

14/116



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE PSICOLOGIA

SUPERREACTIVIDAD A LA ANFETAMINA INDUCIDA POR PROGRAMAS DE REFORZAMIENTO

T E S I S

Que para obtener el Grado de Maestría en:

Analisis Experimental de la Conducta

P r e s e n t a :

Matilde Valencia Flores

México, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SUPERREACTIVIDAD A LA ANFETAMINA INDUCIDA
POR PROGRAMAS DE REFORZAMIENTO

MATILDE VALENCIA FLORES

RESUMEN

El efecto de dosis moderadas de anfetamina sobre el peso corporal de ratas blancas fué estudiado bajo diferentes condiciones de control operante y restricción de acceso al agua. El estudio se realizó para determinar la posibilidad de modificar mediante manipulaciones conductuales, la sensibilidad al efecto de la anfetamina de una variable orgánica como el peso corporal.

Se indujeron disminuciones en el peso corporal del orden de 73.4 a 134.07 gramos, durante un período prolongado en ratas blancas sujetas a un programa de control operante por administraciones repetidas de dosis moderadas de d-anfetamina (2.5 mg/kg), separadas por intervalos de 12 días. Una disminución de esta magnitud, en el peso corporal no ha sido reportada en la literatura ni con administraciones únicas de dosis comparables, ni con administración crónica de dosis hasta 8 veces mayores. La siguiente evidencia muestra que este efecto inesperado de la anfetamina es una manifestación de superreactividad inducida por el programa de reforzamiento utilizado:

1) el fenómeno sólo se reprodujo en los grupos de sujetos en que se mantuvo la intervención del programa de reforzamiento Mult IF 64" IF 64", el acceso limitado al agua (períodos de 30 minutos diarios), y la presentación de choques eléctricos;

2) los sujetos en los que se presentó el fenómeno recuperan su peso corporal cuando se eliminan las condiciones de programación y acceso limitado al agua;

3) una segunda serie de administraciones dá lugar a un mayor decremento en el peso corporal en los sujetos sometidos a las condiciones de programación conductual;

4) el fenómeno no se presenta por la intervención única de acceso limitado al agua, choques eléctricos, administración de anfetamina o por la combinación de estas variables. Los grupos de sujetos que fueron sometidos a estas condiciones aumentan su peso corporal de manera esperada por las curvas de crecimiento normal para ratas blancas;

5) ratas normales sin ninguna intervención conductual ni restricción de acceso al agua, aumentan su peso en 57.7 gramos del nivel previo a la administración de anfetamina;

6) el fenómeno parece estar modulado por la presentación de choques eléctricos y acceso limitado bajo condiciones crónicas de programación conductual. Sujetos en los que se mantiene el programa de reforzamiento y administración de anfetamina guardan menor decremento en el peso corporal cuando son eliminados los choques eléctricos.

Estos hallazgos dan evidencia de que es posible modificar la sensibilidad del organismo al efecto de un fármaco como la anfetamina, mediante la intervención de procedimientos conductuales aún en condiciones en las que la variable afectada, en este caso el peso corporal, se supone está controlada por un sistema muy rígido que solo es alterado en enfermedades orgánicas o desórdenes psicológicos serios.

I N D I C E

	<u>Página</u>
INDICE DE FIGURAS	viii
INDICE DE TABLAS	xi
I. INTRODUCCION GENERAL	1
A. LOS EFECTOS CONOCIDOS DE LA ANFETAMINA	11
1. Sobre peso corporal	12
2. Sobre ingestión de alimento y agua	15
3. Sobre excreción urinaria	20
4. Sumario	21
t. EL HALLAZGO DEL FENOMENO DE SUPERREACTIVIDAD A LA ANFETAMINA.	24
A. ANTECEDENTES	24
1. Aclaración definitoria	24
2. Hallazgo del fenómeno de superreactividad	25
B. METODOS	28
1. Sujetos	28
2. Dieta	28
3. Aparatos	28
4. Procedimiento General	29
5. Droga y condiciones de administración	34
C. RESULTADOS	35
1. Cambios en el peso corporal	35
2. Alteraciones en la ingestión de agua y alimento	47
3. Alteraciones en la conducta operante	59
D. DISCUSION	75

III.	EXPERIMENTOS DE REPLICACION.	80
A.	CON LOS SUJETOS EN LOS QUE SE PRESENTO EL FENOMENO.	80
	Experimentos de Replicación Intra-sujeto.	
B.	EXPERIMENTOS DE REPLICACION CON OTROS SUJETOS EXPUESTOS A LAS MISMAS CONDICIONES EXPERIMENTALES.	81
	Experimentos de replicación Inter-sujeto.	
	1. METODOS.	81
	1.1 Sujetos.	81
	1.2 Dieta.	81
	1.3 Aparatos.	81
	1.4 Procedimiento general	82
	1.5 Drogas y condiciones de administración.	84
	2. RESULTADOS.	84
	2.1 Cambios en el peso corporal.	85
	2.2 Alteraciones en la ingesta de agua y alimento.	85
	2.3 Excreción urinaria.	98
	3. DISCUSION	102
IV.	DETERMINACION DE LAS VARIABLES RELEVANTES EN LA PRODUCCION DEL FENOMENO DE SUPERREACTIVIDAD	104
A.	COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO DIFERENTES REGIMENES DE ACCESO AL AGUA.	104
	1. Acceso limitado (30 minutos).	105
	2. Acceso limitado (8 horas).	107
	3. Acceso libre (24 horas).	107
	4. Resumen y conclusiones.	122

B. COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO DIFERENTES CONDICIONES DE PROGRAMACION.	123
1. Programa de reforzamiento y acceso limitado al agua.	123
2. Programa de reforzamiento y presentación de choques eléctricos.	130
3. Estimulación eléctrica y auditiva en ausencia de reforzamiento.	131
C. RESUMEN Y CONCLUSIONES.	133
V. DISCUSION GENERAL.	136
VI. BIBLIOGRAFIA.	140

INDICE DE FIGURAS

<u>Figura</u>	<u>Título</u>	<u>Página</u>
1.	Esquema general de la secuencia de condiciones experimentales.	31
2.	Disminuciones del peso corporal inducidas en el sujeto D-11 por administraciones de anfetamina.	36
3.	Disminuciones del peso corporal inducidas en el sujeto D-8 por administraciones de anfetamina.	38
4.	Disminuciones del peso corporal inducidas en el sujeto D-10 por administraciones de anfetamina.	40
5.	Disminuciones del peso corporal inducidas en el sujeto D-11 por una segunda serie de administraciones de anfetamina. . . .	42
6.	Disminuciones del peso corporal inducidas en el sujeto D-12 por administraciones de anfetamina.	44
7.	Efecto de la anfetamina sobre peso corporal.	48
8.	Efectos de la restricción del consumo de agua sobre ingestión de agua y alimento	52
9.	Efectos de la administración repetida de d-anfetamina sobre ingestión de agua durante el período de pérdida de peso	55
10.	Efectos de la administración repetida de d-anfetamina sobre ingestión de alimento durante el período de pérdida de peso.	57
11.	Efectos conductuales de un choque eléctrico 2 mA al ser presentado en un componente de un programa Múlt. IF 64"IF 64". Alteraciones en el componente con choque..	61
12.	Efectos conductuales de un choque eléctrico 2 mA al ser presentado en un compo-	63

INDICE DE FIGURAS (Cont.)

<u>Figura</u>	<u>Título</u>	<u>Página</u>
	nente de un programa Múltiple IF 64" IF 64". Alteraciones en el componen- te sin choque.	63
13.	Distribución estadística de las pausas post-reforzamiento en el componente con choque de un programa Múltiple IF 64" IF 64".	66
14.	Distribución estadística de las pausas post-reforzamiento en el componente sin choque de un programa Múltiple IF 64" IF 64".	68
15.	Los efectos sobre tasa de respuesta de d-anfetamina en el componente con choque de un programa múltiple IF 64" IF 64".	71
16.	Los efectos sobre tasa de respuesta de d-anfetamina en el componente sin cho- que de un programa múltiple IF 64" IF 64".	73
17.	Cambios en el peso corporal por adminis- tración de anfetamina en el sujeto CA1 del grupo de replicación.	87
18.	Cambios en el peso corporal por adminis- tración de anfetamina en el sujeto CA2 del grupo de replicación.	89
19.	Cambios en el peso corporal por adminis- tración de anfetamina en el sujeto CA3 del grupo de replicación.	91
20.	Efecto de la administración aguda de d-anfetamina sobre excreción urinaria en ratas normales.	99
21a.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en el su- jeto CA7, sometido crónicamente a con- diciones de acceso limitado al agua 30 minutos.	109
21b.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en el su- jeto CA8, sometido crónicamente a con- diciones de acceso limitado al agua 30 minutos.	111

INDICE DE FIGURAS (Cont.)

<u>Figura</u>	<u>Título</u>	<u>Página</u>
21c.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en el sujeto B1, sometido crónicamente a condiciones de acceso limitado al agua 30 minutos,	113
22a.	Peso corporal bajo administración de anfetamina en condiciones de libre acceso al agua.	118
22b.	Comportamiento del peso corporal bajo una segunda serie de administraciones de anfetamina en condiciones de libre acceso al agua.	120
23a.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en condiciones de exposición al programa de reforzamiento y acceso al agua 8 horas al día.	126
23b.	Comportamiento del peso corporal bajo una segunda serie de administraciones de anfetamina en condiciones de exposición prolongada al programa de reforzamiento y acceso al agua 8 horas al día.	128

INDICE DE TABLAS

<u>Tabla</u>	<u>Título</u>	<u>Página</u>
1.	Cambios en el peso corporal por una serie de administraciones de d-anfetamina.	46
2.	Experimentos de replicación. Cambio en el peso corporal por serie de administraciones de d-anfetamina en ratas con acceso limitado al agua y programa de reforzamiento.	86
3.	Ingestión de agua y alimento en los días entre administraciones de d-anfetamina.	94
4.	Análisis de varianza para los valores de ingestión de agua y alimento, durante el período de disminuciones en el peso corporal por administración de anfetamina.	95
5.	Cambio en la ingestión de agua durante los días de administración de anfetamina en sujetos expuestos al programa de reforzamiento y acceso limitado al agua 30 minutos.	96
6.	Cambio en la ingestión de alimento durante los días de administración de anfetamina en sujetos expuestos al programa de reforzamiento y acceso limitado al agua 30 minutos.	97
7.	Efecto de la d-anfetamina sobre la excreción urinaria en ratas con diferentes historias de acceso al agua.	101
8.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina. Sujetos con acceso limitado al agua 30 minutos	106
9.	Comportamiento del peso corporal bajo una segunda serie de administraciones de anfetamina. Sujetos con acceso al agua 30 minutos.	108
10.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina. Sujetos con acceso limitado al agua 8 horas.	115
11.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en ratas normales con libre acceso al agua.	116

INDICE DE TABLAS (Cont.)

<u>Tabla</u>	<u>Título</u>	<u>Página</u>
12.	Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en ratas con libre acceso al agua y período de vida avanzado.	117
13.	Peso corporal bajo administración de anfetamina. Sujetos expuestos a programación operante y acceso al agua 8 horas.	124
14.	Cambio en el peso corporal por administración de anfetamina. Ratas expuestas al programa de reforzamiento sin choques.	132
15.	Peso corporal de sujetos en que es eliminado el refuerzo de la situación experimental.	134

1. INTRODUCCION GENERAL

Una serie de trabajos dentro del campo de la psicofisiología pone de manifiesto claramente que es posible determinar y analizar experimentalmente los procesos conductuales que: a) determinan el efecto de un compuesto químico sobre la conducta, estableciéndose que los efectos de una droga están determinados en un amplio rango por el tipo de programa que controla la conducta estudiada y por los antecedentes y consecuencias de la misma; b) generan y mantienen alteraciones somáticas y fisiológicas que dan lugar a desórdenes patológicos o de la salud, como alcoholismo, obesidad, úlceras gástricas, hipertensión, etc.

Los experimentos aquí descritos dan evidencia de un nuevo tipo de interacción entre variables conductuales y fisiología. El efecto de una droga sobre una variable como el peso corporal, puede ser modificado por la intervención de manipulaciones conductuales.

En el campo de la psicofisiología existe evidencia experimental de que es posible alterar la fisiología del organismo mediante intervenciones o arreglos conductuales experimentalmente programados. Existe un grupo de trabajos en los que se demuestra que es posible alterar la fisiología del organismo de manera transitoria o crónica mediante la intervención de procedimientos de condicionamiento en los que el criterio de ejecución no establece la producción de cambios o alteraciones en la fisiología del organismo

y que sin embargo aparecen como un subproducto de la manipulación a nivel conductual. De esta manera el area ha sido enriquecida con modelos experimentales de: alcoholismo, obesidad, úlceras gástricas, hipertensión, etc., modelos en los que es posible establecer el papel o función que guardan las variables medio ambientales en la producción de cambios somáticos y fisiológicos.

Ejemplo de ello son los trabajos de Berlinger y col. (1962), Hahn y col. (1962), Malm (1961), Pérez-Cruet (1963) y Wenzel (1961), en los que se han encontrado cambios cardiorespiratorios relativamente transitorios durante ejecuciones operantes mantenidas aver-siva o apetitivamente.

Williams y Teitelbaum (1956) reportaron la producción de obesidad marcada en ratas normales por el control de la conducta de beber como una respuesta de evitación al choque. Clark y Polish (1960) reportaron la elevación de los niveles de ingestión de alcohol en monos Rhesus durante períodos prolongados, subsecuentes a la exposición a un condicionamiento de evitación a choques.

En 1956, W.L. Savrey y J.D. Weisz reportaron la producción de úlceras gástricas en ratas expuestas a un procedimiento instrumental de 'conflicto'. En 1958, Porter, Brady, Conrad, Mason, Galambos y Rioch reportaron un alta incidencia de alteraciones gastrointestinales en un grupo de monos sometidos a programas conductuales de condicionamiento de evitación. En el análisis de las condiciones presumiblemente relacionadas con la producción de este tipo de patología se enfatizó el estudio de dos factores: 1) el procedimiento de evitación, 2) los requerimientos del programa que

imponían a los animales ciclos severos de ejecución y no-ejecución. Brady (1958), en un intento más sistemático por identificar los factores relacionados con el desarrollo de patología gastrointestinal analizó experimentalmente el efecto de diferentes ciclos de ejecución y no-ejecución. Comparó los efectos de un programa de evitación de sesiones de 6 horas que alternaban con períodos de descanso de 6 horas con los efectos de procedimientos que parecían ser más demandantes para los sujetos experimentales: a) 18 horas de evitación/6 horas de descanso, b) 30 minutos de evitación/30 minutos de descanso, c) reducción en el intervalo R-S en el programa de evitación a un mínimo de 2 segundos y d) introducción de castigo para las respuestas emitidas en el período de descanso. De todos estos procedimientos el programa que produjo mayor incidencia de úlceras, fué el programa de evitación de 6 horas/6 horas de descanso.

Rice (1963) estudiando 13 grupos de animales bajo un procedimiento de evitación aporta nuevos datos experimentales que señalan la naturaleza crítica de la relación de los ciclos ejecución/descanso en la producción de úlceras gástricas. Los animales fueron estudiados bajo diferentes programas de evitación cuyo rango de ciclos de ejecución/descanso fué de 1 hora/1 hora a 12 horas/12 horas.

Los grupos de 1/1 y 12/12 presentaron baja incidencia de úlceras y no difirieron significativamente de los grupos control. Los grupos intermedios presentaron incidencias altas de úlceras. La mayor frecuencia se presentó en los grupos de 5/5 y 6/6. Subsecuentes estudios en esta area han permitido un mayor esclareci-

miento de los factores que determinan los efectos de procedimientos conductuales sobre el sistema gastrointestinal. Weiss (1970-1971) muestra que existe una clara diferencia en el desarrollo de úlceras gástricas dependiendo de si los choques son señalados o no. Los animales que reciben choques intermitentes posteriores a la presentación de un estímulo auditivo desarrollan significativamente menor ulceración gástrica que los animales que reciben la misma clase de choques pero sin la presentación de un estímulo pre-aversivo. En experimentos subsiguientes este autor muestra que es posible encontrar diferencias en el desarrollo de úlceras, dependiendo de si el animal puede emitir respuestas de escape o evitación al choque, Weiss (1972). Los animales que pueden evitar y/o escapar al choque desarrollan menor ulceración gástrica que los animales del grupo control apareado que no pueden evitar o escapar del choque. Con base en esta evidencia empírica Weiss señala que la incidencia de úlceras pépticas por procedimientos conductuales puede ser función de la interacción entre la fuerza de la ejecución de escape-evitación y la probabilidad de emitir repuestas en la presencia de estímulos asociados con la ausencia del estímulo aversivo. Además de los efectos diferenciales en la incidencia de úlceras gástricas este autor ha encontrado cambios hormonales y cambios en el peso corporal que sugieren la misma interacción de variables.

Otros trabajos que señalan la importancia de los procedimientos conductuales en la alteración de estados fisiológicos, son los trabajos de Rasmussen, Marsh y Brill (1957), en los que

se reporta un incremento en la susceptibilidad a infecciones por Herpes Simple en ratones sometidos a un procedimiento de evitación. De otra suerte, Mason, Brady y Tolson (1966) reportaron un incremento sistemático en los niveles plasmáticos de 17-hidrocorticoesteroide (17-OH-CS) durante la adquisición de supresión con dicionada en monos Rhesus. La serie de trabajos hasta aquí mencio nados pone de manifiesto que únicamente bajo circunstancias especiales en que un organismo se vé impelido a interaccionar de una manera determinada con su medio ambiente, se producen alteraciones transitorias e incluso crónicas de tipo fisiológico. En otro grupo de trabajos es posible constatar que los procedimientos de condicionamiento ejercen efectos específicos y ordenados sobre las propiedades funcionales de los sistemas fisiológicos. Un gran número de respuestas del organismo que pueden ser llamadas internas han sido directamente condicionadas. Este hecho ha ganado el inte rés de los dedicados al área clínica, debido a que brinda una po sibilidad más para el tratamiento de desórdenes patológicos o de la salud. Bykov (1957) y Corson (1966) han mostrado que es posible condicionar con el procedimiento Pavloviano, la tasa de formación de orina, usando como estímulo incondicionado cargas de agua que normalmente producen diuresis y como estímulo condicionado un estí mulo auditivo. De igual forma se puede condicionar la disminución en la formación de orina utilizando como estímulo incondicionado un estímulo como el choque eléctrico.

Miller y Di Cara (1968) demostraron que es posible modificar el balance de agua en ratas mediante el condicionamiento operante del riñón. Aumentando o disminuyendo la formación de orina selec-

tivamente mediante un procedimiento de reforzamiento. Otra respuesta glandular, la salivación, ha mostrado ser modificable por condicionamiento operante. Miller y Carmona (1967) aumentaron la conducta de salivación en perros privados de agua utilizando como refuerzo pequeñas porciones de agua; usando el mismo procedimiento lograron disminuir la respuesta cuando el refuerzo era entregado durante los períodos en que el animal permanecía sin secreción salival. Por otro lado, Miller y Banuazizi (1968) usando estimulación eléctrica intracraneal como refuerzo lograron tanto aumentos como disminuciones de la tasa de contracciones intestinales espontáneas. Otra respuesta del músculo liso, el reflejo vasomotor, ha sido susceptible de condicionamiento. De acuerdo a la obra de Razran (1961), quien cita los experimentos de Lisina, este último investigador pudo condicionar una respuesta de vasodilatación paradójica ante la presentación de choques eléctricos.

En relación con el presente trabajo conviene presentar además algunos datos experimentales en los que los efectos de una droga se ven modificados por procedimientos conductuales. En el campo de la farmacología conductual se han generado una serie de trabajos experimentales en los que se ha observado que tanto las características de la conducta como los efectos de las drogas sobre la conducta están claramente determinados, en un amplio rango, por el tipo de programa que controla la conducta estudiada y por los antecedentes y consecuencias de la misma.

Los efectos de las drogas sobre una conducta dada, pueden diferir dependiendo de las características de programación que la

controlan, del contexto en el cual la conducta ocurre y de la historia experimental de los sujetos estudiados. Existe evidencia de que los efectos de las drogas están determinados de una manera importante, no solo por las características de los programas de ejecución que operan en el tiempo en el que ocurre la conducta, sino que además, el contexto en el cual ocurre la conducta determina los efectos de la droga estudiada.

Existen diversas sugerencias de que la interacción de programas de conducta puede llegar a modificar los efectos de las drogas. Por ejemplo, en un experimento McKearney (1974) encontró que al administrar clorpromacina a monos ardilla en un programa de intervalo fijo (IF) la respuesta disminuyó, pero al introducir a los monos a un programa múltiple en el que además del componente IF mantenido por comida se presenta un componente en el que la conducta se mantiene por la presentación de un choque eléctrico, el efecto de la clorpromacina se modifica y se manifiesta en un aumento moderado de las respuestas en el programa de intervalo. Experimentos recientes sobre conducta castigada ilustran también cómo los efectos de las drogas pueden ser profundamente modificados dependiendo del contexto en el cual la conducta ocurre. Hasta hace poco se pensó que los efectos de las drogas sobre la conducta castigada eran relativamente simples y directos dado que ciertas drogas parecían incrementar la respuesta castigada mientras que otras drogas no producían este efecto.

Sin embargo, estas generalizaciones estuvieron basadas en experimentos conducidos sobre un rango estrecho de condiciones. Generalmente, la respuesta mantenida bajo algún programa de presentación

de comida o agua, fué suprimida por la presentación de un choque eléctrico. Bajo estas condiciones, la respuesta castigada se incrementa marcadamente por la administración de barbitúricos, benzodiazepinas y drogas relacionadas y generalmente se vé decrementada por drogas como anfetaminas, fenotiacinas y morfina (McKearney y Barrett, 1978; Mc-Millan, 1975 y Morse y col. 1977).

Recientemente, se han estudiado otras condiciones y se ha encontrado que algunos de estos efectos son muy diferentes. En un experimento de McKearney y Barrett (1975) la ejecución de monos ardilla fué mantenida en un programa múltiple IF 10 minutos con presentación de choques cada 30 respuestas, alternando bajo diferente estímulo discriminativo con extinción. Con un período de 10 minutos bajo estas condiciones, como era de esperarse la d-anfetamina no tuvo efecto o disminuyó la conducta castigada. Sin embargo, cuando se introdujo un programa de evitación en lugar del componente de extinción la d-anfetamina en dosis de 0.01 a 0.56 mg/kg aumentó substancialmente la conducta castigada.

Estos resultados muestran que las características del medio ambiente no necesitan incluso estar presentes al mismo tiempo que la conducta ocurre, para tener influencia y determinar los efectos de una droga. La misma conducta puede ser diferencialmente afectada por una droga dependiendo del contexto medio ambiental en la cual ocurre. Por otro lado, existe también amplia evidencia de que diferencias en la historia o experiencia previa pueden alterar los efectos de las drogas.

Un área en la cual el papel de la experiencia ha sido reco-

nocido, es el desarrollo de la tolerancia a los efectos conductuales de las drogas. Si hay un decremento en los efectos de las drogas como un resultado de la exposición previa, se dice que se desarrolla tolerancia; los procesos conductuales en sí mismos pueden ser importantes en determinar la tasa y magnitud del desarrollo de la tolerancia. La tolerancia a los efectos conductuales de una droga puede ser un reflejo de un cambio en la reactividad fisiológica del organismo como un todo. En otras ocasiones la tolerancia puede diferencialmente desarrollarse dependiendo de detalles sutiles del control conductual.

Hay evidencia de que la exposición de un sujeto a una situación conductual mientras que está presente una droga puede permitir un desarrollo de tolerancia más rápido que el mismo régimen de dosis sin exposición a la situación conductual (Hill, 1972; Kayan, Ferguson y Mitchell, 1973; y LeBlanc, Gibbins y Kalant, 1973).

En una serie de experimentos Siegel (1975, 1976, 1977) ha demostrado que la tolerancia a algunos de los efectos analgésicos de la morfina puede ser determinada por la situación medicambiental en la cual la tolerancia se desarrolla. Schuster, Dockens y Woods (1966) encontraron que el desarrollo de tolerancia puede depender del programa que controla la conducta bajo estudio. Estos autores comparon los efectos de dosis diarias de d-anfetamina (1.0 mg/kg) en ratas que respondían bajo diferentes programas de presentación de comida y bajo un programa de evitación continua. Los programas de presentación de comida fueron intervalo fijo (IF) 30 segundos y reforzamiento diferencial de tasas bajas de respuesta (DRL) 30 segundos.

La d-anfetamina fué administrada 30 minutos antes de las sesiones experimentales durante 30 días consecutivos. La respuesta durante los componentes de IF y evitación fué uniformemente afectada durante todo el período de droga, en cambio la conducta controlada por el programa DRL fué primeramente incrementada regresando posteriormente a los niveles previos a la administración de anfetamina. Así, la tolerancia se desarrolla bajo un programa en el que el incremento de respuestas decrementaba la presentación del refuerzo como sucedió con el programa DRL que requiere espaciar las respuestas para la entrega de refuerzo y no se desarrolla bajo los programas en los que el aumento en la tasa de respuestas tiene poco efecto (IF) o puede incluso resultar en un mejoramiento para alcanzar el requisito del programa (evitación). Entonces, tenemos que las consecuencias de la conducta cuando se administra una droga, pueden determinar si se observa o no tolerancia a los efectos del compuesto.

La serie de trabajos mencionados a lo largo de esta breve introducción pone de manifiesto que no es posible el estudio completo y sistemático de la acción de compuestos químicos en el organismo, o el estudio de patología orgánica, somática o fisiológica, sin la intervención y análisis de procesos conductuales que como hemos visto pueden alterar los efectos de un fármaco sobre la propia conducta o bien generar o mantener alteraciones somáticas crónicas o transitorias.

A. LOS EFECTOS CONOCIDOS DE LA ANFETAMINA.

La anfetamina es una amina simpaticomimética, B-feniliso propilamina con múltiples efectos biológicos. Actuando sobre el sistema cardiovascular, aumenta la presión sanguínea sistólica y diastólica con efectos también sobre la frecuencia cardíaca. Su acción sobre el sistema nervioso central parece dar como resultado un aumento en la actividad locomotora y una disminución en la ingestión de alimento. Clínicamente la anfetamina se ha usado como droga para el tratamiento de la obesidad, como antidepresor y como agente euforizante. La administración crónica de dosis altas, progresivamente mayores de anfetamina, precipita cuadros de psicosis paranoide.

La anfetamina ha sido una de las drogas más intensamente estudiadas por investigadores de diferentes disciplinas, no obstante el esfuerzo realizado hasta la fecha, no se conoce con exactitud el mecanismo básico de la acción de esta droga.

La revisión de los datos experimentales que son pertinentes al fenómeno objeto de la presente investigación se ha arreglado como sigue: primeramente se presenta la información en la literatura acerca del efecto de la anfetamina sobre el peso corporal, después, sobre la ingestión de agua y alimento que son uno de los principales determinantes de cambios en el peso corporal y por último los efectos de excreción urinaria que complementan las alteraciones de la anfetamina en los procesos básicos que controlan el peso corporal.

La revisión de los efectos de la anfetamina se ha restrin-

gido a la descripción de los efectos de esta droga en ratas blancas de laboratorio, debido a que el hallazgo que ahora nos ocupa se realizó en esta especie. Sin embargo, los efectos descritos para esta especie son generalizables a otras especies como monos y ser humano.

La revisión de esta literatura es importante para comparar los efectos de la amfetamina obtenidos en el presente estudio y los obtenidos por otros autores en administraciones únicas de dosis comparables o en administraciones crónicas de dosis mayores. Con esta contrastación se pone de manifiesto la evidencia cuantitativa existente en cuanto a la diferencia de efectos y se proporcionan las bases empíricas que nos llevan a describir el fenómeno observado en este trabajo como un fenómeno de superreactividad a la amfetamina.

