

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE MIDAZOLAM SOBRE LA CONDUCTA AGONÍSTICA EN RATONES MACHOS

Mercedes Martín López y José Francisco Navarro
Universidad de Málaga

En este trabajo evaluamos los efectos de la administración aguda y crónica de midazolam (0.5, 1 y 1.5 mg/kg, ip) sobre la conducta agonística en ratones machos, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento. Asimismo, examinamos el posible desarrollo de tolerancia a los efectos del fármaco tras su administración diaria durante diez días. 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 agonísticas de diez minutos de duración entre un animal aislado y un oponente anósmico en un área neutral, grabadas en vídeo para su posterior análisis etológico/conductual mediante ordenador. Los resultados mostraron una reducción significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque) con la dosis de 1.5 mg/kg de midazolam, sin un incremento de la inmovilidad, sugiriendo la existencia de un perfil antiagresivo selectivo del fármaco. Por otra parte, no se observó desarrollo de tolerancia a la acción antiagresiva del midazolam con el tratamiento crónico.

Effects of Midazolam on agonistic behaviour in male mice. In this study, we examined the effects of acute and chronic injections of midazolam (0.5, 1 and 1.5 mg/kg, ip) on the agonistic behaviour elicited by isolation in male mice. Additionally, we evaluated the possible development of tolerance to the effects of the drug after daily administration for 10 consecutive days. Half of the mice 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. Midazolam significantly decreased the time spent in offensive behaviours (threat and attack) without a significant increase of immobility, suggesting that this compound exerts a selective antiaggressive action. Likewise, no tolerance to midazolam antiaggressive activity was observed after chronic administration.

Generalmente se ha considerado que las benzodiazepinas ejercen una acción antia-

gresiva inespecífica, reduciendo las conductas agresivas sólo con dosis que producen sedación (Miczek, Weerts, Haney y Tidey, 1994). Sin embargo, en diversos estudios recientes se ha constatado la existencia de un perfil antiagresivo específico para algunas benzodiazepinas como el clobazam (Martín-López y Navarro, 1996) y el benta-

Correspondencia: José Francisco Navarro
Facultad de Psicología
Universidad de Málaga
29071 Málaga (Spain)
E-mail: navahuma@uma.es

zepam (Martín-López y Navarro, 1998), al igual que para otros compuestos no benzodiazepínicos que actúan sobre el macrorreceptor $GABA_A/BDZ/Cl^-$, como la zopiclona, un derivado de las ciclopirononas (Martín-López, Caño y Navarro, 1994), y el zolpidem, un derivado de las imidazopiridinas (Martín-López y Navarro, en preparación).

El midazolam es una benzodiazepina de acción ultracorta sintetizada en 1976, cuya principal acción farmacológica es la sedación; de hecho posee un efecto sedante aproximadamente dos veces más potente que el mostrado por el diazepam (Dundee, Halliday, Harper y Brogden, 1984). En la práctica clínica se emplea fundamentalmente como fármaco preanestésico y en la preparación de procedimientos endoscópicos, exhibiendo además propiedades ansiolíticas e hipnóticas (Cabrera, Mencías y Cabrera, 1993). Se absorbe rápidamente y sin problemas cuando se inyecta por vía intramuscular, siendo su biodisponibilidad superior al 90% (Cabrera et al., 1993; Ballenger, 1995). Otra vía de administración frecuentemente utilizada en clínica es la intranasal (Davis, Tome, McGowan, Cohen, Latta y Felder, 1995; Weber, Holida, Moore y Burdrey, 1995). El 95% del midazolam se une a proteínas plasmáticas (Dundee et al., 1984), con un volumen de distribución de 1-2.5 l/kg (Cabrera et al., 1993).

Este fármaco presenta una alta afinidad por los receptores benzodiazepínicos (Kales, Vgontzas y Bixler, 1995) y, al igual que el diazepam y la zopiclona, pero a diferencia del zolpidem, se comporta como un agonista no selectivo de estos receptores, mostrando una potente afinidad por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 5$ del macrorreceptor $GABA_A/BDZ/Cl^-$ (Faure-Halley, Graham, Arbilla y Langer, 1993). Asimismo, el midazolam se muestra ineficaz para desplazar al [3H] Ro 15-4513 de los receptores formados por las subunidades $\alpha 4\beta 2\gamma 2L$ y $\alpha 6\beta 2\gamma 2L$ (Yang, Drewe y Lan, 1995), característica

que comparte con el resto de las benzodiazepinas.

