



Universidad Nacional Autónoma de México

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

EFFECTOS DE LA 4 - AMINOPIRIDINA (4 - AP)
SOBRE LA CONDUCTA OPERANTE.

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de

B I O L O G O

p r e s e n t a

SARA CHAVEZ PEREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

"Todo debe hacerse tan simple como
sea posible, pero no más simple"

Albert Einstein.

A mis padres por todo el amor y la comprensión que siempre me han brindado y como una pequeña muestra del cariño y respeto que les profesó.

A mi hermano por los buenos y malos ratos, pero siempre juntos.

A los que tuvieron confianza en mi, esperando no haberlos defraudado.

Mi reconocimiento al Biol. Ismael Jimenez de la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, por provocar el interés que condujo al presente trabajo, así como por su colaboración y consejos.

Agradezco profundamente al Dr. Victor A. Colotla Jefe de la División de Postgrado de la Facultad de Psicología de la UNAM, por su desinteresada ayuda, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta tesis; y por su gran disponibilidad para aclarar mis dudas.

Mi gratitud al Dr. Alejandro Oscós A. del Departamento de Neurociencias en el laboratorio de Psicología Experimental del Centro de Investigación y Estudios Avanzados, por permitirme utilizar las instalaciones de su laboratorio y por proporcionarme todas las facilidades y los recursos necesarios.

A Dolores Pérez B., Alfredo Meneses y a Victor Flores, del laboratorio de Psicología Experimental, por su gran espíritu de cooperatividad.

Y en general a toda la gente que, directa ó indirectamente, tomaron parte en este trabajo.

INDICE

Dedicatoria -----	I
Agradecimientos -----	II
Introducción -----	1
Farmacología Conductual -----	1
4-Aminopiridina -----	11
Método -----	16
Resultados -----	19
Discusión -----	26
Bibliografía -----	31

EFFECTO DE LA 4 - AMINOPYRIDINA (4-AP)
SOBRE LA CONDUCTA OPERANTE

INTRODUCCION

La Farmacología Conductual es una rama de la Biología que utiliza los conceptos y las herramientas de la Psicología Experimental y de la Farmacología, para explorar las acciones conductuales de las drogas (Thompson y Schuster, 1968).

Tomando las dos definiciones que componen el nombre de esta nueva ciencia, definiremos tentativamente a una droga, como cualquier sustancia química que afecte a un sistema biológico y a la conducta ó comportamiento, como la actividad efectuada por un organismo y que puede ser observable por otros organismos.

Los objetivos de la Farmacología Conductual se pueden resumir en los siguientes:

- El uso de la observación del comportamiento, utilizando para ello nuevos compuestos químicos, determinando de esta manera su potencial utilización en medicina práctica.
- El uso de técnicas conductuales refinadas para el análisis experimental de los mecanismos de los efectos de las drogas.
- El uso de drogas como medio ó herramientas para el análisis del complejo proceso del comportamiento.

El desarrollo y florecimiento de esta ciencia es muy

reciente y se vió fortalecido y cimentado, gracias a los experimentos y conceptos que Skinner en la década de los 30s aportó a la Psicología Experimental por medio del Condicionamiento Operante y sus técnicas, siendo uno de sus postulados el que sigue:

" Las consecuencias que siguen inmediatamente a un comportamiento que ha sido emitido en presencia de unos estímulos discriminativos concretos, altera la probabilidad de que dicho comportamiento ocurra de nuevo ante dichos estímulos u otros de características parecidas" (Reynolds, 1976).

Las leyes del comportamiento operante, nos hablan de las relaciones existentes (llamadas por Skinner "Contingencias de Reforzamiento") entre tres términos:

- Las características del medio ambiente en el que tiene lugar el comportamiento.
- El comportamiento.
- Las consecuencias ó cambios ambientales que siguen inmediatamente al comportamiento.

La unidad de medida del condicionamiento operante es la " Frecuencia de Respuesta ", que está relacionada estrechamente con el concepto de probabilidad de acción (Ferster y Skinner, 1957; Skinner, 1950, 1957) y es precisamente el conocimiento de las leyes que rigen dicha probabilidad, lo

que puede lograr que se efectúen predicciones sobre comportamiento, ya que las características de la frecuencia de respuesta son:

- a) Ser un dato que puede ser observado, registrado y medido con facilidad y de manera fiable.
- b) Especifica claramente la " cantidad de comportamiento " (Honig, 1966).
- c) Es capaz de reflejar cambios sutiles a lo largo de períodos de tiempo dilatados, cualidad muy útil en Farmacología Conductual, y
- d) Permite la comparación entre comportamientos de especies distintas (Skinner, 1956).