1. Los efectos conocidos de la amfetamina sobre peso corporal.

Los datos experimentales de los efectos de la amfetamina serán presentados brevemente y para el arreglo de los mismos se ha tomado como guía el principio farmacológico, el cual establece; que el grado de efecto producido por una droga es función de la cantidad de droga administrada. El término dosis lleva implícita esta relación dado que dosis es la cantidad de droga necesaria para producir una respuesta biológica determinada. Cuando se requiere aumentar el efecto o prolongar la acción de la droga el procedimiento más usual es administrar dosis repetidas a intervalos regulares; con ello, es posible eliminar los efectos tóxicos de dosis altas y mantener constante el efecto de la droga. La acumulación de

la droga en el organismo por dosis repetidas dependerá del tipo de absorción, distribución y excreción de la droga. Al presentar en esta revisión una relación cuantitativa de los efectos de la anfetamina sobre peso corporal, se pretende dar las bases para la evaluación y comparación de los cambios en la magnitud del efecto de la anfetamina sobre peso corporal obtenidos en el presente trabajo.

Al administrar subcutáneamente a ratas blancas sulfato de d-anfetamina a dosis de 1.5 mg/kg dos veces por día, durante un período de cuatro semanas, Baettig y col. (1980) observaron que se presenta al inicio del tratamiento una disminución en el peso corporal de aproximadamente 30 gramos. Este decremento en el peso de los sujetos gradualmente desaparece a lo largo del tratamiento, al término del mismo el peso corporal alcanza valores semejantes a los registrados antes de la administración de la droga.

Al administrar una dosis de 2.5 mg/kg durante un período menos prolongado de 7 días de tratamiento, Ghosh y Parvathy (1976) encontraron que la anfetamina produce un pequeño decremento (4.3%) o bien un incremento no significativo (0.5 a 1.9%) en el peso corporal de las ratas tratadas. Existen datos experimentales en los que utilizando la misma dosis de 2.5 mg/kg de anfetamina se presenta una pérdida aún mayor en el peso corporal: Woolverton y col. (1978) administraron diariamente 2.5 mg/kg de anfetamina durante un período de 30 días, produciendo un decremento inicial de 40 gramos en el peso corporal de ratas blancas. A diferencia del primer trabajo mencionado, el peso corporal de los sujetos permaneció a un nivel más bajo del control a todo lo largo del tratamiento. La notoria diferencia entre

los efectos de la anfetamina reportados por estos autores pudiera deberse a que en el experimento de Woolverton y col., los sujetos se encontraban restringidos en la cantidad de alimento disponible, lo que pudiera eliminar la posibilidad de que el organismo hiciera uso de mecanismos de control compensatorios. Tal suposición encuentra evidencia experimental en el reporte de Pearl y Seiden (1976). Estos autores también reportan una disminución en el peso corporal de ratas blancas, aunque no de la magnitud reportada por Woolverton. La pérdida inicial en el peso corporal fué de 10 gramos y desapareció gradualmente durante los primeros 10 días de tratamiento. De nuevo, los sujetos mantuvieron un régimen de restricción al alimento, aunque menos severo (12 gr/día) que resulta ser del doble en cantidad al utilizado en los experimentos de Woolverton, en los que se presentó una recuperación de la pérdida de peso corporal.

Dosis de 4 mg/kg de sulfato de dl-anfetamina, administradas intraperitonealmente durante un período de 30 días, produjeron una disminución en el peso corporal de 35 gramos. Zelger y col. (1980) encontraron que después de 13 días de administración, el efecto gradualmente desaparece. Con dosis de 5 mg/kg el decremento en el peso es de 11.8 % (Ghosh y col. 1976):

Tormey y Lasagna (1960) utilizando dosis altas 20 mg/kg durante un período de 26 días encontraron que el peso corporal de ratas normales no difirió en tendencia y magnitud del peso mantenido por ratas no tratadas con la droga. Sin embargo, un grupo de ratas igualmente normales pero cuyo peso al inicio del experimento era superior a los 425 gramos, gradualmente disminuyeron su peso corporal hasta un máximo de 40 gramos durante el tratamiento con anfetamina.

Magour y col, (1974) reportaron que al administrar crónicamente sulfato de d-anfetamina oralmente a ratas hembras Wistar en concentraciones crecientes en el agua disponible, se produjo un decremento sostenido en el peso corporal durante los 30 días que duró el tratamiento. Las ratas tratadas con anfetamina se mantuvieron 15 gramos por debajo del peso inicial. Las concentraciones utilizadas fueron .01%, .02%, .03%, .04% y .05% ; el aumento en la concentración fué semanal y la dosis promedio de sulfato de d-anfetamina consumida por kg/día, mantuvo un incremento continuo de 16 mg/kg llegando a mantenerse durante los últimos días de tratamiento una dosis enorme de 90 mg/kg.

Resumiendo, a dosis de 2.5 mg/kg el efecto de la anfetamina sobre el peso corporal en organismos normales es pequeño o inexistente. Después de 7 días de administración de esta dosis, el peso de los sujetos se vé ligeramente aumentado (0.5% a 1.9%) ó ligeramente disminuído (4.3%).

Se puede observar un decremento mayor si el organismo se ve restringido en la cantidad de alimento disponible al día. La magnitud y duración del efecto de la droga parece depender, en este caso, de la restricción al consumo de alimento. Con dosis dos veces mayores (5 mg/kg) el decremento que se observa después de 7 días de tratamiento es de 11.8%. Con dosis 8 veces mayores (20 mg/kg) durante 26 días de administración el decremento es de 13.1% presentándose este decremento únicamente en sujetos cuyo peso inicial es mayor a 400 gramos.

2. Sobre ingestión de alimento y agua. Debido a que las alteraciones en el peso corporal guardan íntima relación con alteracio-

nes en la ingestión, utilización metabólica y excreción revisaremos brevemente los efectos de la anfetamina sobre algunas de estas variables.

Existe un gran número de trabajos experimentales en los que se ha estudiado el efecto anoréxico de la anfetamina. La determinación de los efectos de la anfetamina sobre la ingestión de agua y alimento parece ser un problema complejo debido a que intervienen un gran número de variables. Los efectos de la anfetamina parecen depender de la magnitud de la privación, de la duración del período de acceso al alimento, del tipo de dieta utilizada, de la conformación corporal de los sujetos (obesos ó normales) del programa de administración (previa o posterior a la presentación del alimento), etc.

Sin embargo puede tenerse claro que existen variaciones en el peso corporal de los sujetos experimentales que guardan estrecha relación con los cambios producidos en la ingestión de alimento durante la administración de anfetamina.

Cuando la anfetamina es administrada previa a la presentación de alimento, sus efectos sobre la ingesta son transitorios tanto en administraciones únicas, como en administraciones repetidas.

El trabajo de Bizzi y col. (1970) muestra claramente que la disminución en la ingestión de alimento solo se presenta durante las primeras horas posteriores a la administración de anfetamina. A las 24 horas de administrado el compuesto no hay diferencia significativa en la cantidad de gramos ingeridos por los grupos de ratas control y los grupos de ratas administradas con anfetamina. Al administrar 2.5 mg/kg de anfetamina la ingestión de alimento se vé reducida un 80% del control durante las dos primeras horas de post-administración:

a las seis horas parece haber un pobre efecto anoréxico, La adminis
tración de dosis más altas (10 mg/kg) produce un patrón similar,
encontrándose efecto anoréxico aún después de ocho horas de adminis
trado el compuesto.

Cuando la administración de anfetamina es crónica, los efectos
son similares. Ghosh y Parvathy (1976) administrando anfetamina sub
cutáneamente durante 7 días encuentran que el decremento en la inges
tión de alimento solo se presenta durante las primeras dos horas
posteriores a la administración. La anfetamina a dosis de 2.5 mg/kg
reduce en un 50% la ingestión de alimento durante las primeras dos
horas de post-administración; en las segundas dos horas la ingestión
de alimento incrementa dos veces el nivel de las ratas control. A la
dosis de 5 mg/kg el decremento es mayor en las primeras dos horas,
pero el patrón del efecto se mantiene, hay un incremento en la inges
ta durante las segundas dos horas de post-administración.

En administración crónica de 4 semanas de tratamiento de dosis
repetidas de 1.5 mg/kg la anfetamina produce una severa depresión
en la ingesta de alimento durante la primera semana de tratamiento
(Baettig y col., 1980). Las ratas que recibieron el tratamiento con
anfetamina tuvieron disponible el alimento durante 4 horas y la ad-
ministración de la droga fué hecha antes y después del acceso al
alimento. Aún con este programa de administración el efecto de decre-
mento en la ingestión de alimento se restringe a la primera semana
de tratamiento. Durante las tres últimas semanas de tratamiento los
animales exhiben hiperfagia. Este efecto bifásico de la anfetamina
sobre ingestión de alimento guarda paralelo con la desaparición de la
pérdida inicial del peso corporal.

Al administrar dosis superiores (20 mg/kg/día), durante 26 días, es notorio un decremento en la ingestión de alimento durante los primeros días de administración. Después de esta fase, el valor promedio de gramos consumido se mantiene con la misma variación que en el grupo de sujetos control (Tormey y Lasagna, 1960).

Administrando oralmente concentraciones crecientes de sulfato de d-anfetamina, Magour y col. (1974) lograron que los sujetos experimentales, ratas Wistar, ingirieran dosis extremadamente altas de d-anfetamina (90-95 mg/kg/día) en promedio al término de 5 semanas de administración. Estos autores encontraron que al nivel más bajo de dosis ingerida (16 mg/kg/día), el consumo de alimento decremента únicamente durante el primer día y aún cuando el nivel de dosis ingerida se incrementa durante los días subsecuentes, el consumo de alimento regresa gradualmente al nivel control .

El trabajo experimental de estos autores muestra que los efectos de la anfetamina sobre ingestión de alimento son transitorios y que con un tratamiento en el que se dan dosis repetidas existe tolerancia al efecto anoréxico de la anfetamina.

Por otro lado, existe evidencia experimental de que la anfetamina puede suprimir completa y selectivamente la ingestión de alimento y que este efecto puede perdurar aún después de eliminado el tratamiento con la droga. Empleando un paradigma convencional de aversión a sabores, Carey (1973) encontró que la anfetamina a dosis de 2 mg/kg decremента selectivamente la ingestión preferencial de una dieta rica en grasas. Después de 7 administra

ciones la ingestión se ve completamente suprimida. La reducción en la ingestión de la dieta rica en grasas se mantiene aún después de 6 días de retirado el tratamiento con la droga. Estos datos señalaron que la pérdida del efecto anoréxico de la anfetamina cuando es administrada antes de la ingestión de alimento puede deberse a los factores condicionantes involucrados en la situación experimental. En este caso, la presentación subsecuente de comida puede ser vista como una contingencia de reforzamiento. Cuando la anfetamina es administrada inmediatamente después de que el animal ha ingerido el alimento disponible, la inyección de la droga viene a ser un estímulo supresor de la ingestión. Bajo este tipo de tratamiento no se presenta tolerancia a los efectos anoréxicos de la droga.

Ingestión de agua. Es bien sabido que existe una interrelación entre la ingestión de líquidos y su pérdida, y que el organismo es capaz de mantener su balance hídrico mediante mecanismos compensatorios. En ratas blancas de laboratorio hay bastante similitud en el curso temporal de consumo diario de alimento y agua. El consumo máximo de nutrientes y líquidos ocurre en la noche y el mínimo durante el día (Siegel y Stuckey, 1947).

Los efectos de la anfetamina sobre la ingestión de agua muestran otra de las similitudes existentes en la ingestión de agua y alimento. Los efectos son igualmente transitorios. Al administrar dosis de 2.5 y 5 mg/kg de anfetamina hay un decremento en la ingestión de agua únicamente durante las dos primeras horas posteriores a la administración. La ingestión de agua se recupe-

ra durante las segundas dos horas, Sin embargo, cuando la dosis es mayor, 20 mg/kg y el período de administración es prolongado, 26 días, el consumo de agua se ve notoriamente incrementado (Tormey y col. 1960); este efecto pudiera deberse a los efectos diuréticos de la anfetamina (Viveros y col. 1970).

3. Sobre excreción urinaria. Siempre que existe pérdida de peso corporal sin haber disminución en el consumo de alimento o ingestión de líquidos , o aún habiendo un aumento de éstos, el cambio en el peso corporal puede deberse básicamente a que la excreción de uno o más nutrientes se ve aumentada o a que el metabolismo está aumentado. Para dar un cuadro más completo de los efectos de la anfetamina se citan a continuación algunos trabajos sobre los efectos diuréticos de la anfetamina.

Estudiando los efectos diuréticos de diversas aminas simpático-miméticas en ratas Wistar que tenían entre 140 y 180 gramos de peso corporal Viveros y Col. (1970) encontraron que al administrar d-anfetamina a dosis de 10 mg/kg en carga de agua por medio de sonda, el volumen de orina se ve aumentado significativamente al igual que la excreción de sodio y cloro.

Por otro lado, Soulairac (1969) administró durante 10 días a diferentes grupos de ratas, dosis de 0.3 y 1 mg/kg/día de anfetamina, encontró que si se le proporcionan al animal varias opciones para su ingesta: a) agua, b) solución NaCl al 1% y c) solución de KCl al 1%, el efecto de la administración crónica de anfetamina es el de aumentar el volumen de ingestión total tanto de las soluciones salinas como del agua, siendo mayor el incremento en la ingestión de solución de NaCl. La excreción urinaria también se ve aumentada. Debe

hacerse notar que durante un período de 15 días después del retiro de la droga, el incremento en la ingestión de la solución de NaCl se mantuvo al igual que el incremento en la excreción urinaria. Aunque en estas ratas el volumen de excreción aumentó conforme aumentó la ingestión de líquidos en relación a la dosis la proporción de diuresis e ingestión (D/I) difiere notoriamente del grupo de ratas control, manteniendo las ratas tratadas un nivel mayor de excreción de líquidos.

4. Sumario. En este primer capítulo se ha pretendido poner de relieve la importancia de los procesos conductuales en la determinación de cambios o alteraciones somáticas y fisiológicas. Se ha enfatizado, el hecho de que algunos programas o procedimientos conductuales generan cambios a nivel somático y que estos cambios, re conocidos la mayor parte como desórdenes patológicos pueden permanecer incluso después de retirado el tratamiento o intervención conductual. La importancia de los procesos conductuales en la determinación de algunas propiedades de respuestas somato-fisiológicas de los organismos se manifiesta con igual claridad cuando se analiza el patrón de efectos de una droga. En el caso de la droga que ahora nos ocupa, la anfetamina, podemos observar que algunos de sus efectos son modificados cuantitativamente cuando se introducen procedimientos conductuales.

Sin embargo, la variable sobre la que este trabajo incide presenta cambios en los efectos de la anfetamina por manipulaciones con ductuales aún cuando esta variable, peso corporal, parece estar rígidamente controlada y ser susceptible de alteración. Únicamente

en condiciones de patología orgánica seria.

Bajo circunstancias normales en que se disminuye la ingestión de alimento o se priva al organismo de alimento se inicia una constelación de cambios metabólicos que traen como consecuencia una reducción del gasto de energía y pérdida de calor. A través de una reducción en la tasa metabólica, disminución de la temperatura y reducción del flujo sanguíneo periférico (vasoconstricción); el organismo contraresta los efectos de una ingestión disminuída . Cuando existe una disminución en el peso corporal sin haber un cambio significativo en el consumo de alimento y agua, es posible que existan estados metabólicos alterados. La presencia de poliuria en asociación con pérdida de peso sugiere la existencia de enfermedades como: diabetes mellitus, diabetes insipidus o enfermedades renales crónicas.

En condiciones normales podemos decir que una disminución del peso corporal se presenta cuando la excreción o metabolismo de alguno de los nutrientes supera a su abasto o ingestión.

En el caso en que se administre anfetamina se puede observar que la reducción en el consumo de agua y alimento es mínima y que se presenta por poco tiempo, de 2 a 4 horas. Dosis de 2.5 mg/kg reducen la ingestión de alimento a un 20% del control únicamente durante las 2 primeras horas de post-administración. Dosis mayores, 20 mg/kg, administradas durante 26 días reducen la ingestión de alimento durante los primeros días del tratamiento. Debido a estos efectos pequeños y transitorios de la anfetamina sobre ingestión de agua y alimento, el peso corporal de los sujetos tratados con la droga se ve mínimamente alterado. En condiciones en que el alimento disponible

para la ingesta se reduce considerablemente, el peso corporal de ratas blancas disminuye significativamente 30 gramos cuando es administrada la anfetamina. Aún con los efectos diuréticos que la anfetamina posee no es posible esperar una disminución significativa en el peso corporal por excreción excesiva de líquidos, debido a que el organismo puede compensar esa pérdida de líquidos ingiriendo mayor cantidad de agua. A la luz de los datos reportados en la literatura sobre los efectos de la anfetamina presentados en la sección anterior no es posible esperar que dosis de 2.5 mg/kg de d-anfetamina separadas por 12 días, administradas subcutáneamente a ratas blancas provoquen una caída del peso corporal de 73.4 a 134.07 gramos. Disminución en el peso aparentemente autosostenida durante un período prolongado, 82 días. Este cambio de los efectos de la anfetamina sobre peso corporal se describe como un fenómeno de superreactividad a la anfetamina y es objeto de estudio del presente trabajo.

II EL HALLAZGO DEL FENOMENO DE SUPERREACTIVIDAD A LA ANFETAMINA.

A. ANTECEDENTES.

1. Aclaración definitoria. Cannon y Rosenblueth (1949) en su monografía clásica sobre la supersensibilidad de las estructuras de nervadas propone que: " un agente o procedimiento A se dice que sensibiliza a una estructura dada u órgano en relación a los efectos de otro agente o procedimiento B, cuando las respuestas de B vienen a ser mayores que la normal después de que A es aplicado. Esta definición tan amplia viene a cubrir varios fenómenos : a) las respuestas de la estructura sensibilizada pueden ser mayores, en amplitud o pueden ser mayores en duración, b) cuando la respuesta de un órgano o tejido está aumentada puede ser debido a un cambio en sensibilidad o en un cambio en reactividad. Así, el fenómeno de superreactividad describe el aumento en la capacidad de respuesta de un tejido u órgano. Este fenómeno puede ser diferenciado de otros fenómenos de superreactividad por el método con el cual se mide la modificación. Cuando un agente o procedimiento modifica la susceptibilidad de la estructura a la influencia de una substancia, el método apropiado para medir esta modificación es comparar el estímulo necesario para causas iguales respuestas. Si el procedimiento cambia la reactividad de la estructura, la medición adecuada será sobre el grado de la respuesta a estímulos constantes. "

Con el término superreactividad vamos a describir entonces el cambio en la reactividad del organismo a los efectos de dosis moderadas de una droga, en nuestro caso la anfetamina.

2. Hallazgo del fenómeno de superreactividad. En investigaciones preliminares iniciamos una serie de experimentos con el fin de obtener datos experimentales que nos llevaran a relacionar los reflejos demorados descritos por primera vez por Pavlov (1927), con el patrón de respuestas bajo el control de un programa de intervalo fijo descrito por Skinner (1938). El relacionar ambos tipos de conducta no solo resultaba de interés por la posibilidad de establecer que iguales distribuciones de respuestas pueden ser obtenidas por diferentes procedimientos, sino que además las explicaciones que parecían plausibles para dar cuenta del fenómeno de reflejo demorado podrían dar una pista acerca de lo que estaría ocurriendo en un programa de intervalo fijo.

Pavlov al estudiar una distribución de respuestas semejante a la que el programa de intervalo fijo genera se planteó la posibilidad de dar al menos dos explicaciones: " Puede verse la respuesta refleja en el caso de reflejos con una prolongada demora consiste en dos fases: una fase inicial de inactividad y una fase subsecuente de actividad. Es necesario inquirir dentro de la naturaleza de estas dos fases. ¿ Este primer período de inactividad significa que el proceso excitatorio está creando una sumación progresiva hasta que puede evocar una actividad obvia, cuando ha alcanzado una intensidad necesaria ? ó ¿ el proceso excitatorio es suficientemente fuerte desde el inicio pero incapaz de producir cualquier efecto por que está temporalmente encubierto por algún proceso antagónico ?". La interpretación más viable para Pavlov fué esta última suposición, ya que : " si durante la fase inactiva del reflejo demorado se actúa sobre el animal mediante la presentación de un estímulo extra, el cual no ha sido aso

ciado con la actividad de las glándulas salivales, provocaremos una secreción inmediata de saliva, la cual es frecuentemente copiosa y la cual está siempre acompañada por la reacción motora peculiar del estímulo incondicionado que fué usado.

Al inicio de nuestros experimentos nos habíamos planteado la posibilidad de interpretar la distribución de respuestas en el programa de intervalo fijo con base a la existencia de los procesos de excitación-inhibición esperábamos que al introducir un estímulo extra (en nuestro caso un choque eléctrico) el patrón de respuestas se alterara de la misma forma reportada en los trabajos de Pavlov sobre reflejos demorados : a) presentación temprana de la respuesta dentro del intervalo al presentar un estímulo extra en la primera fase inactiva o en la segunda fase activa; b) disminución de la respuesta duante la segunda fase activa cuando el estímulo extra es aplicado durante la primera fase; c) establecer que las variaciones en el efecto de diferentes estímulos extras, están determinadas por la intensidad (fuerza) del estímulo utilizado. Para ello nos planteamos que sería adecuado utilizar un programa múltiple de intervalo fijo con el mismo valor para cada uno de sus componentes. Los componentes del programa utilizado fueron: IF 64" asociado con ruido blanco, IF 64" asociado a un tono sobreimpuesto al ruido blanco. El procedimiento se describe con detalle en la siguiente sección. Con este procedimiento teníamos planeado introducir un estímulo, en este caso un choque eléctrico, a diferentes tiempos a partir del reforzador y observar la alteración en la distribución de respuestas a lo largo del intervalo, así mismo se planeaba variar las intensidades del estímulo. La introducción del choque se haría únicamente en uno

de los componentes del programa múltiple, dejando el otro componente libre para que sirviera de control. Por otro lado, teniendo como antecedentes los efectos de algunos fármacos sobre el patrón de respuestas, como es el caso de la anfetamina de la que se ha descrito un efecto de dependencia a la tasa de respuestas podríamos encontrar relación entre los efectos descritos para esta droga: aumento de bajas tasas de respuesta y disminución de altas tasas y los efectos esperados por nosotros al introducir el choque a diferentes tiempos del reforzador. Si la administración de anfetamina a determinadas dosis y la presentación de un choque eléctrico alteran de igual manera el patrón de respuestas observado en los programas de intervalo fijo. El efecto esperado al ser introducidas conjuntamente estas dos variables en la preparación debería ser una potenciación del efecto obtenido con cada una de ellas por separado.

En el transcurso de los experimentos realizados con este interés, nos encontramos al ser administrada la anfetamina a los sujetos experimentales con un cambio en el peso corporal el cual de primera intención no podía ser explicado en particular por alguna de las variables experimentadas (ver Figura 1). El peso corporal de los sujetos empezó a disminuir notoriamente, a pesar de que no se presentaron cambios significativos en la ingestión de agua y comida día con día. Este efecto inesperado de la anfetamina, sin antecedentes en la literatura originó la serie de experimentos que ahora nos ocupa y que tienen como finalidad dar evidencia empírica de que el efecto de un droga puede ser modificado de un modo muy notable por procedimiento conduc-

tuales aún cuando la variable involucrada se suponga estar controlada por un sistema rígido. Una pérdida de peso de la magnitud y curso progresivo observados en estos experimento si ocurriera en el humano sería de 18 a 20 kg dentro de un período de 3 meses.

Una pérdida de peso de tales características obligaría a pensar en la presencia de cáncer maligno, o alguna otra enfermedad grave. El presente trabajo tiene como objeto determinar las condiciones que dan lugar a un cambio tan notable en los efectos de la anfetamina sobre peso corporal.

B. METODOS

1. Sujetos. Cuatro ratas machos Wistar albinas con peso corporal de 270, 350, 310 y 385 gramos, sin historia experimental al inicio del experimento.

2. Dieta. La dieta de los sujetos consistió en una mezcla, similar a purina, alimento comercial conteniendo 24 % de proteínas, 5 % de fibra cruda y 60 % máximo de extracto libre de nitrógeno.

3. Aparatos. Las cajas habitación fueron cajas de plexiglas transparente comerciales con un área de 560 cm² y con comedero integrado a la tapa de aluminio. El espacio experimental donde se estudió la conducta operante y espontánea lo constituyó una cámara de condicionamiento operante, modelo RTC-026 BRS/Foringer provista con un piso de 14 barras cilíndricas de acero inoxidable de 6 mm de diámetro con 1.3 cm de separación. Tanto la pared en la que se encontraban colocadas las palancas y el bebedero como la pared opuesta eran de acero inoxidable y no fueron electrificadas. Las paredes laterales y el techo eran de plexiglas transparente. La iluminación gene-

ral de la caja estaba provista por dos focos de 6 W DC, colocados en la pared posterior de la caja. Sobre cada una de las palancas a 2.5 cm se encontraba un foco de 6 W DC cubierto por plástico antideslumbrante. A la misma altura y equidistante a los focos de las dos palancas se encontraba un tercer foco arriba del bebedero. La mezcla de frecuencias (ruido blanco), y el tono fueron generados por un oscilador de audio modelo AO-201 y un generador de ruido modelo MN 201 BRS/LVE.

La cámara experimental estaba alojada dentro de un cubículo universal atenuado de ruido, modelo SEC-002 BRS/Foringer. En uno de los ángulos de la cámara experimental de conducta fué colocado sobre las rejillas del piso un comedero de alimento de 6.35 cm por 6.35 cm con una capacidad de 80 gramos. La cámara experimental con tenía 2 palancas retráctiles, una cada lado del bebedero, de las cuales la palanca izquierda se mantuvo retraída durante todo el experimento. Por abajo del punto de salida de la palanca izquierda a una altura de 1.91 cm y con un diámetro de 1.91 cm se localizaba un orificio por el cual el animal podía introducir su hocico sin que pa ra ello se programaran contingencias.

Para el control experimental y registro de datos se utilizó un sistema de control de estado sólido BRS/Foringer. Los choques eléctricos fueron generados mediante un generador de choques Scramber modelo SGS 003 BRS/Foringer con 9 líneas con 56 ciclos por segundo cada línea.

4. Procedimiento General. Se estudió un grupo de 4 ratas, se registraron medidas de: a) conducta operante; b) peso corporal; c) consumo diario de comida (dentro y fuera de la sesión) y consumo dia rio de agua.

Secuencia experimental, El diagrama de la Figura 1 muestra la secuencia de condiciones experimentales.

Período de libre ingesta. Los sujetos experimentales fueron alojados en compartimientos individuales. Diariamente a las 7 hrs. a.m. se tomaron medidas de peso corporal y consumo de alimento y agua total durante 24 hrs. Diariamente fueron colocados dentro del comedero integrado a la tapa de la caja 200 gramos de alimento para roedores. Al día siguiente el alimento residual fué medido y obtenida la cantidad de alimento ingerido. La botella del agua conteniendo 250 ml se colocaba a un lado del comedero; el agua ingerida fué medida hasta un ml de aproximación.

Mediciones. Las mediciones de peso corporal y residuo de alimento se hicieron en una balanza Ohaus modelo 700 con capacidad de 2610 gramos y sensibilidad hasta de 1 décima de gramo. El registro del peso se hizo día con día de lunes a domingo. La medición del peso se hizo hasta 1 décima de gramo. Durante los períodos de acceso limitado al agua y programación operante, la medición se hizo antes de dar inicio a la sesión experimental y proporcionar a los sujetos experimentales el suplemento de agua.