El midazolam ha sido empleado con éxito en el tratamiento de episodios agresivos en sujetos humanos con retraso mental (Bond, Mandos y Kurtz, 1989) y en el tratamiento de la agitación extrema observada en pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva (Labbate y Miller, 1995). Sin embargo, son muy escasos los trabajos que han evaluado la acción del midazolam sobre la conducta agresiva en animales de experimentación. De hecho, sólo conocemos un estudio realizado por Rodgers y Waters (1985), empleando el modelo de intruso-residente, donde se apreció un decremento de la agresión con dosis de 5 mg/kg, sin que se observara deterioro motor. Por otra parte, no existen todavía investigaciones que hayan examinado el efecto de la administración crónica del fármaco sobre la conducta agresiva.

Así pues, el objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar la posible especificidad de la acción antiagresiva del midazolam (0.5, 1 y 1.5 mg/kg) tras su administración aguda, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento, y realizando una detallada evaluación etofarmacológica de la conducta agonística mostrada por los animales. Igualmente, examinamos el posible desarrollo de tolerancia a los efectos del fármaco tras su administración diaria durante diez días consecutivos.

Método

Animales

Se utilizaron un total de 162 ratones albinos machos de la cepa Swiss OF.1, adquiridos en el «Servicio de Animales de Laboratorio» de la Universidad de Granada. A la llegada a nuestro laboratorio todos los animales fueron alojados en grupos de cinco durante una semana para permitir su adapta-

ción a nuestras instalaciones y al ciclo de luz/oscuridad impuesto (luz: 20:00 h a 8:00 h), antes de iniciar el período de aislamiento. Transcurrida esa semana, la mitad de los animales (81) fueron empleados como animales experimentales y controles, siendo alojados individualmente (durante un período de 30 días) en jaulas de plástico transparentes (Tecniplast-Letica, Madrid) de 24 x 13.5 x 13 cm. Los 81 ratones restantes fueron utilizados como oponentes «anósmicos», y 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° ± 2 C) y humedad constantes.

Administración del fármaco

El midazolam (Dormicum®, Laboratorios Roche) fue adquirido comercialmente en ampollas de 5 mg/5ml, y diluido en solución salina para preparar las dosis correspondientes. Las dosis elegidas para el tratamiento agudo y crónico fueron 0.5, 1 y 1.5 mg/kg de midazolam, mientras que los animales del grupo control recibieron solución salina (ver diseño experimental en Tabla 1).

En ambos casos, la administración se realizó por vía intraperitoneal y de forma proporcional al peso del animal (volumen constante de 10 ml/kg).

Descripción de la anosmia

Numerosas evidencias implican al sistema olfatorio en el desencadenamiento de la conducta agresiva en roedores (Kemble, 1994). Así, se ha demostrado que una vez extirpados los bulbos olfatorios, los animales ya no manifiestan conductas ofensivas, ni siquiera al ser mordidos por miembros de su misma especie (Denenberg, Gaulin-Kremer, Gandelman y Zarrow, 1973; Bergvall, Matuszczyk, Dahlöf y Hansen, 1991). El procedimiento más habitual para producir una anosmia periférica (y transitoria) consiste en administrar sulfato de zinc (al 4%) a través de los orificios nasales, lo que origina una necrosis reversible del epitelio nasal (Flannelly, Dupree y Thor, 1977; Flannelly y Blanchard, 1982; Donát, Krsiak y Sulcova, 1994). La razón por la cual los ratones machos no luchan contra sus oponentes reside, posiblemente, en que no pueden oler una feromona presente en la orina de los ratones, que constituye una señal desencadenante de la conducta ofensiva en ratones con un olfato normal (Mugford y Nowell, 1970; Donát et al., 1994). En nuestro

Tabla 1
Diseño experimental

	DIAS									Test
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grupo 1 (salina; S)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Grupo 2 (0.5 mg/kg - agudo)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M
Grupo 3 (1 mg/kg - agudo)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M
Grupo 4 (1.5 mg/kg - agudo)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M
Grupo 5 (0.5 mg/kg - crónico)	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Grupo 6 (1 mg/kg - crónico)	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Grupo 7 (1.5 mg/kg - crónico)	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M

S: Salina; M: Midazolam

caso, la anosmia se llevó a cabo mediante instilación de un volumen de 0.025 ml. de sulfato de zinc al 4% en cada orificio nasal de los roedores. Este procedimiento se efectuó los días 1 y 3 previos a la realización de cada prueba conductual.

