

Trascendencia de la quipazina en la caracterización de los mecanismos y receptores serotoninérgicos

ENRIQUE HONG *

CLAVES: Quipazina, serotonina, agonistas, análogos, investigación experimental.

La quipazina es una sustancia sintética que replica muchos de los efectos inducidos por la serotonina en tejidos periféricos y en el sistema nervioso central, los cuales son antagonizados por los fármacos que bloquean los efectos de aquella. Por este motivo se le considera como a un agonista serotoninico. Adicionalmente, la quipazina ha estimulado el pensamiento científico y ha sido un instrumento útil para reafirmar conocimientos y para descubrir mecanismos serotoninérgicos novedosos, así como diferentes tipos de agonistas serotoninicos, entre los cuales existen algunos con utilidad terapéutica potencial.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina es una sustancia endógena con actividad vasoconstrictora que fue aislada del suero por Rapport y col. en 1948.¹ En estudios llevados al cabo casi simultáneamente,

Erspamer y Asero identificaron a una sustancia proveniente de extractos de estómago e intestinos, que poseía la capacidad de contraer el músculo liso uterino como el mismo compuesto indólico.² Desde esa fecha ha existido un gran interés en averiguar cuál es el papel fisiológico que desempeña la serotonina en el organismo de los mamíferos. Sin embargo, la duración breve de sus efectos y la dificultad que existe para su paso al través de las membranas biológicas, no ha permitido obtener una respuesta totalmente satisfactoria al objetivo planteado anteriormente.

En el avance acelerado del conocimiento de los mecanismos fisiológicos que involucran a otras sustancias endógenas, como la norepinefrina o la acetilcolina, ha influido importantemente la exis-

Recibido: 4 de noviembre de 1981.

Aceptado: 14 de diciembre de 1981.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 4 de noviembre de 1981.

* Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

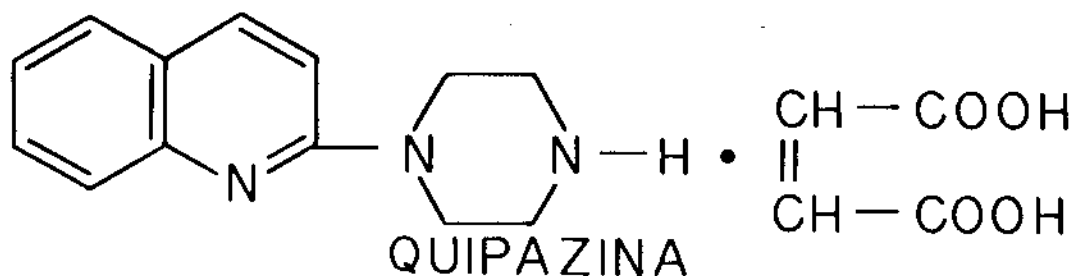


Fig. 1. Estructura de la quipazina o maleato de 2-(1-piperazinil) quinolina.

tencia de un gran número de compuestos exógenos que imitan los efectos de los mediadores químicos normales y que han sido instrumentos valiosos para entender mejor los mecanismos fisiológicos de acción de aquellas sustancias endógenas. Así, la capacidad de la efedrina de producir efectos adrenérgicos de larga duración, ya sea después de la administración parenteral o bucal;³ la selectividad que posee el isopropilarterenol para estimular los receptores adrenérgicos β^4 o la afinidad que muestran la isoetarina por los receptores β_2 ,⁵ la fenilefrina por los receptores α_1 ,⁶ y la clonidina y sus análogos por los receptores α_2 ,⁷ constituyen sólo algunos ejemplos de la importancia que han tenido los fármacos exógenos en la caracterización de las funciones de una sustancia endógena.

Algo similar ocurrió con la acetilcolina. Pero en el caso de la serotonina, el primer simposio realizado con una sustancia sintética reconocida extensamente como un agonista de los receptores serotoninérgicos, tuvo lugar en una fecha tan tardía como julio 12 de 1967, durante una sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina con ponencias expuestas por los doctores Hong, Guzmán-Flores, Pardo y Vargas, en la que se concluyó que la quipazina debe ser considerada como "una sustancia serotoninérgica de acción prolongada".⁸

Dieciséis años después de haber aparecido el primer informe acerca de los efectos farmacológicos de la quipazina,⁹ se podría comentar de ella lo siguiente: 1) Es un agonista de los receptores serotoninérgicos, lo cual ha sido ampliamente corroborado por un gran número de investigadores de diversos países. 2) Ha constituido un instrumento útil para esclarecer algunos efectos de la serotonina que no estaban bien documentados y para establecer nuevos mecanismos e interacciones de esta amina biogénica. 3) Ha estimulado el pensamiento científico de investigadores con diversos tipos de entrenamiento, lo cual ha permitido el estudio de la serotonina, con un enfoque multidisciplinario y ha propiciado el descubrimiento de nuevos agonistas serotoninérgicos, entre los cuales existen fármacos con utilidad terapéutica potencial. A continuación se describen algunos hallazgos experimentales que justifican los comentarios anteriores.