Para obtener una medida del agua ingerida por cada uno de los sujetos experimentales la botella para el agua fué aforada al nivel de 250 ml. Haciendo coincidir el borde inferior del menisco de la superficie del agua con la línea que marcaba los 250 ml. El agua ingerida se registró aforando con jeringa hasta el nivel de la línea que marcaba los 250 ml; el registro se hizo al ml más cercano.

Período de acceso limitado al agua. Después de unas pocas sesiones durante acceso libre, los sujetos fueron sometidos a un régimen de 30

Figura 1

ESQUEMA GENERAL DE LA SECUENCIA DE CONDICIONES
EXPERIMENTALES
PRIMERA PARTE
SUJETO D-II

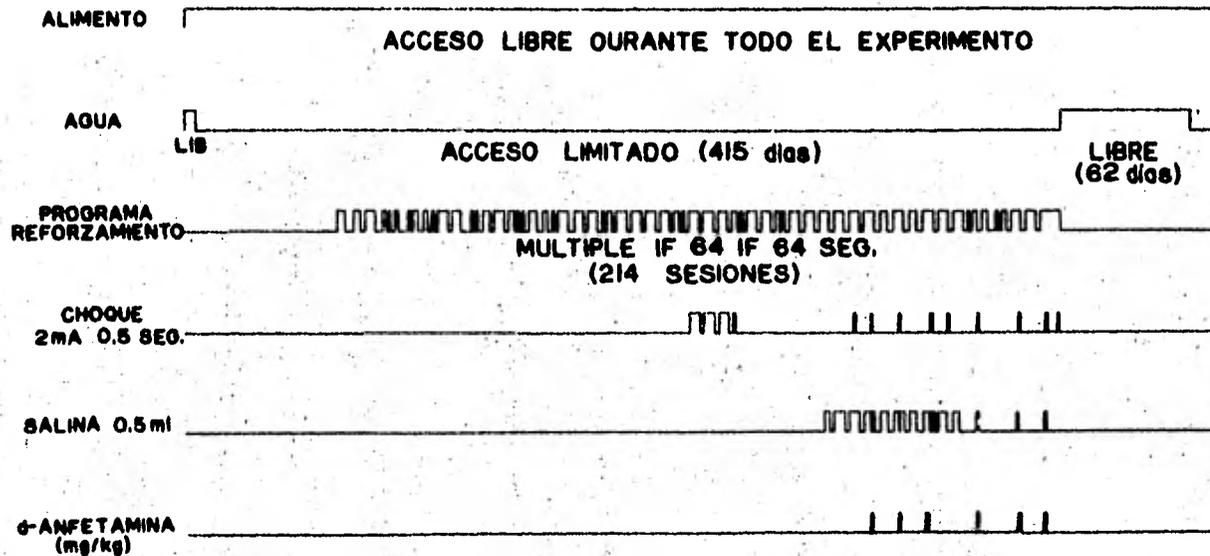


Fig. 1. Secuencia de condiciones experimentales. En esta figura se encuentra representado el esquema general de la secuencia de condiciones experimentales para la primera parte del experimento en el que el fenómeno de superreactividad a la anfetamina se presentó en cuatro sujetos. La deflexión hacia arriba de la línea continua señala el tiempo en el que son iniciadas las condiciones experimentales, indicadas a la izquierda. La primera línea indica que el alimento se mantuvo en acceso libre durante 24 horas a lo largo del experimento que llevó más de 450 días. La segunda, representa los períodos de libre acceso al agua durante 24 horas (LIB) y acceso limitado al agua de 30 minutos. La tercera señala los días, 5 por semana, en que los sujetos fueron expuestos a un programa compuesto, múltiple de intervalo fijo con valor de 64 segundos, en cada uno de los componentes. Durante la sesión se mantuvo presente el ruido blanco. Los dos componentes del programa podían ser diferenciados por la asociación de un tono de 1200 ciclos/segundo a uno de los componentes. La cuarta línea indica los días de sesión en que además de estar presente el programa múltiple IF 64"- IF 64", los sujetos recibían en las patas y cola, choques eléctricos de 2 mA de intensidad y 0.5 segundos de duración. Como puede observarse los choques fueron proporcionados primeramente en un bloque de sesiones continuas. Posterior a la recuperación del nivel operante, los sujetos fueron introducidos nuevamente a sesiones únicas de choques, 6 de las cuales estuvieron bajo la administración de d-anfetamina. La penúltima línea señala los días en que se administró, por vía subcutánea, solución salina al 0.9 % en volumen igual al peso corporal. Se administró salina durante varios días antes de la administración de anfetamina para obtener un control que permitiera diferenciar los efectos de la manipulación ligada a la administración. La última línea indica las administraciones de d-anfetamina por vía subcutánea en volumen de salina igual a peso corporal, 15 minutos antes de entrar a sesión, la secuencia de dosis utilizada fué: 2.5, 2.5 y 2.5 mg/kg para las tres primeras, y 1.25, 0.63 y 0.31 mg/kg para las tres últimas.

minutos diarios de acceso al agua, dejando libre acceso al alimento durante 24 horas. El agua fué proporcionada inmediatamente después de haber efectuado las mediciones de peso e ingesta de alimento.

Programa de Reforzamiento. Inmediatamente después del bloque de sesiones con acceso limitado, las ratas fueron puestas bajo el control de un programa múltiple intervalo fijo 64" Intervalo Fijo 64" durante sesiones que terminaban después de 15 refuerzos o después de haber transcurrido 1005 segundos. Las señales asociadas a cada componente consistían en : un tono de 1200 ciclos/segundo y 80 db de intensidad y una mezcla de frecuencias de 60 db de intensidad asociadas al componente nominado con el número 1; una mezcla de frecuencias (ruido blanco) de 60 db de intensidad asociada con el componente nominado con el número 0, cada componente alteraba con una probabilidad de 0.5.

El refuerzo consistía en 0.2 ml de agua entregados después de ocurrida la primera respuesta pasados 64 segundos. La fuerza necesaria para cerrar el switch de la palanca fué de 28.5 gramos. La primera respuesta emitida después de pasados 64 segundos accionaba el dispositivo de entrega de refuerzo. Asociada a la entrega del refuerzo, la luz del bebedero se mantenía encendida durante 3 segundos. Durante este tiempo de seguridad ninguna respuesta era registrada. Al inicio de la sesión, la luz de la cámara era encendida, manteniéndose en este estado durante el tiempo entre refuerzos.

Choque eléctrico. Durante las sesiones con choque el piso de la cámara experimental fué electrificado. Un choque de 2 mA de intensidad y 0.5 segundos de duración fué proporcionado a los 32 segun-

dos de iniciado el componente nominado con cero. La mezcla de frecuencias (ruido blanco) se presentaba únicamente durante el tiempo entre refuerzos.

5. Drogas y condiciones de administración. Se utilizó sulfato de d-anfetamina donado por Laboratorios Miles de México, S.A. Durante un bloque de 15 sesiones previo a la administración de la droga, se administró por vía subcutánea un volumen de 0.5 ml de solución salina isotónica 15 minutos antes de entrar los sujetos a la cámara experimental.

Posterior a esta fase se administró sulfato de d-anfetamina a dosis de 2.5, 1.25, 0.63 y 0.31 mg/kg en días únicos separados por intervalos de 12 días. La secuencia de administración fue: 3 administraciones de 2.5 mg/kg y en orden descendente por días únicos las dosis restantes. La secuencia de administración fue similar para todos los sujetos. El compuesto fue administrado por vía subcutánea en volumen proporcional al peso corporal.

C. RESULTADOS.

1. Cambios en el peso corporal. Presentación del fenómeno de superreactividad a la anfetamina. Previa la administración de d-anfetamina, el peso corporal de los sujetos se mantuvo estable. La introducción del procedimiento de acceso limitado al agua y la exposición de los sujetos al programa de reforzamiento produjeron cambios pequeños y transitorios en el peso corporal de los sujetos. La gran estabilidad en el peso corporal que conservaran los sujetos durante las manipulaciones experimentales previas a la administración de d-anfetamina puede observarse en la Figura 2, en la que se presentan los valores día con día del peso corporal del sujeto D-11. Los demás sujetos experimentales mostraron un comportamiento similar a lo largo de las diferentes fases experimentales, antes y después de la administración de d-anfetamina.

Inicio, magnitud y duración de la caída de peso corporal. La reducción en el peso corporal se inicia después de la primera administración de d-anfetamina. El peso corporal no se recupera después de cada una de las administraciones. Incluso a las dosis más bajas, el decremento persiste día con día. La reducción en el peso corporal alcanza hasta un 23.8 % después de 82 días de iniciada. Las figuras 3, 4, 5 y 6, muestran la caída de peso para cada uno de los sujetos sometidos a las condiciones experimentales antes descritas. Previa a la primera línea punteada de cada figura, se puede observar la caída continua y prolongada del peso corporal .

Los cambios en el peso corporal medidos como porcentajes del peso mantenido antes de la administración se presentan en la Tabla 1 en la que se muestra para cada uno de los sujetos, el peso promedio en gramos

Figura 2

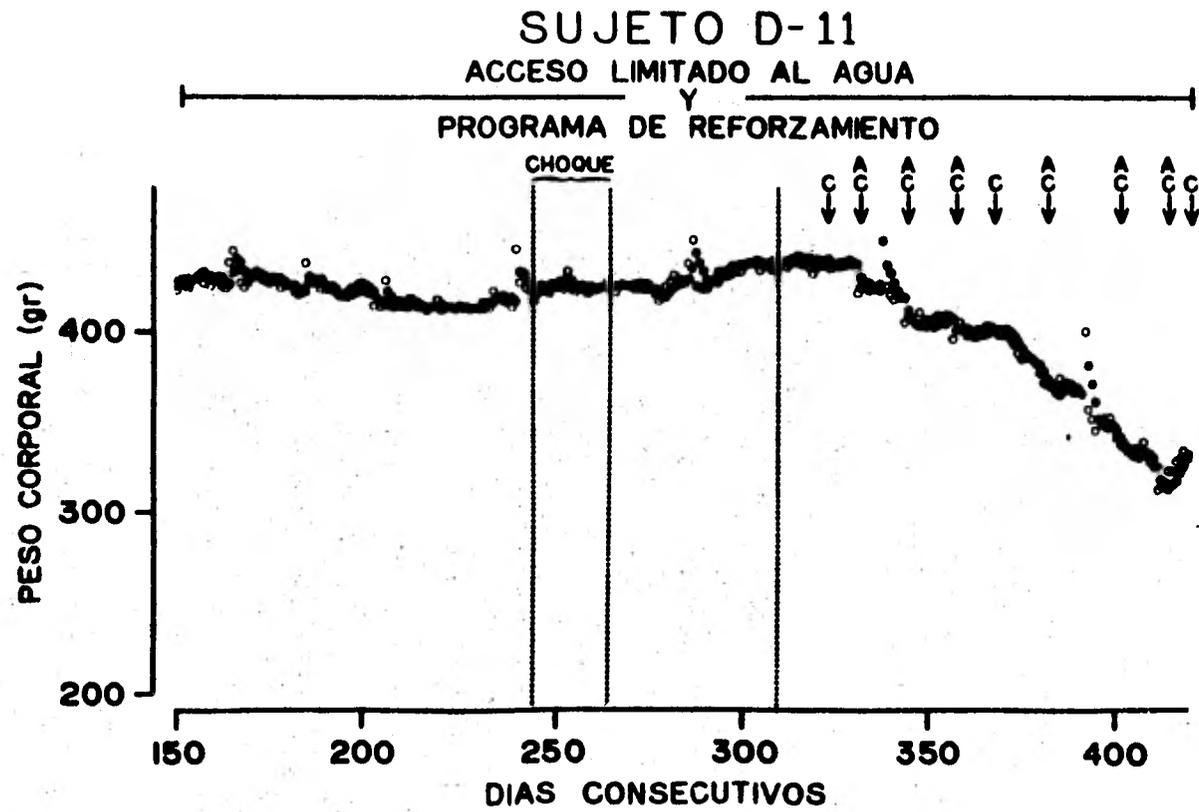


Fig. 2. Fenómeno de superreactividad a la anfetamina. Dosis modestas de anfetamina produjeron una caída del peso corporal de gran magnitud de curso progresivo y aparentemente autosostenido durante un período de 82 días. Los círculos blancos corresponden al peso corporal del sujeto medido día con día. Los círculos oscuros corresponden al valor del peso corporal después que los valores originales se someten a un tratamiento de promedios flotantes doble exponencial. En el bloque de sesiones limitado por las 2 primeras líneas punteadas se dieron choques eléctricos a las patas del animal en la forma descrita en el texto. La tercera línea punteada indica el día a partir del cual 15 minutos antes de la sesión de condicionamiento operante se administró solución salina isotónica. Con una letra C y un flecha hacia abajo se indican los días en que se presentó únicamente el choque eléctrico. La administración de d-anfetamina se indica con la letra A.

Figura 3

SUJETO D-8

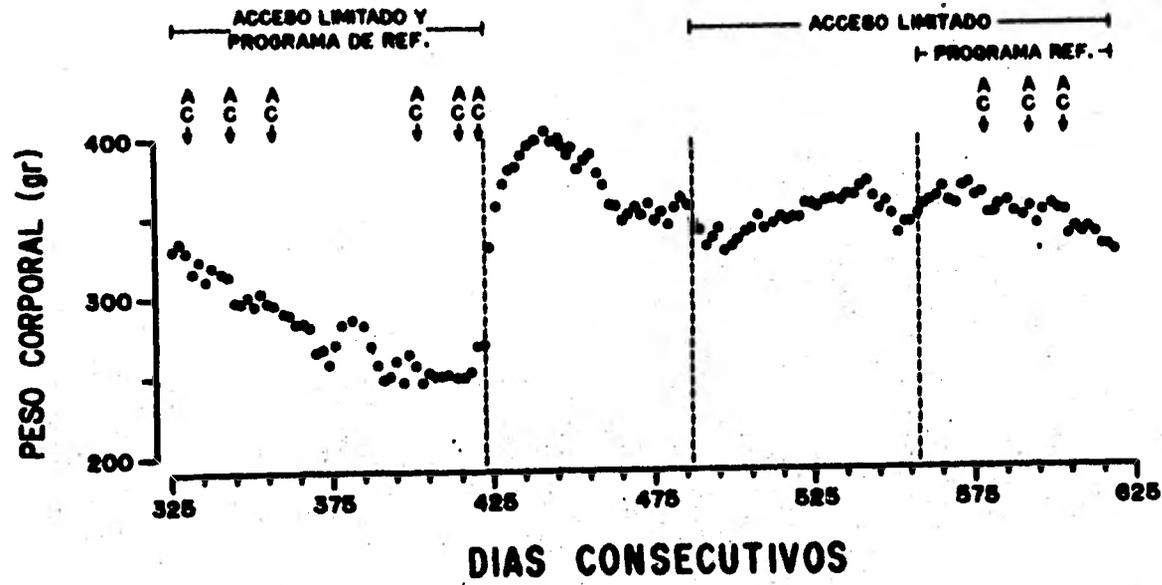


Fig. 3. Efecto de la administración de d-anfetamina y de la presentación de choques eléctricos sobre el peso corporal del sujeto D-8. Cada punto representa el valor del peso corporal en gramos para cada día en que el sujeto fué puesto bajo control experimental. Con líneas punteadas se marca el inicio y término de las condiciones indicadas en la parte superior. Después de la primera línea punteada el sujeto fué puesto en condiciones de acceso libre al agua y retiro del programa. En este sujeto es posible observar el inicio de la caída del peso corporal bajo las condiciones de replicación.

Figura 4

SUJETO D-10

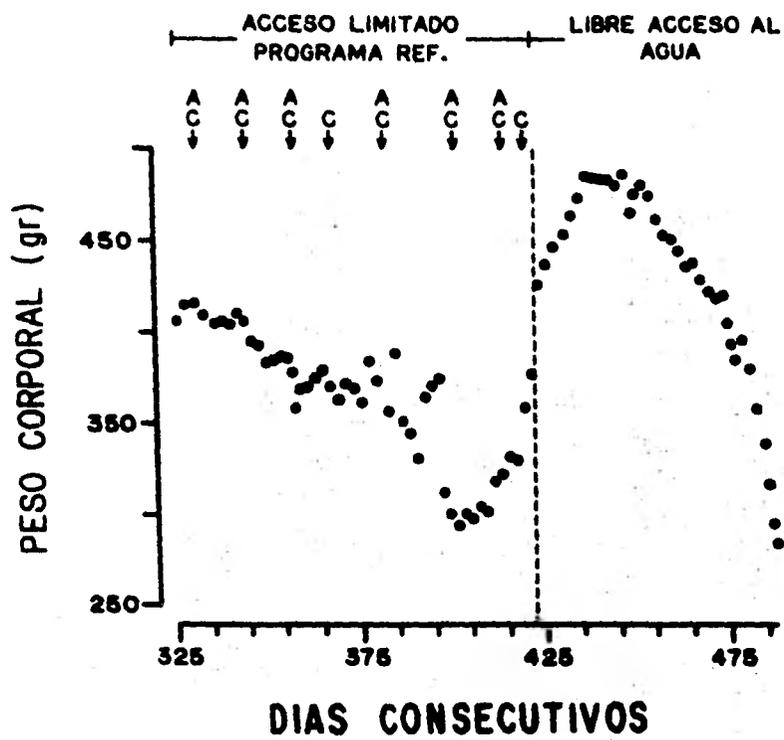


Fig. 4. Efecto de la administración de d-anfetamina y de la presentación de choques sobre el peso corporal del sujeto D-10. Cada punto representa el valor del peso corporal en gramos para cada día bajo control experimental. Con línea punteada se marca el inicio y término de las condiciones indicadas en la parte superior. Con la letra A se designa la administración de anfetamina. Con la letra C la presentación de choques eléctricos.

Figura 5

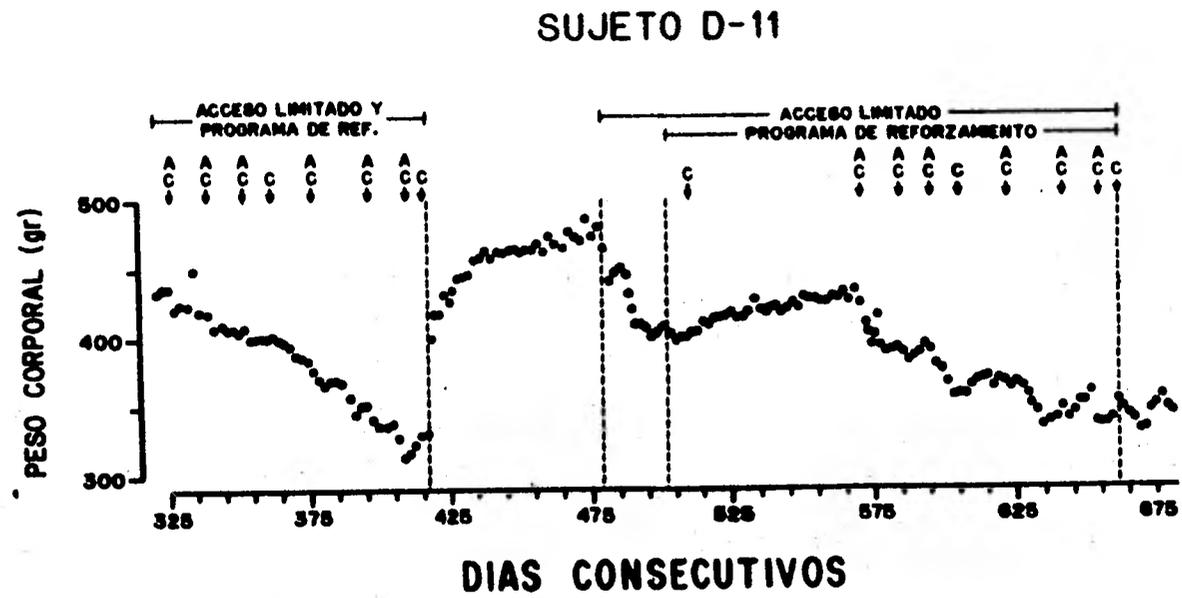
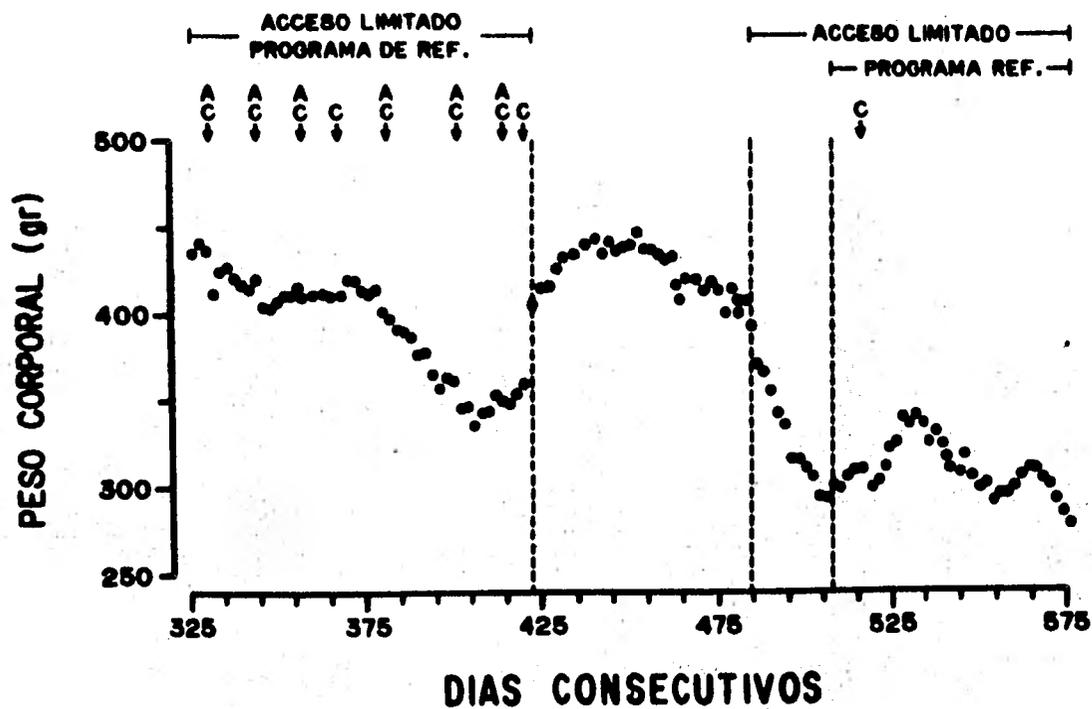


Fig. 5. Replicación total del efecto de superreactividad a la anfetamina. Cada punto representa el valor del peso corporal en gramos para cada día en que se mantuvo al sujeto bajo control experimental. En este sujeto en el cual fué posible administrar por segunda ocasión la serie de administraciones de d-anfetamina (A), se reproduce claramente la caída de peso observada previamente bajo idénticas condiciones de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento.

SUJETO D-12



44
Figura 6

Fig. 6. El efecto de la administración de d-anfetamina y de la presentación de choques sobre el peso corporal del sujeto D-12. Cada punto representa el valor del peso corporal en gramos medido día con día. Con líneas punteadas se marca el inicio y término de las condiciones experimentales arriba indicadas. Después de la primera línea punteada el sujeto fué puesto en condiciones de libre acceso al agua y de retiro del programa de reforzamiento. Con la letra A se designa la administración de anfetamina, con la letra C la presentación de choques eléctricos.

TABLA 1

CAMBIO EN EL PESO CORPORAL POR UNA SERIE DE ADMINISTRACIONES
DE D-ANFETAMINA

RATAS CON ACCESO LIMITADO AL AGUA Y EXPOSICION PREVIA A UN PROGRAMA DE REFORZAMIENTO				
RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL	
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION		
	\bar{x} e	\bar{x} e	EN GRAMOS	PORCIENTO
D-8	333.30 ± 1.49	252.20 ± 1.92	- 81.10	- 24.33
D-10	410.55 ± 3.53	312.90 ± 9.79	- 97.65	- 23.79
D-11	436.60 ± 0.84	322.40 ± 9.07	-114.20	- 26.16
D-12	440.95 ± 2.61	348.10 ± 3.51	- 92.85	- 21.06

de los 10 días anteriores a la administración y el peso corporal durante los últimos 10 días de tratamiento. La diferencia máxima en porcentaje entre ambos valores fué de 26.25 %. Como se ha señalado con antelación, ni la magnitud de las dosis empleadas, ni el espaciamiento entre ellas pueden por sí mismas explicar este gran decremento en el peso corporal de los sujetos experimentales.

Para comparar los efectos de la anfetamina reportados en la literatura, con el efecto obtenido en nuestra preparación, se presenta la Figura 7, en la que se puede observar claramente que una disminución en el peso corporal de la magnitud observada no se encuentra ni con administración crónica de 20 mg/kg. A la dosis de 2.5 mg/kg encontramos una disminución mayor del 20 % en el peso corporal. Este efecto inesperado de la anfetamina no se presenta ni a una dosis 8 veces mayor bajo condiciones normales.

Recuperación en el peso corporal durante el período de acceso libre al agua y retiro del programa de reforzamiento. Durante la fase de retiro de las condiciones de programación, los sujetos recuperaron el peso corporal al nivel basal. En las figuras (3,4,5 y 6) es posible observar la recuperación en el peso corporal después de la última administración de anfetamina y retiro del programa.

La mayoría de los sujetos después de incrementar el peso corporal más allá de su nivel basal presentan un pequeño decremento, a excepción del sujeto D-10, el cual murió cuando se le sometió nuevamente a condiciones de acceso limitado al agua.

2. Alteraciones en la ingestión de agua y alimento durante las diferentes fases experimentales. La ingestión de agua y alimento previa a la administración de la anfetamina.

Figura 7

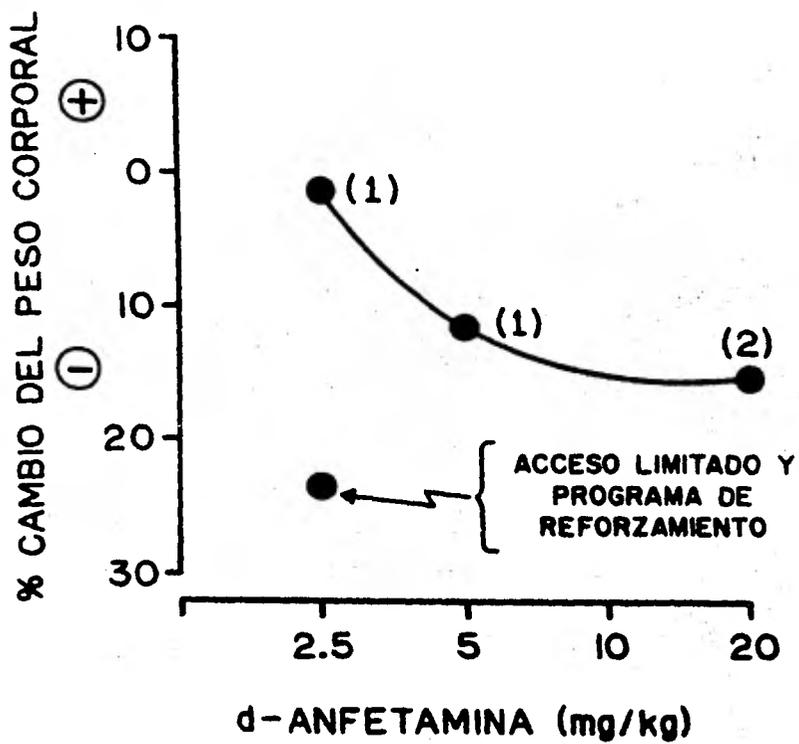
EFECTO DE LA ANFETAMINA
SOBRE PESO CORPORAL

Fig. 7. Diferencia entre el efecto de la anfetamina reportado en la literatura y el efecto obtenido en nuestra preparación. Los puntos sobre la curva representan los de la administración crónica de la anfetamina según ha sido reportado por diferentes autores. El punto fuera representa el efecto de la anfetamina obtenido en nuestra preparación. Como puede observarse el efecto de una dosis de 20 mg/kg de anfetamina es menor que el alcanzado en nuestra preparación con una dosis de 2.5 mg/kg. Aún cuando se trate de dosis 8 veces mayores y en administración crónica no es posible obtener un cambio en el peso corporal de la magnitud alcanzada con 2.5 mg/kg.

