1982), lo que da como resultado que el manejo y la comparación entre datos sean más difíciles de realizar. Si se manejan escalas, el valor específico de tiempo en cada rango debe ser claramente establecido para permitir comparaciones entre los experimentos o en su defecto, es muy recomendable utilizar simplemente el valor absoluto del tiempo de catalepsia (Sanberg y cols.,1988).

5. VARIACIONES CIRCÁDICAS.

Los ritmos circádicos se refieren a las oscilaciones que presentan los parámetros bioquímicos, fisiológicos o de conducta y que tienen una correlación temporal con los cambios del ciclo día / noche. Se ha demostrado que en condiciones naturales en el sujeto de estudio, estos ritmos normalmente son sincronizados por eventos externos, como la luz y la temperatura, sin embargo, las oscilaciones pueden continuar aún en condiciones ambientales constantes, con un período cercano (pero generalmente diferente) a las 24 horas (Czeisler y cols., 1987).

Los ritmos diarios son generados por osciladores endógenos que funcionan como relojes internos, estos ritmos cambian la susceptibilidad biológica y la respuesta del organismo a una gran variedad de agentes físicos y químicos incluyendo medicamentos (Takahashi y Zatz, 1982). La cronofarmacocinesis de muchas drogas ha sido estudiada, incluyendo la respuesta a la administración tanto de agonistas (anfetaminas o apomorfina) como antagonistas dopaminérgicos (clorpromazina y haloperidol) (Wolfe y cols., 1977; Nagayama y cols., 1978, 1979). Nagayama y cols. en 1977 indican la existencia de cambios circádicos en diferentes respuestas conductuales inducidas por los antagonistas dopaminérgicos tetrabenazina, clorpromazina, y haloperidol. Por otra parte, Campbell y Baldessarini y Campbell y cols., en 1982 demuestran la existencia de estos cambios en la respuesta cataléptica inducida por haloperidol.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Podemos concluir que la interacción de las hormonas esteroideas y específicamente de la testosterona en el sistema dopaminérgico no está del todo esclarecida. En un intento por ampliar la información a este respecto, en el presente trabajo se utilizó la inducción de catalepsia como una herramienta experimental. La catalepsia nos permite observar un fenómeno involucrado directamente a una vía dopaminérgica sumamente importante, la vía nigroestriatal, en donde se encuentra el 80% de la dopamina cerebral (Coté y Crutcher, 1991). Esta conducta se induce a través del bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos del núcleo estriado, evitándose la acción de la dopamina (Mc Geer y col, 1987). Por otra parte, está bien documentado que al castrar una rata adulta sus niveles de testosterona disminuyen de 294.8 ng/100ml a 66.0 ng/100ml (Gupta y cols., 1975), por lo que es posible evaluar el efecto de la testosterona en diferentes patrones conductuales (Meisel y Sachs, 1994; Hull y cols., 1997).

Por lo tanto al evaluar la catalepsia en animales en condiciones normales es posible observar el efecto del bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos en la vía nigroestriatal. Si a este mismo modelo le añadimos la manipulación de la testosterona en los animales por medio de la castración y de la aplicación de testosterona exógena, es posible apreciar la participación de la hormona en este proceso.

7. OBJETIVO GENERAL.

Estudiar el efecto de la testosterona en el sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal por medio de la evaluación de catalepsia inducida por haloperidol, y determinar si este efecto cambia a lo largo del día.

8. OBJETIVOS PARTICULARES.

Reproducir una curva dosis-respuesta de la catalepsia inducida por haloperidol.

Determinar el efecto de la castración sobre la catalepsia inducida por haloperidol.

Caracterizar las variaciones circádicas de la catalepsia inducida por haloperidol.

Determinar el efecto de la castración sobre las variaciones circádicas de la catalepsia inducida por haloperidol.

Estimar el efecto del tratamiento crónico de testosterona de reemplazo sobre la catalepsia inducida por haloperidol.

9. HIPÓTESIS.

La testosterona influye sobre el sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal, modificando la duración de la catalepsia inducida por haloperidol.

10. MATERIAL Y MÉTODOS.

10.1. MÉTODOS GENERALES.

En todos los experimentos se utilizaron ratas macho adultas de la cepa Wistar con un peso entre los 250-370g, mantenidas en cajas grandes de acrílico (54cm de largo x 43 cm de ancho y 20 cm de alto), con acceso libre a comida y agua, y con un ciclo de 12-12 horas de luz-obscuridad: de 9:00 a 21:00 luz y de 21:00 a 9:00 oscuridad (ciclo normal). Contaron con un período de adaptación de 3 semanas, el cual incluyó manipulación diaria y una semana antes de la prueba se les inyectó 0.3ml de solución salina vía subcutánea diariamente para evitar el estrés al momento de la prueba. El fármaco que se utilizó para inducir la catalepsia fue el haloperidol (Haldol, Janssen; solución inyectable 5mg/1ml, diluido en solución salina para ajustar las dosis) y 2 horas después de su administración se procedió a evaluar a los animales; se incluyó un grupo control para considerar el factor “aprendizaje”. La prueba que se empleó fue la de barra (*ver 4.5.1*); y tomando en cuenta los criterios de evaluación antes expuestos (*ver 4.6*), se utilizó una barra colocada a una altura de 10 cm, con 1.2 cm de diámetro y 15 cm de largo; el criterio conductual establecido para el cambio de postura fue que el animal retirara sus dos patas delanteras de la barra; los tiempos de catalepsia se computaron en valores absolutos, es decir, en segundos totales; se colocó al animal 3 veces en la barra y se promediaron sus tiempos; se aplicaron diferentes pruebas estadísticas, las cuales se describen con detalle en cada experimento.

10.2. EXPERIMENTO 1: RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL ANTE TRES DIFERENTES DOSIS.

Antes de establecer los criterios definitivos con los que se evaluó la catalepsia, se realizaron una serie de ensayos para ajustar las condiciones del experimento. Una vez definidos estos criterios, se llevó a cabo esta prueba con el fin de determinar las respuestas ante tres distintas dosis de haloperidol (0.2, 0.4 y 0.8 mg/kg de peso), corroborando que efectivamente el patrón conductual se manifestara en una forma dependiente de la dosis como en la literatura consultada. Se seleccionaron 12 ratas de 280-370g de peso, mantenidas en grupos de 4. Los doce animales fueron evaluados en la primera semana con 0.3ml de solución salina como control, posteriormente los mismos doce fueron valorados en la segunda, tercera y cuarta semana, con una dosis de 0.2, 0.4 y 0.8 mg/kg de peso de haloperidol respectivamente, el experimento se llevó a cabo entre las 12:00 y 15:00 hrs.