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 transparente con dimensiones de 50 x 26 x 30 cm. Tras la realización de cada encuentro se renovaba el serrín de dicho recipiente, con el fin de evitar posibles interferencias de olores.

Antes de comenzar la prueba conductual se mantenía a los dos animales en extremos opuestos del área neutral durante un período de adaptación de 1 minuto, tras lo cual se retiraba el separador y daba comienzo la prueba conductual, que duraba 10 minutos. Todos los encuentros agonísticos fueron grabados en vídeo para su posterior análisis etológico mediante un programa de ordenador (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 (y por tanto de actividad) de los ratones.

Las diez categorías conductuales analizadas fueron las siguientes: (1) Cuidado corporal; (2) Escarbar; (3) Exploración no social; (4) Exploración a distancia; (5) Investigación social; (6) Amenaza; (7) Ataque; (8) Evitación/huida; (9) Defensa/sumisión, y (10) Inmovilidad. Cada categoría representa una suma de diferentes elementos y posturas. Una descripción más detallada de estas categorías, así como de sus elementos constituyentes se puede encontrar en Brain et al. (1989), Brain, Cerezo y Haug (1992),

Martínez, Miñarro y Simón (1991) y Navarro (1997). La evaluación conductual se efectuó tan sólo sobre las conductas exhibidas por el animal experimental. La valoración se realizó de manera «ciega», no conociendo inicialmente el investigador a qué condición experimental pertenecía cada animal evaluado.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó la prueba no paramétrica «U» de Mann-Whitney, con el objetivo de establecer comparaciones entre pares de grupos.

Resultados

En la Tabla 2 se muestran las medianas (con sus rangos) del tiempo acumulado (en segundos) en cada una de las categorías conductuales para cada grupo experimental.

Las comparaciones realizadas entre pares de grupos con la prueba «U» de Mann-Whitney evidenciaron, con el tratamiento agudo, una reducción significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque) con la dosis de 1.5 mg/kg, en comparación con el grupo control ($p < 0.01$). Por otra parte, se apreció también un incremento significativo en las conductas de cuidado corporal con la dosis de 1.5 mg/kg ($p < 0.02$), frente al grupo control.

Respecto al tratamiento crónico, fue de nuevo la dosis de 1.5 mg/kg la única que mostró una reducción significativa en las conductas de ataque ($p < 0.01$), en comparación con el grupo salino. Asimismo, al realizar comparaciones entre los grupos agudos y sus respectivos grupos crónicos, observamos que la administración durante diez días de la dosis de 1.5 mg/kg de midazolam redujo de forma significativa las conductas de cuidado corporal, en comparación con los animales que recibieron una administración aguda ($p < 0.05$). Del mismo modo, el tratamiento crónico con la dosis de 1 mg/kg produjo una disminución significativa de las conductas de escarbar y exploración no social, en comparación con el grupo agudo ($p < 0.05$).

Tabla 2

Medianas y rangos (entre paréntesis) del tiempo acumulado (en segundos) en cada categoría conductual.
 “U» de Mann-Whitney: comparaciones con el grupo salino: *p<0.05; **p<0.02; *** p<0.01; comparaciones con el tratamiento agudo: # p<0.05

