

## EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ALTAS DE SULPIRIDE SOBRE LA CONDUCTA AGONÍSTICA EN RATONES MACHOS

Mercedes Martín López, Antonio Caño y José Francisco Navarro  
Universidad de Málaga

En este trabajo evaluamos los efectos de una única administración de dosis altas del neuroléptico atípico sulpiride (100, 150 y 200 mg/kg, ip) o suero salino (grupo control) sobre la conducta agonística en ratones machos, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento. La mitad de los ratones fueron aislados durante 30 días y empleados como animales experimentales o controles; la otra mitad fueron utilizados como "oponentes", siendo anosmiados temporalmente mediante sulfato de zinc. Treinta minutos después de la administración del fármaco, se llevaron a cabo interacciones de diez minutos entre un animal aislado y un oponente anósmico en un área neutral, grabadas en vídeo para su análisis etológico/conductual mediante ordenador. Los resultados indicaron una disminución significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque) con las tres dosis utilizadas. Sin embargo, únicamente con la dosis de 100 mg/kg se observó un perfil antiagresivo específico, sin incrementos de la inmovilidad. Dichos resultados sugieren que la consideración de la posible especificidad antiagresiva de los neurolépticos atípicos podría estar en estrecha relación con la dosis utilizada.

*Effects of high doses of sulpiride on agonistic behavior in male mice.* The effects of a single injection of high doses of sulpiride (100, 150, or 200 mg/kg, ip) or physiological saline (0.9% NaCl) on the agonistic behaviour elicited by isolation in male mice were examined. Half of the animals were housed and employed as experimental or control animals; the remainder were used as 'standard opponents' and were temporally rendered anosmic by zinc sulphate. Individually housed mice were exposed to anosmic "standard opponents" in a neutral area 30 minutes after the drug administration. These encounters were videotaped and evaluated using an ethologically based analysis. Sulpiride significantly decreased the time spent in offensive behaviours (threat and attack). However, only the lowest dose produced a specific antiaggressive profile characterized by suppression of aggressive behaviour without a significant increase of immobility behaviours. These results suggest that the possible antiaggressive specificity of atypical neuroleptics could be closely related to the dose used.

La mayoría de los antagonistas dopamínicos muestran claras propiedades antia-

gresivas. Sin embargo, difieren entre sí en la especificidad con la que suprimen dichas conductas agresivas. En este sentido, se ha constatado que los fármacos neurolépticos típicos (como el haloperidol) exhiben un perfil antiagresivo inespecífico (Aguilar, Rodríguez-Arias, Miñarro y Simón, 1994;

---

Correspondencia: José Francisco Navarro  
Area de Psicobiología  
Facultad de Psicología  
Campus de Teatinos. 29071 Málaga. Spain

Navarro, Miñarro y Simón, 1992; 1993), mientras que tras la administración de neurolepticos atípicos (como el sulpiride, clozapina o raclopride) se observa un patrón antiagresivo específico, sin afectar significativamente la motilidad (Aguilar, Miñarro, Pérez- Iranzo y Simón, 1994; Garmendia, Sánchez, Azpiroz, Brain y Simón, 1991; Martín-López, Puigcerver, Vera y Navarro, 1993; Navarro, Martín-López y Puigcerver, 1994; Redolat, Brain y Simón, 1991).

El sulpiride es un fármaco neuroleptico perteneciente al grupo de las benzamidas sustituidas, donde se incluyen también fármacos como la sultoprida, tiaprida o metoclopramida (Jenner y Marsden, 1979). Debido a su escasa liposolubilidad, y por tanto a su dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, esté fármaco suele administrarse en dosis altas (Gerlach, 1991). El sulpiride es un antagonista específico de los receptores dopaminérgicos D2, aunque muestra igualmente un alta afinidad por los receptores D3 (Giros, 1991), actuando preferentemente a nivel mesolímbico (Oakley, Hayes y Sheehan, 1991). El efecto preferente del sulpiride sobre estructuras límbicas (relacionado con la acción antipsicótica de los neurolepticos), junto con su escasa actividad en áreas nigroestriadas (relacionada con los efectos extrapiramidales), podría estar favoreciendo una acción antipsicótica específica sin acompañarse de los importantes efectos extrapiramidales provocados por otros neurolepticos típicos como el haloperidol. Por otro lado, a diferencia de otros neurolepticos como la clozapina o el haloperidol, el sulpiride no interactúa significativamente con receptores de otros neurotransmisores, por lo que su perfil atípico no parece relacionarse con el bloqueo serotoninérgico, muscarínico o alfa-adrenérgico (Palomo, 1991).