Debido a que la muestra no presentó una distribución normal, la prueba estadística que se empleó fue el análisis de varianza no paramétrico denominado *Friedman por rangos para pruebas apareadas* para conocer si existía diferencia significativa entre las medianas de los cuatro grupos. Posteriormente se comparó a los grupos 0.2, 0.4 y 0.8 mg/ kg de peso de haloperidol vs. el control con la prueba de *Dunnett*. También se realizó la comparación entre los tres grupos con haloperidol y por ser muestras relacionadas se usó la prueba de *Student-Newman-Keuls*

10.3. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA DE REEMPLAZO, SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.2 mg/kg de peso)

Esta prueba se realizó con el fin de establecer si la castración (intrínsecamente la disminución de testosterona) y la posterior administración de testosterona influyen en la conducta de catalepsia. Se seleccionaron 30 ratas con pesos entre 280-360g, mantenidas en grupos de 5. Todas fueron evaluadas en primer lugar en condición intacta con la aplicación de 0.2 mg/kg de peso de haloperidol. Posteriormente se formaron 3 grupos (n=10) denominados “castrados”, “operados” e “intactos”. A los integrantes del primer grupo se les castró por vía escrotal bajo anestesia con éter; bajo el mismo tipo de anestesia, a los integrantes del segundo grupo se les practicó una incisión de aproximadamente 1cm en el escroto (suturada inmediatamente) y al tercer grupo no se le hizo ningún tipo de manipulación quirúrgica; 10 días después de la operación se procedió a evaluar la respuesta cataléptica de todos los animales con la misma dosis que en la prueba en condición intacta. Al día siguiente, los animales del grupo castrados fueron sometidos a un tratamiento de reemplazo con propionato de testosterona, el cual se disolvió en diclorometano, se incorporó el volumen necesario de aceite de maíz (50mg/10ml), se evaporó el diclorometano y se inyectó por vía subcutánea a una dosis de 0.5mg diariamente durante 10 días, al término de los cuales fueron valorados nuevamente. Todos los experimento se llevaron a cabo entre las 12:00 y las 16:00 hrs.

Para el análisis estadístico se compararon a los grupos de animales castrados, operados e intactos contra ellos mismos antes de realizar la manipulación quirúrgica; debido a que la

distribución fue normal y se trataban de los mismos animales antes y después del tratamiento, se aplicó la *prueba t para grupos apareados*. También se comparó al grupo castrados vs. operados y castrados vs. intactos después de la manipulación quirúrgica utilizando la *prueba t para grupos independientes* ya que en este caso no se trataban de los mismos animales. Por último, para comparar al grupo castrados vs. tratamiento con testosterona se utilizó la *prueba t para grupos apareados*.

10.4. EXPERIMENTO 3: EFECTO DE LA CASTRACIÓN SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.8 mg/kg de peso).

El objetivo de esta prueba fue confirmar si el patrón de comportamiento del experimento anterior se mantenía a una dosis mayor de haloperidol. Se seleccionaron 20 ratas con pesos entre 260-350g enjauladas en grupos de 5. Se formaron 2 grupos (n=10) denominados “castrados” y “operados”, los cuales fueron sometidos a una primera prueba en condición intacta a una dosis de 0.8mg/kg de peso de haloperidol. Posteriormente se procedió a castrar por vía escrotal bajo anestesia con éter a los integrantes del primer grupo; y bajo el mismo tipo de anestesia, se les practicó una incisión (que fue suturada de inmediato) de aproximadamente 1cm en el escroto a los integrantes del segundo grupo; 10 días después de la manipulación quirúrgica fueron sometidos a una nueva evaluación de catalepsia. El experimento se llevó a cabo entre las 12:00 y las 14:00 hrs.

El análisis estadístico se realizó mediante 2 pruebas, la *prueba t para grupos apareados* que comparó a los grupos operados y castrados contra ellos mismos antes y después de la manipulación quirúrgica; y la *prueba t para grupos independientes* que comparó al grupo operados vs. castrados después de la manipulación quirúrgica, se eligieron estas pruebas ya que los grupos presentaron una distribución normal.

10.5. EXPERIMENTO 4: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA, SOBRE LAS VARIACIONES CIRCÁDICAS DE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL.

Este experimento fue diseñado para comprobar las variaciones circádicas de la respuesta cataléptica inducida por haloperidol que han sido reportadas por diversos investigadores (p ej. Campbell y Baldessarini, 1982; Campbell y cols., 1982) y observar el patrón de conducta que presentan los animales una vez que han sido castrados y tratados con testosterona. Se seleccionaron 42 ratas con 250-340g de peso, mantenidas en grupos de 7. A cada rata se le administró una dosis de 0.8mg/kg de peso de haloperidol. La catalepsia fue evaluada a las 0:00, 04:00, 08:00, 12:00, 16:00 y 20:00 hrs. con un total de 7 ratas en cada tiempo. Al día siguiente de la prueba fueron sometidas a un tratamiento de reemplazo con propionato de testosterona el cual se disolvió en diclorometano, se incorporó el volumen necesario de aceite de maíz (50mg/10ml), se evaporó el diclorometano y se inyectó por vía subcutánea a una dosis de 0.5mg diariamente durante 10 días al término de los cuales los animales fueron valorados nuevamente.

En el análisis estadístico se utilizaron diferentes pruebas: 1) Primero se realizó una comparación entre los 6 grupos de animales en condición intacta, posteriormente se hizo la comparación entre los 6 grupos de animales en condición castrada, y finalmente se compararon los 6 grupos con tratamiento de testosterona. Debido a que los 6 grupos eran independientes uno del otro, con un número pequeño de animales en cada grupo, que no presentó una distribución normal por encontrarse valores sesgados a los extremos, en todos los casos se empleó la prueba no paramétrica de análisis de varianza denominada *Kruskall-Wallis por rangos* para determinar si existía diferencia significativa entre los grupos; para precisar que grupo o grupos eran diferentes de otros se empleó, en los dos primeros casos la prueba de *suma de rangos de Wilcoxon* (por ser muestras independientes) y como en el caso de los animales con tratamiento de testosterona no hubo diferencia significativa entre los grupos no se practicó ninguna prueba posterior. 2) Para hacer el análisis estadístico entre los 6 grupos en condición intacta vs. los 6 grupos en condición castrada, se comparó cada grupo castrado con él mismo en condición intacta respetando la hora en que fueron evaluados por primera vez, para ello se empleó la *prueba de rangos señalados de Wilcoxon* (por ser muestras apareadas). 3) Por último, para comparar a los 6 grupos de animales castrados vs. los 6 grupos de animales con tratamiento de testosterona respetando la hora en que fueron evaluados y como se trataban de los mismos animales con diferentes tratamientos, se utilizó la prueba *de rangos señalados de Wilcoxon* (por ser muestras apareadas). Es importante señalar que por las características de los grupos antes mencionadas la medida de tendencia central que se usó para expresar el valor medio de la muestra fue la mediana.

11. RESULTADOS.

11.1 EXPERIMENTO 1: RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL ANTE TRES DIFERENTES DOSIS.

El patrón conductual en este experimento se manifestó en forma dependiente de la dosis. La figura 15 muestra la duración en valores medios de la respuesta cataléptica en el grupo control y ante tres diferentes dosis de haloperidol, las medianas de los grupos fueron de 0.2 (control inyectado con solución salina = haloperidol 0); 13.93 (haloperidol 0.2mg/kg de peso); 27.85 (haloperidol 0.4 mg/kg de peso) y 41.08 (haloperidol 0.8mg/kg de peso). Al comparar a los cuatro grupos por medio del análisis de varianza no paramétrico de Friedman por rangos se reportó una diferencia significativa de $P < 0.001$; asimismo cuando se comparó a los tres diferentes grupos vs. el control por medio de la prueba *post hoc* de Dunnett se registró una diferencia significativa de $P < 0.05$; finalmente al realizar la comparación entre los tres grupos con haloperidol por medio del método *post hoc* de Student-Newman-Keuls se reportó una diferencia significativa entre los tres con una $P < 0.05$.

RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL ANTE TRES DIFERENTES DOSIS

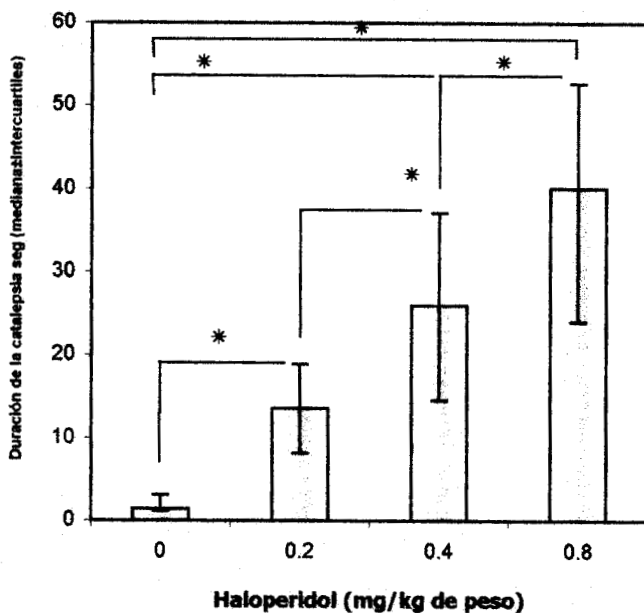


Figura 15. Duración de la respuesta cataléptica dosis-dependiente ante tres diferentes dosis de haloperidol. Cada barra representa la mediana \pm intercuartiles de cada grupo (n=12). Prueba de *Dunnett* para comparar a los tres grupos con haloperidol vs. el control, prueba de *Student-Newman-Keuls* para realizar la comparación entre los tres grupos con haloperidol, *p<0.05.

11.2. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.2 mg/kg de peso).

Los resultados muestran que a dosis de 0.2mg/kg de peso de haloperidol, ocurrió un aumento significativo en la duración promedio de la catalepsia en las ratas castradas en comparación con ellas mismas en condición intacta (51.28 vs. 31.01 segundos), al comparar el grupo “operado” en condición intacta y después de la operación, aunque hubo una tendencia a aumentar la duración promedio de la catalepsia, este aumento no fue significativo (21.59 vs. 32.63 segundos), en el tercer grupo denominado “intacto”, se observa que los sujetos mantuvieron prácticamente el mismo promedio en las dos pruebas (26.12 vs. 28.6 segundos) (Figura 16). La prueba estadística t para grupos apareados utilizada en la comparación de los grupos mostró una diferencia significativa ($P = 0.024$) para el grupo castrados, mientras que no encontró diferencias significativas ni en los grupos operados ni en los intactos. Al comparar al grupo castrados vs. operados y castrados vs. intactos por medio de la prueba t para grupos independientes tampoco se encontraron diferencias significativas. Después del tratamiento con testosterona (que se aplicó únicamente al grupo “castrados”), se observa que la duración de la catalepsia se mantuvo con diferencias mínimas con respecto a la prueba anterior (51.28 vs. 55.05) por lo que la prueba t para grupos apareados no reportó diferencia significativa, el tratamiento con testosterona no restituyó la duración de la catalepsia a valores normales. Es importante aclarar que el experimento se realizó entre las 14:00 y las 16:00 hrs. (Fig. 17).

Efecto de la castración en la duración de la catalepsia

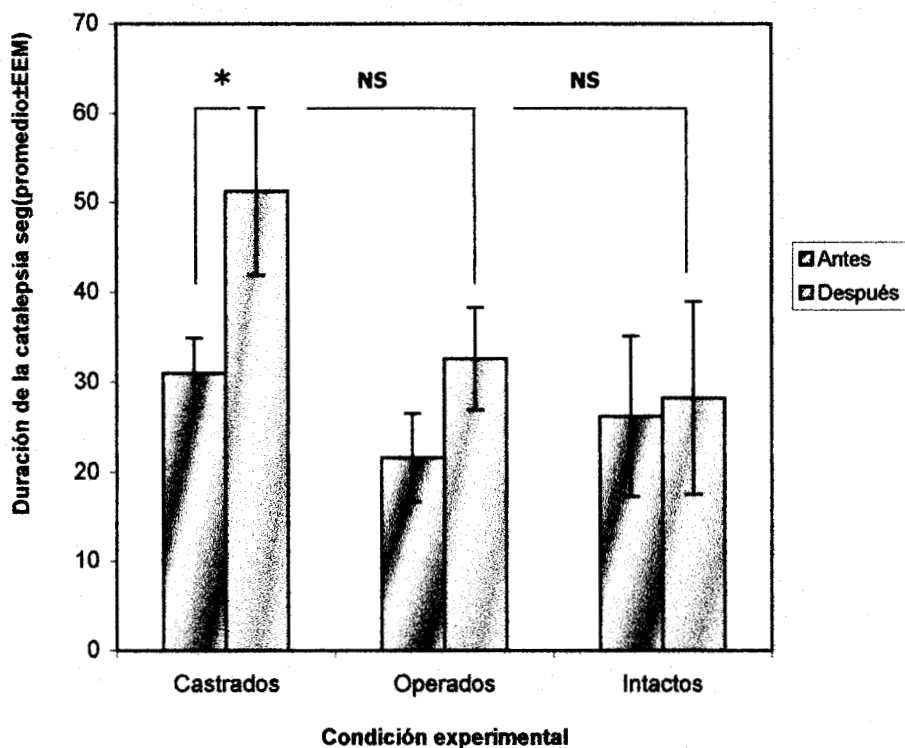


Fig.16. Comparación de los tres grupos experimentales castrados, operados e intactos en la respuesta cataléptica a dosis de 0.2mg/kg de peso de haloperidol. Cada barra representa la media \pm el EEM de cada grupo (n=10). Prueba t para grupos apareados * $p < 0.024$; prueba t para grupos independientes no significativo (NS).

Efecto de la castración y del tratamiento con testosterona en la duración de la Catalepsia

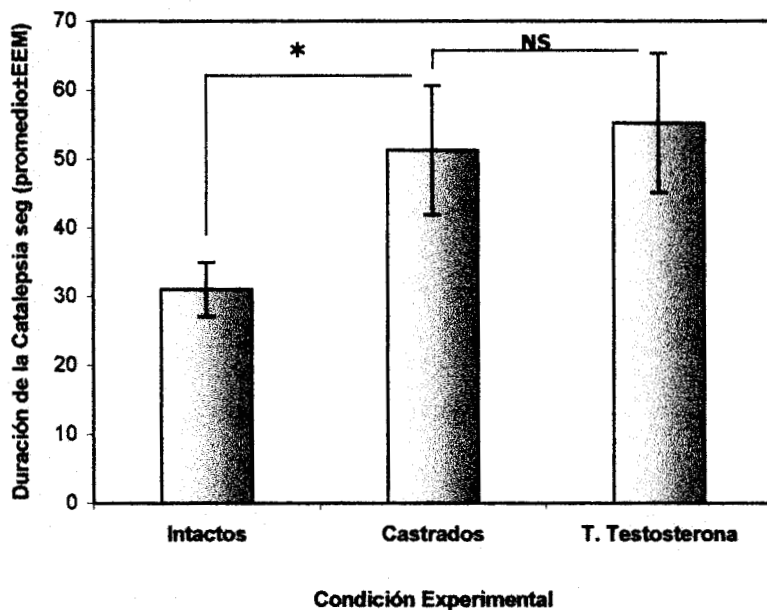


Fig. 17. Comparación de la respuesta cataléptica inducida por haloperidol (0.2mg/kg de peso) en el grupo "castrados" en condición intacta, castrada y con tratamiento de testosterona (0.5mg/ día). Cada barra representa la media \pm EEM de cada grupo (n=10). Prueba t para grupos apareados *p<0.05; NS= no significativo.

11.3. EXPERIMENTO 3: EFECTO DE LA CASTRACIÓN SOBRE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL (0.8 m/kg de peso).