(1) M.N. Ghosh y S. Parvathy (1976)

(2) J. Torney y L. Lasagna (1960)

Una manipulación común en experimentos de condicionamiento operante, es la restricción en el consumo de agua y alimento, por medio de programas en los que se expone crónicamente a los animales a cortos períodos de acceso, generalmente de 15 a 60 minutos. Igualmente común es el procedimiento en el que se restringe la cantidad disponible de agua y alimento.

La relación entre ingestión de alimento y agua ha sido bien estudiada en la rata: a) el curso temporal diario de ingestión de alimento y agua son altamente similares, ambas máximas ocurren en la noche y ambas mínimas en el día, (Siegel y Stuckey, 1947); b) la ingestión de agua diaria es del 200 % del peso en gramos de la ingestión de comida, tanto en ratas normales como en ratas con hiperfagia hipotalámica (Strominger, 1947); c) la proporción de agua y alimento ingerido aumenta con la edad (Cizek y Nocenti, 1965); d) el peso corporal muestra incrementos sucesivos por semana siendo el incremento en la ingesta gradual, pudiendo observarse diferencias significativas en la ingesta únicamente cuando la comparación es hecha sobre un intervalo de tiempo prolongado; e) la privación de agua produce una reducción voluntaria de la ingestión de alimento en varias especies; f) la ingestión de agua durante un corto período después de un intervalo de privación de agua es mayor si las ratas han tenido alimento disponible durante el intervalo de privación, que si ellas hubieran sido privadas simultáneamente de agua y de alimento; g) las ratas privadas de agua difieren de otros grupos de ratas privadas simultáneamente de agua y alimento o de las privadas únicamente de alimento. La principal diferencia es un incremento de osmolalidad y de la concentra-

ción de proteínas en el suero.

Debido a que estos cambios conductuales y fisiológicos originados por la restricción crónica en el consumo de agua y alimento pueden estar directamente relacionados con el cambio en el efecto de la anfetamina sobre el peso corporal. Se presenta a continuación los valores de ingestión de agua y alimento de las ratas estudiadas durante las diferentes condiciones experimentales. En la Figura 8 se presentan los valores promedio de la ingestión de agua y alimento relativos al peso corporal de los 4 sujetos de estudio bajo las diferentes condiciones de acceso al agua : acceso libre (L.A.), acceso limitado (A.L.), y programas de reforzamiento (Prog). Cada barra representa el promedio de diez días. Como puede observarse en esta figura, la restricción en el consumo de agua produce al igual que en experimentos reportados en la literatura un decremento en la ingestión de alimento. De igual suerte el valor del agua ingerida durante el período de libre acceso es mayor que el del alimento ingerido. Cabe señalar que esta proporción no se mantiene cuando las ratas son sometidas al programa de restricción. La magnitud del cambio en la ingesta de agua y el decremento en la proporción de agua y alimento ingeridos, hace pensar que los sujetos pudieran mantener un estado de equilibrio inestable en el balance hídrico corporal. Este equilibrio es logrado reduciendo la ingesta de alimento y con ello manteniendo un peso corporal en el que el agua ingerida vuelve a ser la fracción del peso corporal que se observa en condiciones normales. Sin embargo, los cambios en el peso corporal no parecen guardar relación con el cambio en la ingesta. El peso corporal, aunque de manera lenta, continúa incrementando a pesar de que el decremento en la ingesta de agua se man-

Figura 8

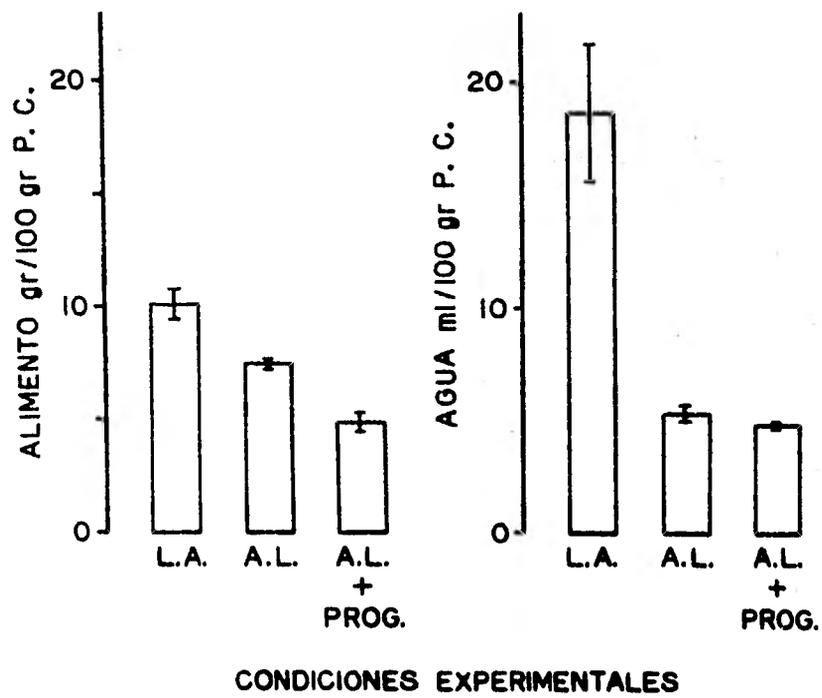
EFECTOS DE LA RESTRICCIÓN AL
CONSUMO DE AGUA

Fig. 8. Efectos de la restricción del consumo de agua sobre ingestión de agua y alimento. A la izquierda se presenta el efecto sobre la ingestión de comida. A la derecha se presenta el efecto sobre la ingestión de agua. La ordenada representa el valor de la ingesta relativo al peso corporal. En las abscisas se presentan las diferentes condiciones experimentales: libre acceso al agua y alimento (L.A.); acceso limitado al agua (A.L.); acceso limitado al agua y programa de reforzamiento (A.L.+ PROG.).

tiene.

Es bien sabido que el organismo se encuentra preparado para mantener el balance hídrico mediante mecanismos compensatorios. La pérdida de agua resulta en una deshidratación absoluta. Tanto el volumen intracelular como el extracelular son reducidos y la tonicidad de los fluidos corporales es incrementada. Por el aumento en la liberación de hormona antidiurética desde la neurohipófisis, se reduce la excreción de agua y con ello se mantiene el equilibrio. Por ese motivo con el fin de obtener mayor información acerca del balance hídrico de los sujetos sometidos a regímenes de acceso limitado al agua, se hará necesario medir en otros experimentos de réplica la excreción urinaria.

Alteraciones en la ingesta durante la serie de administraciones de anfetamina. Dado que la anfetamina se administró bajo condiciones crónicas de acceso limitado al agua y no se pudo establecer ningún otro hecho distintivo al de la disminución en la ingestión de agua sin un cambio correlativo en el peso corporal, se presentan a continuación los cambios en ingestión de agua y alimento durante la serie de administraciones de anfetamina. Las Figuras 9 y 10 muestran la ingestión promedio de agua y alimento para los 4 sujetos estudiados. Con barras vacías se representan los bloques de sesiones previas a cada administración. Las barras punteadas representan la ingestión en los días de administración de la anfetamina.

Como puede observarse, los valores de agua muestran una tendencia a incrementar durante las sesiones previas a cada administración. Los sujetos bajo estas condiciones siguen ingiriendo la misma cantidad absoluta de agua y alimento pero disminuyen en forma continua el peso corporal.

Figura 9

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION REPETIDA DE
d-ANFETAMINA SOBRE INGESTION DE AGUA

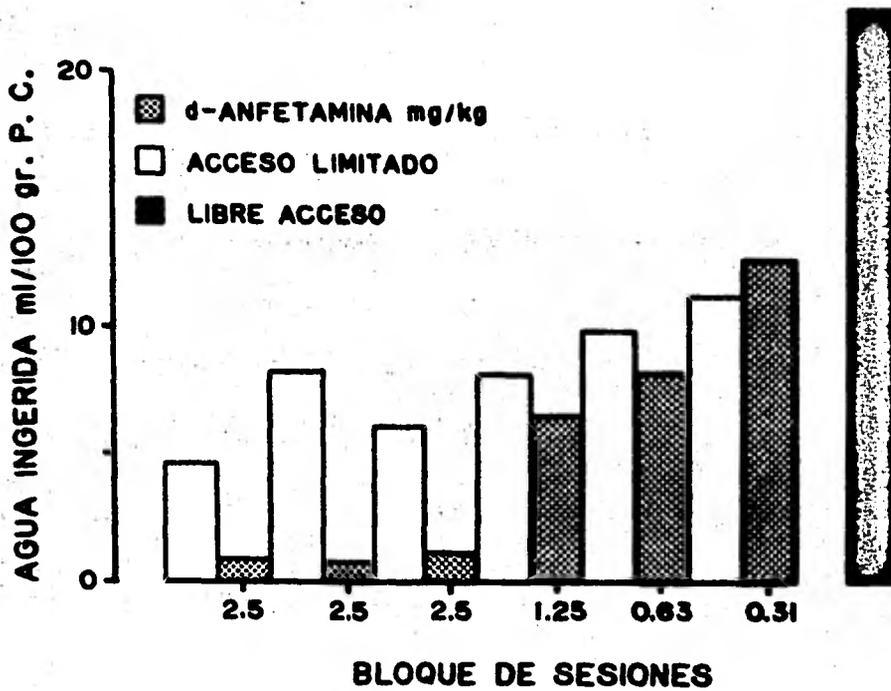


Fig. 9. Efectos de la administración repetida de d-anfetamina sobre la ingestión de agua en animales expuestos crónicamente al acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. En las ordenadas aparece el agua ingerida por cada 100 gramos de peso corporal, en las abscisas se presentan en bloques las sesiones experimentales. Bloques de 12 sesiones (barras vacías) en las que únicamente se presenta el programa y acceso limitado al agua, con barras punteadas las sesiones únicas en que se administró la anfetamina. Con una barra negra se presenta la ingestión de agua en condiciones de acceso libre.

Figura 10

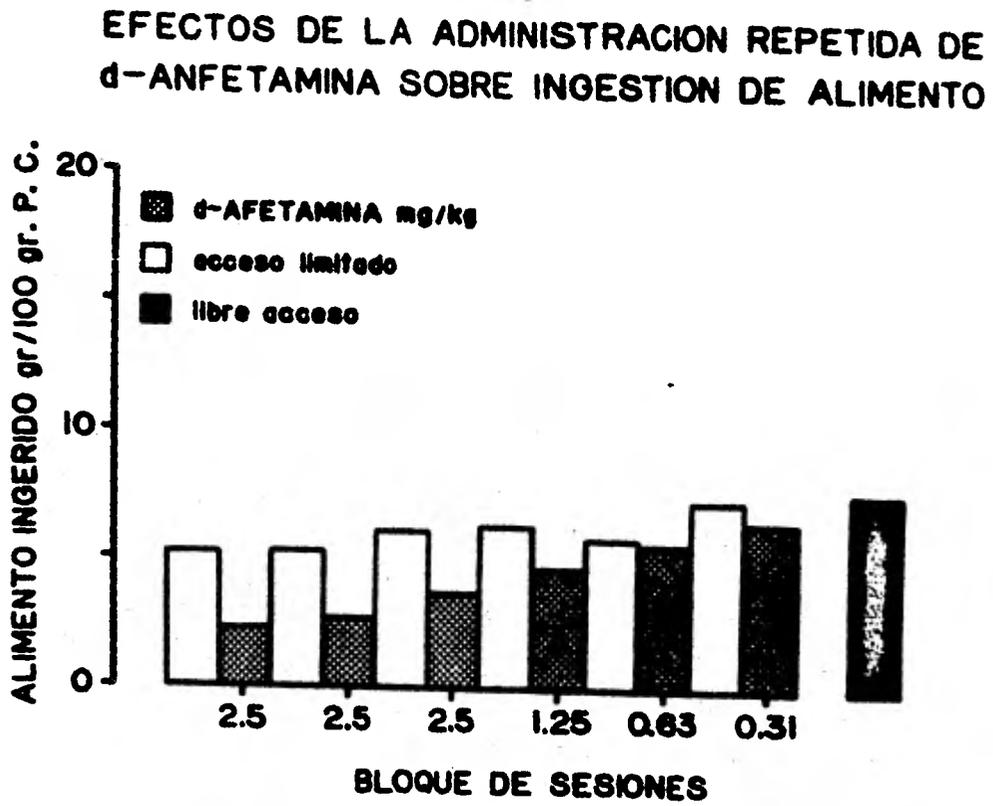


Fig. 10. Efectos de la administración repetida de d-anfetamina sobre la ingestión de alimento en animales expuestos crónicamente al acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 gramos de peso corporal. En las abscisas, con barras punteadas las diferentes dosis de d-anfetamina. Alternadas con barras blancas, las sesiones en que no se administró anfetamina. Con una barra negra se muestra el consumo de alimento durante la fase de acceso libre al agua posterior al retiro del programa.

La administración de anfetamina provoca una disminución en la ingesta de agua y alimento en relación a la dosis. El decremento con respecto al control previo resulta significativo al nivel de $p < .01$ para las dosis de 2.5 y 1.5 mg/kg utilizando la prueba de comparaciones múltiples de Newmann Kewls. Es importante hacer notar que el decremento se observa también en la ingestión de comida aunque ésta se encuentra disponible durante las 24 horas del día.

Período de acceso libre al agua. Al retirar el programa la ingestión de agua incrementa notoriamente como puede observarse en la Figura 9, (barras oscuras). Junto con este cambio se observa un incremento rápido en el peso corporal. Este efecto de incremento en la ingestión de agua sin un aumento en la ingestión de alimento sugiere que es posible un desbalance hídrico y que la anfetamina es capaz de alterar este estado de equilibrio inestable llevando a los sujetos a una catástrofe en cuanto al peso corporal. El conocido efecto diurético de algunas aminas simpaticomiméticas incluyendo la anfetamina, pudiera agregar una pieza de información que apoye la suposición de que se presenta un desbalance hídrico. Para explorar esta posibilidad es necesario al menos medir la excreción de agua de los sujetos sometidos a este tipo de tratamiento.

3. Alteraciones en la conducta operante. Conducta operante durante un múltiple IF 64" IF 64". Durante la primera fase en la que los sujetos experimentales fueron sometidos a un programa de reforzamiento múltiple IF 64" IF 64", el patrón de respuestas generado en cada componente del programa, fué el patrón de respuestas característico de los programas de intervalo fijo. Una tasa de respuestas baja, al inicio del intervalo, y un incremento gradual en la tasa de respuestas a lo largo del intervalo, llegando a la emisión de una alta

tasa de respuestas previa a la entrega del refuerzo y terminación del intervalo. En la Figura 11 puede observarse este patrón de respuestas representado por la línea continua con círculos oscuros,

Los efectos del choque. Al introducir un choque eléctrico de 2 mA a la mitad del intervalo en uno de los componentes de un programa múltiple IF 64" IF 64", el patrón de respuesta se ve alterado. La tasa de respuestas en la parte inicial del componente incrementa y la tasa de respuestas terminal decrementa. Las figuras 11 y 12 muestran este efecto para cada uno de los dos componentes del programa. La línea continua con círculos negros representa el patrón característico de respuestas del programa de intervalo fijo, durante 10 sesiones previas a la introducción del choque. La tasa de respuestas se representa como una proporción de la tasa terminal. La línea con círculos vacíos muestra la ejecución durante sesiones con choque. Como puede observarse en ambos componentes del programa, el patrón de respuestas es alterado al introducir el choque: incrementa la tasa de respuestas durante la primera parte del intervalo y decrementa la tasa terminal. Existen múltiples trabajos experimentales en que se reporta la existencia de interacción entre los componentes de programas múltiples. El tipo de interacción presentada en el programa estudiado por la introducción del choque parece ser una inducción de los efectos sobre tasa de respuestas en el componente sin choque. Lo interesante de tal interacción es que mantiene el mismo patrón de efecto: incrementa las tasas bajas de respuesta y decrementa las tasas altas de respuestas. Por otro lado, los cambios en la distribución de la pausa post-reforzamiento hacen ver que no sólo hay un incremento en la

Figura 11

ALTERACION DEL PATRON DE RESPUESTAS EN UN
MULTIPLE IF64" IF64" AL INTRODUCIR UN
CHOQUE DE 2 mA

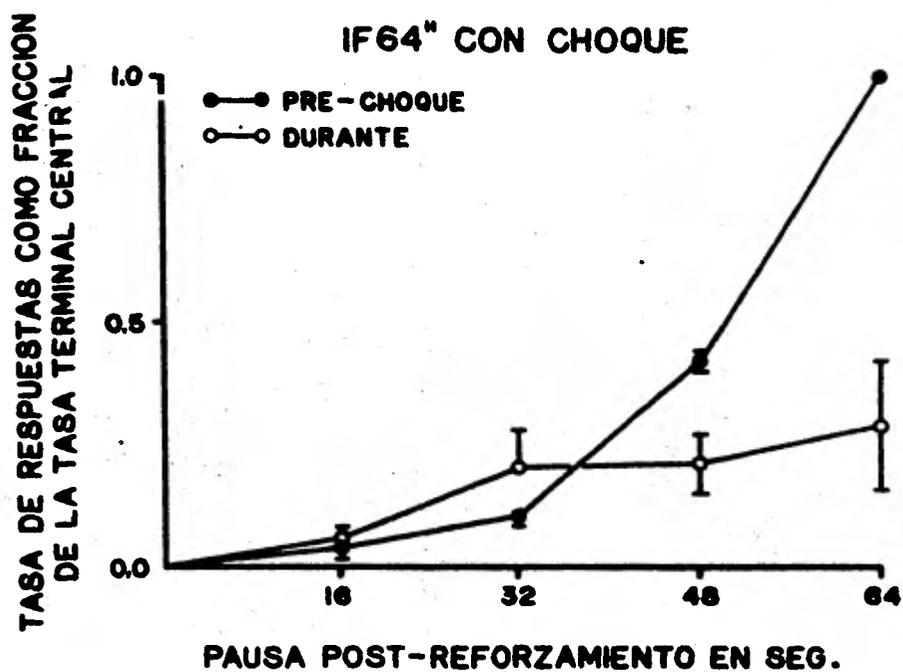


Fig. 11. Efectos conductuales de un choque eléctrico 2 mA al ser presentado en un componente de un programa múltiple IF 64"-IF 64". Alteraciones en el componente con choque. En la ordenada se presenta la tasa de respuesta para cada subintervalo como fracción de la tasa terminal del día control. En la abscisa se presenta el tiempo a partir del último refuerzo. Con círculos negros se representa la tasa de respuestas en los días previos a la presentación de choques. Con círculos blancos la tasa de respuestas durante los cinco primeros días de la presentación del choque.

Figura 12

ALTERACION DEL PATRON DE RESPUESTAS EN UN
MULTIPLE IF64" IF64" AL INTRODUCIR UN
CHOQUE DE 2 mA

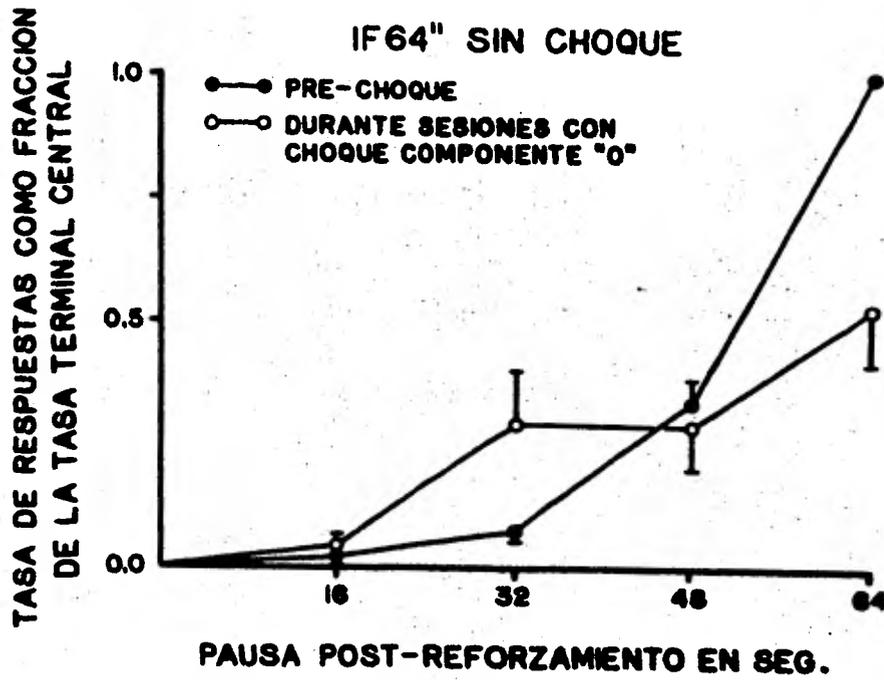


Fig. 12. Efectos conductuales de un choque eléctrico 2 mA al ser presentado en un componente de un programa múltiple IF64"-IF64". Alteraciones en el componente sin choque. En la ordenada se presenta la tasa de respuestas para cada subintervalo como fracción de la tasa terminal del día control. En la abscisa se presenta el tiempo a partir del último refuerzo. Con círculos negros se presenta la tasa de respuestas en los días previos a la presentación del choque. Con círculos blancos la tasa de respuestas durante los cinco primeros días de la presentación del choque.

tasa de respuestas, sino que la respuesta aparece más tempranamente en el intervalo. Las Figuras 13 y 14 muestran el desplazamiento del valor de la pausa hacia valores más bajos durante las sesiones de choque. Aunque con mayor variabilidad entre los sujetos, la pausa en el componente sin choque se altera en la misma dirección que la pausa en el componente que recibe el choque. Esta singular alteración del patrón de respuestas en el programa de intervalo apoya la idea de una analogía funcional entre los procesos involucrados en la distribución de respuestas en un reflejo demorado y la distribución de respuestas en un programa de intervalo fijo: a) presentación temprana de la respuesta dentro del intervalo al presentar un estímulo como el choque eléctrico; b) disminución de la respuesta durante la segunda fase activa cuando el estímulo extra es aplicado durante la primera fase.

Para analizar si lo que estamos observando es un efecto de desinhibición, queda por establecer en experimentos subsecuentes: el efecto del choque a diferentes tiempos del reforzamiento, el efecto de diferentes tipos de estimulación y la intensidad del estímulo.

Los efectos de la d-anfetamina sobre la conducta operante. Al ser administrada la anfetamina a los sujetos expuestos al programa múltiple IF 64" IF 64" la tasa de respuesta incrementa durante la primera parte del intervalo decrementando en la porción terminal del mismo. Este efecto diferencial sobre el patrón de respuestas es mayor conforme incrementa la dosis. Los efectos de diferentes dosis de anfetamina sobre el patrón de respuestas en el intervalo se determinaron tratando los datos de la tasa de respuesta de la siguiente manera: el intervalo fué subdividido en 4 subintervalos y la tasa de respuesta se cuantificó a los 16, 32, 48 y 64 segundos. El efecto de

Figura 13

DISTRIBUCION DE LA PAUSA
 POSTREFORZAMIENTO EN UN
 PROGRAMA MULTIPLE IF64" IF64"

IF64" CON CHOQUE

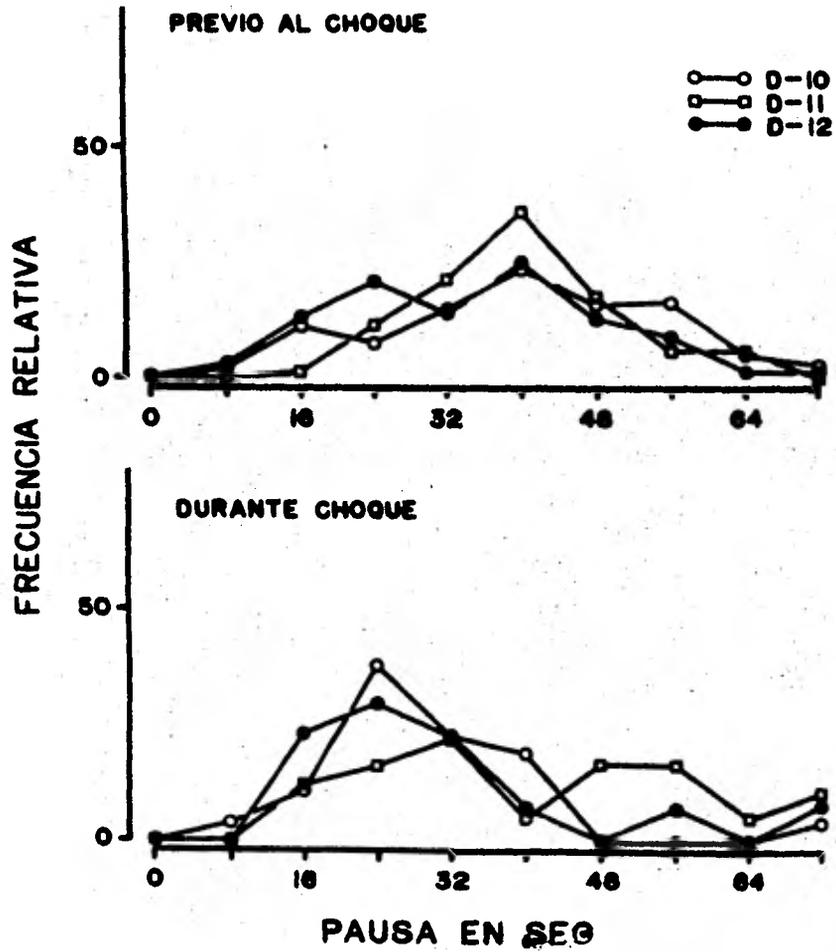


Fig. 13. Distribución estadística de las pausas post-reforzamiento en el componente con choque de un programa múltiple "IF64"-IF64". En las ordenadas se muestra la frecuencia relativa para cada intervalo en el que se agrupó la pausa post-reforzamiento. En las abscisas se representa el valor de la pausa en segundos. En la parte superior de la figura se muestra la distribución de 10 sesiones previas al choque para 3 de los sujetos de estudio: D-10, D-11, D-12. En la parte inferior las cinco primeras sesiones con choque.