El nombre químico de la quipazina es el de maleato de 2-(1-piperazinil) quinolina y su estructura química aparece en la figura 1. Este compuesto fue diseñado pensando en un analgésico con efecto antiinflamatorio, pero al ser sometido a diversas pruebas de actividad farmacológica, llamó nota-

blemente la atención por su capacidad de contraer diversos músculos lisos y en especial, el del útero de rata.¹⁰ Al estudiar el efecto ocitócico del compuesto, Hong y Pardo describen que dicho efecto se presenta tanto en preparaciones aisladas como en hembras embarazadas de diversas especies. Al tratar de averiguar el posible mecanismo de acción, observaron que las contracciones del útero aislado de rata inducidas por la quipazina se bloquearon por concentraciones bajas de metisergida, un antagonista de los receptores serotoninérgicos.¹⁰ Tal hallazgo llevó a realizar un estudio comparativo entre los efectos de la quipazina y de la serotonina, así como una evaluación de la acción inhibitoria de diversos agentes antiserotoninérgicos sobre los efectos producidos por la quipazina.

Pudo así demostrarse que la quipazina es capaz de contraer músculos lisos del útero de rata, de la aorta de conejo y de la tráquea y del íleo de cobayo; la inyección subcutánea en la pata de la rata produce edema, y la administración endovenosa induce un broncoespasmo en el cobayo.¹¹ Todos los efectos mencionados también se observaron al administrar serotonina o su precursor, el 5-hidroxitriptofano y se antagonizaron por la metisergida, el BOL-148 o la ciproheptadina.¹² La única estructura en donde el efecto contráctil producido por la quipazina no fue inhibido por la metisergida fue el íleo de cobayo. En ese tejido las respuestas sólo fueron parcialmente antagonizadas por la morfina o por la fenoxibenzamina,¹³ tal como se ha descrito que sucede con la 5-hidroxitriptamina.¹⁴ La figura 2 muestra el comportamiento similar de dichas sustancias sobre las respuestas provocadas por los agonistas de los receptores serotoninérgicos.

La administración endovenosa de quipazina a gatos no anestesiados provoca una reacción inicial de furia con falta de respuesta a estímulos externos, seguida por un periodo en que los animales toman posiciones estereotipadas catatónicas, para posteriormente quedar en una actitud de relajación.¹⁵ Tales modificaciones conductuales se acompañan de actividad eléctrica cortical de 5 a 7 c.p.s. y de facilitación de los potenciales evocados en la amígdala, provocados por estímulos visuales.¹⁶ Los cambios conductuales mencionados anteriormente son similares a los que produce la administración del 5-hidroxitriptofano y en ambos casos son abolidos por la administración previa del cinanserín,¹⁷ lo cual indica que los efectos centrales de la quipazina también son mediados al través de la estimulación de los receptores serotoninérgicos.

Algunos ejemplos de estereotipias conductuales inducidas por la quipazina son la producción de movimientos laterales bruscos de la cabeza de los ratones,¹⁸ el comportamiento que semeja al de los "perros mojados" observado en ratas,¹⁹ y los estornudos y movimientos de las patas delanteras que semejan el "tocar el piano".²⁰ Otros efectos de la quipazina sobre el sistema nervioso central son hipertermia en los conejos²¹ y analgesia²² así como disminución del consumo de alimento²³ en las ratas. El hallazgo de que la administración previa de ciproheptadina, BOL-148, o metergolina resultó en antagonismo de los efectos mencionados anteriormente, sugiere que son debidos a estimulación de receptores serotoninicos postsinápticos.²¹⁻²³

En estudios de conducta operante en donde se enseña a las ratas a discriminar entre diversas sustancias, los animales entrenados a seleccionar a la quipazina, desarrollan un fenómeno de hipersensibilidad al ser tratadas con paraclorofenilalanina (un depletor central de la serotonina), obteniéndose respuestas de gran magnitud con dosis bajas de quipazina.²⁴ También se ha comunicado que animales entrenados como se describe anteriormente, son incapaces de distinguir entre la quipazina y la dietilamida del ácido lisérgico,^{25,26} lo que sugiere que los dos fármacos actúan en receptores similares. Esto está de acuerdo con el hallazgo de que la quipazina es capaz de desplazar la unión del ³H-LSD a membranas obtenidas de homogenizados del núcleo caudado.²⁷

Recientemente se ha reconocido una relación estrecha entre la serotonina y algunas hormonas, en función de estudios que muestran que la quipazina aumenta los niveles de prolactina^{28,29} de hormona del crecimiento³⁰ y de la tiotropina.³¹ Por otro lado, bajo ciertas condiciones experimentales la quipazina estimula a los receptores dopaminérgicos; en efecto, antagoniza el tremor inducido por la tremorina³² y por la oxotremorina³³ y exagera el síndrome hiperkinético producido por la administración previa de β , β^1 -iminodipropionitrilo.³⁴ La estimulación de los receptores dopaminérgicos por la quipazina se ha atribuido a reducción en la recaptura de dopamina y serotonina en el cuerpo estriado,³⁵ o al antagonismo moderado que ejerce sobre la monoaminooxidasa (MAO) de tipo A,³⁶ o bien a una interacción más directa sobre los receptores dopaminérgicos, como lo sugiere el hallazgo de que la disminución del ácido 5-hidroxiindolacético cerebral producida por la quipazina puede inhibirse por pretratamiento con haloperidol, un antagonista de los receptores dopaminérgicos.³⁷