Los resultados de este experimento muestran diferencias más evidentes en la duración de la catalepsia debido a la castración que en el experimento anterior. El grupo castrados aumentó el promedio de la duración de la catalepsia de 23.88 a 44.71 segundos, mientras que en el grupo operados se registró una diferencia mínima (24.72 vs. 26.51 segundos) (Fig. 18). La prueba estadística t para grupos apareados registró una diferencia significativa ($P=0.005$) para el grupo de castrados mientras que no encontró diferencia significativa en el grupo operados. Al comparar al grupo castrados vs. operados después de la manipulación quirúrgica por medio de la prueba t para grupos independientes es posible observar una diferencia significativa con una $P = 0.02$.

11.4. EXPERIMENTO 4: EFECTO DE LA CASTRACIÓN Y DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA, SOBRE LAS VARIACIONES CIRCÁDICAS DE LA RESPUESTA CATALÉPTICA INDUCIDA POR HALOPERIDOL.

En ratas en condición intacta la respuesta cataléptica tuvo una duración diferente dependiendo de la hora del día en que se realizó la evaluación, de modo que bajo las condiciones establecidas en el laboratorio fue posible observar una ritmicidad circádica en la respuesta cataléptica inducida por haloperidol (0.8mg/kg de peso) mostrando el tiempo máximo a las 12:00hrs y el mínimo a las 4:00 hrs. En ratas castradas el patrón de comportamiento a lo largo del día fue similar al obtenido en animales en condición intacta

observándose nuevamente el tiempo máximo a las 12:00 hrs y el mínimo a las 4:00 hrs, también es posible observar que todos los grupos presentaron valores promedio mayores con relación a los animales intactos. Por último, al administrar el tratamiento con testosterona la ritmicidad circádica se atenúo en comparación a las dos pruebas anteriores, nótese la tendencia de aplanamiento del ciclo.

Las medianas de los grupos fueron las siguientes: 1) *En condición intacta* 00:00hrs=18.62; 04:00hrs=15.4; 08:00hrs=29.23; 12:00hrs=33.02; 16:00hrs=22.06; 20:00hrs=21.44; 2) *En condición castrada* 00:00hrs=1.72; 04:00hrs=31.04; 08:00hrs=35.98; 12:00hrs =43.97; 16:00hrs =38.64; 20:00hrs =41.64; 3) *Con tratamiento de testosterona* 00:00hrs=35.39; 04:00hrs=37.5; 08:00hrs=34.00; 12:00hrs=36.57; 16:00hrs=41.53; 20:00hrs =37.25. Y las pruebas estadísticas que se utilizaron para la comparación de los grupos reportaron lo siguiente: 1) Una diferencia significativa de $P = 0.003$ con el método de Kruskal-Wallis por rangos al realizar la comparación entre los grupos en condición intacta y una diferencia significativa de $P = 0.028$ al realizar la comparación entre los grupos castrados y no se encontró diferencia significativa entre los grupos con tratamiento de testosterona, la prueba *post hoc* de suma de rangos de Wilcoxon reportó una diferencia significativa de $P < 0.05$ para ambos grupos; 2) Al comparar a los 6 grupos de animales intactos vs. los 6 grupos de animales castrados por medio de la prueba de rangos señalados de Wilcoxon, ésta reportó diferencias significativas entre los grupos de las 0:00hrs ($P = 0.01$), las 4:00hrs y las 20:00hrs ($P = 0.003$); 3) Por último, al comparar a los grupos castrados vs. tratamiento con testosterona por medio de la prueba de rangos señalados de Wilcoxon, no se encontraron diferencias significativas.

Efecto de la castración en la duración de la catalepsia

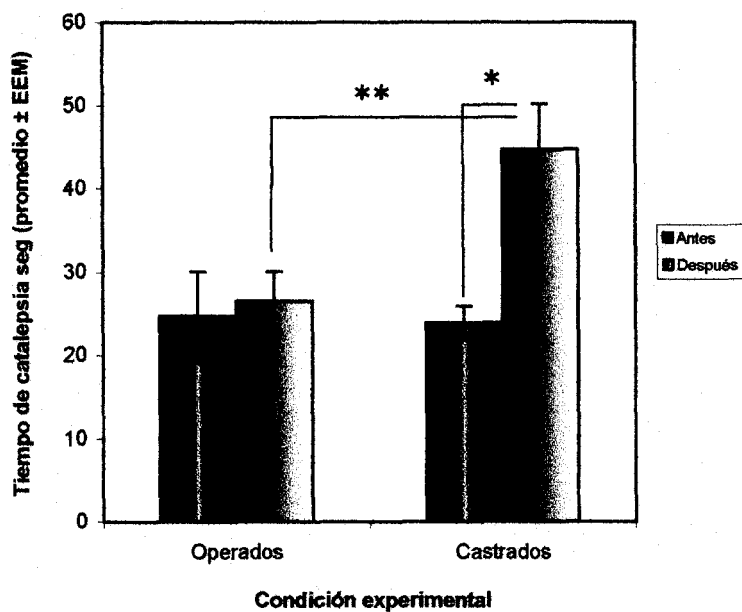


Fig. 18. Comparación de los 2 grupos experimentales, castrados y operados en la respuesta cataleptica a dosis de 0.8 mg/kg de peso, de haloperidol. Cada barra representa la media \pm EEM de cada grupo (n=10). Prueba *t* para grupos apareados * $p < 0.005$ y prueba *t* para grupos independientes ** $p < 0.02$.

Variaciones circádicas de la respuesta cataléptica

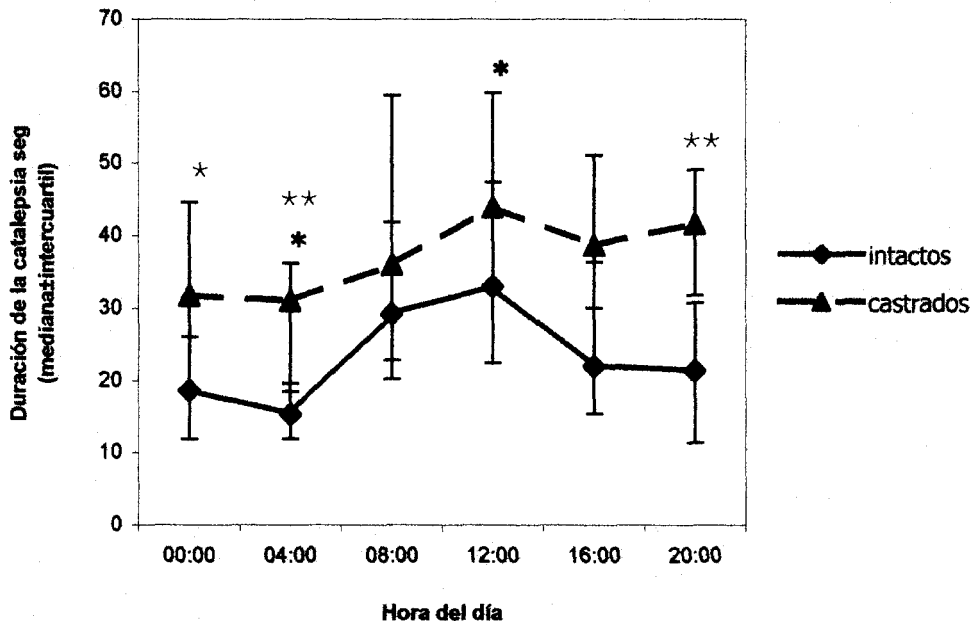


Fig. 19. Cambios circádicos en la respuesta cataléptica inducida por haloperidol (0.8mg/kg de peso) en animales en condición intacta y castrada (n=7). Cada punto representa la mediana \pm intercuartil. *Suma de rangos de Wilcoxon* con una diferencia significativa de $*p < 0.05$ entre los grupos de las 4:00hrs y las 12:00 tanto para intactos como para castrados (grupos independientes). Prueba de *rangos señalados de Wilcoxon* con una diferencia significativa de $*p = 0.01$ en los grupos de las 0:00hrs y $**p = 0.003$ en los grupos de las 4:00 y 20:00hrs (grupos apareados).