Figura 14

DISTRIBUCION DE LA PAUSA
POSTREFORZAMIENTO EN UN
PROGRAMA MULTIPLE IF64" IF64"

IF64" SIN CHOQUE

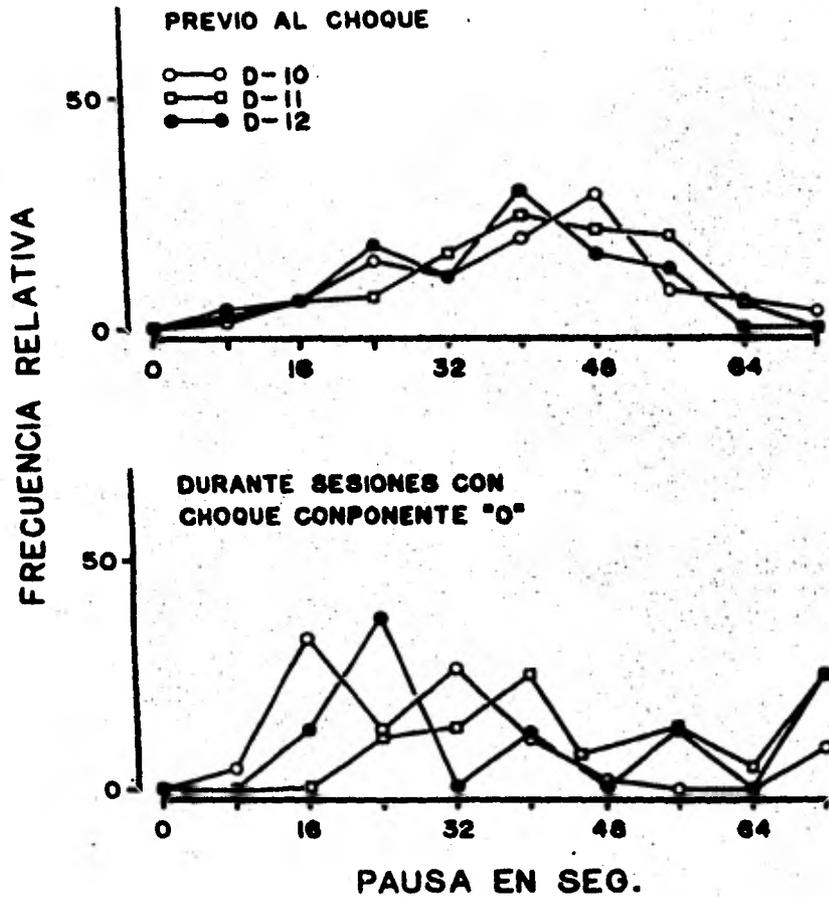


Fig. 14. Distribución estadística de las pausas post-reforzamiento en el componente sin choque de un programa múltiple IF64"-IF64". En las ordenadas se muestra la frecuencia relativa de las pausas post-reforzamiento. En las abscisas se muestra el valor de la pausa en segundos. En la parte superior de la figura se presenta la distribución de 10 sesiones previas al choque para 3 de los sujetos de estudio: D-10, D-11 y D-12. En la parte inferior las cinco primeras sesiones con choque.

la droga se estableció con la tasa de respuestas durante anfetamina como proporción de la tasa de respuestas control. En la Figura 15 se presenta el logaritmo de la tasa control (abscisa) y el logaritmo del efecto de la droga (ordenada). La transformación de la tasa de respuestas a una escala logarítmica permitió establecer una relación lineal entre las dos variables: tasa de respuesta control y efecto (tasa de respuesta bajo anfetamina como proporción de la tasa control). El ajuste de una línea de regresión para cada conjunto de datos permitió la comparación del efecto de diferentes dosis de anfetamina sobre el patrón completo de respuestas dentro del intervalo. En la Figura 15 es posible observar el cambio de pendiente a las diferentes dosis en que fué administrada la anfetamina. En la abscisa se representa el logaritmo de la tasa de respuestas durante las sesiones previas a la anfetamina y en la ordenada el logaritmo de la razón de la tasa de respuestas de la anfetamina y la tasa de respuestas control. La línea horizontal trazada en el cero de la ordenada indica ausencia del efecto de dependencia a la tasa de respuestas control. En la figura se puede observar que el efecto de la anfetamina a las diferentes dosis administradas es disminuir las tasas de respuestas altas (valores de -1 a 0) y elevar las tasas de respuestas bajas (valores de -3 a -2). Cambios similares son observados en el componente en que no se presentó el choque eléctrico (ver Figura 16). Estos efectos de la anfetamina descritos como dependencia a la tasa se encuentran extensamente estudiados y analizados en trabajos previos (Dews, 1977). La dependencia a la tasa parece ser un fenómeno que no es específico de la anfetamina y que no solamente se encuentra ligado al efecto de ciertas drogas con acción central, sino que

Figura 15

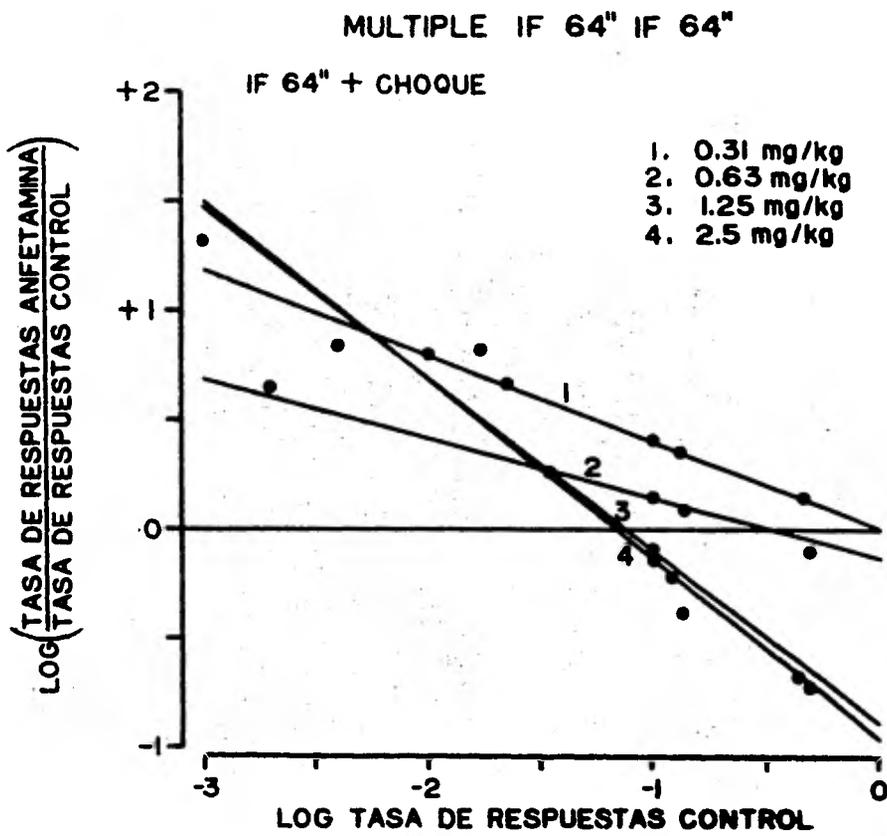


Fig. 15. Los efectos sobre tasa de respuesta de diferentes dosis de d-anfetamina en el componente con choque de un programa múltiple IF64"-IF64". En las ordenadas se presenta el logaritmo del efecto (tasa de respuestas bajo la administración de anfetamina como proporción de la tasa de respuestas control). En las abscisas se presenta el logaritmo de la tasa de respuestas en el período control. Cada punto corresponde a los valores de tasa de respuestas locales dentro del intervalo.

Figura 16

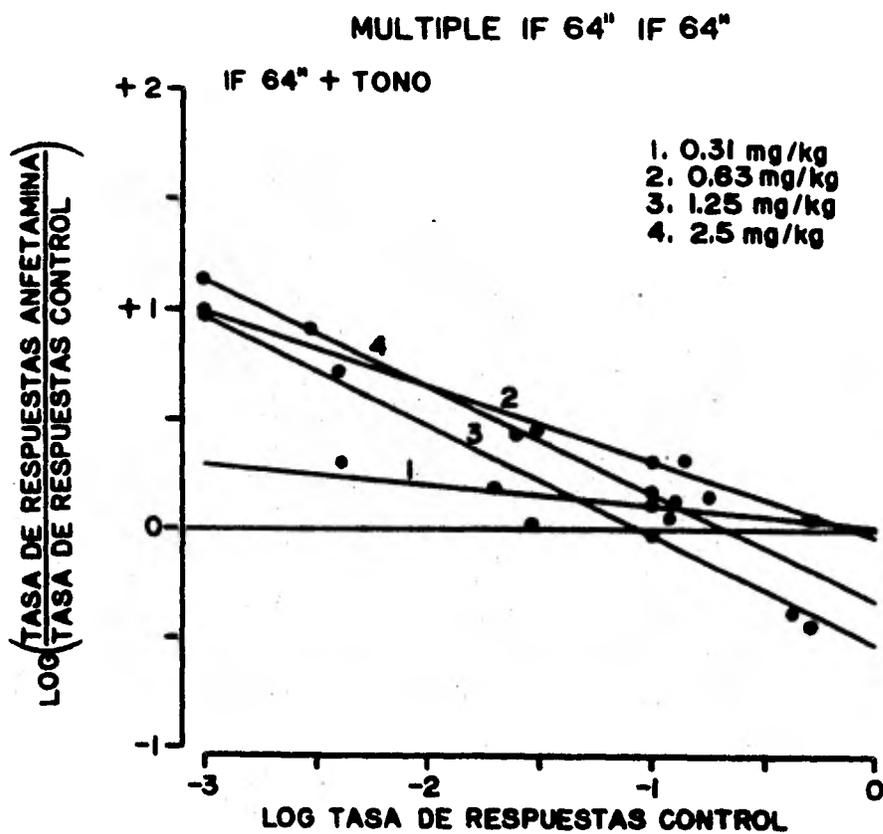


Fig. 16. Los efectos sobre tasa de respuestas de diferentes dosis de d-anfetamina en el componente sin choque de un programa múltiple IF64"-IF64". En las ordenadas se presenta el logaritmo del efecto (tasa de respuestas bajo la administración de anfetamina como proporción de la tasa de respuestas control}. En las abscisas se presenta el logaritmo de la tasa de respuestas en el período control. Cada punto corresponde a los valores de tasa de respuestas locales dentro del intervalo.

otras intervenciones como las de nuestro experimento, en que se introduce un estímulo extra, pueden dar lugar a que tasas bajas de respuesta incrementen y tasas altas de respuesta decrementen.

Bajo la suposición de la existencia de dos procesos antagónicos excitación-inhibición, el efecto de dependencia a la tasa observado con anfetamina parece ser un efecto de desinhibición.

D. DISCUSION

Dosis modestas de d-anfetamina (2.5 mg/kg) separadas por 12 días inician una caída del peso corporal de gran magnitud (73.4 a 134.07 gramos) de curso progresivo y aparentemente autosostenido durante un período de 82 días. Este hecho sin antecedente en la literatura sobre los efectos de la anfetamina se describe como un fenómeno de superreactividad a la anfetamina ya que no es posible obtener un decremento de tal magnitud con dosis similares, ni aún con dosis 8 veces mayores.

Debido a que el fenómeno se presentó durante experimentos en los que se estudiaba la interacción de algunas variables sobre el patrón de respuestas de un programa de intervalo fijo se pensó en la posibilidad de que la modificación de los efectos de la anfetamina pudiera deberse a la exposición de los sujetos al programa de reforzamiento. Tal suposición se fundamentó en el hecho demostrado en los extensos trabajos realizados en el área de la psicofisiología de que es posible alterar la fisiología del organismo mediante procesos conductuales.

Sin embargo, antes de explorar esta posibilidad es necesario reconocer el concurso de otras variables, también presentes en el

procedimiento empleado durante la producción del fenómeno. La edad de los sujetos y la presentación de choques eléctricos. A continuación se describe la evidencia experimental de los efectos de estas variables sobre estados fisiológicos de nuestro interés y se discute la pertinencia de ser tomados como posibles factores determinantes del fenómeno de superreactividad.

La edad de los sujetos. Everitt (1957) reportó que ratas machos pierden gradualmente el 30 % de su peso corporal después de dos años de vida. Wexler (1979) realizó una comparación de los efectos del ligamiento de la arteria carótida para inducir isquemia cerebral en ratas jóvenes de 6 a 7 meses de edad, y en ratas viejas de 33 a 34 meses de edad, encontrando que las ratas viejas son más vulnerables a la isquemia cerebral inducida por el ligamiento de la arteria, que las ratas jóvenes. Los animales viejos se convulsionaron y murieron dentro de las 4 primeras horas posteriores al tratamiento quirúrgico. La mortalidad en el grupo de ratas jóvenes fue únicamente del 20 %. Al mismo tiempo este autor observó que únicamente el grupo de ratas viejas presentan pérdida progresiva del peso corporal de curso y magnitud reportado previamente por Everitt (1957). Por otra parte, es bien sabido que la edad es uno de los factores que modifican el efecto de los fármacos: Estos hechos señalan claramente que la edad o los procesos que se originan o desencadenan después de cierto tiempo de vida, pueden dar lugar a una caída espontánea del peso corporal, o dar lugar a sensibilidad o vulnerabilidad para que se presente caída del peso corporal en sujetos con edad avanzada. Dado que nuestros sujetos permanecieron durante un prolongado período

de tiempo en las condiciones experimentales antes de ser administrada la anfetamina es razonable pensar que uno de los principales factores que determinaron el fenómeno observado en nuestros estudios previos es la edad de los sujetos. Sin embargo, es de hacer notar que los sujetos que presentaron decremento en el peso corporal recuperaron su nivel de peso al ser retiradas las condiciones de acceso limitado al agua, programa de reforzamiento y administración de la droga. La reversibilidad del efecto sobre el peso corporal se obtuvo nuevamente en uno de los sujetos en el que se replicó el experimento. Aunque estos datos sugieren que la edad no es uno de los principales determinantes del fenómeno, esta variable se tomó en consideración en el diseño de los experimentos de replicación para descartar una posible combinación o sumación de los efectos de las variables involucradas en la presentación del fenómeno.

Choques eléctricos. A continuación se describen varias interacciones que se presentan en organismos intactos cuando son sometidos a tratamientos de choques eléctricos y administraciones de anfetamina. En general podría pensarse a partir de los datos experimentales que los efectos de la anfetamina se ven potenciados por la presentación de choques eléctricos. Wilson (1977) trabajando con ratas Wistar obtiene un incremento en la letalidad a la anfetamina por la presentación de choques eléctricos. Este autor reporta que tanto el número de sujetos que sobreviven (1 de 4) como el tiempo medio de sobrevida se ven disminuídos cuando administrando 10 y 20 mg/kg de d-anfetamina (DA) los sujetos son expuestos a sesiones de 12 horas de choques, presentados uno cada 5 segundos, con duración de 0,5 segundos e intensidad de 1,3 mA.

De otra suerte Khan y col. (1964) reportan un incremento en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres FFA en ratas por la administración de d-anfetamina y presentación de choques eléctricos intermitentes durante períodos prolongados. Este dato es de nuestro interés porque otros autores como Pinter y Patee (1970) han demostrado que la anfetamina es un agente que causa un incremento de ácidos grasos libres en el plasma. Estos autores señalan que existe la posibilidad de decrementar la masa de tejido adiposo por la acción metabólica (movilización de grasas) de la anfetamina, independientemente de la regulación del apetito.

Para terminar el punto referente a choques eléctricos e introducir los efectos de variables medioambientales sobre variables fisiológicas debe mencionarse el trabajo de Brady y col. (1962). Estos autores obtuvieron un decremento en el peso corporal de ratas tratadas cada 15 minutos con choques eléctricos durante 24 horas (grupo I y II). El decremento fué mayor en los sujetos del grupo I a los que les fué presentado un estímulo auditivo antes del choque. El decremento en el peso fué aproximadamente 30 gramos más que el grupo apareado que no recibió estimulación auditiva. El trabajo de Brady y col., no solo resulta de interés por el hecho de que en el programa múltiple de reforzamiento utilizado en nuestros experimentos preliminares fué proporcionado un choque eléctrico en uno de los componentes del programa, sino porque señala el hecho de que la interacción de los estímulos con el organismo bajo ciertas condiciones dá lugar a cambios en la organización de la respuesta respecto

a ese estímulo . Esta posibilidad junto con la no existencia de datos en la literatura en que sean referidos efectos de la anfetamina sobre el peso corporal de la magnitud observada en estos experimentos fundamentaron los objetivos de nuevos experimentos. El primer objetivo fué replicar el fenómeno de superreactividad. El segundo consistió en determinar experimentalmente las variables relevantes en la producción del fenómeno de superreactividad.

III EXPERIMENTOS DE REPLICACION.

A. CON LOS SUJETOS EN LOS QUE SE PRESENTO EL FENOMENO.

Experimentos de replicación intra-sujeto. Los sujetos en los que se produjo el fenómeno de superreactividad a la anfetamina fueron expuestos a condiciones de libre acceso al agua, después de la última administración de anfetamina. Esta manipulación permitió revertir el efecto inducido por la administración de anfetamina. Los sujetos recuperaron el peso corporal al nivel basal (ver Figuras 3, 4, 5 y 6) ingiriendo durante los primeros días grandes cantidades de agua.

Con la reversibilidad del efecto se planteó replicar en estos mismos sujetos las condiciones experimentales bajo las cuales fue observado el fenómeno de superreactividad. Utilizando el mismo procedimiento de la primera fase del experimento se expuso a los sujetos nuevamente bajo condiciones de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. Al estabilizarse la conducta operante bajo el programa múltiple de reforzamiento se repitió la serie de administraciones de d-anfetamina. Esta replicación de las condiciones experimentales solo pudo llevarse al cabo con dos de los sujetos estudiados, ya que los otros dos perdieron peso y murieron al ser sometidos a condiciones de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento sin administraciones adicionales de anfetamina. El sujeto D-11 (Figura 5), mostró claramente la reproducción del fenómeno de superreactividad . Aunado a la reproducción del fenómeno en el mismo animal se planteó brindar mayor evidencia empírica para la validación del fenómeno. Para ello se propuso replicar el fenómeno en otros sujetos y analizar experimentalmente las variables que intervinieron en su producción.

B. EXPERIMENTOS DE REPLICACION CON OTROS SUJETOS EXPUESTOS A LAS MISMAS CONDICIONES EXPERIMENTALES.

Experimentos de replicación itersujeto. Previa a la exploración de las variables que determinan el fenómeno de superreactividad se consideró necesario reproducir en otros sujetos de la misma especie las condiciones experimentales bajo las cuales se observó el fenómeno.

Se estudió un nuevo grupo de 4 ratas Wistar, se registraron medidas de : a) peso corporal, b) consumo diario de agua y alimento, c) excreción y química urinaria y d) conducta operante.

1. METODO.

1.1 Sujetos. Cuatro ratas machos Wistar con peso inicial de 250 gramos sin historia experimental al inicio del estudio.

1.2 Dieta. De contenido y consistencia similar a la de los experimentos originales (ver sección II, B.2).

1.3 Aparatos. Las ratas fueron alojadas en cajas habitación de plexiglas transparente con un area de 560 cm^2 con comedero integrado a la tapa de aluminio. Se estudió la conducta operante en una cámara de condicionamiento operante modelo RTC-026 BRS/Foringer provista de un piso con 14 barras cilíndricas de acero inoxidable, de 6 mm de diámetro con 1.3 cm de separación. Tanto la iluminación como la estimulación auditiva fueron generadas bajo las mismas condiciones descritas en la sección II, B.3. Los choques eléctricos fueron proporcionados mediante un generador de choques Scrambler modelo SGS-003 BRS/Foringer, con 9 líneas con 56 ciclos por segundo para cada línea. Para el control experimental y registro de datos se utilizó un sistema de control de estado sólido BRS/Foringer.

Las mediciones de peso corporal y residuo de alimento se llevaron a cabo en una báscula roma Ohaus modelo 730 con capacidad para 2.61 Kg y sensibilidad de 0.1 gramo. Para las mediciones de excreción urinaria se utilizaron cajas metabólicas de acero inoxidable. La orina se recolectó en tubos graduados de 15 ml.

1.4 Procedimiento General. El nuevo grupo de ratas fué sometido a la misma secuencia de condiciones experimentales que se siguió durante la observación del fenómeno de superreactividad.

Período de libre acceso al agua y alimento. Los sujetos experimentales fueron colocados en compartimientos individuales durante 24 horas. En los días en que se tomó el volumen de orina excretado los sujetos fueron alojados en cajas metabólicas.

Diariamente a las 7 horas a.m. se tomaron medidas de peso corporal, consumo total de alimento y agua. Las mediciones de volumen y química urinaria se hicieron con el fin de obtener los valores normales en condiciones de libre acceso.

El criterio para el término de esta fase fué de que durante un período de 20 días, el valor del peso corporal mantuviera una tendencia constante a incrementar sin variaciones mayores de 10 gramos por día.

Período de acceso limitado al agua. Los sujetos fueron sometidos a un régimen de 30 minutos diarios de acceso al agua dejando libre acceso al alimento durante 24 horas. El agua fué proporcionada después de haber efectuado las mediciones de peso e ingestión de alimento. Esta fase llegó a su término cuando los sujetos alcanzaron el criterio utilizado para el período de acceso libre al agua.

Condiciones de programación de conducta operante. Los sujetos fueron puestos bajo el control de un programa múltiple intervalo fijo 64" e intervalo fijo 64", cinco días por semana. La sesión experimental dió comienzo después de efectuadas las mediciones de peso corporal e ingestión de alimento. La sesión tuvo una duración tal que permitió se presentaran 15 refuerzos o bien transcurrieran 1005 segundos. Al término de la sesión se dió acceso al agua durante 30 minutos. Las condiciones de iluminación, estimulación eléctrica, requisitos de respuesta, magnitud y clase de refuerzo han sido descritos con anterioridad en la sección II, B.4. Los sujetos fueron sometidos a las condiciones de programación por lo menos durante 30 sesiones previas a la presentación del choque eléctrico.

Mediciones. Las mediciones de peso corporal y consumo de alimento se realizaron hasta el 0.1 gramo de exactitud. La botella para el agua fué aforada al nivel de 250 ml. La cantidad ingerida de agua se obtuvo aforando con jeringa hasta el nivel de la línea que marca los 250 ml aproximando al mililitro más cercano y haciendo coincidir el borde inferior del menisco de la superficie del agua con la línea marcada al nivel de 250 ml.

Cuando los sujetos se encontraban alojados en compartimientos individuales se colocaron diariamente 200 gramos de alimento para roedor en el comedero integrado a la caja, midiéndose a las 24 horas el residuo. Cuando los sujetos se encontraban alojados en las cajas metabólicas el suplemento diario de alimento fué de 50 gramos. Las cajas metabólicas estuvieron provistas de un filtro de material sintético que eliminó la posibilidad de contaminar la orina con residuos

de alimento y heces fecales.

Para obtener datos acerca del posible mecanismo fisiológico terminal del cambio en el efecto de la anfetamina se tomaron medidas de lumen de excreción urinaria durante las diferentes condiciones experimentales. La orina se recolectó los tres primeros y últimos días de cada fase experimental. La orina fué recolectada en tubos de centrifuga graduados con capacidad para 15 ml. La lectura del volumen de orina se realizó aproximando a la décima de mililitro más cercano con el borde inferior del menisco de la superficie de la orina. El análisis químico de la orina se realizó mediante tiras reactivas N-Multistix que permitieron determinar: ph, proteínas, glucosa, cetonas, bilirrubina, sangre, nitritos y urobilinógeno. Esta determinación proporcionó información relacionada con el metabolismo de los carbohidratos, el funcionamiento renal y hepático, el equilibrio ácido-básico y la bacteriuria.

1.5 Droga y condiciones de administración. El sulfato de d-anfetamina se administró a dosis de 2.5 mg/kg en 6 días únicos separados por intervalos de por lo menos 12 días. La administración se realizó por vía subcutánea en un volumen de solución salina isotónica proporcional en décimas de mililitro al peso corporal.

2. RESULTADOS

En esta sección se presentan los cambios en peso corporal producidos por la serie de administraciones de anfetamina en los experimentos de replicación con un nuevo grupo de sujetos. Los datos que se analizan comprenden un período de línea base de 10 días anteriores a la administración y el período de producción del fenómeno de superreacti-

vidad. En relación a los cambios en peso corporal de los sujetos estudiados se presentan los cambios en ingestión de agua y alimento y excreción urinaria.

2.1 Cambios en le peso corporal. Durante las fases previas a la administración de anfetamina el peso corporal de los sujetos mantuvo una curva de crecimiento normal de acuerdo con reportes de desarrollo (Zucker y col., 1941; Everitt y Webb, 1957). El peso corporal incrementa continua y rápidamente durante los primeros 180 días y posteriormente continúa con un incremento menor.

Después de la primera fase de crecimiento, el peso corporal de los sujetos estudiados se mantuvo entre 369 y 439 gramos con desviaciones pequeñas como puede observarse en la Tabla 2 en la que se presenta la media y error estándar para cada sujeto de los 10 días inmediatamente anteriores a la fase de administración de la droga.

Al administrarse la anfetamina se produce un decremento progresivo en el peso corporal de los sujetos estudiados. La reducción en promedio para los cuatro sujetos estudiados llega a ser de 83.1 gramos. Decremento que es alcanzado a lo largo de un periodo de 80 días por las administraciones espaciadas de anfetamina. Las Figuras 17, 18 y 19 muestran el fenómeno de superreactividad a la anfetamina producido en 3 de los sujetos sometidos a las mismas condiciones de reforzamiento y acceso limitado al agua, de los experimentos originales.

2.2 Alteraciones en la ingesta de agua y alimento. Al igual que en los experimentos originales se observa en los sujetos sometidos a restricción crónica de acceso al agua y programa de reforza-

TABLA 2

EXPERIMENTOS DE REPLICACION

RATA	CAMBIO EN EL PESO CORPORAL POR SERIE DE ADMINISTRACIONES DE D-ANFETAMINA EN RATAS CON ACCESO LIMITADO AL AGUA Y PROGRAMA DE REFORZAMIENTO				
	PESO CORPORAL EN GRAMOS			CAMBIO EN EL PESO CORPORAL DECREMENTO EN GRAMOS	
	PRE-ADMINISTRACION		POST-ADMINISTRACION		
	\bar{X}	e	\bar{X}	e	
CA4	439.60	± 1.28	386.78	± 2.10	- 52.82
CA1	399.90	± 3.25	327.40	± 2.14	- 72.50
CA2	386.65	± 2.94	299.60	± 0.52	- 87.05
CA3	369.60	± 4.00	249.75	± 3.05	-119.85

Significancia de la diferencia entre los periodos pre y post administraci3n mediante la prueba de t pareada : $P < .01$

Figura 17

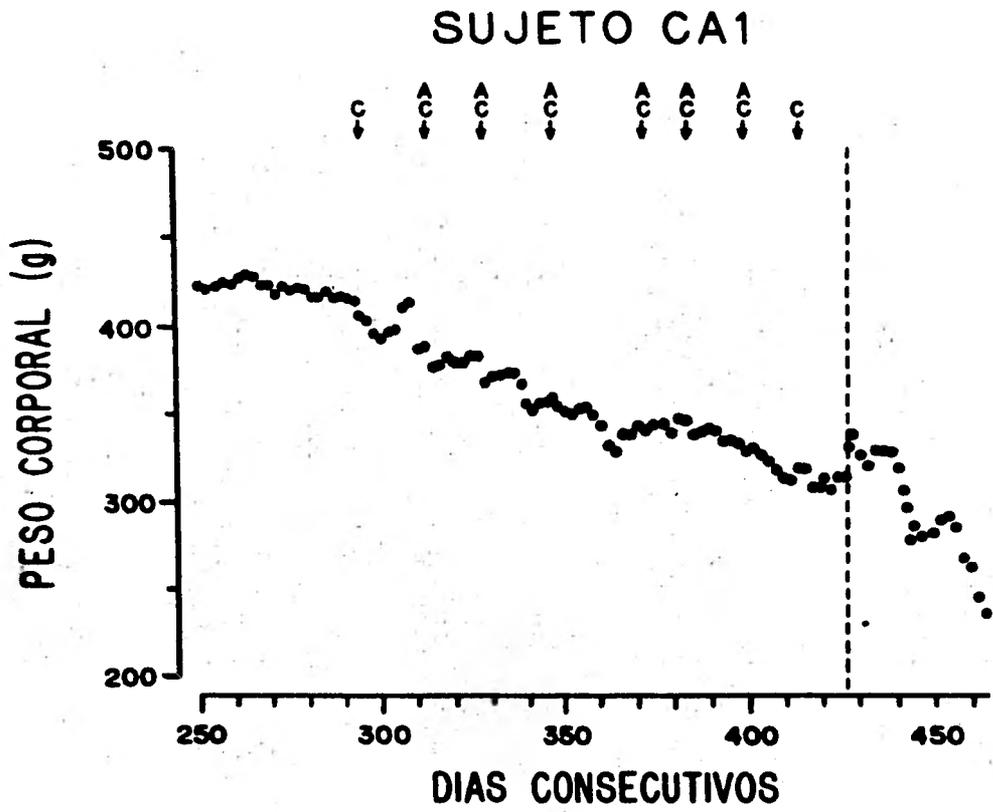


Fig. 17. Cambios en el peso corporal por administración de anfetamina. Cada círculo representa el valor del peso corporal en gramos. Previa a la línea punteada los sujetos fueron sometidos a un régimen de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. Con la letra C y una flecha hacia abajo se indican los días en que fueron proporcionados choques eléctricos. La administración de d-anfetamina, 2.5 mg/kg se indica con la letra A.