Aunque en diversas investigaciones en roedores se ha constatado una acción antiagresiva específica tras la administración aguda de dosis bajas/medias de sulpiride

(20-80 mg/kg) (Martín-López et al., 1993; Redolat et al., 1991), no existe todavía evidencia experimental respecto a la posibilidad de que dicho perfil antiagresivo específico se mantenga tras la administración de altas dosis de dicho fármaco. Este estudio, pues, fue diseñado para evaluar los efectos de una única administración de tres dosis altas de sulpiride (100, 150 y 200 mg/kg, ip) sobre la conducta agonística en ratones machos utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento, con el fin de intentar delimitar la dosis máxima del fármaco que mantiene la especificidad en su efecto antiagresivo (disminución selectiva de conductas agresivas sin afectar significativamente la inmovilidad).

## Método

### *Animales*

Se utilizaron un total de 80 ratones albinos de la cepa OF.1, con una edad de 42 días a la llegada a nuestro laboratorio, adquiridos comercialmente en el "Servicio de Animales de Laboratorio" de la Universidad de Granada. La mitad de los animales (40) fueron utilizados como animales experimentales, siendo alojados individualmente durante un período de 30 días en jaulas transparentes de plástico (Tecniplast-Letica, Madrid), de 24x13.5x13 cm. Tras registrar sus pesos iniciales, fueron distribuidos aleatoriamente a cada una de las condiciones experimentales. Los 40 ratones restantes se utilizaron como oponentes "anósmicos", siendo alojados en grupos de cinco en jaulas de las mismas características que las anteriores. Para todos los animales la comida y bebida se administró "ad libitum". Las condiciones ambientales del laboratorio donde estaban ubicados los animales fueron cuidadosamente controladas, manteniéndose una temperatura (20±2C) y humedad constantes. Igualmente, se les regularizó el ciclo de

luz/oscuridad (luz: de 23.00 h a 11.00 h), adaptándolo a nuestro horario de trabajo.

### *Administración del fármaco*

El sulpiride (Dogmatil®, Laboratorios Delagrando, Madrid) fue adquirido comercialmente en ampollas de 100 mg de sulpiride en 2 cc. de excipiente. Se utilizaron cuatro grupos de ratones aislados (n=10 por grupo) que recibieron una única administración de 100, 150, 200 mg/kg de sulpiride (grupos experimentales), o solución salina (grupo control).

### *Descripción de la anosmia*

Existen importantes evidencias que señalan un papel central del sistema olfatorio en el desencadenamiento de la conducta agresiva en roedores. Así, los ratones a los que se les ha extirpado los bulbos olfativos no manifiestan conductas de ataque, ni siquiera al ser mordidos por sus coespecíficos (Bergvall, Matuszczyk, Dahlé y Hansen, 1991; Denenberg, Gaulin-Kremer, Gandelman y Zarrow, 1973). El procedimiento más corriente utilizado para producir una anosmia (periférica) consiste en administrar sulfato de zinc a través de los orificios nasales, lo que da lugar a una necrosis (reversible) del tejido epitelial nasal (Flanelly y Blanchard, 1982). Posiblemente, la razón por la cual los ratones machos no luchan con sus oponentes reside en que no son capaces de oler una feromona presente en la orina de los ratones, que constituye una especie de señal desencadenante de la conducta agresiva en ratones con un olfato normal (Mugford y Nowell, 1970).

Los animales aislados de los tres grupos experimentales y el grupo control fueron enfrentados a oponentes "anósmicos" (animales agrupados). La anosmia se llevó a cabo introduciéndoles a través de cada orificio nasal 0.025 ml de sulfato de zinc al 4%. La anosmia se efectuó los días 3 y 1 previos a la realización de las pruebas conductuales.

### *Evaluación conductual*

Los encuentros agonísticos entre los animales aislados (experimentales y controles) y los oponentes anósmicos tuvieron lugar en un área neutral. Como zona neutral se utilizó un recipiente de cristal con dimensiones de 50x26x30 cm. Antes de iniciar la prueba conductual se mantenía a los dos animales en extremos opuestos del recipiente durante un período de 1 minuto. Transcurrido dicho período de tiempo, se retiraba el separador y comenzaba la prueba conductual, que duraba 10 minutos. Todos los encuentros agonísticos fueron grabados con una cámara de vídeo para su posterior análisis etológico mediante un programa de ordenador específicamente diseñado para tal fin (Brain, McAllister y Walmsley, 1989).

