

Instituto Superior de Ciencias médicas de La Habana

Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán

EL BOSTEZO INDUCIDO POR APOMORFINA EN RATAS LCOHOLIZADAS EN PERIODO DE ABSTINENCIA: EVIDENCIAS DE UN MECANISMO DOPAMINERGICO POSTSINAPTICO

*Dr. Alain Hernández Darias. ahdarias@infomed.sld.cu

**Dr. Ariel Santana Felipe.

*Especialista Primer Grado en Fisiología Normal y Fisiopatología. Profesor Auxiliar.

**Especialista de Primer Grado en MGI.

RESUMEN

Existen dos teorías para explicar el bostezo inducido por Apomorfina: la presináptica y la postsináptica. La Abstinencia Alcohólica puede aportar evidencias de la segunda aprovechando la hipersensibilidad dopaminérgica que provoca. Se alcoholizaron ratas wistar¹⁰ y se realizó la prueba de la apomorfina durante la abstinencia. Se procedió igual con ratas no alcohólicas.¹⁰ La mediana de bostezos del grupo en abstinencia con apomorfina, fue superior al resto de los grupos. La de los grupos de abstinencia y las no alcoholizadas tratadas con placebo resultó ser similar. Consideramos que la apomorfina actúa sobre receptores postsinápticos hipersensibles por la abstinencia alcohólica y no sobre autoreceptores inhibiendo la liberación de Dopamina, dado que la hipersensibilidad en la abstinencia se debe a la inhibición de la liberación de Dopamina y según la primera teoría el grupo en abstinencia tratado con placebo debió mostrar un número de bostezos superior al resto de los grupos.

Palabras clave: Bostezo, apomorfina, abstinencia, alcoholismo receptores, dopamina.

INTRODUCCION

El bostezo constituye una conducta de aparición temprana en el desarrollo ontogenético tanto en ratas como en el ser humano.¹ Se utiliza para evaluar drogas psicotrópicas y determinar sus efectos en la transmisión dopaminérgica a partir de sus efectos agonistas o antagonistas de receptores dopaminérgicos de tipo D2 y D3 principalmente. Estos estudios han presentado limitaciones para precisar el mecanismo de acción de las drogas (ejemplo: apomorfina), por cuanto no existen un modelo neurofisiológico detallado sobre dicha conducta y los hechos muestran evidencias a favor de dos posibles mecanismos diferentes sin pronunciarse de manera categórica por uno de estos.^{2,3,4}

Para aportar evidencias a favor del mecanismo dopaminérgico postsináptico como sustrato de la conducta del bostezo, diseñamos un experimento basado en la abstinencia alcohólica, en la cual se modifican la transmisión dopaminérgica.⁵ Estas modificaciones incluyen fenómenos de hipersensibilización de la población de los receptores dopaminérgicos. En este estado, el uso de apomorfina según el método de Blin *et al*, pudiera facilitar la comprensión de los mecanismos implicados en esta conducta.^{6,7,8}

MATERIAL Y METODO

Muestra: 20 ratas Wistar; machos, entre 170 y 200 grs de peso.

Método: Se dividieron los animales en dos grupos: uno(n=10) donde los animales se colocaron en cajas individuales con consumo de alcohol 20 % por 4 semanas como único líquido a ingerir. A partir del inicio de la quinta semana, se les inicio la etapa de la abstinencia. El otro, se mantuvo como control no alcohólico. El segundo día de abstinencia, se realizó la prueba de la apomorfina.^{7,9} Cada grupo se dividió en dos subgrupos de cinco (5) animales, uno para administrarle la apomorfina (0.25mg/Kg sc.) y el otro para administrar el placebo (Solución Salina 0.9%). Inmediatamente se procedió a observar los animales durante una hora, para registrar el número de bostezos.

Análisis de los datos: Se empleó la mediana del número de bostezos con el objetivo de poder apreciar la existencia de diferencias en la conducta del bostezo inducido entre los grupos.

RESULTADOS y DISCUSION

Las ratas en abstinencia tratadas con apomorfina presentaron una mediana del número de bostezos (27) mucho mayor que las no alcohólicas con igual tratamiento (6). Estos datos resultan en concordancia con lo referido por la literatura revisada aunque aún no se ofrecen explicaciones precisas sobre la conducta del bostezo inducido.^{2-4, 9}

Las medianas de bostezos de los animales en abstinencia y los controles tratados con solución salina fueron muy similares (2 y 3 respectivamente). (Anexo). Estos hechos constituyen una evidencia más que se suma a las aportadas por otros autores de que la conducta del bostezo no está mediada por inhibición presináptica de la liberación de Dopamina como se ha planteado. De ser así, en las ratas en abstinencia tratadas con placebo, donde está disminuida la liberación de Dopamina, la mediana de bostezos debería haber sido mayor que en las no alcohólicas con igual tratamiento.^{5, 6}