Categorías conductuales	Dosis de midazolam (mg/kg)						
	Salina	Tratamiento agudo			Tratamiento crónico		
		0.5	1	1.5	0.5	1	1.5
Cuidado corporal	4,7 (0,6-9)	6,2 (0-17,1)	5,9 (0,7-15,5)	**12,3 (3,2-66,3)	4,4 (0-20,1)	4,2 (0,7-19,1)	# 6,8 (1,6-20,2)
Escarbar	6,7 (0-32,4)	7,6 (0-32,6)	4,3 (0-25,8)	11,9 (0-54,7)	4,3 (0-25,8)	# 0,6 (0-15)	3,7 (0-54,3)
Exploración no social	291,6 (254,4-369,9)	327,2 (224,1-392)	308,7 (147,2-397,8)	322,5 (251,6-406,5)	294,3 (216,6-360,6)	## 256,7 (143,2-320,1)	286,3 (167,9-405)
Exploración a distancia	29,1 (2,1-160,6)	24,2 (8,6-43,6)	15,7 (4,3-148,4)	17,8 (0,7-124)	22,5 (7,6-50,9)	27,5 (4,2-103,3)	21,3 (2,8-214)
Investigación social	94,9 (37,9-198,8)	86,6 (33,7-263)	155 (19,2-250,5)	161,7 (45-226,5)	72,1 (27,1-247,6)	138,3 (4,2-302,6)	118,7 (40,8-285,3)
Amenaza	98,3 (65,3-130,67)	88,8 (0-192,5)	54,8 (0-136,9)	***23 (0,35-162,6)	113,2 (0-163,1)	87,2 (0-202,2)	69,8 (0-210,2)
Ataque	39,4 (9,6-150,6)	46,4 (0-135,4)	59,7 (0-96,5)	***3,4 (0-105,7)	55,6 (0-139,1)	43,9 (0-120,2)	***8,6 (0-162,7)
Evitación/huida	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-32,3)	0 (0-11,2)	0 (0-24,5)	0 (0-32,8)	0 (0-53,1)
Defensa/sumisión	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1,4)	0 (0-0)	0 (0-0,5)	0 (0-0,8)	0 (0-2,5)
Inmovilidad	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Discusión

La administración aguda de midazolam ha demostrado ejercer una clara y selectiva acción antiagresiva con la dosis de 1.5 mg/kg, puesto que redujo las conductas ofensivas (amenaza y ataque) sin un incremento concomitante de la inmovilidad, o una disminución del resto de las conductas motoras (ver Tabla 2). De hecho, con la dosis de 1.5 mg/kg se observó incluso un aumento de las conductas de cuidado corporal.

Por otra parte, las dosis de 0.5 y 1 mg/kg no modificaron de forma significativa ninguna de las conductas evaluadas.

En general, nuestros resultados están en consonancia con el único trabajo en el que se ha evaluado la acción antiagresiva del midazolam. Así, Rodgers y Waters (1985), utilizando un modelo animal de intruso-residente, observaron una marcada reducción de las conductas agresivas con dosis de 5 mg/kg sin que se apreciaran efectos sedantes; tan sólo cuando se incrementó la dosis

hasta 10 mg/kg se constató una disminución general en casi todas las conductas evaluadas debido a la sedación. Asimismo, no obtuvieron efectos antiagresivos con dosis de 0.3, 0.6 y 1.2 mg/kg, ni tampoco apreciaron modificaciones significativas en el resto de las conductas analizadas, coincidiendo con los resultados que hemos descrito con las dosis de 0.5 y 1 mg/kg. Sin embargo, estos autores tampoco observaron una acción antiagresiva con la dosis de 2.5 mg/kg, mientras que nosotros la encontramos con una dosis de 1.5 mg/kg. Probablemente, la causa de la falta de concordancia en la dosis efectiva para producir una actividad antiagresiva reside en el empleo de modelos de agresión y criterios de evaluación conductual diferentes.

El perfil antiagresivo específico observado con el midazolam coincide con el constatado con otras benzodiazepinas como el clonazepam (Martín-López y Navarro, 1996), benzazepam (Martín-López y Navarro, 1998), así como con compuestos no benzodiazepínicos tales como la zopiclona (Martín-López et al., 1994) y el zolpidem (Martín-López y Navarro, en preparación). Todos estos fármacos ejercen su acción sobre el complejo receptor $GABA_A/BDZ/Cl^-$, lo cual indica que dicho receptor debe estar implicado en la modulación de la agresión en roedores.