Todas las pruebas conductuales se realizaron a los 30 minutos de la última administración del fármaco, iniciándose los encuentros agresivos en la segunda hora del período de oscuridad de los ratones. Las diez categorías conductuales analizadas fueron las siguientes:

- 1 - Cuidado corporal
- 2 - Escarbar
- 3 - Exploración no social
- 4 - Exploración desde una distancia
- 5 - Investigación social
- 6 - Amenaza
- 7 - Ataque
- 8 - Evitación/huída
- 9 - Defensa/Sumisión
- 10 - Inmovilidad

Cada una de estas categorías conductuales representa una suma de diferentes elementos y posturas. Una descripción más pormenorizada de los elementos constituyentes de cada una de las diez categorías conductuales se puede encontrar en Brain et al. (1989) y Martínez, Castaño, Simón y Brain (1986).

La valoración conductual se efectuaba únicamente sobre las conductas exhibidas por el animal previamente aislado, desesti-

mando las conductas mostradas por el opo-  
nente anósmico. Todas las valoraciones se  
realizaron de forma “ciega”, es decir, en  
ningún momento se conocía a qué condi-  
ción experimental pertenecía cada animal  
evaluado.

*Análisis estadístico*

Para el análisis estadístico de los datos  
hemos utilizado pruebas no paramétricas.  
En primer lugar, se utilizó la prueba de  
Kruskal-Wallis con el fin de establecer com-  
paraciones entre los distintos grupos experi-  
mentales. A continuación, se llevaron a ca-  
bo comparaciones entre pares de grupos  
mediante la prueba de Mann-Whitney.

**Resultados**

En la Tabla 1 se presentan los resultados  
del efecto de la administración de sulpiride  
(100, 150 o 200 mg/kg) o solución salina  
(CINa al 0.9%) sobre las diez categorías con-  
ductuales evaluadas. Dicha tabla ilustra las  
medianas y los rangos (entre paréntesis) de  
los tiempos acumulados mostrados por los  
animales de cada uno de los cuatro grupos.

Para cada una de las categorías conduc-  
tuales se realizaron análisis de varianzas ge-  
nerales no paramétricos (Kruskal-Wallis),  
observándose diferencias estadísticamente  
significativas en las conductas de amenaza  
( $p < 0.01$ ), ataque ( $p < 0.01$ ), inmovilidad  
( $p < 0.01$ ), cuidado corporal ( $p < 0.01$ ) y ex-  
ploración a distancia ( $p < 0.05$ ).

Las posteriores comparaciones realiza-  
das entre pares de grupos (Mann-Whitney)  
confirmaron dichos resultados. En este sen-  
tido, se encontró una disminución significa-  
tiva de las conductas ofensivas (amenaza y  
ataque) tras la administración de las tres do-  
sis del fármaco, en comparación con el gru-  
po control ( $p < 0.01$ ).

En contraste, se observó un incremento  
significativo de las conductas de inmovili-

dad tras la administración de las dos dosis  
mayores utilizadas (150 y 200 mg/kg), en  
comparación con el grupo salino ( $p < 0.01$ ) y  
el grupo de animales que recibieron una do-  
sis de 100 mg/kg ( $p < 0.01$ ).

Por otro lado, se hallaron también au-  
mentos significativos de las conductas de  
exploración a distancia y exploración no so-  
cial tras la administración de 200 mg/kg de  
sulpiride, en comparación con el grupo con-  
trol ( $p < 0.05$ ). Por último, se apreció asimis-  
mo un incremento significativo en las con-  
ductas de cuidado corporal tras la adminis-