Variaciones circádicas de la respuesta cataléptica

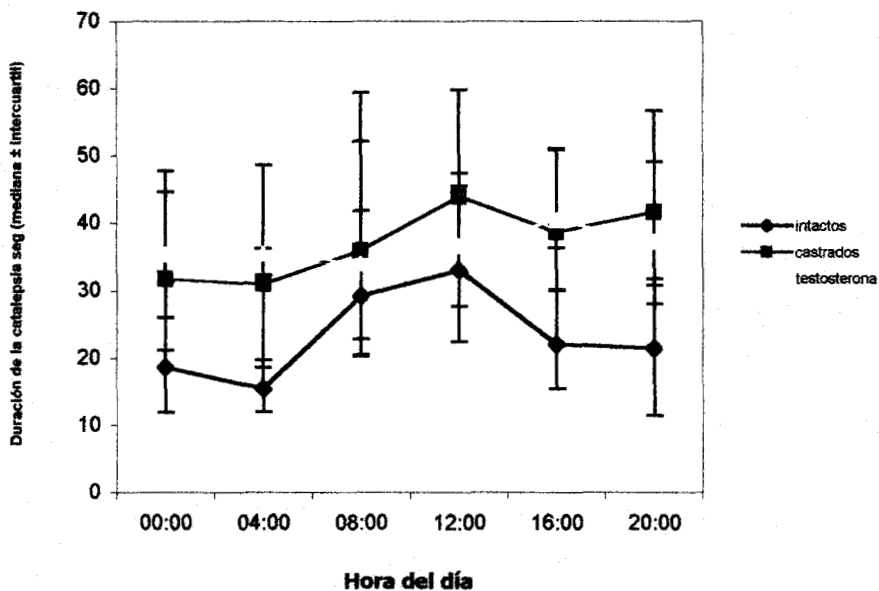


Fig. 20. Cambios circádicos en la respuesta cataléptica inducida por haloperidol (0.08mg/kg de peso) en animales en condición intacta, castrada y con tratamiento de testosterona (n=7). Cada punto representa la mediana \pm intercuartil, no se reportaron diferencias significativas entre los 6 grupos con tratamiento de testosterona ni en la comparación de los 6 grupos castrados vs. tratamiento con testosterona.

12. DISCUSIÓN.

Los resultados del presente estudio muestran una marcada diferencia en la respuesta cataleptica dosis dependiente al haloperidol. Estos resultados concuerdan con el patrón reportado por Campbell y cols., en 1982 y Ushijima y cols., en 1995, los cuales obtienen que a mayor dosis existe una mayor respuesta, sin embargo los tiempos obtenidos por estos autores son proporcionalmente mayores a los reportados en este laboratorio. Esto puede ser explicado por dos causas, la primera por la forma de colocar a la rata. Nosotros pudimos observar que si la rata se encuentra en una posición más cómoda se registran tiempos más largos, sin embargo al colocarlas en una posición en donde la rata se encuentra totalmente extendida los tiempos registrados son menores. La segunda explicación se refiere a la altura en la que se coloca la barra ya que los autores citados utilizaron una barra a una altura de 8 y 5cm mientras que nosotros utilizamos una barra a una altura de 10cm. Sanberg y cols. en 1988, reportan que es más difícil que el animal pueda descansar en una barra con una altura de 10cm que en barras de menor altura. En nuestras condiciones, se buscó que la posición de la rata no fuera cómoda ya que consideramos que esto podría influir negativamente sobre nuestros resultados, para ello se practicó la extensión anteroposterior de las extremidades con lo que se consiguió que la rata se mantuviera sobre la barra sólo el tiempo necesario para corregir la posición.

Una vez desarrollados los controles necesarios para evaluar el efecto del haloperidol sobre la vía nigroestriatal, se procedió a explorar el posible efecto de la testosterona sobre este sistema dopaminérgico, estudiando la influencia de la castración sobre los tiempos de

catalepsia. Nuestros datos reportan un aumento estadísticamente significativo de la catalepsia en los animales castrados, comparados contra los controles operados e intactos, dicho aumento fue independiente de la dosis y de los ritmos circádicos.

En la conducta sexual, Bahum y Vreeburg en 1973 y Clark y col. en 1982 proponen que la testosterona ejerce su efecto, al menos en parte, por el aumento de la liberación de dopamina en algún sitio en el cerebro. Esta hipótesis es apoyada por el hecho de que la castración disminuye el contenido de dopamina en diferentes áreas del cerebro por ejemplo, en el núcleo acumbens (Mitchell y Stewart, 1989), asimismo, la administración de testosterona de reemplazo o sus metabolitos, revierten la disminución del contenido de dopamina en algunas áreas cerebrales (Alderson y Bahum, 1981; Mitchell y Stuart, 1989), además, la restauración de la conducta copulatoria por la terapia de reemplazo, es evitada por bloqueadores de los receptores dopaminérgicos (Bahum y Starr, 1980). Hull y cols, en 1997, proponen que la testosterona facilita la copulación, permitiendo el aumento de la liberación de dopamina en el área preóptica media, plantean la existencia de un factor que puede regular la liberación de dopamina, el cual es una molécula gaseosa que sirve como mensajero denominada óxido nítrico. La hipótesis es la siguiente: La testosterona aumenta la síntesis de la óxido nítrico sintasa, la que a su vez, aumenta la producción del óxido nítrico y este se encarga de promover la liberación de dopamina. Este aumento de la liberación de dopamina en el área preóptica media, aumenta la capacidad de respuesta ante el estímulo que representa una hembra en estro, la motivación sexual y la eficiencia copulatoria (Hull y cols., 1997, 1999).

El efecto de la testosterona en el sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal advertido mediante la conducta de catalepsia, podría llevarse a cabo mediante este mismo mecanismo, ya que si la testosterona actuara de manera similar a como lo hace en la conducta sexual masculina, la falta de ésta impediría la liberación de dopamina, por lo que se acentuaría la falta de respuesta dopaminérgica (ya que por un lado se provoca el bloqueo de los receptores dopaminérgicos por acción del haloperidol, y por otro la falta de liberación del neurotransmisor), con lo que se justificaría el aumento en la duración de la catalepsia.

La presente investigación también reporta un cambio circádico significativo en la respuesta cataléptica al haloperidol, con una fase máxima a las 12:00 hrs. (fase de luz) y una fase mínima a las 4:00 hrs. (fase de oscuridad), semejante a la previamente descrita por Campbell y cols. en 1982. En los animales castrados también se presentó ésta variación circádica en la respuesta cataléptica, pero interesantemente todos los grupos presentan un aumento en la duración de la catalepsia (que en algunos periodos fue estadísticamente significativo). Esto reafirma el efecto observado en la castración sobre el sistema nigroestriatal reportado en los primeros experimentos y sugiere además que la oscilación circádica de la respuesta al haloperidol no depende de la testosterona.