El efecto inhibitorio que ejercen las neuronas serotoninérgicas del núcleo raquí sobre las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado³⁸ y del hipocampo,³⁹ se ha puesto de manifiesto al través del aumento de acetilcolina que induce la quipazina sobre dichas estructuras y revela una interacción estrecha entre ambas sustancias endógenas.

Si bien el efecto de la quipazina sobre los receptores serotoninicos parece ser directo en las estructuras periféricas,^{10,11} hay dudas de que esto

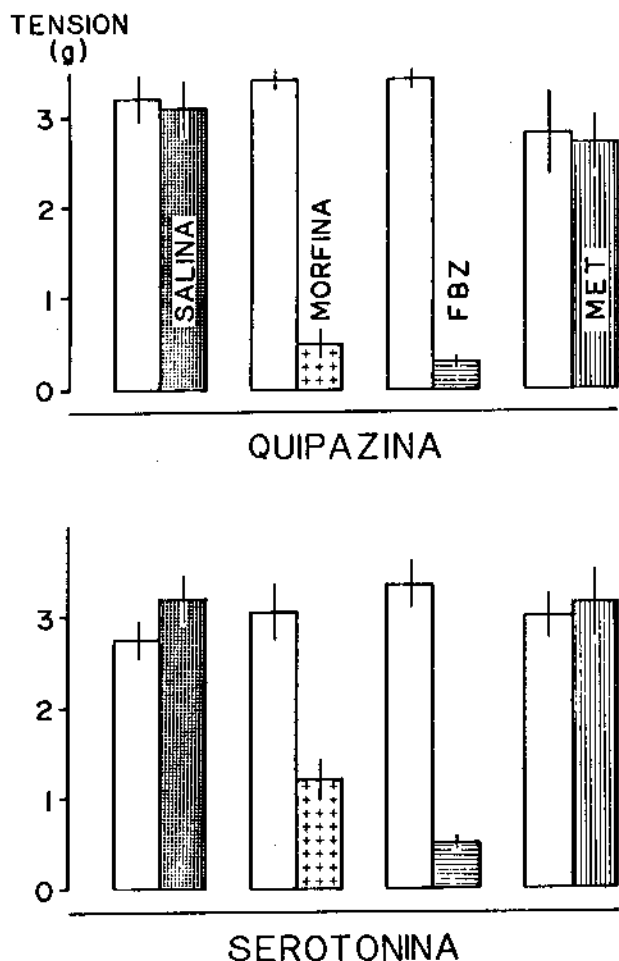


Fig. 2. Efecto de la morfina, la fenoxibenzamina y la metisergida sobre las contracciones del íleo aislado de cobayo inducidas por quipazina y por serotonina. Las barras vacías corresponden a las respuestas controles del íleo de cobayo a quipazina o a serotonina (ambas a una concentración de 0.1 μ g/ml), y las barras sombreadas, a las respuestas obtenidas después de incubación de las preparaciones durante 20 minutos con 1.0 μ g/ml de morfina, fenoxibenzamina (FBZ), o de metisergida (MET). Cada par de barras corresponde a la media de seis experimentos, y las líneas verticales al error tipo. Se incluyen preparaciones a las cuales se les agregó salina para mostrar que en las condiciones presentes no existe taquifilaxia a ninguno de los agonistas. Nótese que la morfina y la fenoxibenzamina pero no la metisergida antagonizan parcialmente las respuestas del íleo de cobayo a la quipazina, en forma similar a la que ocurre con las respuestas inducidas por la serotonina. Reproducida por Hong, E.¹³

ocurra en forma idéntica en el sistema nervioso central, que surgen por el hecho de que la quipazina no activa a la adenilato ciclasa sensible a la serotonina en homogenados del colículo de ratas recién nacidas,⁴⁰ y a que los efectos de la quipazina sobre el cuerpo estriado y el hipocampo son inhibidos por la administración de paraclorofenilalanina.^{38,39} Por otro lado, la disminución del ácido 5-hidroxiindolacético cerebral que produce la quipazina sin modificar los niveles de serotonina en ratas pretratadas con un inhibidor de MAO⁴¹ o con un ligero incremento de serotonina en animales sin pretratamiento alguno,^{42,43} así como la unión específica de la quipazina a los receptores serotoninérgicos de membranas obtenidas del cerebro de rata,⁴⁴ sugieren que el efecto de tal sustancia sobre los receptores serotoninérgicos es fundamentalmente directo.