<i>Tabla 1</i> Medianas y rangos (entre paréntesis) del tiempo (segundos) codificado para cada grupo en las diferentes categorías conductuales. Los asterios en la columna «categorías conductuales» indican diferencias en el análisis general (Kruskal-Wallis). Los asteriscos en las columnas S-100, S-150 y S-200 indican diferencias respecto al grupo salino (Mann-Whitney). * $p < 0.05$ ; ** $p < 0.01$				
Categorías conductuales	Grupos			
	Salino	S-100	S-150	S-200
Amenaza**	62.745 (35-110)	31.445** (0-65)	0.59** (-077)	0** (0-75)
Ataque**	87.565 (0-135)	10.105** (0-50)	0** (0-67)	0** (0-14)
Cuidado corporal**	22.395 (7-33)	69.95** (38-145)	74.79** (54-91)	62.99** (19-112)
Defensa/sumisión	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-5)	0 (0-7)
Escarbar	59.05 (0-91)	57.98 (19-161)	40 (0-126)	18.08 (0-69)
Evitación/huida	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-2)
Exploración a distancia*	21.71 (2-53)	22.53 (2-40)	36.03 (17-103)	39.84* (22-92)
Exploración no social	268.305 (212-311)	277.440 (023-370)	293.36 (198-385)	320.820* (137-396)
Investigación social	77.285 (9-149)	90.155 (13-176)	96.01 (19-191)	69.16 (41-90)
Inmovilidad**	0 (0-0)	0 (0-8)	14.58** (0-26)	9.89** (2-118)

tración de las tres dosis del fármaco, en relación con el grupo salino ( $p < 0.01$ ).

### Discusión

Como se aprecia en la Tabla 1, los resultados indicaron una disminución significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque) tras la administración aguda de 100, 150 y 200 mg/kg de sulpiride. Sin embargo, únicamente con la dosis de 100 mg/kg se apreció un perfil antiagresivo específico, sin una disminución concomitante de las conductas motoras. En contraste, con las dosis de 150 y 200 mg/kg se observó un descenso significativo de las conductas agresivas, pero acompañado de un incremento significativo de la “inmovilidad”, en concordancia con un perfil antiagresivo inespecífico (ver Figura 1). Estos resultados sugieren que la consideración de la posible especificidad antiagresiva de los neurolépticos atípicos podría estar en estrecha relación con la dosis utilizada, e indican que dosis de 150 mg/kg o superiores de sulpiride producen ya un evidente patrón antiagresivo inespecífico.

Aunque el perfil antiagresivo específico observado con la dosis de 100 mg/kg coincide con los resultados obtenidos previamente en nuestro laboratorio con dosis inferiores del fármaco (40, 60 y 80 mg/kg)

(Martín-López et al., 1993), especialmente en relación a la disminución significativa de las conductas de amenaza, en el presente experimento se aprecia una disminución más potente de las conductas de ataque, lo que indica que la dosis de 100 mg/kg muestra un mayor efecto antiagresivo que dosis inferiores, manteniendo aún una nula acción sobre las conductas de inmovilidad. De igual modo, el perfil antiagresivo selectivo encontrado es muy similar al descrito tras la administración aguda de otros neurolépticos atípicos como la clozapina (Garmendia et al., 1991) o el raclopride (Aguilar et al., 1994), y con otros fármacos como la morfina (Espert, Navarro, Salvador y Simón, 1993).

Por otro lado, otras conductas evaluadas que implican también motilidad (v.g., exploración no social o investigación social) tampoco disminuyeron significativamente. Curiosamente, con la dosis mayor utilizada (200 mg/kg), se aprecia un incremento de las conductas de exploración no social, que han sido consideradas por algunos autores como conductas relacionadas con el posible efecto ansiolítico de un fármaco (Greenshaw, Nguyen y Sanger, 1988).

Finalmente, se observa también un incremento significativo de las conductas de cuidado corporal tras la administración de las tres dosis de sulpiride, lo que sugiere que los receptores dopaminérgicos parecen estar implicados en las conductas de “grooming” en ratones de la cepa OF.1, en concordancia con los resultados obtenidos con otras especies (Spruijt, van Hooff y Gispen, 1992). En este sentido, se ha encontrado que la administración de agonistas dopaminérgicos (v.g., RU 24213) produce una abolición casi completa de las conductas de cuidado corporal, mientras que los antagonistas dopaminérgicos (v.g., haloperidol) incrementan significativamente dichas conductas (Martín-López y Navarro, 1994).

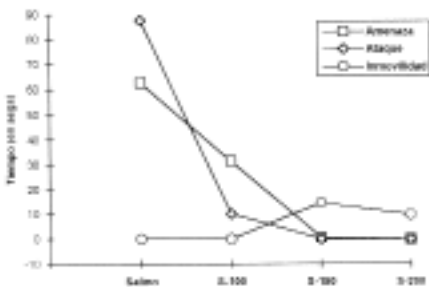


Figura 1. Tiempo (medianas) codificado para los cuatro grupos en las categorías conductuales de amenaza, ataque e inmovilidad.