El tipo de respuesta, a su vez, debe de ser seleccionado de acuerdo a los requerimientos del experimentador, y de acuerdo con Bayés (1974), tener las siguientes características:

- 1) Poseer una topografía bien definida, que permita su rápida identificación con mínimo de error y su fácil separación del resto de respuestas definidas.
- 2) Ser de fácil ejecución, teniendo en cuenta las características de la especie utilizada.
- 3) Requerir de un tiempo de ejecución lo más corto posible.
- 4) Al terminar de efectuarse, dejar al organismo en situación de poder repetirla inmediatamente.

- 5) Poder emitirse repetidamente sin fatiga durante largos períodos de tiempo.
- 6) Poder accionar dispositivos automáticos de reforzamiento y registro a través de microinterruptores de gran sensibilidad, células fotoeléctricas, etc. que actúen sobre circuitos eléctricos.
- 7) Permitir una gama de frecuencias de emisión lo más amplia posible.

Para establecer la conducta a estudiar, se utilizan en Farmacología Conductual los " programas de reforzamiento ", que son especificaciones de las relaciones existentes entre las emisiones de un comportamiento concreto y las presentaciones de estímulos reforzadores susceptibles de afectar la futura probabilidad de emisión de este comportamiento. Un programa de reforzamiento es una norma que nos dice que respuestas particulares y concretas del sujeto experimental, dentro de un determinado tipo de respuesta previamente elegido, serán seguidas por la presentación de un reforzador y tiene efectos regulares, ordenados y profundos sobre la tasa de respuesta.

Un programa de reforzamiento contínuo, especifica la entrega de un reforzador después de cada respuesta emitida, sin restricciones de tiempo ó de número de respuestas. En contraste, un programa de reforzamiento intermitente, es aquel en el que se presenta el reforzador después de alguna

respuesta que se emite después de un tiempo determinado ó número de respuestas.

Los programas de reforzamiento intermitente son básicamente de dos tipos: de razón y de intervalo.

Los programas de razón establecen que deberá emitirse un determinado número de respuestas antes de que una respuesta sea reforzada.

Los programas de intervalo establecen que deberá pasar un determinado tiempo antes de que una respuesta sea reforzada; por lo general el evento que inicia cada intervalo, es el último reforzamiento entregado.

Dentro de estos programas existe otra clasificación para los dos tipos: variable y fijo.

En un programa de razón variable (RV), el número de respuestas requerido para el reforzamiento varía de un reforzamiento a otro de manera irregular, pero manteniendo un promedio constante en la sesión experimental.

En un programa de razón fija (RF), se requiere consistentemente del mismo número de respuestas por cada reforzamiento.

Un programa de intervalo variable (IV), es aquel en el que se varía la cantidad de tiempo que deberá pasar

antes de que una respuesta sea reforzada.

Un programa de intervalo fijo (IF), es aquel que mantiene constante el tiempo establecido para el reforzamiento.

Las pautas de comportamiento producidas por los programas de reforzamiento suelen estudiarse en los llamados "registros acumulativos". La importancia de estos registros en la Farmacología Conductual es muy grande, ya que los efectos de las drogas sobre el comportamiento se analizan generalmente sobre ellos. Estudiando estos registros, obtenemos la siguiente información:

- a) La duración total de una sesión experimental.
- b) El número total de respuestas emitidas y de reforzamientos administrados durante la sesión.
- c) La frecuencia de respuesta del sujeto segundo a segundo a lo largo de todo el experimento.
- d) Las repercusiones en la frecuencia de emisión de las variaciones ambientales controladas que introduzcamos en el experimento.

El registro acumulativo es especialmente importante ya que, como señala Sidman (1960), en un sentido muy real, es dibujado directamente por el sujeto, es decir, se trata de un registro directo del comportamiento del sujeto sin mediación del investigador; además de que permiten la fácil compa-

ración de los comportamientos de sujetos individuales distintos, pertenezcan o no a la misma especie.

Utilizando estos medios de los que se sirve la Farmacología Conductual, el esquema experimental a seguir sería el siguiente:

- Elaborar líneas base de comportamiento que sean, a la vez, estables y sensibles.
- Estudiar los efectos de las drogas a través de las variaciones producidas en dichas líneas basales por su administración.
- Recuperar las líneas basales primitivas. No podrán darse al sujeto dosis adicionales, hasta que se haya conseguido reproducir la línea base primitiva con un margen de variación aceptable.

El diseño experimental corrientemente usado implica pues, alternativamente, determinaciones de los efectos de las drogas y recuperación del comportamiento estable.