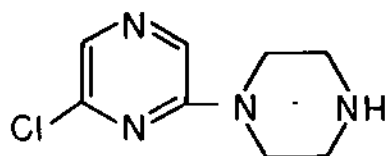
Diversos estudios de farmacología preclínica han señalado que la quipazina podría tener utilidad clínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson,^{32,33} en la depresión endógena,⁴⁵ como analgésico²² o bien como anoréxico.²⁸ Sin embargo, los estudios clínicos iniciales mostraron una incidencia alta de efectos colaterales gastrointestinales (náusea, vómito, cólicos y diarrea), lo cual impide su inclusión en la terapéutica.

Desde el descubrimiento de la quipazina se han descrito varias sustancias sintéticas que producen efectos agonistas sobre los receptores serotoninérgicos centrales. Algunas parecen actuar directamente sobre los receptores postsinápticos a la 5-hidroxitriptamina, como en el caso de la 6-cloro-2-(1-piperazinil)-pirazina o MK-212⁴⁶ y de la 1-(m-trifluorometilfenil)-pirazina,⁴⁴ mientras que otras producen sus efectos agonistas al inhibir selectivamente la

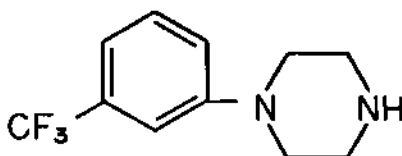
recaptura de serotonina, como ocurre con el clorhidrato de la 3-(p-trifluorometilfenoxi)-N-metil-3-fenilpropanolamina, también conocida como fluoxetina⁴⁷ y la 6-nitro, 2-(1-piperazinil) quinolina o DU24565.⁴⁸ Llama la atención la relación estructural cercana entre algunos de los fármacos mencionados anteriormente y la quipazina (figs. 1 y 3).

La gran semejanza que existe entre los efectos producidos por la quipazina y los inducidos por la serotonina es notable. Sin embargo, existe por lo menos un caso en el que ambas sustancias difieren en sus efectos farmacológicos. Se sabe que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de serotonina disminuye la presión arterial de gatos anestesiados,⁴⁹ en cambio la administración i.c.v. de quipazina no produjo ningún efecto directo sobre la presión arterial y antagonizó parcialmente el efecto hipotensor de la inyección de serotonina aplicada en el ventrículo contralateral.⁵⁰ Tal hallazgo, adicionado a la falta de efecto de la metisergida sobre la respuesta hipotensora de la serotonina, llevó a suponer que los receptores serotoninérgicos centrales que regulan la presión arterial eran de un tipo distinto de los receptores periféricos y también de los receptores centrales que son

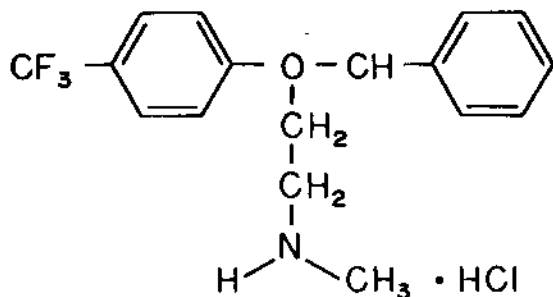
Fig. 3. Estructura de cuatro agonistas de los receptores serotoninérgicos. El nombre químico de MK-212 es 6-cloro-2-((1-piperazinil))-pirazina; el de la fluoxetina es clorhidrato de 3-(p-trifluorometilfenoxi)-N-metil-3-fenilpropanolamina; y el del DU24565 es 6-nitro, 2-(1-piperazinil) quinolina. Nótese la semejanza estructural de algunos de ellos con la quipazina.



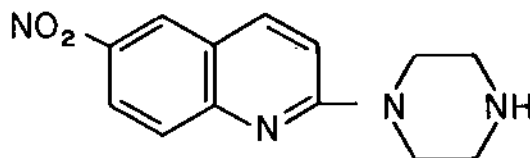
MK-212



1-(m-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-PIPERAZINA



FLUOXETINA



DU24565

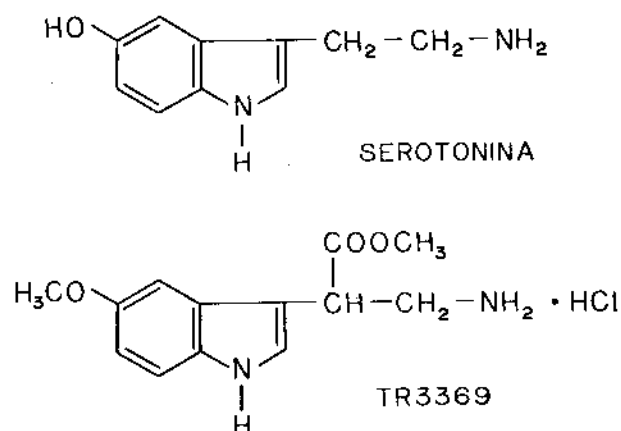
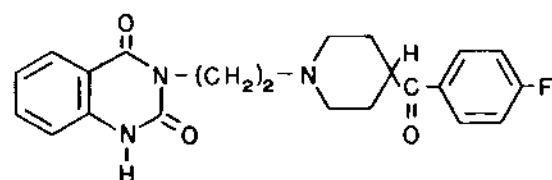