Por otro lado, la diferencia en la mediana de bostezos de los animales en abstinencia tratados con apomorfina, comparado con los animales no alcohólicos con similar tratamiento, nos induce a pensar que este efecto podría deberse a la acción de la apomorfina a la dosis señalada sobre receptores postsinápticos, que durante la abstinencia sufren un incremento de su sensibilidad, y no sobre receptores presinápticos, como se plantea clásicamente.^{2-4, 6} El conocimiento preciso de los mecanismos de acción de drogas como la Apomorfina resulta importante ante las perspectivas de su empleo actual en los humanos tanto en su empleo terapéutico como predictor de recaída en pacientes durante la abstinencia a drogas psicotrópicas.^{10, 11}

CONCLUSIONES

Consideramos que los resultados sugieren que la apomorfina actúa sobre receptores postsinápticos hipersensibles por la abstinencia alcohólica y no sobre autoreceptores inhibiendo la liberación de Dopamina, dado que la hipersensibilidad en la abstinencia se debe a la inhibición de la liberación de

Dopamina. Creemos que sería útil repetir este experimento teniendo en cuenta otras variables que aportarían más solidez a los argumentos expuestos.

ABSTRACT:

There are two theories to explain the apomorphine induced yawning: the pre synaptic one and the post synaptic one. Alcoholic abstinence may provide evidence of the second one considering the dopaminergic hypersensitivity that it causes. Wister alcoholic rats were deprived of alcohol and the apomorphine test was performed during abstinence. The same procedure was performed on non alcoholic rats. Media rate of the apomorphine group was higher than in the rest. Those treated with apomorphine and treated with placebo showed similar records. We consider that apomorphine acts with hypersensitive postsynaptic receptors due to alcoholic abstinence and not because of auto receptors inhibiting dopamine liberation, given that hypersensitivity is increased in abstinent groups because of the inhibition of Dopamine liberation, and according to the first theory, the group treated with placebo, should have showed a larger number of yawning than the rest.

Key words: Yawning, apomorphine, Alcoholic

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Muchnik S, Finkielman S, Semeniuk G, de Aguirre M I. Yawning. Medicina. B. Aires. 63(3): 229-32;2003.
- 2 Furukawa T. Yawning behavior for preclinical drug evaluation. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 18(2): 141-55;1996.
- 3 Ferrari F, Giuliani D. Involvement of dopamine D2 receptors in the effect of cocaine on sexual behavior and stretching yawning of male rats. Neuropharmac. 6(36): 769-77;1997.

4 Jiménez- Llort L, Canete T, Guitart-Masip M, Fernández-Tervel A, Tobena A. Two distinctive apomorphine-induced phenotypes in the Roman high and low-avoidance rats. *Physiol Behav.* 86(4): 458-66; 2005 Nov 15. E pub 2005 Sep 9.

5 Gil E, Colado I, López F, Fernández-Briera A, Fernández-López A, Calvo P. Effects of chronic treatment with ethanol and withdrawal of ethanol on levels of dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in the striatum of the rat. Influences of benzodiazepines, barbiturate and somatostatin. *Neuropharmacology.* 31(11): 1151-6; 1992.

6 Casas M, Guardia J, Prat G. *et al.* The apomorphine test in heroin addicts. *Addiction.* 90:831-35;1995.

7 Blin O, Danjou P, Warot D. *et al.* Induction of yawning by low doses of apomorphine in healthy volunteers. *Psych. Psychobiol.* 30: 195-9;1988.

8 Sobrian S K, Jones B L, James H, Kamara F N, Holson R R. Prenatal ethanol preferentially enhances reactivity of the dopamine D1 but not D2 or D3 receptors in offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 27(1): 73-93; 2005 Ja-Feb;

9 Zarrindast M R, Nojoomik, Sharifzadeh M, Mokri A. Nitric oxide agents and apomorphine-induced rat behaviors. *Pharmacology.* 71(4): 169-75; 2004 Aug.

10 Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology.* 62 (6 Suppl 4): s 32-6; 2004 Mar 23.

11 Guardia J, Casas M, Prat G, Trujols J, Segura L, Sanchez-Turet M. The apomorphine test: a biological marker for heroin dependant disorder? *Addict Biol.* 7(4): 421-6. 2002 Oct.

ANEXO

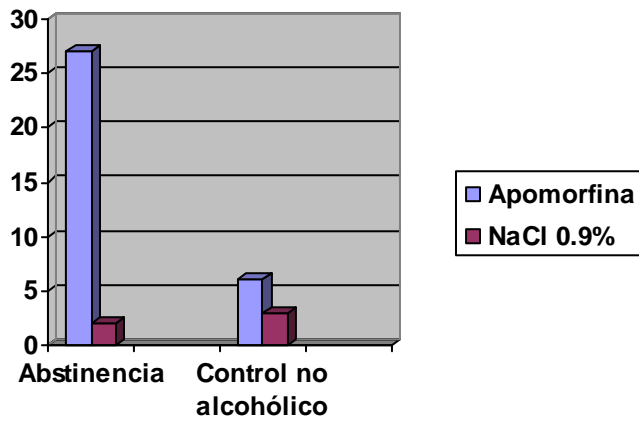


Figura 1. Cambios en la mediana de bostezos en ratas alcoholizadas en abstinencia(n=10) y su control (n=10) no alcoholizado al tratarlas con Apomorfina(n=5) o Solución Salina 0.9%(n=5).