Todo el proceso se registra y mide automáticamente por medio de contadores y registradores acumulativos, esto permite:

- 1) Neutralizar las diferencias individuales, al utilizar cada sujeto como su propio control.
- 2) Estudiar los efectos de una droga (administración en una dosis específica y en unas circunstancias

concretas) a través del tiempo.

- 3) Efectuar estudios paramétricos de diferentes dosis de la misma droga y elaborar gráficas que muestren los efectos diferenciales de distintas dosis de la misma droga.

El tipo de diseño experimental usualmente utilizado en Farmacología Conductual, es el denominado "replicación intra-sujeto", en el cual si se aplican condiciones control normalizadas, sumamente rigurosas, nos permite:

- a) Descartar la variabilidad individual, ya que la línea basal de comportamiento de cada sujeto de la que se parte y a la que se vuelve, actúa como control de los efectos de la droga .
- b) Además de que partiendo de un número muy limitado de sujetos (en general de 2 a 6), permite efectuar generalizaciones a nivel de especie, ya que en realidad cada sujeto utilizado se considera como un experimento completo independientemente.

La sugestión hecha por Dews (1958), de que si se observaban realmente las características de la conducta por medio de todos estos recursos, se podría generalizar razonablemente, prediciendo los efectos de las drogas; esto ofrecía a la Farmacología Conductual, una gran ayuda para el desarrollo subsecuente de sus principios generales. En los años siguien

tes se marcó la forma para determinar las condiciones bajo las cuales esta dependencia de la conducta con respecto a las drogas era aplicable.

Los efectos de las drogas sobre la dependencia de la tasa de respuestas (rate-dependent), fué descrita primeramente por Dews (1955) y ha sido confirmada por muchos otros investigadores que han utilizado diferentes especies, tipos de respuestas y tipos de programas de reforzamiento (Kelleher y Morse, 1968; Sanger y Blackman, 1976) y se han extendido a muchas clases de drogas incluyendo aminas simpatomiméticas (McMillan, 1968), barbitúricos (Dews, 1955; Waller y Morse, 1963; McKarney, 1970), benzodiazepinas y drogas relacionadas (Cook y Kelleher, 1962; Cook y Catania, 1964; Wuttke y Kelleher, 1970), fenotiazinas y compuestos tricíclicos (Marr, 1970; Smith, 1964), disolventes industriales (Colotla, Bautista, Lorenzana Jimenez y Rodriguez, 1979) y muchas otras.

Además de la generalizada dependencia de los efectos de las drogas sobre la tasa control de respuestas (sin droga), se ha visto que esto es aplicable no solo a través de diferentes tipos de programas en los mismos ó diferentes sujetos ó por los patrones de respuesta mantenidos por un programa simple.

Analizando la influencia de los efectos de las drogas, sobre una determinada tasa de respuesta control, tenemos que

los programas de respuesta bajo intervalo fijo, son particularmente útiles, ya que nos brindan una amplia variedad de tasas que son aprovechadas para su estudio. Los programas de respuesta bajo intervalo fijo, son caracterizados por incrementarse la tasa al transcurrir el tiempo fijado, las tasas de respuesta pueden cambiar de cerca del cero al principio del intervalo hasta una ó más respuestas por segundo en el final del mismo; a este patrón de respuesta, que es característico de este tipo de programa se le llama "festón". Analizando las tasas locales, es común que el registro de las respuestas sea separado en segmentos temporales sucesivos del intervalo, acumulados a través de todos los ciclos del intervalo fijo, que comprenden una sesión experimental.

A través de los efectos de drogas muy diferentes, se ha mostrado el modo ordenado de las tasas control de respuesta; la exacta naturaleza de la dependencia sobre la tasa puede diferir un poco para las diferentes clases de drogas. Por ejemplo bajo ciertas condiciones, las anfetaminas y los barbitúricos tienen efectos muy similares; con dosis bajas e intermedias bajo un programa de intervalo fijo, ambas pueden incrementar las tasas locales de respuestas bajas, así como aumentar proporcionalmente las tasas locales de respuestas altas. Sin embargo a dosis altas y bajo procedimientos en los cuales muchas de las tasas locales altas de respuesta son mostradas (ej. programa múltiple intervalo fijo-razón fija); existe una clara diferencia en los efectos de las dos

clases de drogas. Las anfetaminas tienden normalmente a incrementar las tasas de respuesta bajas (ej. en intervalo fijo) sobre un rango relativamente amplio de dosis, afecta las tasas control altas (ej. en razón fija) comenzando a disminuirla con dosis relativamente bajas. En contraste, los barbitúricos generalmente tienen un efecto pequeño sobre ó incrementando, las tasas de respuesta altas en un rango relativamente amplio, mientras que las dosis intermedias y altas tienden a disminuir las tasas bajas. Así, ciertas dosis de las dos drogas, tienen efectos opuestos a altas y bajas tasas de respuesta bajo programas de razón y de intervalo.