Por otra parte, no hemos observado diferencias significativas en las conductas de investigación social ni en las exploración no social, cuyo incremento ha sido considerado por algunos autores como un buen predictor de la acción ansiolítica de los fármacos (Krsiak et al., 1984). En este sentido, Rodgers y Waters (1985) tampoco hallaron incrementos en las conductas de interacción social en los animales tratados con midazolam. Es más, en nuestro experimento observamos un incremento significativo en conductas de cuidado corporal con la dosis más alta utilizada, mientras que generalmente los ansiolíticos reducen el incremento de conductas

de cuidado corporal producidas por situaciones de conflicto (Mitchell, 1994).

Con el tratamiento crónico, el efecto antiagresivo constatado con la dosis de 1.5 mg/kg se mantuvo, por lo que no se evidenció desarrollo de tolerancia a la acción antiagresiva del midazolam. Al igual que en el tratamiento agudo, las dosis de 0.5 y 1 mg/kg no produjeron efectos significativos sobre las conductas ofensivas. No conocemos ningún trabajo donde se haya examinado el efecto de la administración crónica de midazolam sobre la conducta agresiva, siendo por lo tanto éste el primer estudio donde se ha constatado dicha acción. Esta ausencia de tolerancia a su acción antiagresiva ha sido descrita también recientemente con otras benzodiazepinas como el bentazepam (Martín-López y Navarro, 1998).

A pesar de tratarse de una benzodiazepina fundamentalmente sedante, no hemos observado sedación con ninguna de las dosis utilizadas en la prueba de agresión realizada a los treinta minutos de la última administración del fármaco; sin embargo, observaciones realizadas durante los diez días de tratamiento nos permiten afirmar que aproximadamente entre los 7-10 minutos siguientes a la administración del fármaco, y de manera sistemática, los ratones tratados con midazolam mostraban conductas de inmovilidad que se prolongaban durante 5 o 10 minutos. Sin embargo, después de 5-7 días de administración repetida del fármaco, dejamos de observar estas conductas. En este sentido, se ha descrito un desarrollo de tolerancia a la acción sedante del midazolam con dosis de 1 y 4 mg/kg, evaluada a los 2 o a los 30 minutos de la administración del fármaco (King, Bouton y Musty, 1987), así como a la administración durante 10 días de dosis más altas (10 mg/kg) (Sanger y Zivkovic, 1992). En cualquier caso, lo que sugieren estos datos es la posible existencia de una disociación entre la acción antiagresiva y sedante, obtenida en nuestro trabajo con la dosis de 1.5 mg/kg de midazolam.