Figura 18

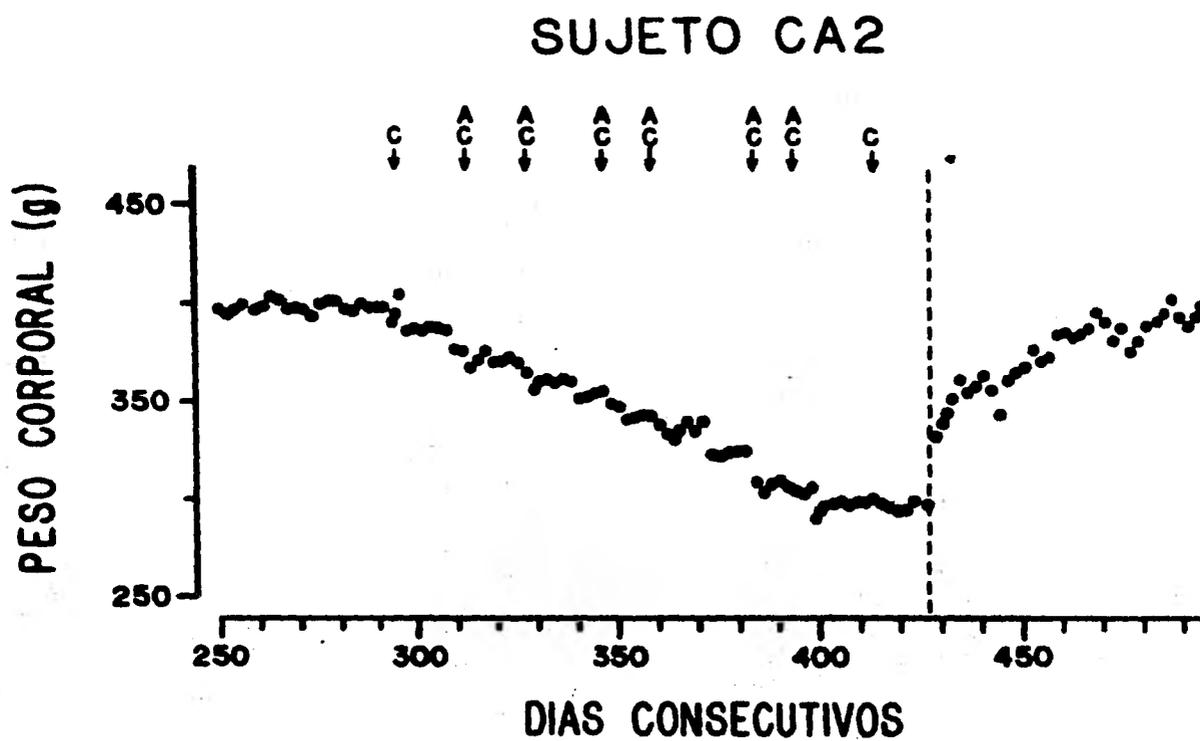


Fig. 18. Cambios en el peso corporal por administración de anfetamina. Cada círculo corresponde al valor de peso corporal de los días señalados. Previa a la línea punteada los sujetos estuvieron sometidos a un régimen de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. Con la letra C se indica los días en que fueron proporcionados choques eléctricos. La administración de d-anfetamina 2.5 mg/kg se indica con la letra A. Posterior a la línea punteada los sujetos fueron puestos ad libitum y retirado el programa de reforzamiento.

Figura 19

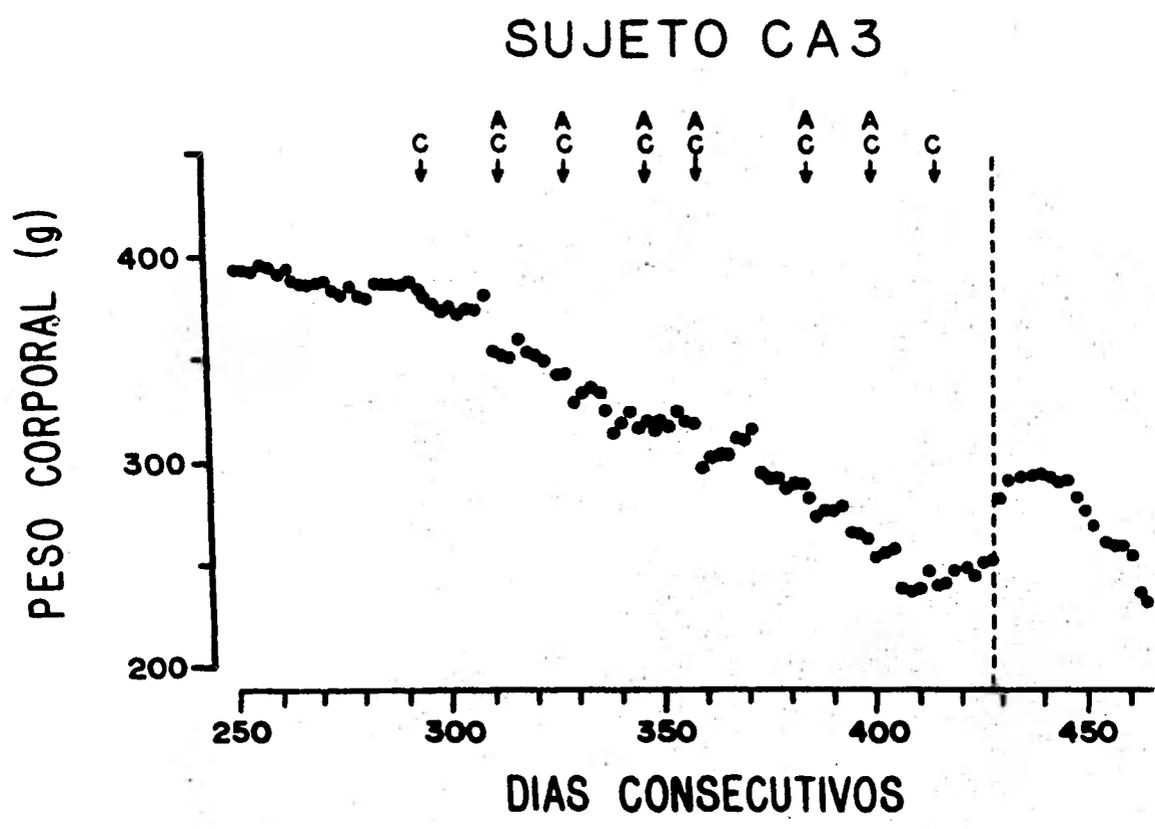


Fig. 19 Cambios en el peso corporal por administración de anfetamina. Cada círculo corresponde al valor de peso corporal de los días señalados. Previa a la línea punteada los sujetos estuvieron sometidos a un régimen de acceso limitado al agua y programa de reforzamiento. Con la letra C se indica los días en que fueron proporcionados choques eléctricos. La administración de d-anfetamina 2.5 mg/kg se indica con la letra A. Posterior a la línea punteada los sujetos fueron puestos ad libitum y retirado el programa de reforzamiento.

miento una tendencia a incrementar la cantidad ingerida de agua y alimento relativa al peso corporal durante las sesiones previas a cada administración. Esto es, mientras que el peso corporal continúa decreciendo los sujetos ingieren la misma cantidad absoluta de agua y alimento, mostrando con ello un incremento de ingestión por gramos de peso corporal. La Tabla 3, muestra los valores de agua y alimento ingeridos por los sujetos estudiados durante los días previos a cada administración. Como puede observarse existe una tendencia a incrementar conforme se administra la anfetamina. La Tabla 4 muestra el análisis de varianza practicado con los valores individuales de los sujetos a los que se les administró anfetamina. Como se indica, existen diferencias significativas entre las medias de los valores de ingestión de agua ($p < .01$). Las diferencias entre los valores de alimento ingerido resultan también significativos ($p < .05$). Mediante la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls resulta significativa la diferencia entre los días previos a la primera y segunda administración y los valores ingeridos de agua durante las dos últimas administraciones. Utilizando la misma prueba, la ingestión de alimento difiere significativamente entre los valores de los días previos a la última administración.

Ingestión de agua y alimento durante los días de administración.

Al ser administrada la d-anfetamina los sujetos decrecientan su ingestión de agua y alimento. El agua se vé disminuida en promedio para cada administración en 4.9 ml/100 gramos de peso corporal. El alimento en 2.2 gramos /100 gramos de peso corporal. Las Tablas 5 y 6 muestran el cambio en la ingestión de agua y alimento durante cada una de las administraciones.

TABLA 3
INGESTION DE AGUA Y ALIMENTO EN LOS DIAS ENTRE AD-
MINISTRACIONES DE D-ANFETAMINA

ADMINISTRA CION DE AN FETAMINA.	VALORES PROMEDIO DE INGESTION	
	AGUA (ml/100 gr P.C.)	ALIMENTO (gr/100 gr P.C.)
1a	5.31 ± 0.42	4.63 ± 0.30
2a	5.47 ± 0.48	4.97 ± 0.14
3a	6.72 ± 0.39	5.62 ± 0.35
4a	6.56 ± 0.50	5.48 ± 0.12
Quinta	7.91 ± 0.45	5.67 ± 0.25
Sexta	7.60 ± 0.45	6.27 ± 0.45

TABLA 4

ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS VALORES DE INGESTION DE AGUA DURANTE EL PERIODO DE DISMINUCIONES EN EL PESO CORPORAL POR ADMINISTRACION DE ANFETAMINA

VARIANZA	gl	SC	CM	F
ENTRE ADMINISTRACIONES	5	27.41	5.48	6.76*
ENTRE SUJETOS	18	14.61	0.81	
TOTAL	23	42.02		
* P < .01				

ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS VALORES DE INGESTION DE ALIMENTO DURANTE EL PERIODO DE DISMINUCIONES EN EL PESO CORPORAL POR ADMINISTRACION DE ANFETAMINA

VARIANZA	gl	SC	CM	F
ENTRE ADMINISTRACIONES	5	6.55	1.311	3.8*
ENTRE SUJETOS	18	6.12	0.340	
TOTAL	23	12.67		
* P < .05				

TABLA 5

CAMBIO EN LA INGESTION DE AGUA DURANTE LOS DIAS DE ADMINISTRACION DE ANFETAMINA EN SUJETOS EXPUESTOS AL PROGRAMA DE REFORZAMIENTO Y ACCESO LIMITADO AL AGUA 30 MINUTOS

ADMINISTRACION DE ANFETAMINA	DIAS PREVIOS A LA ADMINISTRACION ml/100 gr P.C.	DIAS ADMINISTRACION ANFETAMINA (2.5 mg/kg) ml/100 gr P.C.	CAMBIOS EN INGESTION
1a	5.31	0.56	- 4.75
2a	5.47	0.07	- 5.40
3a	6.72	0.31	- 6.41
4a	6.56	1.15	- 5.41
Quinta	7.91	3.99	- 3.92
Sexta	7.60	3.98	- 3.62

TABLA 6

CAMBIO EN LA INGESTION DE ALIMENTO DURANTE LOS DIAS DE ADMINISTRACION DE ANFETAMINA EN SUJETOS EXPUESTOS AL PROGRAMA DE REFORZAMIENTO Y ACCESO LIMITADO AL AGUA 30 MINUTOS.

ADMINISTRACION DE ANFETAMINA	DIAS PREVIOS A LA ADMINISTRACION gr/100 gr P.C.	DIAS ADMINISTRACION ANFETAMINA gr/100 gr P.C.	CAMBIO EN INGESTION
1a	4.63	2.44	- 2.19
2a	4.97	4.05	- 0.92
3a	5.62	2.43	- 3.19
4a	5.48	1.65	- 3.83
Quinta	5.67	3.33	- 2.34
Sexta	6.27	5.48	- 0.79

2.3 Excreción urinaria. El fenómeno de superreactividad sugiere la existencia de estados fisiológicos alterados en los sujetos sometidos a programas de control conductual y acceso limitado al agua. La exploración de esta posibilidad hizo necesaria la medición del volumen urinario en los animales de estudio. La realización de estas mediciones condujo al descubrimiento de un cambio cualitativo en el efecto de la anfetamina sobre excreción urinaria.

En la literatura se ha reportado que la administración de d-anfetamina al igual que otras aminas simpaticomiméticas incrementa la eliminación de agua y electrolitos tanto en sujetos humanos normales como en animales de laboratorio (Speller y Streeten, 1964; Soulairac y Soulairac, 1970; Viveros y col., 1970). Este efecto de la anfetamina se reprodujo utilizando ratas normales (libre acceso al agua), sin historia de control conductual estableciendo la curva completa de dosis efecto. La Figura 20 muestra el efecto diurético de la anfetamina en ratas normales. Este efecto de la anfetamina alcanza su máxima a la dosis de 8 mg/kg obteniéndose un volumen de excreción de 3.8 ml/100 gr de P.C. Con la dosis de 2.5 mg/kg utilizada en los estudios de superreactividad se observa un moderado efecto diurético.

En los experimentos de replicación en que los sujetos estuvieron bajo el programa de control conductual y acceso limitado al agua, la administración de 2.5 mg/kg de d-anfetamina en lugar de incrementar decrementa el volumen de excreción urinaria con respecto al día previo, en un 32.9 %. Este decremento se reprodujo en las 6 administraciones de anfetamina. En la Tabla 7 se compara el efecto de la d-anfetamina sobre la excreción urinaria en ratas con diferentes historias de acceso al

Figura 20

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA
DE SULFATO DE d-ANFETAMINA SOBRE
EXCRECION URINARIA EN RATAS NORMALES

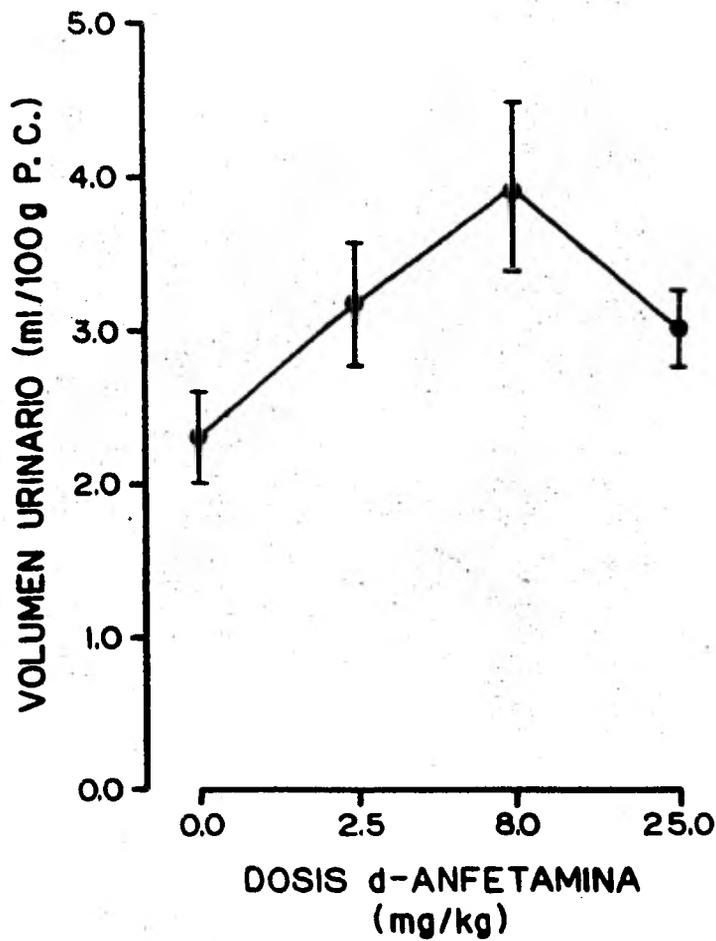


Fig. 20, Efecto diurético de la anfetamina en ratas normales. Los puntos indican el valor del volumen excretado en relación al peso corporal (P.C.) después de la administración aguda de d-anfetamina.

TABLA 7
EFFECTO DE LA d-ANFETAMINA SOBRE LA EXCRECION URINARIA EN RATAS
CON DIFERENTES HISTORIAS DE ACCESO AL AGUA.

GRUPOS	HISTORIA Y CONDICIONES	INGESTA DE AGUA ml/100 gr P.C.	DIURESIS % DE CAMBIO
24 hrs	a) Sin historia de limitación al agua	10.79	+40.29
	b) Con acceso al agua el día de la administración	+0.93	+6.37
	a) Sin historia de limitación al agua	0.00	+35.57
	b) Sin acceso al agua el día de la administración		+3.77
8 hrs	a) Con historia prolongada de limitación al agua	5.00 +0.47	-17.16 +3.92
1/2 hr	b) Con historia prolongada de exposición al programa de control conductual		
	c) Con acceso al agua el día de la administración	2.72 +1.01	-32.86 +5.41

agua. En la parte inferior de la tabla se puede observar que el mayor porcentaje de cambio de la excreción urinaria corresponde a el grupo de ratas con 1/2 hora de acceso al agua y con historia prolongada de exposición al programa de control operante.

Este cambio en el efecto de la anfetamina sobre excreción urinaria evidencia un cambio en el nivel de equilibrio de las hormonas y otros factores que regulan el balance de agua y electrolitos en los sujetos expuestos a la historia prolongada de control conductual y acceso limitado al agua.

3. DISCUSION

Los experimentos que se reportan en secciones precedentes aportan evidencia de que bajo condiciones de acceso limitado al agua (períodos diarios de 30 minutos), programa de reforzamiento y presentación de choques eléctricos, la anfetamina produce consistentemente grandes decrementos en el peso corporal a la dosis moderada de 2.5 mg/kg. El fenómeno de superreactividad a la anfetamina inducido bajo estas condiciones es revertido cuando los sujetos son sometidos a condiciones de libre acceso al agua y retiro del programa de control conductual. El decremento en el peso corporal inducido por la administración de anfetamina parece estar ocasionado por cambios drásticos en el metabolismo de los sujetos estudiados. El decremento en el peso corporal ocurre en ausencia de una disminución en la ingestión de agua y alimento, durante el período en que la anfetamina es administrada. Los sujetos estudiados incrementan significativamente su ingestión de agua y alimento en relación al peso corporal conforme se administra la anfetamina. Debido a que los efectos

diuréticos de la anfetamina no se presentan en los sujetos estudiados el decremento en el peso corporal no puede ser explicado por excreción excesiva de líquidos. La anfetamina bajo las condiciones de estudio tiene un efecto opuesto al esperado bajo condiciones normales. Esto es, existe una reducción significativa en la excreción urinaria. Estos datos hacen pensar que los sujetos sometidos a programas de control operante y acceso limitado al agua alteran notablemente su metabolismo cuando se administra la anfetamina. Es de llamar la atención que la anfetamina bajo estas condiciones da lugar a cambios tan dramáticos en los procesos básicos de regulación. El análisis del mecanismo íntimo de este fenómeno plantea nuevas posibilidades de estudio a nivel farmacológico y fisiológico.

IV DETERMINACION DE LAS VARIABLES RELEVANTES EN LA PRODUCCION DEL FENOMENO DE SUPERREACTIVIDAD,

La serie de experimentos que a continuación se describe tuvo como finalidad la de explorar si el cambio en sensibilidad o reactividad a la anfetamina pudiera haber sido producido por ; a) esta dos fisiológicos alterados, perturbaciones sistémicas o cambios en la organización debidos a procesos degenerativos; b) alteraciones fisiológicas debidas a deshidratación crónica por restricción prolongada en el acceso al agua; c) la relación establecida por el programa de reforzamiento; d) condiciones extremas de restricción al consumo de agua y exposición prolongada al programa de reforzamiento; e) la presentación de choques eléctricos.

Para explorar estas posibilidades se planteó estudiar varios grupos de sujetos, bajo diferentes regímenes de acceso al agua en ausencia o presencia del programa de reforzamiento. En algunos de los grupos estudiados los choques eléctricos fueron eliminados. En otro grupo de sujetos se exploró la posibilidad de que la sola presencia repetida de estímulos auditivos asociados a la presentación de choques eléctricos inevitables produjera el cambio en reactividad observado. Todos los grupos de sujetos fueron estudiados durante un período prolongado, semejante al de los experimentos en que se presentó el fenómeno de superreactividad. Los procedimientos seguidos en estos experimentos mantuvieron iguales condiciones que los experimentos originales y de replicación.

A. COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO DIFERENTES REGIMENES DE ACCESO AL AGUA.

Debido a que las ratas del estudio estuvieron en un régimen de

30 minutos diarios de acceso al agua, durante la serie de administraciones de d-anfetamina surge la posibilidad de que los sujetos de estudio padecieran deshidratación crónica parcial, debido a la restricción en el acceso al agua. Bajo este estado en el que los mecanismos de balance hídrico se encuentran alterados es posible que el efecto de la anfetamina se encuentre grandemente modificado. Para explorar esta posibilidad se estudiaron varios grupos de ratas sometidas a diferentes niveles de restricción al agua. La manipulación del régimen de acceso al agua puede dar evidencia indirecta de si el acceso limitado al agua por períodos prolongados dá lugar a alteraciones en los mecanismos de balance hídrico.

Se estudiaron 3 grupos de ratas Wistar. Un primer grupo fué sometido a 30 minutos de acceso diario al agua durante un período similar al de los experimentos originales. Un segundo grupo fué sometido a 8 horas de acceso diario al agua. Se escogió un período de 8 horas porque este nivel de privación permitió mantener la conducta operante en el programa de reforzamiento del grupo apareado de estudio. Un tercer grupo fué sometido a condiciones de libre acceso al agua y alimento. La anfetamina fué administrada bajo condiciones similares a las de experimentos previos.

1. Acceso limitado (30 minutos). La tabla 8 muestra el cambio en el peso corporal en sujetos con 30 minutos de acceso al agua. Se presenta la media de los diez días anteriores a la administración y de los 10 días posteriores. Como puede observarse en los sujetos con peso mayor a 350 gramos, la anfetamina no es capaz de decrementar el peso, por elecontrario, se observa un incremento en el peso de los sujetos estudiados. En los sujetos con menor peso, la administración de anfetamina produce una ligera tendencia a disminuir. Sólo en uno de

TABLA 8

COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA.
SUJETOS CON ACCESO LIMITADO AL AGUA 30 MINUTOS.

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{X} •	\bar{X} •	
CA9	428.80 \pm 2.81	446.08 \pm 0.88	+ 17.28
CA7	423.23 \pm 3.55	440.17 \pm 2.76	+ 16.94
CA6	400.25 \pm 2.98	417.57 \pm 5.31	+ 17.32
CA8	375.15 \pm 2.63	388.83 \pm 2.39	+ 13.68
B10	356.65 \pm 0.98	366.55 \pm 2.40	- 9.99
B3	287.45 \pm 1.31	280.65 \pm 2.17	- 6.80
B1	262.05 \pm 1.29	223.00 \pm 2.44	- 39.05

Los datos estan ordenados segun el rango de peso corporal control .

los siete sujetos estudiados (B1) la disminución resulta significativa . El grupo de sujetos con pesos inferiores a 350 gramos recibieron administración de anfetamina por segunda ocasión. La Tabla 9 muestra que el cambio en el peso es mínimo y con tendencia a incrementar en uno de los sujetos estudiados (B1). La Figura 21a, b y c muestra para 3 de los sujetos estudiados el comportamiento del peso corporal día con día, bajo la administración de anfetamina y acceso limitado al agua.

2. Acceso limitado (8 horas). La Tabla 10 muestra el cambio en el peso corporal ocurrido después de la administración de d-anfetamina en los sujetos que fueron estudiados bajo un régimen de 8 horas de acceso al agua. Como puede observarse, los sujetos incrementan su peso corporal como es de esperarse por las curvas de crecimiento normal para ratas blancas.

3. Acceso libre (24 horas). En ratas sin manipulaciones experimentales previas, mantenidas bajo condiciones normales de libre acceso al agua, la anfetamina no produce ningún efecto sobre el peso corporal. La Tabla 11 muestra que los sujetos administrados con anfetamina continúan su curva de crecimiento normal. En una segunda replicación Tabla 12, los sujetos en un período ulterior, con edad más avanzada, son administrados con la droga. De nuevo, no se presenta una tendencia a decrementar el peso. Los sujetos se mantienen incrementando su peso. La Figura 22 a y b, muestra el comportamiento del peso corporal día con día, para uno de los sujetos estudiados bajo estas condiciones.

TABLA 9
 COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA.
REPLICACION EN SUJETOS CON ACCESO LIMITADO AL AGUA 30 MIN.

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{x} e	\bar{x} e	
B10	372.1 ± 1.63	370.00 ± 1.31	- 2.1
B3	298.2 ± 1.37	297.00 ± 1.67	- 1.2
B1	266.4 ± 2.90	277.00 ± 1.58	+10.6

Figura 21a

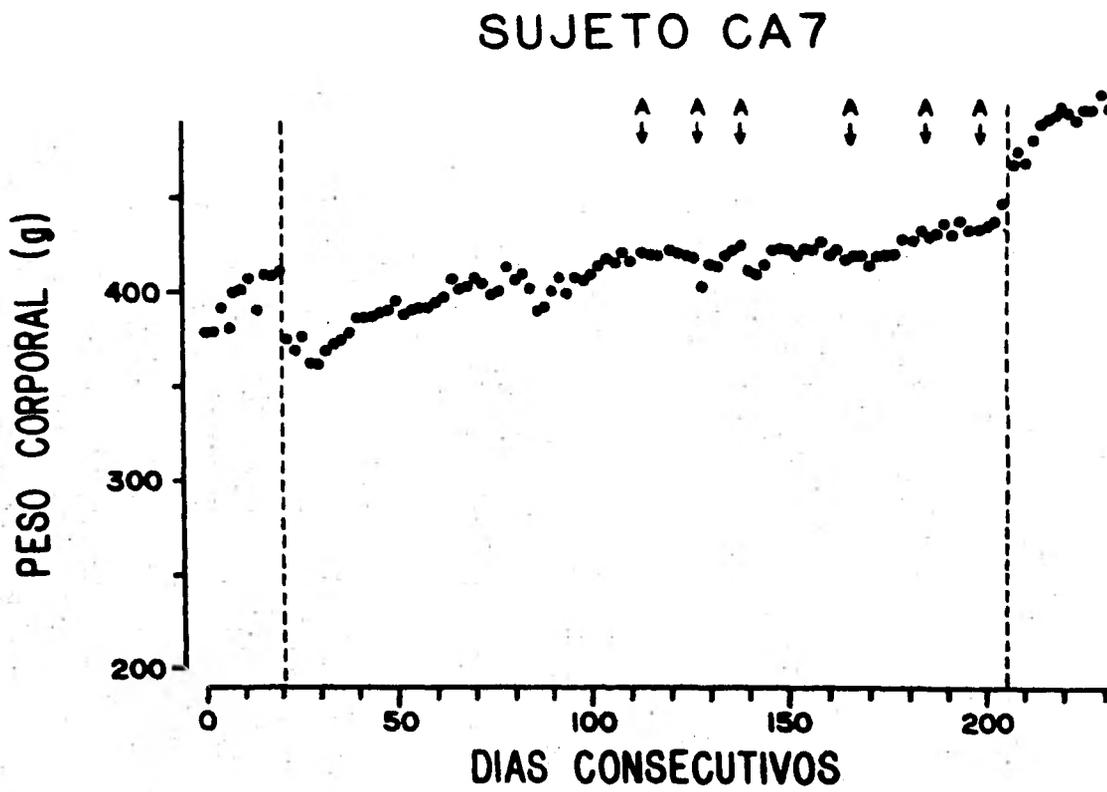


Fig. 21a. Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina, Sujeto con acceso limitado al agua 30 minutos. Los círculos oscuros representan el valor del peso corporal en gramos. El período de acceso limitado al agua se encuentra comprendido entre las dos primeras líneas punteadas. La administración de anfetamina se representa con la letra A. Después de la administración les fue permitido a los sujetos libre acceso al agua.