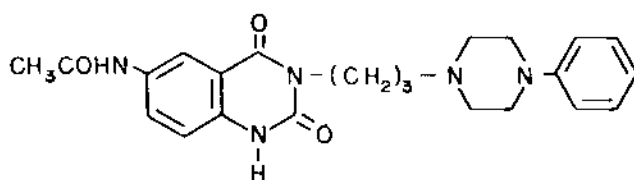
Fig. 4. Estructura de la serotonina y del clorhidrato de 5-metoxitriptamina, β -metilcarboxilato (TR3369). Es notable cómo las sustituciones que posee el segundo compuesto en los carbonos 5 y β cambian importantemente su perfil farmacológico.

estimulados por la quipazina y a los cuales se une con gran afinidad la dietilamida del ácido lisérgico. Esta hipótesis promovió la búsqueda de una estructura triptaminérgica que estimulara selectivamente tales receptores, lo cual resultó en el hallazgo del clorhidrato de la 5-metoxitriptamina, β -metilcarboxilato (TR3369), cuya estructura aparece en la figura 4. Este derivado triptaminérgico disminuye la presión arterial de gatos anestesiados

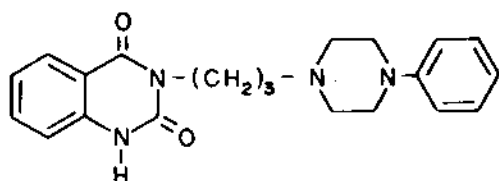
Fig. 5. Estructura química de varios derivados de la quinazolidinona que poseen efectos antiserotonínicos o antihipertensivos. Nótese la semejanza estructural entre el ketanserin descrito en 1981^{56-58,62} y los otros compuestos estudiados con anterioridad.⁵⁹⁻⁶¹



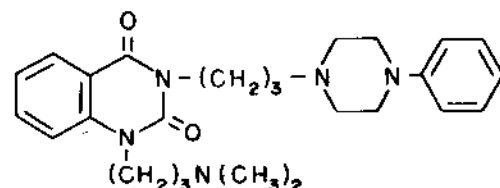
KETANSERIN (R41 468)



MA1420



TR2515



TR2957

cuando es administrado en la arteria vertebral izquierda o por la vía i.c.v. a dosis que no producen ningún efecto al ser inyectadas en una vena,⁵¹ lo que indica que está actuando al través de un efecto sobre el sistema nervioso central. La falla de la metisergida en antagonizar la hipotensión producida por el TR3369 y la inhibición parcial de este efecto por la quipazina,⁵² es similar a lo observado con la serotonina⁵⁰ y sugiere que ambas sustancias estimulan los mismos receptores. La administración oral de TR3369 a ratas y perros hipertensos renales produjo disminución de la presión arterial relacionada con la dosis administrada.⁵³ El efecto antihipertensivo del TR3369 se observó tanto aguda como crónicamente a dosis que no produjeron efectos colaterales gastrointestinales ni modificaciones conductuales.⁵⁴ Tal selectividad hace pensar que el TR3369 actúa sobre los receptores cerebrales denominados 5-HT₁, los cuales se unen específicamente a la ³H-5-HT⁵⁵ y no a los antagonistas de la serotonina, la dietilamida del ácido lisérgico o la quipazina, fármacos que tienen una mayor afinidad por los receptores 5-HT₂.⁵⁶⁻⁵⁸

Recientemente se ha descrito que el ketanserin o R 41 468 (un derivado de la quinazolidinona) es un antagonista novedoso de la serotonina que se une con gran afinidad a los receptores 5-HT₂.⁵⁹ Tal antagonismo parece ser competitivo, ya que la unión de este compuesto a dichos receptores puede ser revertida por la presencia de concentraciones altas de dietilamida del ácido lisérgico, metisergida, spiperona o quipazina.⁶⁷ Adicionalmente se ha comunicado que el ketanserin posee actividad antihipertensiva, la cual se ha atribuido a bloqueo de los receptores 5-HT₂, ya que inhibe la potenciación que provoca la serotonina sobre el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina.⁶⁰ Los autores de los trabajos citados consideran al ketanserin como a un antagonista de la serotonina estructuralmente distinto de los conocidos y que po-

see actividad antihipertensiva. Sin embargo, desde 1973, Hong describió que el MA-1420 (un derivado de la quinazolidinona) antagoniza en forma selectiva y competitiva los efectos de la serotonina en diversas estructuras.⁶⁰ Casi simultáneamente Barragán y col. informaron que otro derivado de la quinazolidinona posee un potente efecto vasodilatador;⁶¹ y Haverá y Vidrio describen los efectos antihipertensivos de una serie completa de derivados de la quinazolidinona, entre los que sobresale el TR2957.⁶² En la figura 5 puede observarse la semejanza entre el ketanserín y los compuestos estudiados farmacológicamente en nuestro laboratorio.