Para comprender nuestros resultados, es necesario integrar los diferentes factores que pueden influir en la respuesta cataléptica. Paulson y Robinson, en 1994, reportan los cambios circádicos en la concentración de dopamina en el núcleo caudado. Es importante señalar el hecho de que los picos máximos y mínimos de la respuesta cataléptica, obtenidos en este

estudio, son opuestos, es decir, mientras que la concentración de dopamina presenta un aumento significativo en el ciclo de oscuridad con un pico máximo a las 5:00 a.m., la respuesta cataleptica presenta una disminución en el mismo ciclo de oscuridad, con un pico mínimo a las 4:00 a.m., lo que es de esperarse, ya que si hay mayor actividad dopaminérgica, existe una mayor competencia con el haloperidol por los receptores, disminuyendo la acción del fármaco, lo que se refleja en menores tiempos de catalepsia. Otro factor que pudiera resultar importante es la densidad de los receptores. Sin embargo, Watanabe y Seeman en 1984 reportan que no existen diferencias significativas en la fluctuación de la densidad de los receptores, por lo que, no es atribuible a éstos la respuesta circádica de la catalepsia inducida por haloperidol.

Finalmente, es necesario realizar la comparación con los niveles de testosterona. Está bien documentado que la testosterona plasmática en la rata presenta una ritmicidad diaria, observándose picos durante los periodos tanto de luz como de oscuridad, sin embargo, los picos más pronunciados generalmente se observan entre las 8:00 hrs. y las 12:00 hrs. y los más bajos varían un poco entre los diferentes autores, reportándose entre las 4:00 y las 7:00 hrs, entre las 16:00 y las 20:00 hrs y entre las 22:00 y 24 hrs (Mock y cols., 1978; Keating y Tcholakian, 1979; Simpkins y cols., 1981; Shirama y cols., 1982; y Huhtaniemi y cols., 1982). En este sentido es posible apreciar que difícilmente coinciden las fluctuaciones circadianas de la testosterona, tanto con la concentración de dopamina (que de hecho resultan opuestas) como con la respuesta cataleptica. De manera que la testosterona puede de alguna manera influir en

la liberación de dopamina, sin embargo no es suficientemente clara su afectación sobre la ritmicidad de la misma.

En el último experimento llevado a cabo con el tratamiento de testosterona exógena, se puede observar primeramente que los tiempos de catalepsia no disminuyeron, y en segunda instancia, que el tratamiento produjo la desaparición del ciclo circádico de la respuesta cataléptica. El primer punto es difícil de explicar ya que diversos son los factores que pudieron influir en estos resultados, desde la dosis de testosterona, la manera en como se administró, el tiempo del tratamiento, etc. de hecho se recomiendan futuros experimentos al respecto, sin embargo, es posible comprender éstos resultados con la hipótesis de la supersensibilidad-subsensibilidad propuesta por Freed en 1988; el principio básico de dicha teoría es que cuando los receptores no reciben la señal dopaminérgica, aumenta el número de los mismos para tratar de compensar el balance estriatal; por el contrario, cuando hay demasiado neurotransmisor la célula provoca una disminución de los receptores. La administración crónica de testosterona exógena, puede provocar la liberación masiva de dopamina y como consecuencia la subsensibilidad de los receptores. Al haber menos receptores, el haloperidol actuó con mayor eficacia, lo que pudo provocar que los tiempos de catalepsia se mantuvieran altos. En cuanto al efecto que produjo el tratamiento sobre la ritmicidad circádica, puede ser explicado por la manera en que se administró la testosterona, ya que aunque no es muy clara la influencia circádica de ésta sobre la respuesta cataléptica, es un hecho que la testosterona si presenta una variación de sus niveles circulantes a lo largo del día y que esta variación no ocurre cuando se

administra en una sola dosis a una hora determinada, por lo que esto pudo influir en la desaparición de la variación de la duración de la catalepsia a lo largo del día.

En conclusión, podemos observar que la castración sí influye en la respuesta cataléptica inducida por haloperidol, lo que sugiere claramente la actuación de la testosterona en el sistema dopaminérgico nigroestriatal, sin embargo es necesario obtener más información para aclarar el mecanismo exacto de cómo se lleva a cabo este proceso.

BIBLIOGRAFÍA.

- Ahlenius, S. Brain monoaminergic neurotransmission in the mediation of lordosis behavior in the female rat. *Neurosci Biobehav Rev*, 1993; 17: 43-9.
- Alderson, LM., Bahum, MJ., Diferential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigrostriatal pathways of male rat brain. *Brain Research*, 1981; 218: 189-206.
- Amir, S., Brown, ZW., Amit, Z., y Ornstein, K. Body pinch induces long lasting cataleptic-like immobility in mice: Behavioral characterization and the effects of naloxone. *Life Sci*, 1981; 10: 1189-1194.
- Ariyanayagam, AD., y Handley, SL. Effect of sensory stimulation on the potency of cataleptogens. *Psychopharmacology*, 1975; 41: 165-7.
- Asin, KE., Wirtshafer, D., y Fibiger, HC., Alterations in drug-induced catalepsy and post-decapitation convulsions following brain and spinal cord depletion on norepinephrine by the neurotoxin DSP-4. *Life Sci*, 1982; 30: 1531-6.
- Balsara, JJ., Jadhav, JH., y Chandorkar, AG. Effect of intrperitoneally administered GABA on haloperidol induced catalepsy in the rat. *Psychopharmacology*, 1980; 68: 105-7
- Barghon, R., Protais, P., Colboc, O., y Costentin, J. Hypokinesia in mice and catalepsy in rats elicits by morphine associated with antidopaminergic agents, including atypical neuroleptics. *Neurosci Lett*, 1981; 27: 619-623.
- Baulieu, EE., Kelly, PA., Hormones, from *molecules to disease*. New York : Hermann Publisher in Arts and Science, Chapman and Hall, 1990.
- Baum, MJ., Vreeburg, JTM. Copulation in castrated male rats after following combined treatment with estradiol and dihydrotestosterone. *Science*, 1973; 182:283-295.
- Baum, MJ., Starr, MS. Inhibition of sexual behavior by dopamine agonist or serotonin agonist drugs in castrated male rats given estradiol or dihydrotestosterone. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980; 13:57-67.
- Beecham, IJ., y Handley, SL. Potentiation of catalepsy induced by narcotic agents during Haffner's test for analgesia. *Psychopharmacology*, 1974; 40: 157-164.
- Brown, J., y Handley, SL. The development of catalepsy in drug-free mice on repeated testing. *Neuropharmacology*, 1980; 19: 675-678.
- Brown, RE. Classification of chemical messengers; the endocrine glands and their hormones; Neurotransmitters; En: Brown, RE (Ed) *Neuroendocrinology*. Cambridge University Press. pp: 5-13; 19-27; 56-69, 1994.
- Campbell, A. y Baldessarini, RJ., Circadian Changes in Behavioral Effects of Haloperidol in