Figura 21b

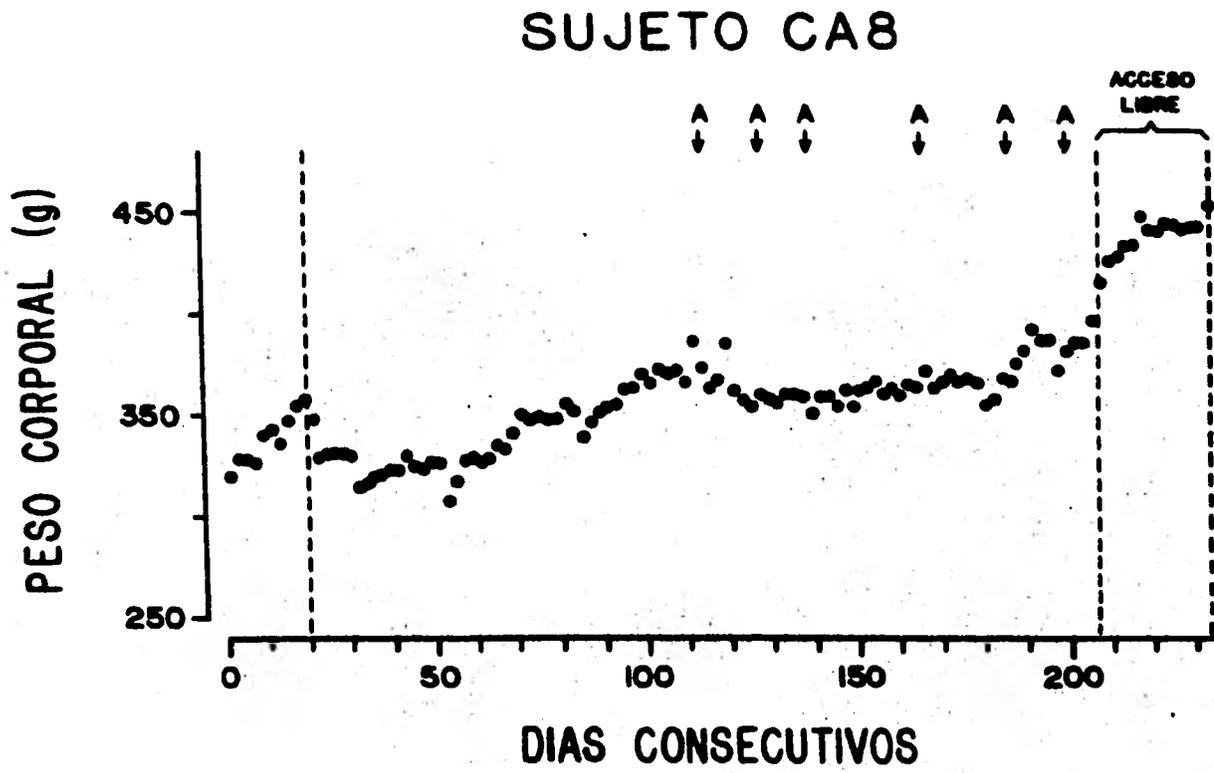


Fig. 215. Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en el sujeto CA 8 sometido crónicamente a condiciones de acceso limitado al agua 30 minutos. El período de acceso limitado al agua se encuentra comprendido entre las dos primeras líneas punteadas. La administración de anfetamina se representa con la letra A.

Figura 21c

SUJETO B-1

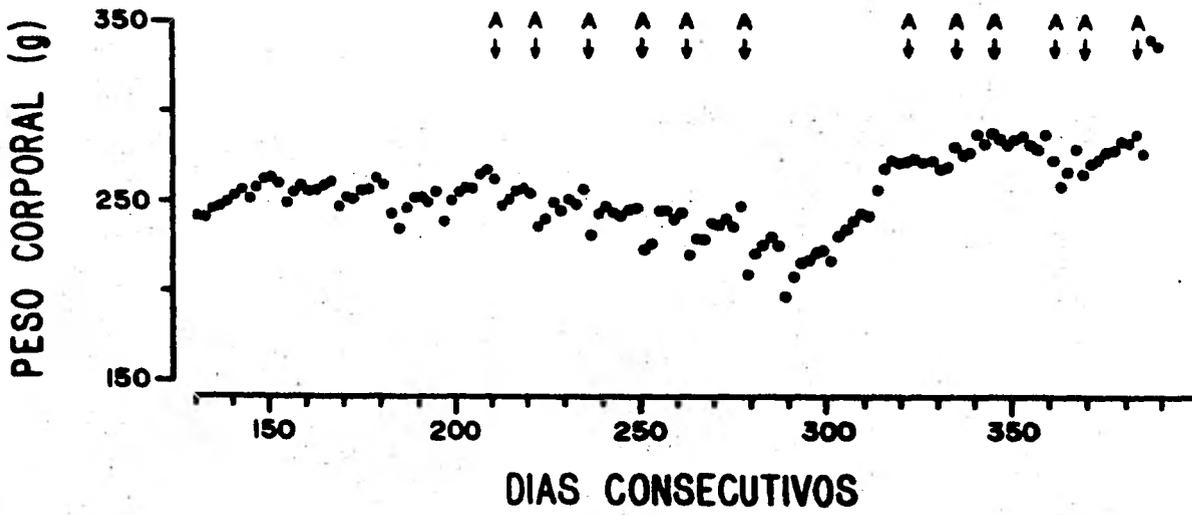


Fig. 21c. Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en condiciones de acceso limitado al agua (30 minutos). La serie de administraciones de anfetamina (letra A) se presenta en dos ocasiones.

TABLA 10

COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA.
SUJETOS CON ACCESO LIMITADO AL AGUA 8 HORAS.

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{X} \pm e	\bar{X} \pm e	
F-15	419.72 \pm 3.12	469.44 \pm 1.06	+ 49.72
F-16	382.39 \pm 0.75	418.70 \pm 1.49	+ 36.31
F-18	377.00 \pm 1.47	400.8 \pm 0.82	+ 23.80
F-17	355.33 \pm 2.14	359.70 \pm 0.86	+ 24.37

TABLA 11

COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA.
EN RATAS NORMALES CON LIBRE ACCESO AL AGUA

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{x} e	\bar{x} e	
D4	461.4 ± 3.45	531.5 ± 1.19	+ 70.1
D1	427.3 ± 2.23	472.5 ± 2.28	+ 45.2
D6	403.6 ± 3.19	461.4 ± 1.08	+ 57.8

TABLA 12

COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA
EN RATAS NORMALES CON LIBRE ACCESO AL AGUA
REPLICACION PERIODO DE VIDA AVANZADO

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS				CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION		POST-ADMINISTRACION		
	\bar{x}	e	\bar{x}	e	
D4	593.4	+ 1.49	591.8	+ 1.13	- 1.60
D1	520.3	+ 3.60	562.2	+ 1.02	+ 41.84
D6	553.1	+ 2.46	573.8	+ 1.76	+ 20.70

Figure 22a

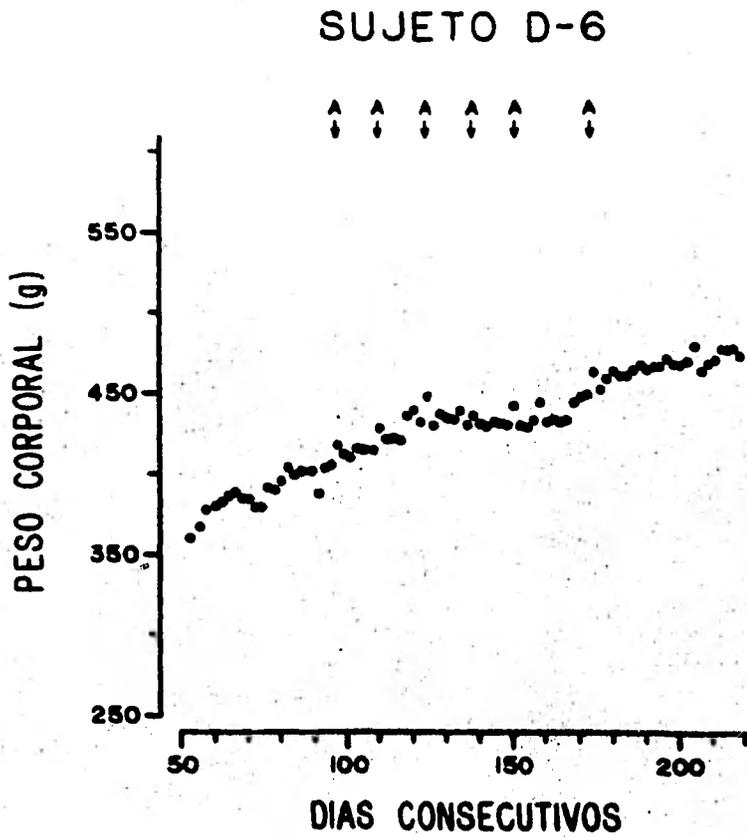


Fig. 22a. Peso corporal bajo administración de anfetamina en condiciones de libre acceso al agua. Con una letra A y una flecha hacia abajo se indican los días en que fué administrada la anfetamina.

Figura 22b

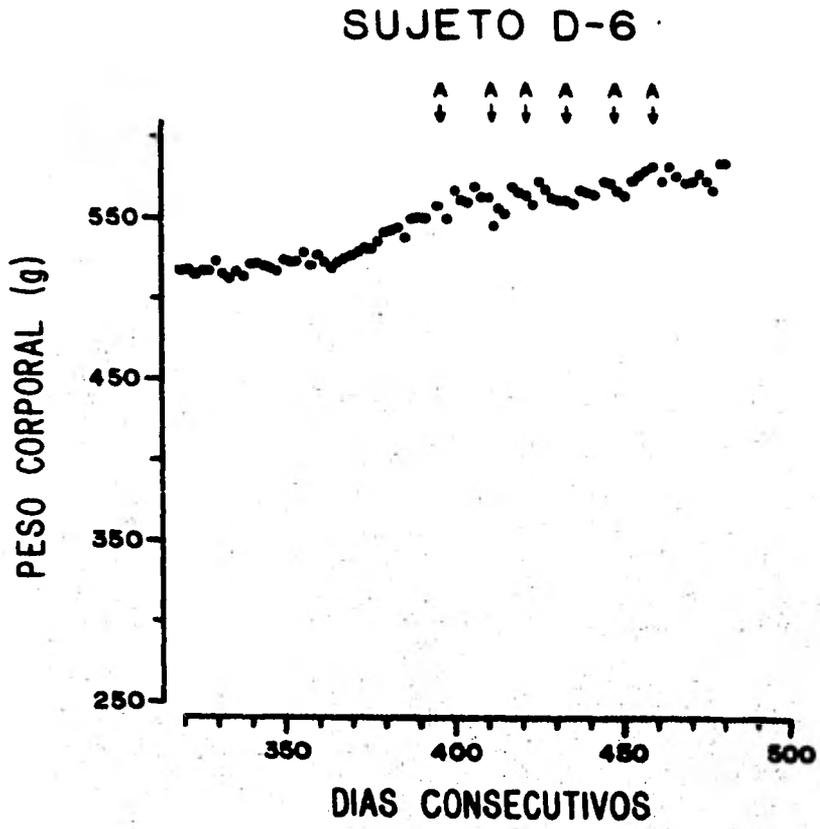


Fig. 22b. Peso corporal bajo administración de anfetamina en condiciones de libre acceso al agua. Replicación: período de vida avanzado.

4. Resumen y Conclusiones. Los resultados de los experimentos descritos con anterioridad, aportan evidencia de que la administración de anfetamina a la dosis probada no produce decremento en el peso corporal de ratas blancas aún cuando los sujetos hayan sido expuestos crónicamente a períodos limitados de acceso al agua. El peso corporal de los sujetos continúa incrementando a pesar de la serie de administraciones de anfetamina. El incremento en el peso se observa en los 3 grupos de ratas estudiados a los diferentes niveles de limitación: 30 minutos, 8 horas y 24 horas. Es de hacer notar que en el grupo de 30 minutos de acceso al agua uno de los sujetos presentó durante la primera serie de administraciones un decremento significativo en el peso. El decremento en el peso no apareció en una segunda serie de administraciones. Tal efecto no siendo consistente bajo condiciones similares, pudiera deberse a variables espúreas no controladas.

Por otro lado, los datos aportan a la vez evidencia de que en sujetos con edad avanzada, o período de vida avanzada, en que hay mayor incidencia de alteraciones fisiológicas o perturbaciones sistémicas debido a procesos degenerativos, la administración de anfetamina no produce decremento en el peso corporal.

Los resultados de estos experimentos permiten concluir que el cambio en sensibilidad a los efectos de la anfetamina observado en los experimentos originales, no puede ser atribuido de manera única: a alteraciones fisiológicas originadas por deshidratación crónica, o a perturbaciones sistémicas por procesos degenerativos paralelos a la edad.

B. COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO DIFERENTES CONDICIONES DE PROGRAMACION.

La serie de experimentos que a continuación se expone tuvo como finalidad determinar si la presentación del fenómeno de superreactividad se debe únicamente al concurso del programa de reforzamiento o si el fenómeno se encuentra modulado por la intervención simultánea o parcial de alguna de las variables presentes durante su producción: a) restricción al consumo de agua; b) choques eléctricos inevitables señalados; c) la relación entre estimulación auditiva y choques eléctricos.

1. Programa de reforzamiento y acceso limitado al agua. Debido a que el fenómeno de superreactividad a la anfetamina se presenta consistentemente bajo condiciones de programación operante y no aparece bajo condiciones en las que la anfetamina es administrada a sujetos expuestos crónicamente a restricción en el consumo de agua, se planteó explorar si la presentación del fenómeno de superreactividad bajo condiciones de programación se encuentra modulado por el nivel de restricción al agua. Esto es, si es posible modificar la magnitud del cambio en sensibilidad a la anfetamina manipulando el nivel de restricción cuando los sujetos se encuentran bajo control operante. Para ello, se estudió un grupo de ratas sometidas a programación operante y presentación de choques eléctricos. Los sujetos fueron a su vez mantenidos bajo un régimen crónico de 8 horas de acceso al agua.

La Tabla 13 muestra los valores promedios del peso corporal bajo la administración repetida de anfetamina. En la parte superior de la tabla es posible observar que durante una primera serie de

TABLA 13

COMPORTAMIENTO DEL PESO CORPORAL BAJO ADMINISTRACION DE ANFETAMINA
SUJETOS EXPUESTOS A PROGRAMACION OPERANTE Y ACCESO AL AGUA 8 HORAS

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{X} e	\bar{X} e	
	<u>PRIMERA SERIE DE ADMINISTRACIONES</u>		
F21	452.60 ± 1.15	491.70 ± 0.90	+ 39.10
F20	441.00 ± 1.56	456.56 ± 1.19	+ 15.56
F19	402.85 ± 1.19	438.65 ± 1.11	+ 35.80
F22	374.95 ± 0.97	404.85 ± 0.88	+ 29.90
	<u>SEGUNDA SERIE DE ADMINISTRACIONES</u>		
F21	503.60 ± 1.98	475.00 ± 2.57	- 28.60
F20	458.50 ± 1.93	422.70 ± 2.06	- 35.71
F19	426.40 ± 2.07	453.36 ± 3.27	- 73.04
F22	394.20 ± 1.59	366.53 ± 2.46	- 27.67

administraciones el peso corporal de los sujetos mantiene su tendencia normal a incrementar . Es posible observar este comportamiento con detalle en la Figura 23a,

En una segunda serie de administraciones los sujetos presentan una notoria disminución (parte inferior de la tabla 13). La Figura 23b muestra la tendencia a decrementar el peso corporal en una segunda serie de administraciones. Estos datos sugieren que el grado de severidad en la restricción al consumo de agua aunado a la presencia del programa modula de manera importante el efecto medular de esta investigación: superreactividad a la anfetamina inducida por programas de reforzamiento.

El grado de restricción al consumo de agua parece ser un factor crítico que modula la magnitud del efecto. Cuando los sujetos experimentales son sometidos crónicamente a un régimen de 8 horas, el efecto de la anfetamina es menor, haciéndose necesaria una segunda exposición a la droga para obtener un decremento en el peso corporal.

El efecto agonista de la anfetamina parece estar inhibido bajo condiciones moderadas de restricción al consumo de agua. En tales condiciones, es necesaria la presencia de una segunda serie de administraciones para provocar pérdida del peso corporal. La anterior observación nos permite plantear que los sistemas activadores endógenos que dan lugar al fenómeno presentan características específicas de umbral. La limitación crónica de acceso al agua, parece ser condición óptima para que se presente un efecto máximo (períodos diarios de 30 minutos). Esta observación nos permite concluir que el fenó-

Figura 23a

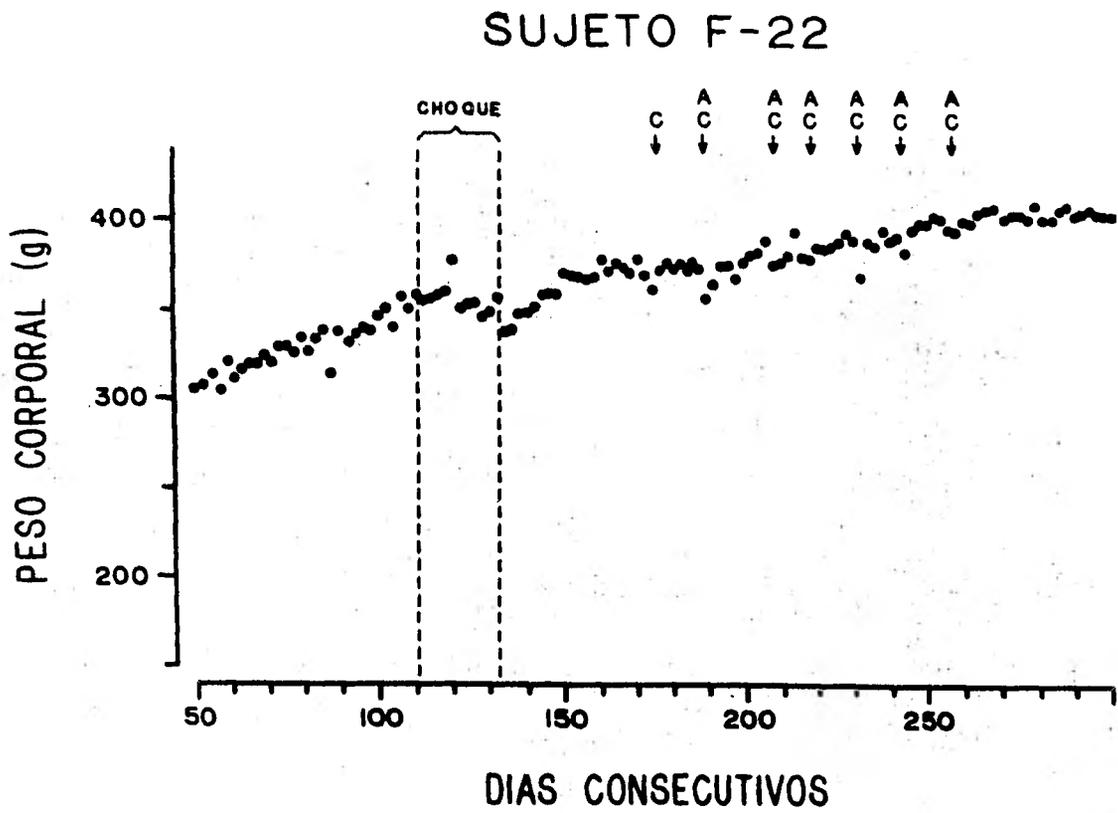


Fig. 23a. Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en un sujeto sometido crónicamente a un programa de control operante y acceso al agua 8 horas al día. La figura representa los valores del peso corporal durante la primera serie de administraciones de anfetamina (letra A).

128
Figura 23b

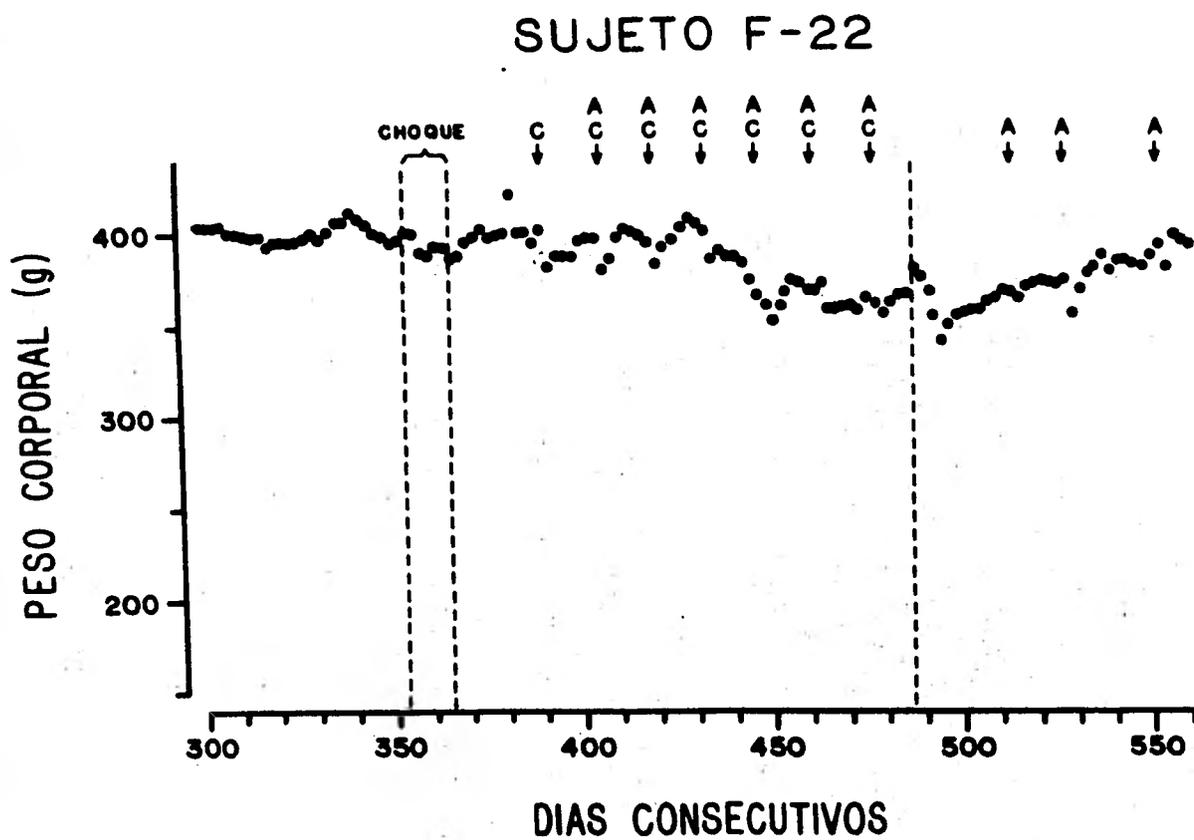


Fig. 23b. Comportamiento del peso corporal bajo administración de anfetamina en un sujeto sometido crónicamente a un programa de control operante y acceso al agua 8 horas al día. La figura representa los valores del peso corporal durante la segunda serie de administraciones de anfetamina (letra A).

meno de superreactividad a la anfetamina observado en los experimentos originales se encuentra determinado por la presencia simultánea de la exposición crónica al programa de reforzamiento y acceso limitado al agua (30 minutos).

2. Programa de reforzamiento y presentación de choques eléctricos. Un nuevo grupo de sujetos fué estudiado para determinar el papel que guarda la presentación de choques eléctricos en la producción del fenómeno de superreactividad. La presentación de choques eléctricos fué estudiada no únicamente para hacer exhaustivo el análisis experimental de las variables presentes durante la producción del fenómeno de superreactividad. Se juzgó pertinente su estudio, debido a que existen datos experimentales que sugieren una participación sustancial de la presentación señalada de choques eléctricos. Brady y col. (1962) comparando diferentes grupos de ratas expuestas a la presentación de choques eléctricos inevitables encontraron que únicamente el grupo de ratas en el que el choque era precedido por un estímulo auditivo mostró decrementos significativos en el peso corporal. Debido a que en los experimentos en que se presenta el fenómeno de superreactividad el choque eléctrico es introducido en uno de los componentes del programa múltiple de reforzamiento en el que se da alternadamente un estímulo auditivo, se hizo necesario explorar la contribución de la relación establecida con esta variable dentro de la situación experimental, en la producción del fenómeno de superreactividad.

En el nuevo grupo de sujetos los choques eléctricos fueron eliminados de la situación experimental. Exceptuando esta condición,

los sujetos se mantuvieron bajo las mismas condiciones experimentales ya descritas con anterioridad.

La Tabla 14 muestra los cambios en el peso corporal inducidos por la administración de anfetamina. En la primera serie de administraciones los sujetos decrementan su peso corporal en 18.56 gramos promedio. En una segunda serie, parte inferior de la tabla, los sujetos decrementan en un grado mayor el peso corporal, el decremento en promedio llega a ser de 50.13 gramos.

Estos resultados muestran que al ser retirados los choques eléctricos de la situación experimental el fenómeno se presenta con menor intensidad. Siendo necesaria, una segunda serie de administraciones para observar un decremento sustancial en el peso corporal.

Estos resultados permiten concluir que el fenómeno parece estar modulado por la presentación de choques eléctricos. Al igual que el nivel de restricción en el acceso al agua, la presentación de choques eléctricos modula el efecto de la anfetamina.

3. Estimulación eléctrica y auditiva en ausencia de reforzamiento. Un último grupo de ratas fué estudiado bajo condiciones de estimulación auditiva (alternación aleatoria de ruido blanco y tono), choques eléctricos, acceso limitado al agua (períodos diarios de 30 minutos) y administración de anfetamina. En este grupo se mantuvieron todas las condiciones experimentales previamente estudiadas, excepto que la organización del programa se mantuvo ausente de la situación experimental. Esto es, la respuesta de apretón de palanca se mantuvo sin consecuencias, el refuerzo fué eliminado durante las sesiones experimentales. Bajo estas condiciones los sujetos experimenta-

TABLA 14

CAMBIO EN EL PESO CORPORAL POR ADMINISTRACION DE ANFETAMINA
RATAS EXPUESTAS AL PROGRAMA DE REFORZAMIENTO SIN CHOQUES

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{X} e	\bar{X} e	
	<u>PRIMERA SERIE DE ADMINISTRACIONES</u>		
F8	349.70 ± 1.15	317.89 ± 0.60	- 31.81
F14	304.10 ± 2.77	275.49 ± 1.10	- 28.61
F7	285.16 ± 1.07	277.15 ± 1.56	- 8.01
F10	260.55 ± 0.56	254.76 ± 1.10	- 5.79
	<u>SEGUNDA SERIE DE ADMINISTRACIONES</u>		
F14	278.50 ± 1.53	217.42 ± 1.26	- 61.08
F7	236.70 ± 1.70	174.28 ± 1.69	- 62.42
F10	288.70 ± 1.33	261.80 ± 2.09	- 26.90

les no presentan decremento en el peso corporal. La Tabla 15 muestra que bajo condiciones en las que la organización del programa de reforzamiento es eliminada, el fenómeno de superreactividad a la anfetamina no se presenta.

C. RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El objetivo de los experimentos inmediatamente precedentes fué el de determinar las variables relevantes en la producción del fenómeno de superreactividad a la anfetamina. Los resultados de los mismos permiten la siguiente serie de consideraciones.

1) El cambio en sensibilidad a la anfetamina no guarda relación con un posible estado degenerativo de senectud. A pesar de que la mayoría de los sujetos fueron estudiados durante períodos prolongados y la anfetamina fué administrada en un período tardío de vida; únicamente los sujetos con exposición al programa de reforzamiento y acceso limitado al agua presentan pérdida de peso corporal de gran magnitud, de curso progresivo y aparentemente autosostenido durante un período mayor de 80 días. Grupos de sujetos expuestos durante períodos prolongados a acceso limitado al agua, no decrecientan su peso cuando la anfetamina es administrada. Ratas normales observadas durante períodos prolongados mantienen su curva de crecimiento normal a pesar de la administración repetida de anfetamina. Un dato más que apoya la aseveración de que el cambio en sensibilidad no es debido a la edad avanzada de los sujetos, es el hecho de que el fenómeno puede ser revertido. Los sujetos en los que se presenta el fenómeno recuperan su peso corporal

TABLA 15

PESO CORPORAL DE SUJETOS EN QUE ES ELIMINADO EL REFUERZO DE LA SITUACION EXPERIMENTAL.

RATA	PESO CORPORAL EN GRAMOS		CAMBIO EN EL PESO CORPORAL
	PRE-ADMINISTRACION	POST-ADMINISTRACION	
	\bar{x} e	\bar{x} e	
F-32	325.75 \pm 0.91	324.67 \pm 0.58	- 1.08
F-33	303.80 \pm 1.64	299.85 \pm 1.20	- 3.95
F-30	297.95 \pm 1.02	319.78 \pm 1.36	21.83
F-31	292.45 \pm 2.24	298.78 \pm 1.68	6.33

cuando se retira el programa de reforzamiento y se proporciona acceso libre al agua.

2) El grado de restricción en el acceso al agua parece modular el fenómeno de superreactividad. El fenómeno se presenta máxime cuando los sujetos son sometidos a períodos diarios de 30 minutos al agua. Ratas con 8 horas de acceso al agua, presentan menor sensibilidad a los efectos de la anfetamina bajo condiciones de programación.

3) La presentación de choques eléctricos modula al igual que el nivel de acceso al agua la presentación del fenómeno.

4) Es indispensable la presencia del programa de reforzamiento para que el fenómeno se produzca. Grupos de sujetos en los que estuvo ausente de la situación experimental la organización establecida por el programa de reforzamiento no presentan decrementos significativos en el peso corporal cuando la anfetamina es administrada.

Todas estas consideraciones nos llevan a concluir que el programa de reforzamiento simultáneamente con el acceso limitado al agua y la presentación de choques eléctricos inducen el cambio en sensibilidad a la anfetamina reportado en este trabajo.

V DISCUSION GENERAL.

La serie de experimentos descritos en el presente trabajo en el que se estudian los efectos de dosis moderadas de anfetamina (2.5 mg/kg), bajo diferentes condiciones de control operante y restricción de acceso al agua, proporciona evidencia suficiente de que es posible modificar mediante arreglos conductuales la sensibilidad al efecto de una droga, como la anfetamina, aún en el caso en que la variable afectada sea una variable orgánica, como el peso corporal, que se supone está controlada por un sistema muy rígido que solo es alterado en enfermedades orgánicas o desórdenes psicológicos serios.

Decrementos en el peso corporal del orden de 73.4 a 134.07 gramos durante un período prolongado fueron inducidos en ratas blancas sujetas a un programa de control operante por administraciones repetidas de dosis moderadas de d-anfetamina (2.5 mg/kg) separadas por intervalos de 12 días. Un decremento en el peso corporal de esta magnitud no ha sido reportado en la literatura ni con administraciones únicas de dosis comparables ni con administración crónica de dosis 8 veces mayores. La siguiente evidencia muestra que este efecto inesperado de la anfetamina es una manifestación de superreactividad inducida por el programa de reforzamiento utilizado:

- 1) el fenómeno solo se reprodujo en los grupos de sujetos en que se mantuvo la intervención del programa, el acceso limitado al agua (período de 30 minutos diarios) y la presentación de choques eléctricos;

- 2) los sujetos en los que se presentó el fenómeno recuperaron su peso corporal cuando se eliminaron las condiciones de programación

y acceso limitado al agua;

3) una segunda serie de administraciones dió lugar a un mayor decremento en el peso corporal de los sujetos sometidos a las condiciones de programación conductual;

4) el fenómeno no se presentó por la intervención aislada de una sola variable como acceso limitado al agua, choques eléctricos, simple administración de anfetamina o por la combinación de estas variables ;

5) ratas normales sin ninguna intervención conductual ni restricción de acceso al agua incrementan su peso corporal en 57.7 gramos del nivel previo a la administración;

6) el fenómeno parece estar modulado por la presentación de choques eléctricos y acceso limitado bajo condiciones crónicas de programación conductual. Sujetos en los que se mantiene el programa de reforzamiento y la administración de anfetamina presentan un menor decremento en el peso cuando se eliminan los choques eléctricos.

Después del estudio sistemático de los efectos de la anfetamina, sobre el peso corporal parece ser sorprendente encontrar que el programa de reforzamiento lleve o conduzca a cambios en la sensibilidad a los efectos de la anfetamina tan significativos como los observados en este estudio.

Sin embargo, en una publicación reciente Valliant y col. (1979) presentan evidencia experimental de que un cambio repentino del programa de reforzamiento dá lugar a cambios bruscos en la fisiología del organismo. Ratas Wistar de 80 a 100 días de vida, fueron expuestas a un programa de reforzamiento continuo teniendo como refuerzo 2 cc de agua. Los sujetos estuvieron expuestos a un régimen de privación

de 23.45 horas. Los sujetos después de haber sido entrenados en el programa de reforzamiento continuo fueron expuestos durante 5 días a un programa de razón fija 20. Al sexto día sufrieron un cambio de programa de razón fija 20 a razón fija 40 ó de razón fija 20 a razón fija 80. Las ratas que recibieron un cambio abrupto del programa, razón fija 20 a razón fija 80, presentaron un decremento en el peso corporal de 20 gramos . El grupo de menor cambio, razón fija 20 a razón fija 40, presentó una disminución del peso de solo 10 gramos. Aunado a estos cambios los sujetos presentaron cambios notorios en la medición del peso de ciertas glándulas: tiroides, timo y adrenales.

Estos cambios orgánicos que se reportan originados por el cambio en el programa de reforzamiento, vienen a aumentar la evidencia experimental de que el arreglo entre estímulos y respuestas, que técnicamente denominamos programa de reforzamiento, es en ocasiones, un factor determinante en la producción de alteraciones y cambios somáticos importantes.

Haciendo una analogía, en la que se guarden las debidas proporciones, es posible plantear que los efectos del programa de reforzamiento en condiciones como la estudiada: superreactividad a la Anfetamina vienen a ser similares a los efectos de una denervación. Fibras musculares de mamíferos desarrollan supersensibilidad a una variedad de compuestos químicos después de su denervación. Esto significa que la concentración de una sustancia requerida para producir depolarización o contracción del músculo es reducida por un factor de varios cientos.

El programa de reforzamiento bajo las condiciones estudiadas en

esta investigación modifica el efecto de la anfetamina sobre el peso corporal. Dosis moderadas de anfetamina provocan grandes y prolongadas caídas del peso corporal de los sujetos estudiados bajo condiciones crónicas de programación operante.

Este hallazgo viene a enriquecer el area de psicofarmacología ya que plantea la posibilidad de contar con un modelo de laboratorio que permite el estudio de cambios en la sensibilidad a los efectos de fármacos por la intervención de eventos conductuales.

BIBLIOGRAFIA

- Baettig, K., Martin, J.R. y Classen, W. Nicotine and amphetamine: differential tolerance and no cross-tolerance for ingestive effects. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1980, 12, 107-111.
- Berg, B.N. y Harmison, C.R. Skeletal growth and body weight in aging rats. *Journal of Gerontology*. Abstracts of paper. Section on Biological Sciences, 1957, 435-436
- Berlanger, D. y Feldman, S. Effects of water deprivation upon heart rate and instrumental activity in the rat. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 1962, 55, 220-225
- Bizzi, A., Bonaccorsi, A., Jespersen, S. Jori, A. y Garattini, S. Pharmacological studies on amphetamine and fenfluramine. En: E. Costa y S. Garattini (eds) Amphetamines and related compounds. New York, Raven Press, 1970.
- Brady, J.V. Ulcers in "executive" monkeys. *Scientific American*, 1958, 199, 95-100.
- Brady, J.V., Thornton, D.K. y DeFisher, D. Deleterious effects of anxiety elicited by conditioned pre-aversive stimuli in the rat. *Psychosomatic Medicine*, 1962, XXIV, 6.
- Brady, J.V. Further comments on the gastrointestinal system and avoidance behavior. *Psychological Reports*, 1963, 12, 742.
- Brady, J.V. y Harris, A. The experimental production of altered Physiological states. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon, (eds) Handbook of operant behavior. Englewood Cliffs, N.J. Prentice-Hall, 1977
- Brady, J.V. y Polish, E. Performance changes during prolonged avoidance. *Psychological Reports*, 1960, 7, 554.
- Brady, J.V., Porter, R., Conrad, D. y Mason, J. Avoidance behavior and the development of gastroduodenal ulcers. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 69-72.
- Browne, R.G. y Segal, D. Metabolic and experiential factors in the behavioral response to repeated amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1977, 6, 545-552.
- Bykov, K.M. The cerebral cortex and the internal organs. En W.H. Gantt, New York, Chemical Publishing, Co., 1957.
- Cannon, W.B. y Rosenblueth, A. The supersensitivity of denervated structures: A law of denervation. New York, MacMillan, 1949.
- Carey, R.J. Long-Term aversion to a saccharin solution induced by repeated amphetamine injections. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1973, 1, 265-270.

- Church, R.M. The internal Clock. En: S.H. Hulse, H. Fowler y W.K. Honig (eds). Cognitive processes in animal behavior. Hillsdale N.J., Lawrence Erlbaum Associates, 1978
- Cizek, L.J. y Nocenti, M.R. Relationship between water and food ingestion in the rat. *Amer. J. Physiol.* 1965, 208, 615-620.
- Clark, R., y Polish, E. Avoidance conditioning and alcohol intake in rhesus monkeys. *Science*, 1960, 132, 223-224
- Conger, J.J., Sawrey, W.L. y Turrell, E.S. The role of social experience in the production of gastric ulcers in hooded rats placed in a conflict situation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1958, 51, 241-220.
- Consolo, S., Garattini, S. y Valzelli, L. Amphetamine toxicity in aggressive mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1965, 17, 53-54.
- Corson, S.A. Conditioning of water and electrolyte excretion. *Association for Research on Nervous Mental Disease*. 1966, 43, 140-177.
- Crider, A., Schwartz, G.E. y Shnidman, S. On the criteria for instrumental autonomic conditioning: A reply to Katkin and Murray. *Psychological Bulletin*, 1969, 71 (6).
- Cumming, W.W. y Schoenfeld, W.N. Behavior under extended exposure to a high-value fixed interval reinforcement schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 245-263.
- Dews, P.B. Effects of chlorpromazine on performance on a mixed schedule of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 73-82.
- Dews, P.B. Free operant behavior under conditions of delayed reinforcement CRF-type schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1960, 3, 221-234.
- Dews, P.B. y Deweese, J. Schedules of reinforcement. En: L.L. Iversen S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds). Handbook of Psychopharmacology Principles of Behavioral Pharmacology Vol. 7, New York, Plenum Press, 1977.
- Dews, P.B., Wenger, G.R. Rate-dependency of the behavioral effects of amphetamine. En: P.B. Dews (eds) Advances in behavioral Pharmacology, Vol. 1, New York, Academic Press, 1977.
- Duhault, J. y Malen, C. Effect of a fenfluramine derivative (S992) on lipid and sugar metabolism. En: E. Costa y S. Garattini (eds). Amphetamines and related compounds, New York, Raven Press, 1970.

- Everitt, A.V. y Webb, C. The relation between body weight changes and life duration in male rats. *Journal of Gerontology*, 1957, 12, Section A, 2, 128-135.
- Ferster, C.B. y Skinner, B.F. Schedules of reinforcement. Englewood Cliffs, N.J. Prentice Hall, 1957.
- Fry, W., Kelleher, R.T. y Cook, L. A mathematical index of performance on fixed-interval schedules of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1960, 3, 193-199.
- Ghosh, M.N. y Parvathy, S. Tolerance pattern of the anorexigenic action of amphetamines, fenfluramine, Phenmetrazine and diethylpropion in rats. *British Journal of Pharmacology*, 1976, 57, 479-485.
- Ghosh, A. y Sitarman, S. Effect of dehydration on the adrenal gland of the pigeon. *Israel Journal of Medical Science*, 1976, 12(9), 1122-1124.
- Grad, B., Wilansky, D.L. y Hoffman, M.M. Changes in thyroid function during aging. *Journal of Gerontology Abstracts of Paper Organization Section*, 1957, 437-438.
- Grinker, J.A., Drewnowski, A., Enns, M. y Kissileff, H. Effects of d-amphetamine and fenfluramine on feeding patterns and activity of obese and lean zucker rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1980, 12, 265-275.
- Hahn, W.N., Stern, J.A. y McDonald, D.G. Effects of water deprivation and bar pressing activity on heart rate of the male albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1962, 55, 786-790.
- Hanson, H.M. y Witoslawski, J.J. Interaction between the components of a chained schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1959, 2, 171-177.
- Hearst, E. The behavioral effects of some temporally defined schedules of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 4-55.
- Hearst, E. Some persistent problems in the analysis of conditioned inhibition. En: R.A. Boakes y M.S. Halliday (eds). Inhibition and learning. New York, Academic Press, 1972.
- Herrnstein, R.J. y Brady, J.V. Interaction among components of a multiple schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 1958, 1, 293-300.
- Herrnstein, R.J. y Morse, W.H. A conjunctive schedule of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 15-24.

- Hill, R.T. Amer. Chem. Soc., Middle Atl. Reg. Meet., Philadelphia, 1972.
- Hoffmeister, F. y Coper, H. The significance of experimental studies in animals. En : Brain function in old age, evaluation of changes and disorders. Bayer- Symposium VII. New York, Springer-Verlag, 1977.
- Katkin, E.S. y Murray, E.N. Instrumental conditioning of autonomically mediated behavior: theoretical and methodological issues. *Psychological Bulletin*, 1968, 70(1), 52-68.
- Katkin, E.S., Murray, E.N. Concerning instrumental autonomic conditioning: a rejoinder. *Psychological Bulletin*, 1969, 71(6), 462-466.
- Kayan, S., Ferguson, R.K. y Mitchell, C.L. An investigation of pharmacologic and behavioral tolerance to morphine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1973, 185, 300-306.
- Khan, A.U., Forney, R.B. y Hughes, F.W. Plasma free fatty acids in rats after shock as modified by centrally active drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1964, 151, 3-4.
- Kirk, R.E. Experimental design: procedures for the behavioral sciences. Belmont, Calif., Brooks Cole, 1968.
- LeBlanc, A.E., Gibbins, R.J. y Kalant, H. Behavioral Augmentation of tolerance to ethanol in the rat. *Psychopharmacologia*, 1973, 30, 117-122.
- LeDouarec, J.C. y Neveu, C. Pharmacology and biochemistry of fenfluramine. En: E. Costa y S. Garattini (eds) Amphetamines and related compounds, New York, Raven Press, 1970.
- Mackintosh, J.H., Chance, M.R.A. y Silverman, A.P. The contribution of ethological techniques to the study of drugs effects. En: L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder (eds) Handbook of Psychopharmacology: principles of behavioral pharmacology, Vol. 7, New York, Plenum Press, 1977.
- Magour, S., Coper, H. y Fahndrich, C. The effects of chronic treatment with d-amphetamine on food intake, body weight, locomotor activity and subcellular distribution of the drug in cat brain. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1974, 34, 45-54.
- Malmo, R.B. Slowing of heart rate after septal self-stimulation in rats. *Science*, 1961, 133, 1129.
- Mandell, F. y Fellers, F.X. Hyperglycemia in hypernatremic dehydration. *Clinical pediatrics*. 1974, 13(4), 367-369.

- Mason, J.W., Brady, J.V. y Tolson, W.W. Behavioral adaptations and endocrine activity. En: R. Levine (ed) Proceedings of the Association for Research in Nervous and Mental Diseases. Baltimore, Williams and Wilkins, 1966.
- Mason, J.W., Brady, J.V., Tolliver, C.A., Tolson, W., Gilmore, L., Mourey, E.H., Taylor, E., Robinson, J. y Johnson, T.A., Organization of psychoendocrine mechanisms. Psychosomatic Medicine, 1968, 39, 565-808.
- McKearney, J.W. Effects of d-amphetamine, morphine and chlorpromazine on responding under fixed-interval schedules of food presentation or electric shock presentation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974, 190, 141-153.
- McKearney, J.W. Interrelations among prior experience and current conditions in the determination of behavior and the effects of drugs. En: T. Thompson, P.B. Dews (eds) Advances in behavioral pharmacology. Vol. 2, Academic Press, 1979.
- McKearney, J.W. y Barret, J.E. Punished behavior: increases in responding after d-amphetamine. Psychopharmacologia, 1975, 41, 23-126.
- McKearney, J.W. y Barret, J.E. En: D.E. Blackman y D.J. Sanger (eds) Contemporary research in behavioral pharmacology, New York, Plenum Press, 1978.
- McMillan, D.E. Determinants of drug effects on punished responding. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 1975, 34, 1870-1879.
- Miller, N.E. y Banuazizi, A. Instrumental learning by curarized rats of a specific visceral responses, intestinal or cardiac. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1968, 65, 1-7.
- Miller, N.E. y Carmona, A. Modification of a visceral response, salivation in thirsty dogs, by instrumental training with water reward. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1967, 63, 1-6.
- Miller, N.E. y DiCara, L. Instrumental learning of urine formation by rats: Changes in renal blood flow. American Journal of Physiology, 1968, 215, 677-683.
- Morse, W.H., McKearney, J.W. y Kelleher, R.T. Control of behavior by noxious stimuli. En: L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder (eds) Handbook of Psychopharmacology: behavioral pharmacology in animal. Vol. 7, New York, Plenum Press, 1977.
- Norton, S. The study of sequences of motor behavior. En: L.L. Iversen S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds) Handbook of Psychopharmacology: Principles of behavioral pharmacology, Vol. 7, New York, Plenum Press, 1977.

- Payloy, I.P. Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Originalmente: Oxford, Oxford University Press, 1927. Reimpreso; New York, Dover, 1960.
- Pearl, R. y Seiden, L.S. The existence of tolerance to and cross-tolerance between d-amphetamine and methylphenidate for their effects on milk consumption and differential reinforcement of low rate performance. *Journal Pharmacology Exp. Ther.*, 1976, 198, 635-647.
- Pérez-Cruet, J., Tolliver, G. Dunn, G. Marvin, S. y Brady, J.V. Concurrent measurement of heart rate and instrumental avoidance behavior in the rhesus monkey. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1963, 6, 61-64.
- Pinel, J.P. Blockage of highly-stable "kindled" seizures in rats by antecedent foot-shock. *Epilepsia*, 1973, 14, 29-37.
- Pinter, E.J. y Pattee, C.J. Fat mobilizing action of amphetamine, En: E. Costa y S. Garattini (eds) Amphetamines and related compounds, New York, Raven Press, 1970.
- Porter, R.W., Bradey, J.V., Conrad, D., Mason, J.W., Galambos, R. y Rioch, D.M. Some experimental observations on gastrointestinal lesions in behaviorally conditioned monkeys. *Psychosomat. Med.*, 1958, 20, 379-394.
- Post, R.M. y Kopanda, R.T. Cocaine, Kindling and psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 1976, 133(6), 627-634.
- Rasmussen, A.J., Marsh, J.T. y Rill, N.Q. Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1957, 96, 183-189.
- Razran, G. The observable unconscious and the inferable conscious: in current soviet psychophysiology: Interoceptive conditioning, semantic conditioning and the orienting reflex. *Psychological Review*, 1961, 68, 81-147.
- Reynolds, G.S. Behavioral Contrast. *Journal of the Experimental Analysis of behavior*, 1961, 4, 57-71.
- Reynolds, G.S. An analysis of interactions in a multiple schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1961, 4, 107-117.
- Rice, H.K. The responding-rest ratio in the production of gastric ulcers in the rat. *Psychol. Rep.*, 1963, 13, 11-14.

- Rixon, R.H. y Stevenson, S.A. Factors influencing survival of rats in fasting metabolic rate and body weight loss. *American Journal of Physiology*, 1957, 188(2), 332-336.
- Robbins, T.W. A critique of the method available for the measurement of spontaneous motor activity. En: L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds) Handbook of Psychopharmacology: principles of behavioral pharmacology, Vol. 7, New York, Plenum Press, 1977.
- Sawrey, W.L. y Weisz, J.D. An experimental method of producing gastric ulcers. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1956, 49, 269-270.
- Shoenfeld, W.N. The theory of reinforcement schedules. New York, Appleton Century Crofts, 1970.
- Schuster, C.R., Dockens, W.S. y Wood, J.H. *Psychopharmacologia*, 1966, 9, 170-182.
- Shimamura, T. y Trojanowski, S. Effects of repeated deprivation of drinking water on the structure of renal medulla of rats. *American Journal of Pathology*, 1976, 84(1), 87-89.
- Shull, R.L. Sequential patterns in post-reinforcement pauses on fixed interval schedules of food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1971, 15, 221-231.
- Sidman, M. Tactics of scientific research: Evaluating experimental data in Psychology, New York, Basic Books, 1960.
- Siegel, P. y Stuckey, H.E. The diurnal course of water and food intake in the normal mature rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1947, 40, 365-370.
- Siegel, S.J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1975, 89, 498-506.
- Siegel, S. *Science*, 1976, 193, 323-325.
- Siegel, S. *J. Exp. Psychol. : Anim. Behav. Proc.*, 1977, 3, 1-13.
- Skinner, B.F. The behavior of organisms. An experimental analysis. Englewood Cliffs. N.J. Prentice-Hall, 1938.
- Skinner, B.F. y Morse, W.H. Sustained performance during very long experimental sessions. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1958, 1, 235-244.

- Sloviter, R.S., Drust, E.G. y Connor, J.D. Evidence that serotonin mediates some behavioral effects of amphetamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1978, Vol. 206, 2, 348-352.
- Soulairac, A. The adrenergic and cholinergic control of food and water intake. En: Neural regulation of food and water intake, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1969, 157, 934-961.
- Soulairac, A. y Soulairac, M.L. Effects of amphetamine-like substances and of L-Dopa on thirst, water intake and diuresis. En: E. Costa y S. Garattini (eds) Amphetamine and related compounds New York, Raven Press, 1970.
- Speller, P.J. y Streeten, D.H.P. Mechanism of the diuretic action of d-amphetamine. *Metabolism*, 1964, 13(5), 453-465.
- Staddon, J.E.R. Schedule induced behavior. En : W.K. Honig y J.E.R. Staddon (eds) Handbook of Operant Behavior. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-hall, 1977.
- Stripling, J.J. y Ellinwood, E.H. Potentiation of the behavioral and convulsant effects of cocaine by chronic administration in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1977, 6, 571-579.
- Stripling, J.J. y Ellinwood, E.H. Augmentation of the behavioral and electrophysiologic response to cocaine by chronic administration in the rat. *Experimental Neurology*, 1977, 54, 546-564.
- Strominger, J.L. The relationship between water intake and food intake in normal rats and rats with hypothalamic hyperphagia. *Yale Journal of Biol. Med.*, 1947, 19, 279-288.
- Thompson, T. y Boren, J.V. Operant behavioral pharmacology. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon (eds). Handbook of Operant Behavior. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-hall, 1977.
- Thompson, T., Schuster, C.R. Behavioral pharmacology. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-hall, 1968.
- Thorn, W.G. Loss Weight. En: Wintrobe, M.W., Thorn, W.G., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J. y Petersdorf, R.G. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, Mc Grow- Hill, 1974, 7a. Edición.
- Tormey, J. y Lasagna, L. Relations of thyroid functions to acute and chronic effects of amphetamine in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1960, 128, 201.
- Valliant, P.M. Hirota, T.T. y Bennie, F.A.B. The effects of FR schedule shift on blood counts and glandular weights in rats. *Physiology & Behavior*, 1979, 23(2), 249-252.

- Viveros, A., Vidrio, H. y Vargas, R. Efectos diuréticos de diversas aminas simpaticomiméticas. *Boletín de Estudio Médicos y Biológicos*, 1970, 26(7), 239-245.
- Wayner, M.J. Thirst. Proceedings of the First International Symposium on Thirst in the regulation of body water. New York, Pergamon Press, 1964.
- Weiss, J.M. Somatic effects of predictable and unpredictable shock. *Psychosomatic Medicine*, 1970, 32(4), 397-408.
- Weiss, J.M. Effects of coping behavior with and without a feedback signal on stress pathology in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1971, 77, 22-30.
- Weiss, J.M. Psychological factors in stress and disease. *Scientific American*, 1972, 6, 104-113.
- Weiss, B., Santelli, S. Dyskinesias evoked in monkeys by weekly administration of haloperidol. *Science*, 1978, 200(4343), 799-801.
- Weisz, J.D. The etiology of experimental gastric ulceration. *Psychosomatic Medicine*, 1957, 19, 61-73.
- Wenzel, B.M. Changes in heart rate associated with responses based on positive and negative reinforcement. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1961, 42, 638-644.
- Wexler, B.C. Carotid artery ligation-induced cerebral ischemia in old male Sprague Dawley rats. *Age*, 1979, 2, 39-43.
- Williams, J.L. Response contingency and effects of punishment; Changes in autonomic and skeletal response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1969, 68, 118-125.
- Williams, D.R. y Teitelbaum, P. Control of drinking behavior by means of an operant conditioning technique. *Science*, 1956, 1294-1296.
- Wilson, M.C. Pharmacological modification of shock potentiated amphetamine lethality. *European Journal of Pharmacology*, 1977, 44, 365-374.
- Woolverton, W.L., Kandel, D. y Schuster, C.R. Tolerance and cross-tolerance to cocaine and d-Amphetamine. *Journal of Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, 205, 525-535.
- Yehuda, S. Interaction effects of d-amphetamine treatment and ambient temperature on rat's food intake. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1976, 45, 229-232.

- Zelger, J.L. y Carlini, E. Anorexigenic effects of two amines obtained from *Catha Edulis* Forsk. (KHAT) in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1980, 12, 701-705.
- Zeiler, M. Schedules of reinforcement: The controlling variables. En: W.R. Honig y J.E.R. Staddon (eds) Handbook of Operant Behavior. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1977.
- Zucker, T.F., Hall, L., Young, M. y Zucker, L. The growth curve of the albino rat in relation to diet. *Journal of nutrition* 1941, 22, 123-138.