Por otra parte, la situación aparentemente controversial de que el ketanserín, siendo un antagonista de la serotonina, posea actividad antihipertensiva al igual que el TR3369, que es un agonista serotoninérgico, puede explicarse fácilmente, ya que el derivado de la quinazolidinona no penetra la barrera hematoencefálica⁶³ y actúa por lo tanto exclusivamente sobre los receptores 5-HT₂ periféricos,⁶⁴ mientras que el derivado triptamínico debe su efecto antihipertensivo a un efecto sobre el sistema nervioso central, probablemente por estimulación de los receptores 5-HT₁.⁶⁴ Tal situación es análoga a la de la prazosina y la clonidina en relación a los receptores adrenérgicos α_1 , ya que ambas sustancias disminuyen la presión arterial, pero mientras que el efecto de la primera se debe a un bloqueo de los receptores α_1 ,⁶ el de la segunda es causado por estimulación de los receptores α_2 .⁷

Frecuentemente se menciona que el éxito de una investigación no sólo consiste en obtener la solución a un problema sino en el planteamiento de otros problemas diferentes, que serán a su vez objeto de nuevas investigaciones. Si extrapolamos tal concepto a la quipazina, su trascendencia debería evaluarse en función del número de investigaciones y compuestos nuevos a que ha dado lugar y que han resultado en una mejor comprensión acerca del papel fisiológico que desempeña la serotonina, lo cual probablemente continuará en el futuro.

REFERENCIAS

- Rapport, M. M.; Green, A. A. y Page, I. H.: Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J. Biol. Chem.* 176:1243, 1948.
- Erspamer, V. y Asero, B.: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature (Lond.)* 169:800, 1952.
- Chen, K. K. y Schmidt, C. F.: Ephedrine and related substances. *Medicine (Balt.)* 9:1, 1930.
- Ahlquist, R. P.: A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 153:586, 1948.
- Lands, A. M.; Luduena, F. P. y Buzzo, H. J.: Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.* 6:2241, 1967.
- Timmermans, P. B. M. W. M.; van Meel, J. C. A. y van Zwieten, P. A.: Evaluation of the selectivity of α -adrenoceptor blocking drugs for postsynaptic α_1 - and α_2 -adrenoceptors in a simple animal model. *J. Automatic Pharmacol.* 1:53, 1980.
- Kobinger, W. y Pichler, L.: Relation between central sympathoinhibitory and peripheral pre- and post-synaptic α -adrenoceptors as evaluated by different clonidine-like substances in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 315:21, 1980.
- Hong, E.; Phillips, B. M.; Pardo, E. G.; Guzmán-Flores, C.; Alcaraz, M.; Sancilio, L. F. y Vargas, R.: Estudio de la farmacología del maleato de quipazina. *Gac. Méd. Méx.* 99:741, 1969.
- Hong, E. y Pardo, E. G.: Some pharmacological actions of 2-(1-piperazinyl) quinoline. *Pharmacologist* 7:157, 1965.
- Hong, E. y Pardo, E. G.: On the pharmacology of 2-(1-piperazinyl) quinoline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 153:259, 1966.
- Hong, E.; Sancilio, L. F.; Vargas, R. y Pardo, E. G.: Similarities between the pharmacological actions of quipazine and serotonin. *Eur. J. Pharmacol.* 6:274, 1969.
- Hong, E. y Vargas, R.: On the serotonin-like actions of 2-(1-piperazinyl) quinoline (Quipazine) maleate. *Fed. Proc.* 26:652, 1967.
- Hong, E.: Receptores serotoninínicos. En: *Problemas actuales de ciencias fisiológicas*. México, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 1974, p. 319.
- Gaddum, J. H. y Picarelli, Z. P.: Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.* 12:323, 1957.
- Guzmán-Flores, C.; Pacheco, P.; Hong, E. y Pardo, E. G.: Some behavioral effects induced by quipazine administration in the cat. *Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.)* 26:225, 1970.
- Salas, M.; Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C.: Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system. *Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.)* 24:191, 1966.
- Rodríguez, R.; Rojas-Ramírez, J. A. y Drucker-Colin, R. R.: Serotonin-like actions of quipazine on the central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 24:164, 1971.
- Malik, J. B.; Doren, E. Barnett, A.: Quipazine-induced head-twitch in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 6:325, 1977.
- Bedard, P. y Pycok, C. J.: "Wet-dog" shake behavior in the rat: a possible quantitative model of central 5-hydroxytryptamine activity. *Neuropharmacology* 16:633, 1977.
- Grabowska, M.; Antkiewicz, L. y Michaluk, J.: A possible interaction of quipazine with central dopamine structures. *J. Pharm. Pharmacol.* 26:74, 1974.
- Quock, R. M.; Beal, G. A. y Chan, E. L. F.: Quipazine: a serotonergic hyperthermic agent in the rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.* 28:170, 1976.
- Samanin, R.; Bernasconi, S. y Quattrone, A.: Antinociceptive action of quipazine: relation to central serotonergic receptor stimulation. *Psychopharmacologie (Berlin)* 46:219, 1976.
- Samanin, R.; Bendotti, C.; Miranda, F. y Garattini, S.: Decrease in food intake by quipazine in the rat: Relation to serotonergic receptor stimulation. *J. Pharm. Pharmacol.* 29:53, 1977.
- White, F. J.; Appel, J. B. y Kuhn, D. M.: Discriminative stimulus properties of quipazine: Direct serotonergic mediation. *Neuropharmacology* 18:143, 1979.
- White, F. J.; Kuhn, D. M. y Appel, J. B.: Discriminative stimulus properties of quipazine. *Neuropharmacology* 16:82, 1977.
- Appel, J. B.; Joseph, J. A.; Utsey, E.; Hernández, L. y Boggan, W. O.: Sensitivity to psychoactive drugs and the serotonergic neural system. *Commun. Psychopharmacol.* 1:541, 1977.
- Whitaker, P. M. y Seeman, P.: Selective labeling of serotonin receptors by d-[³H] lysergic acid diethylamide in calf caudate. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 75:5783, 1978.
- Metzer, H. Y.; Fang, V. S.; Paul, S. M. y Kaluskar, R.: Effect of quipazine on rat plasma prolactin levels. *Life Sci.* 19:1073, 1976.
- Quattrone, A.; Schettini, G.; Di Renzo, G. F. y Preciosi, P.: Pharmacological evidence of an interaction between serotonergic and dopaminergic neurons in the control of prolactin secretion in male rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 238:42, 1979.