Referencias

- Ballenger, J.C. (1995). Benzodiazepines. En: A.F. Schatzberg y C.B. Nemerof (eds), *Textbook of Psychopharmacology*, (pp. 215-230). Washington: American Psychiatric Press.
- Bergvall, A.H., Matuszczyk, J.V., Dahlöf, L.G. y Hansen, S. (1991). Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male rats, *Physiology & Behavior*, *10*, 79-80.
- Brain, P.F., McAllister, K.H. y Walmsley, S.V. (1989). Drug effects on social behavior. En A.A. Boulton, G.B. Baker y A.J. Greenshaw (eds). *Neuromethods* (pp. 687-739). New Jersey: The Humana Press.
- Brain, P.F., Cerezo, A.L. y Haug, M. (1992). Ethopharmacological approaches for studying the properties of psychoactive drugs: a review, *Reviews in the Neurosciences*, *3*, 307-324.
- Cabrera, R., Mencías, E. y Cabrera, J. (1993). *Toxicología de los Psicofármacos*, Mosby, Barcelona.
- Davis, P.J., Tome, J.A., McGowan, F.X., Cohen I.T., Latta, K. y Felder, H. (1995). Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times, *Anesthesiology*, *82*, 2-5.
- Denenberg, V.H., Gaulin-Kremer, E., Gandelman, R. y Zarrow, M.X. (1973). The development of standard stimulus animals for mouse (*Mus musculus*) aggression testing by means of olfactory bulbectomy, *Animal Behavior*, *21*, 590-559.
- Donát, P., Krsiak, M. y Sulcova, A. (1994). The involvement of pheromones in offensive and defensive agonistic behaviour in laboratory mice. En: S.J. Cooper y C.A. Hendrie (eds.) *Ethology and Psychopharmacology* (pp.205-224). Chichester: Wiley & Sons.
- Dundee, J.W., Halliday, N.J., Harper, K.W. y Brogden, R.N. (1984). Midazolam a review of its pharmacological properties and therapeutic use, *Drugs*, *28*, 519-543.
- Faure-Halley, C., Graham, D., Arbilla, S. y Langer, S.Z. (1993). Expression and properties of recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ forms of the rat GABA_A receptor, *European Journal of Molecular Pharmacology*, *5*, 246-283.
- Flannelly, K.J., Dupree, D.A. y Thor, D.H. (1977). Social responsiveness and Zn-induced anosmia in rats: A replication, *Bulletin of the Psychonomic Society*, *10*, 63-65.
- Kales, A., Vgontzas, A.N. y Bixler, E.O. (1995). Hypnotic drugs. En: A. Kales (ed). *Pharmacology of Sleep* (pp.345-385). Berlín: Springer-Verlag.
- Kemble, E.D. (1994). Novel odours increase defensiveness and inhibit attack behaviour in mice. En: S.J. Cooper y C.A. Hendrie (eds), *Ethology and Psychopharmacology* (pp. 191-204). Chichester: John Wiley.
- King, D.A., Bouton, M.E. y Musty, R.E. (1987). Associative control of tolerance to the sedative effects of a short-acting benzodiazepine, *Behavioral Neuroscience*, *101*, 104-114.
- Krsiak, M., Sulcova, A., Donat, P., Tomasikova, Z., Dlohozkova, N., Kosark E.L. y Masek, K. (1984). Can social and agonistic interactions be used to detect anxiolytic activity of drugs? En: R. Alan (ed), *Ethopharmacological Aggression Research* (pp.93-114). Nueva York: Alan Liss.
- Labbate, L.A. y Miller, H.P. (1995). Midazolam for treatment of agitation after ECT, *American Journal of Psychiatry*, *152*, 472-473.
- Martín-López, M., Caño, A. y Navarro, J.F. (1994). Effects of zopiclone on social encounters between male mice, *Medical Science Research*, *22*, 729-730.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1996). Behavioural profile of clobazam in agonistic encounters between male mice, *Medical Science Research*, *24*, 89-91.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1998). Behavioural profile of bentazepam, an anxiolytic benzodiazepine, in agonistic encounters between male mice, *Medical Science Research*, *25*, 335-337.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. Antiaggressive effects of zolpidem and zopiclone in agonistic encounters between male mice. Manuscrito en preparación.
- Martínez, M., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1991). Análisis etoexperimental de la conducta agonística en ratones, *Psicológica*, *12*, 1-22.
- Miczek, K.A., Weerts, E., Haney, M. y Tidey, J. (1994). Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *18*, 97-110.
- Mitchell, P.J. (1994). Prediction of antidepressant activity from ethological analysis of agonistic behaviour in rats. En: S.J. Cooper y

C.A. Hendrie (eds). *Ethology and Psychopharmacology* (pp. 85-110). Chichester: John Wiley.

Mugford, R.A. y Nowell, N.M. (1970). Pheromones and their effect on aggression in mice, *Nature*, 226, 967-968.

Navarro, J.F. (1997). An ethoexperimental analysis of the agonistic interactions in isolated male mice: comparison between OF.1 and NMRI strains. *Psicothema*, 9, 333-336.

Rodgers, R.J. y Waters, A.J. (1985). Benzodiazepines and their antagonists: a pharmacological analysis with particular reference to effects on «aggression». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9, 21-35.

Sanger, D.J. y Zivkovic, B. (1992). Differential development of tolerance to the depressant

effects of benzodiazepine and non-benzodiazepine agonists at the omega (BZ) modulatory sites of GABA_A receptors, *Neuropharmacology*, 31, 693-700.

Weber, E.R., Holida, D., Moore, M.A. y Burdrey, G.K. (1995). New routes in pediatric sedation: a research-based protocol for intranasal midazolam, *Journal of Nursing and Care Quality*, 10, 55-60.

Yang, W., Drewe, J.A. y Lan, N.C. (1995). Cloning and characterization of the human GABA_A receptor α 4 subunit: identification of a unique diazepam-insensitive binding site, *European Journal of Pharmacology*, 3, 319-325.

Aceptado el 27 de julio de 1998