- Rats. *Psychopharmacology*, 1982; 77: 150-155.
- Campbell, A., Herschel, M., Sommer, B., Madsen, JR., Cohen, BM., y Baldessarini, R. Circadian changes in the distribution and effects of haloperidol in the rat. *Neuropharmacology*, 1982; 21: 663-669.
- Chang, S., y Renshaw, DC., Psychosis and Pregnancy. *Compr Ther*, 1986; 12: 36-41
- Clark, JT., Smith, ER., Stefanick, ML., Arneric, SP., Long, JP., Dvidson, JM. Effects of a novel dopamine receptor agonist RDS-127 (2-N, N-di-n-propylamino-4,7-dimethoxyindane) on hormone levels and sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior*, 1982; 29:1-6.
- Costall, B., Hui, SC., y Naylor, RJ. Correlation between multitest and single test catalepsy assessment. *Neuropharmacology*, 1978; 17: 761-4.
- Costall, B., Naylor, RJ., y Olley, JE. Catalepsy and circling behavior after intracerebral injections of neuroleptic, colinergic and anticholinergic agents into the caudate-putamen, globus pallidus and substantia nigra of rat brain. *Neuropharmacology*, 1972; 11: 645-663.
- Costall, B., y Naylor, RJ. On catalepsy and catatonia and predictability of the catalepsy test for neuroleptic activity. *Psychopharmacology*, 1974; 34: 233-241.
- Costall, B., y Olley, JE. Cholinergic and neuroleptic-induced catalepsy : modification by lesions in the caudate-putamen. *Neuropharmacology*, 1971; 10: 297-306.
- Cote, L., y Crutcher, MD. The Basal Ganglia. En: Kandel, ER., y Schwartz, JH. (Eds) *Principles of neural science*. Elsevier, New York. pp: 647-656, 1991.
- Creese, I., Burt, RD., y Snyder, SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 1976; 192: 481-3.
- Czeisler, CA., Kronauer, RE., Mooney, JJ., Anderson, JL., y Allan, JS. Biologic rhythm disorders, depression and phototherapy. A new hypothesis. *Psychiat Clin North Am*, 1987; 10(4): 687-9.
- Davidson, JM. Characteristics of sexual behavior in male rats following castration. *Animal Behavior*, 1966; 14:266-272.
- De Rick, M., Schallert, T., y Teitelbaum, P. Morphine versus haloperidol catalepsy in the rat: A behavioral analysis of postural support mechanism. *Brain Research*, 1980; 201: 143-172.
- De Rick, M., y Teitelbaum, P. Morphine catalepsy as an adaptive reflex state in rats. *Behav Neurosci*, 1984; 98: 243-261.
- Di Paolo, T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci*, 1994; 5: 27-42.
- Dill, RE., y Costa, E. Behavioral dissociation of the enkephalinergic systems of nucleus accumbens and caudatus. *Neuropharmacology*, 1977; 16: 232-6.
- Dustan, R., Broekkamp, Cl., y Lloyd, Kg. Involvement of caudate nucleus, amygdale or reticular formation in neuroleptic and

- narcotic catalepsy. *Pharmacol Biochem and Behav*, 1981; 14: 168-174.
- Fabre-Nys, C., Steroid control of monoamines in relation to sexual behaviour. *Reviews of Reproduction*, 1998; 3 (1): 31-41.
- Feldman, RS., Meyer, JS., y Quenzer LF. Catecholamines. En Feldman, RS (ed) *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates Inc. pp. 277-316; 1997.
- Flor-Henry, P. Schizophrenia: sex differences. *Can L Psychiatry* 1985; 30: 319-322.
- Fog, R., Randrup, A., y Pakkenberg, H. Lesions in corpus striatum and cortex of rat brains and the effect on pharmacologically induced stereotyped, aggressive and cataleptic behavior. *Psychopharmacology*, 1970; 18: 346-356.
- Freed, WJ., The therapeutic latency of neuroleptic drugs and nonspecific postjunctional supersensitivity. *Schizophr Bull*, 1988; 14: 269-277.
- Fuenmayor, LD., y Vogt, M. Production of catalepsy and depletion of brain monoamines by butyrophenone derivative. *British Journal of Pharmacology*, 1979; 67: 115-122.
- Glazer, WM., Naftolin, F., Morgenstern, H., Barnea, ER., MacLusky, NJ., Brenner, LM., Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoneuroendocrinology*, 1985; 10: 345-350.
- Gupta, D., Rager, K., Zarzycki, J. y Eichner, M. Levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone and dihidrotosterone in the circulation of sexually maturing intact male rats and after orchidectomy and experimental bilateral cryptorchidism. *J. Endocrinology*, 1975; 66: 183-193.
- Hafner, H., Behrens, S., DeVry, J., y Gattaz, WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1991; 241: 65-68.
- Hance, AJ., Winters, WD., Quam, DD., Benthuyssen, JL., y Cadd, GG. Catalepsy induced by combinations of ketamine and morphine: potentiation, antagonism, tolerance and cross-tolerance in the rat. *Neuropharmacology*, 1988; 28 (2): 109-116.
- Havemann, U., Winkler, M., Genc, E., y Kuschinsky, K. Effects of striatal lesions with kainic acid on morphine-induced "catatonia" and increase of striatal dopamine turnover. *Nauyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1981; 317: 44-50.
- Hess, EJ., Albers, LJ., Le, H., y Creese, I. Effects of chronic SCH23390 treatment on the biochemical and behavioral properties of D1 and D2 dopamine receptors: Potentiated behavioral responses up regulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986; 238: 846-854.
- Hess, EJ., Norman, AB., y Creese, I. Chronic treatment with dopamine receptor antagonists: Behavioral and pharmacological effects on D1 and D2 dopamine receptors. *J. Neurosci*, 1988; 8: 2361-2370.
- Huhtaniemi, I., Tikkala, L., y Martikainen, H., Diurnal variation of gonadotropin receptors

- in the rat testis. *Int J Androl*, 1982; 5(2):137-44.
- Hull, EM., Du, J., Lorrain, DS., y Matuszewich, L. Testosterone, preoptic dopamine, and copulation in male rats. *Brain Res Bull*, 1997; 44(4): 327-33.
- Hull, EM., Lorrain, DS., Du J, Matuszewich L., Lumeley, LA., Putman, SK., Moses, J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res*, 1999, Nov 1; 105 (1) : 105-16
- Iorio, LC., Barnett, A., Leitz, FH., Houser, VP., y Korduba, CA. SCH23390, a potential benzazapine antipsychotic with unique interactions of dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983; 226: 462-468.
- Johnson, NJ., y Stevens, R. Acute and Chronic effects of estrogen treatment on pimozide-induced catalepsy in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1983; 18: 31-6.
- Keating, RJ., y Tcholakian, RK. *In vivo* Patterns of circulating steroids in adult male rats. I. Variations in testosterone during 24 and 48 hour standard and reverse light/dark cycles. *Endocrinology*, 1979; 104: 184-188.
- Klemm, WR. Cholinergic-dopaminergic interactions in the experimental catalepsy. *Psychopharmacology*, 1983; 81: 24-7.
- Klemm, WR. Evidence for a cholinergic role in haloperidol induced catalepsy. *Psychopharmacology*, 1985; 85: 139-142.
- Koffer, KB., Berney, S., y Hornykiewicz, O. The role of the corpus striatum in the neuroleptic and narcotic induced catalepsy. *Eur. J. Pharmacol.*, 1978; 47: 81-86.
- Koller, WC., Barr A., y Biary N. Estrogen treatment of dyskinetic disorders. *Neurology*, 1982; 32: 547-549.
- Kornhuber, J., y Fisher, EG. Glutamic acid diethyl ester induces catalepsy in rats. A new model for schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 1982; 34: 325-8.
- Lalonde, R., y Botez, MI. Sub sensitivity to muscimol-induced catalepsy after long-term administration of phenytoin in rats. *Psychopharmacology*, 1985; 86: 77-80.
- Lemus, AE. , y Pérez PG. Mecanismos de acción hormonal. En: Fernando Flores y Ángela Cabeza de Flores (Eds.) *Endocrinología*. Interamericana McGraw Hill, pp: 1-5, 1994.
- Loranger, AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 157-161.
- Loza, AM. , Lemus, AE. , y Pérez-Palacios G. Metabolismo de las hormonas esteroides. En: Hicks y Díaz Zagolla (Eds) *Bioquímica e Inmunología*; Interamericana Mc Graw Hill. México, pp:54-65, 1988.
- Malmnas, CO., Dopaminergic reversal of decline after castration of rat copulatory behavior. *J. Endocrinology*, 1977; 73: 187-188.
- Mason, ST., Roberts, DC., y Fibiger, HC. Noradrenergic influences on catalepsy. *Psychopharmacology*, 1978; 60: 53-7.
- Mc Geer, PL., Eccles, JC. , y Mc Geer, EG. Catecholamine Neurons. Control of movement by the brain. Basic Behavioral Patterns. En: Mc Geer, PL (ed) *Molecular Neurobiology of the mammalian brain*. Second edition. Plenum Press, New York