30. Vijayan, E.; Krulich, L. y McCann, S. M.: Stimulation of growth hormone release by intraventricular administration of 5-HT or quipazine in unanesthetized male rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 159:210, 1978.
31. Di Renzo, G. F.; Quattrone, A.; Schettini, G. y Preziosi, P.: Effect of quipazine and *d*-fenfluramine, two serotonin-like drugs on TSH secretion in basal and cold stimulated conditions in the rat. *Life Sci.* 22:1879, 1978.
32. Rodríguez, R.: Antagonism of tremorine-induced tremor by serotonergic agents in mice. *Life Sci.* 11:535, 1972.
33. Kruse, H.: Thyrotropin releasing hormone (TRH): Restoration of oxotremorine tremor in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 294:39, 1976.
34. Langais, P. J. y Gabay, S.: Quipazine exacerbation of a hyperkinetic syndrome: involvement of brain dopamine and serotonin. *J. Neurosci. Res.* 3:135, 1977.
35. Medon, P. J.; Leeling, J. L. y Phillips, B. M.: Influence of quipazine, a potential anti-Parkinson agent on the uptake of ³H-dopamine and ³H-serotonin into rat striatal tissue, in vitro. *Life Sci.* 13:685, 1973.
36. Green, A. R.; Youdim, M. B. H. y Grahame-Smith, D. G.: Quipazine: its effects on rat brain 5-hydroxytryptamine metabolism, monoamine oxidase activity and behavior. *Neuropharmacology* 15:173, 1976.
37. Jacoby, J. H. y Poulakos, J. J.: The actions of neuroleptic drugs and putative serotonin receptor antagonists on LSD and quipazine-induced reductions of brain 5-HIAA concentrations. *J. Pharm. Pharmacol.* 19:771, 1977.
38. Euvrard, C.; Javoy, F.; Herbet, A. y Glowinski, J.: Effect of quipazine, a serotonin-like drug, on striatal cholinergic interneurons. *Eur. J. Pharmacol.* 41:281, 1977.
39. Samanin, R.; Quattrone, A.; Peri, G.; Ladinsky, H. y Consolo, S.: Evidence of an interaction between serotonergic and cholinergic neurons in the corpus striatum and hippocampus of the rat brain. *Brain Res.* 151:73, 1978.
40. Hamon, M.; Burgoin, S.; Enjalbert, A.; Bockaert, J.; Hery, F.; Ternaux, J. P. y Glowinski, J.: The effects of quipazine on 5-HT metabolism in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 294:99, 1976.
41. Grabowska, M.; Antkiewicz, L. y Michaluk, J.: The influence of quipazine on the turnover rate of serotonin. *Biochem. Pharmacol.* 23:3211, 1974.
42. Jacoby, J. H.; Howd, R. A.; Levin, M. S. y Wurtman, R. J.: Mechanism by which quipazine, a putative serotonin receptor agonist, alters brain 5-hydroxyindole metabolism. *Neuropharmacology* 15:529, 1976.
43. Fuller, R. W.; Snoddy, H. D.; Perry, K. W.; Roush, B. W.; Molloy, B. B.; Bymaster, F. P. y Wong, D. T.: The effects of quipazine on serotonin metabolism in rat brain. *Life Sci.* 18:925, 1976.
44. Fuller, R. W.; Snoddy, H. D.; Mason, N. R. y Molloy, B. B.: Effect of 1-(*m*-trifluoromethylphenyl)-piperazine on ³H-serotonin binding to membranes from rat brain in vitro and on serotonin turnover in rat brain in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 52:11, 1978.
45. Rodríguez, R. y Pardo, E. G.: Quipazine, a new type of antidepressant agent. *Psychopharmacologia* 21:89, 1971.
46. Clineschmidt, B. V.; McGuffin, J. C. y Pflueger, A. B.: Central serotonin-like activity of 6-chloro-2-(1-piperazinyl)-pyrazine (CPP; MK-212). *Eur. J. Pharmacol.* 44:65, 1977.
47. Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Horng, J. S. y Molloy, B. B.: A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain; 3-(*p*-trifluoromethylphenoxymethyl)-*m*-methyl-3-phenylpropanolamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193:804, 1975.
48. Vastra, W. J.; Deiman-van Aalst, W. M. A. y Eigeman, L.: DU24565 a quipazine derivative, a potent selective serotonin uptake inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.* 70:195, 1981.
49. Bhargava, K. P. y Tangri, K. K.: The central vasomotor effect of 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.* 14:411, 1959.