## Referencias

- Aguilar, M.A., Miñarro, J., Pérez-Iranzo, N. y Simón, V.M. (1994). Behavioral profile of raclopride in agonistic encounters between male mice, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *47*, 753-756.
- Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1994). Time course of the effects of haloperidol on agonistic behaviour in male mice, *Psicothema*, *6*, 191-196.
- Bergvall, A.H., Matuszcyk, J.V., Dahlé, L.G. y Hansen, S. (1991). Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male rats, *Physiology and Behavior*, *51*, 33-40.
- Brain, P.F., McAllister, K.H. y Walmsley, S.V. (1989). Drug effects on social behavior. Methods in ethopharmacology. En A.A. Boulton, G.B. Baker y A.J. Greenshaw (eds.), *Neuro-methods* (pp. 687-739). New Jersey: The Humana Press.
- Denenberg, V.H., Gaulin-Kremer, E., Gandelman, R. y Zarrow, M.X. (1973). The development of standard stimulus animals for mouse aggression testing by means of olfactory bulbectomy, *Animal Behavior*, *21*, 590-598.
- Espert, R., Navarro, J.F., Salvador, A. y Simón, V.M. (1993). Effects of morphine hydrochloride on social encounters between male mice, *Aggressive Behavior*, *19*, 377-383.
- Flannely, K.J. y Blanchard, R.J. (1982). Decreased aggressive and social responsiveness of chronically anosmic male rats, *Bulletin of the Psychonomic Society*, *19*, 173-176.
- Garmendia, L., Sánchez, J.R., Azpiroz, A., Brain, P.F. y Simón, V.M. (1991). Clozapine: Strong antiaggressive effects with minimal motor impairment, *Physiology and Behavior*, *51*, 51-54.
- Gerlach, J. (1991). New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects, *Schizophrenia Bulletin*, *17*, 289-309.
- Giros, B. (1991). Le troisième récepteur de la dopamine, *Pathologie Biologie*, *39*, 252-254.
- Greenshaw, A.J., Nguyen, T.V. y Sanger, D.J. (1988). Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic, and antidepressant drug action. En A.A. Boulton, G.B. Baker y A.J. Greenshaw (eds.), *Analysis of Psychiatric Drugs* (pp. 379-427). New York: Humana Press.
- Jenner, R. y Marsden, C.D. (1979). The substituted benzamides. A novel class of dopamine antagonists, *Life Sciences*, *25*, 479-485.
- Martín-López, M., Puigcerver, A., Vera, F. y Navarro, J.F. (1993). Sulpiride shows an antiaggressive specific effect after acute treatment in male mice, *Medical Science Research*, *21*, 595-596.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1994). Efectos de la administración de antagonistas dopaminérgicos sobre la conducta de "grooming" en ratones machos de la cepa OF.1. Actas del III Congreso Nacional de la Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), Granada, xp. 206.
- Martínez, M., Castaño, D., Simón, V.M. y Brain, P.F. (1986). An ethopharmacological assessment of the influences of cyproterone acetate on social interactions in male mice, *IRCS Medical Science*, *14*, 44-45.
- Mugford, R.A. y Nowell, N.M. (1970). Pheromones and their effect on aggression in mice, *Nature*, *226*, 967-968.
- Navarro, J.F., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1992). Daily vs intermittent haloperidol administration: effects on social encounters of male mice, *Medical Science Research*, *20*, 531-533.
- Navarro, J.F., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1993). Antiaggressive and motor effects of haloperidol show different temporal patterns in the development of tolerance. *Physiology and Behavior*, *53*, 1055-1059.
- Navarro, J.F., Martín-López, M. y Puigcerver, A. (1994). Tolerance to sulpiride antiaggressive activity after repeated administration to mice, *Medical Science Research*, *22*, 449-450.
- Oakley, N.R., Hayes, A.G. y Sheehan, M.J. (1991). Effects of typical and atypical neuroleptics on the behavioural consequences of activation by muscimol of mesolimbic and nigro-striatal dopaminergic pathways in the rat, *Psychopharmacology*, *105*, 204-208.
- Palomo, T. (1991). Bases neuroquímicas de la esquizofrenia, *Farmacología del SNC*, *5*, 5-16.
- Redolat, R., Brain, P.F. y Simón, V.M. (1991). Sulpiride has an antiaggressive effect in mice without markedly depressing motor activity, *Neuropharmacology*, *30*, 41-46.
- Spruijt, B.M., Van Hooff, J.A. y Gispen, W.H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior, *Physiological Reviews*, *72*, 825-852.