- Mitchell, J.B., Stewart, J. Effects of castration, steroid replacement, and sexual experience on mesolimbic dopamine and sexual behaviors on the male rat. *Brain Research*, 1989; 491: 116-127.
- Mock, E.J., Norton, H.W., y Frankel, A.I. Daily rhythmicity of serum testosterone concentration in the male laboratory rat, *Endocrinology*. 1978; 103(4): 1111-21.
- Morelli, M., Di Chiara, G., Catalepsy induced by SCH23390 in rats. *Eur. J. Pharmac.*, 1985; 117: 179-185.
- Nagayama, H., Takagi, A., Tateishi, T. y Takahashi, R. Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics: Tetrabenazine. *Psychopharmacology*, 1977; 55: 61-66.
- Nagayama, H., Takagi, A., Sakurai, Y., Nishiwaki, K., y Takahashi, R. Chronopharmacological study of neuroleptics. II. Circadian susceptibility rhythm to chlorpromazine. *Psychopharmacology*, 1978; 58: 49-53.
- Nagayama, H., Takagi, A., Sakurai, Y., Yoshimoto, S., Nishiwaki, K., y Takahashi, R. Chronopharmacological study of neuroleptics. II. Circadian susceptibility rhythm to haloperidol. *Psychopharmacology*, 1979; 63: 131-35.
- Nelson, J.R., Endocrine system. En: Nelson, J.R. (Ed) *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland Massachusetts pp: 29-30, 1995.
- Ornstein, K., y Amir, S. Pinch-induced catalepsy in mice *Journal Comparative and Physiological Psychology*, 1981; 15: 779-783.
- Ossowska, K., Wedzony, K., y Wolfarth, S. The role of the GABA mechanisms of the globus pallidus in mediating catalepsy, stereotypy and locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*, 1984; 21: 825-831.
- Paulson, P.E., y Robinson, T.E. Relationship between circadian changes in spontaneous motor activity and dorsal versus ventral striatal dopamine neurotransmission assed with on-line microdialysis. *Behav. Neurosci*, 1994; 108 (3): 624-635.
- Peterson, B.S., Leckman, J.F., Schahill, L., Naftolin, F., Keefe, D., Charest, N.J., Cohen, D.J., Steroid hormone and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in Tourette's syndrome. *Psyconeuroendocrinology*, 1992; 17: 553-563.
- Reinberg, A., y Smolensky, M.H. Circadian changes of drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetical* , 1982; 7 (5): 401-20.
- Richardson, J.S., y Richardson, A.K., Biphasic dose-response effect of baclofen on haloperidol catalepsy in the rat. *Pharmacol Biochem and Behav*, 1982; 17: 855-856.
- Sanberg, P.R., Haloperidol induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptors. *Nature*, 1980; 284 (3): 472-3.
- Sanberg, P.R., Faulks, I.J., Fibiger, H.C. Experiential influences on catalepsy. *Psychopharmacology* 1980; 69: 225-6.
- Sanberg, P.R., Pisa, M., Fibigier, H.C. Kainic acid injections in the striatum after the cataleptic and locomotor effects of drugs influencing dopaminergic and cholinergic systems. *Eur J Pharmac*, 1981; 74: 745-753.
- Sanberg, P.R., Pevsner, J., y Coyle, J.T. Parametric influences on catalepsy. *Psychopharmacology*, 1984; 82: 406-8.

- Sanberg, PR., Bunsey, MD., Giordano, M., Norman, AB. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci*, 1988; 102 (5): 748-759.
- Seeman, MV., y Lang, M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull*, 1990; 16: 185-194.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., y Wong, K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic dopamine receptors. *Nature*, 1976; 261: 717-8.
- Shirama, K., Furuya, T., Takeo, Y., Shimizu, K., y Maekawa, K. Influence of pinealectomy on circadian patterns of plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone and dihydrotestosterone in male rat. *Endocrinology Invest*, 192; 5(6): 397-401.
- Simpkins, JW., Kalra, PS., Kalra, SP. Alterations in daily rhythms of testosterone and progesterone in old male rats. *Exp Aging Res*, 1981; 7 (1) 25-32.
- Snyder SH., Banerjee, SP., Yamamura, HI., y David Greenberg. Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia. *Science*, 1974; 184: 1243-1253.
- Speciale, C., Ferrara, N., Sotino, MA., Giammona, G., Bernardini, R., De Simone, D. y Marano, P. Neuroendocrine modulation of haloperidol-induced catalepsy. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1983; 59(1): 51-57.
- Takahashi, Js., y Zatz, M. Regulation of circadian rhythmicity. *Science*, 1982; 217 (4565): 1104-11.
- Tarsy, D., y Baldessarini, RJ. The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biology of Psychiatry*, 1977; 12: 431-450.
- Toru, M., y Takashima, M., Haloperidol in large doses reduces the cataleptic response and increases noradrenaline metabolism in the brain of the rat. *Neuropharmacology*, 1984; 24: 231-6.
- Ushijima, Y., Mizuki, Y., y Yamada, M. Development of tolerance and reverse tolerance to haloperidol and SCH23390-induced cataleptic effects during withdrawal periods after long-term treatment. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995; 50(2): 259-264.
- Van Hartesveldt, C., y Joyce, JN., Effects of estrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev*, 1986; 10: 1-14.
- Waldmeier, PC., y Delini-Stula, AA., Serotonin-dopamine interactions in the nigrostriatal system. *Eur J Pharmacol*, 1979; 55: 363-373.
- Watanabe, S., y Seeman, P. D2 Dopamine receptor density in rat striatum over 24 hours: Lack of detectable changes. *Biological Psychiatry*, 1984; 19 (8) 1274-6.
- Wilson, JD., Foster, DW., Endocrinology of the brain. En: Wilson, JD., Foster, DW.(des) *Textbook of Endocrinology*. Saunders Company, eighth edition pp. 134-5; 1992
- Winkler, M., Havemann, U., y Kuschinsky, K. Unilateral injection of morphine into the nucleus accumbens induces akinesia and catalepsy but not spontaneous muscular rigidity in rats. *Nauyn Schmiedeberg's Achiev Pharmacol*, 1982; 318: 143-7.
- Wolfe, GW., Bousquet, WF., y Schnell, RC. Circadian variations in response to amphetamine and chlorpromazine in the rat. *Commun Psychopharmacology*, 1977; 1:29-37.
- Worms, P., y Lloyd, KG. Biphasic effects of direct, but not indirect, GABA mimetics and

antagonists on haloperidol induced
catalepsy. *Nauyn-Schmiedeberg's Archiv
Pharmacol*, 1980; 311: 179-184.