50. Nava-Félix, P. y Hong, E.: Nature of the central serotonin receptors mediating hypotension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1:461, 1979.
51. Hong, E. y Nava-Félix, P.: On the central mechanism of action of 5-methoxytryptamine, β -methylcarboxylate (TR3369), a new antihypertensive agent. *Mem. VII Congreso Internacional de Farmacología.* París, 1978, p. 977.
52. Hong, E.; Rión, R. y Nava-Félix, P.: Characterization of the receptors involved on the central antihypertensive effect of TR3369. *Fed. Proc.* 39:963, 1980.
53. Hong, E.; Nava-Félix, P. y Vidrio, H.: On the central antihypertensive effect of a new tryptamine derivative. *Pharmacologist* 20:188, 1978.
54. Hong, E.: A serotonergic antihypertensive agent. En: *Molecular basis of drug action.* Singer, T. P. y Ondarza, R. N. (Eds.). Amsterdam, Elsevier/North-Holland, 1981, p. 247.
55. Peroutka, S. J. y Snyder, S. H.: Multiple serotonin receptors: differential binding of (³H) serotonin, (³H) lysergic acid diethylamide and (³H) spiroperidol. *Mol. Pharmacol.* 16:687, 1979.
56. Leysen, J. E.; Awouters, F.; Kennis, L.; Laduron, P. M.; Vanderbek, J. y Janssen, P. A. J.: Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist of 5-HT₂ receptors. *Life Sci.* 28:1015, 1981.
57. Leysen, J. E.; van Nueten, J. M. y Niemegeers, C. J. E.: Rationale and importance of binding studies in respect to characterization of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Mem. IV Simposio Internacional sobre Mecanismos Neuroefectores Vasculares.* Kyoto, 1981, p. 21.
58. Cohen, M. L.; Fuller, R. W. y Wiley, K. S.: Evidence for 5-HT₂ receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218:421, 1981.
59. Van Nueten, J. M.; Janssen, P. A. J.; van Beck, J.; Xhonneux, R.; Verbeuren, T. J. y Vanhoutte, P. M.: Vascular effects of Ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5-HT serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218:217, 1981.
60. Hong, E.: On the antiserotonin activity of 6-acetamido-3-(3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-2,4(1H, 3H)-quinazolin-6-one maleate (MA 1420). *Arzneimittel Forschung* 23:1726, 1973.
61. Barragán, L. A.; Hong, E. y Vidrio, H.: Efecto vasodilatador del TR2515, un derivado de la quinazolinodiona. *Mem. XV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.* San Cristóbal Las Casas, 1972, p. 48.
62. Haverá, H. J. y Vidrio, H.: Derivatives of 1,3-disubstituted 2,4 (1H, 3H)-quinazolinodiones as possible peripheral vasodilators or antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 22:1548, 1979.
63. Janssen, P. A. J.: The pharmacology of specific, pure and potent "serotonin 5-HT₂ antagonists". *Mem. VIII Congreso Internacional de Farmacología.* Tokio, 1981, p. 16.
64. Hong, E.: Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanism of antihypertensive activity. *Mem. IV Simposio Internacional sobre Mecanismos Neuroefectores Vasculares.* Kyoto, 1981, p. 16.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Enrique Hong Chong, nacido en la ciudad de Tampico, presentó su examen profesional en la Universidad Nacional Autónoma de México en 1960 con la tesis profesional *El electroencefalograma en los tumores cerebrales*. Recibió entrenamiento dirigido en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y en el Laboratorio de Investigación Químico-Terapéutica de los Laboratorios Miles en Elkhart. Es profesor titular en farmacología de la Facultad de Medicina desde 1972 y director de la Sección de Farmacología Cardiológica del Instituto Miles de Terapéutica Experimental desde 1980. Ha publicado un gran número de trabajos de investigación original que han aparecido, en su mayoría, en la literatura internacional.

La Academia Nacional de Medicina lo admitió en el Departamento de Biología Médica en el área de Farmacología, el 21 de mayo de 1981.