La 4 - Aminopiridina (4 - AP)

La 4 - Aminopiridina es un lípido soluble, compuesto de un amonio cuaternario, que se ha encontrado que es un poderoso estimulante del Sistema Nervioso Central. Esta estimulación se manifiesta de diversas formas, de acuerdo a las dosis utilizadas y puede llegar hasta la aparición de crisis convulsivas en las especies utilizadas habitualmente en el laboratorio (Dingemans y Webaut, 1928; Dohon, 1925; Shaw y Bentley, 1955; von Hauxthausen, 1955; Fatier y McDowall, 1958; Hotory y Roesch, 1958; Charonnat y Coll, 1953).

Esta molécula posee diversas propiedades hipertensivas ya que ejerce una acción directa vasoconstrictora de las pa-

redes vasculares (Fastier, 1948; Fastier y Reis, 1948; Fastier y Smirk, 1947).

Otra propiedad más general de la 4 - AP, es que eleva el tono de los tejidos musculares, en particular el del ^lpleón de la rata (Fastier, 1949; Fastier y McDowall, 1958). También posee una propiedad hipertensiva por acción cardiaca en la disminución del ritmo y el aumento de la fuerza de contracción cardiaca (Fastier, 1948; von Hauxthausen, 1955). El mecanismo del efecto cardiaco llamado simpatomimético por von Hauxthausen, está compuesto por una difusión de catecolaminas del tejido cardiaco, que fué descrito por Schoepke, el cual concuerda juntamente con la potencialización de la acción vasopresiva del signo adrenalínico descrito por la escuela de Fastier.

En la unión neuromuscular, la 4 - AP, potencializa las contracciones maximales en la preparación del nervio frénico del diafragma de la rata, provocadas por estimulación directa ó indirecta (Fastier y McDowall, 1958; Kapff, 1959).

En el músculo esquelético de vertebrados, la 4 - AP realza grandemente la amplitud en el registro intracelular de los potenciales de placa terminal; además de que no altera el equilibrio potencial de la corriente de la placa terminal (Molgó y col., 1977; Lundh, 1978).

La liberación espontánea del transmisor de las termi-

nales nerviosas motoras, generalmente no es afectado por las drogas. Sin embargo, en la rana, la 4-AP produce un gran estallido, elevando la frecuencia de los potenciales miniatura de la placa terminal, apareciendo un potencial miniatura de la placa terminal "gigantesco" (Durant y Marshall, 1978; Lundh, 1978). Estos efectos, aparentemente no se presentan en preparaciones de nervio-músculo en mamíferos (Lundh, 1978).

La 4-AP también influye sobre la frecuencia cardiaca de los potenciales vagales en la preparación del nodo seno-auricular (S-A) del perro (Yanagisawa y col. 1978) y los estímulos que provocan las contracciones del esófago, inervado simpato-miméticamente del pollo (Al-Haboub y col. 1978).

En el Sistema Nervioso Central, la 4-AP incrementa los reflejos monosinápticos y los polisinápticos (Lemeignan, 1972, 1973; Galindo y Rudomin, 1978) por una marcada facilitación en la transmisión excitatoria, así como también en las vías inhibitorias de la columna vertebral. Las drogas actúan incrementando los potenciales postsinápticos en ambos tipos de sinapsis, presumiblemente por un incremento en la liberación presináptica del transmisor, pero esta alteración no es observada en las preparaciones eléctricas pasivas de la membrana soma-dendrítica (JanKowska y col. 1977).

Ultraestructuralmente, la membrana presináptica de la sinapsis del cuerno ventral de la columna vertebral de las

ratas, muestra un incremento en la incidencia de "cráteres" en las indentaciones, cuando los animales fueron tratados con 4-AP. La evidencia morfológica de estos cráteres en forma de omega, son los datos electrofisiológicos, que muestran que la 4-AP facilita la liberación del transmisor en las sinapsis espinales (Tokinaga y col. 1979).

El efecto de la 4-AP sobre la corriente de K^+ en el axón del calamar, difiere del que causa el tetraetilamonio (TEA), que es el inhibidor clásico de la conductancia al K^+ (Armstrong y Binstock, 1965; Armstrong, 1975). La 4-AP actúa de manera similar en el interior ó en el exterior, así como el TEA es efectivo solamente en el interior. La 4-AP, bloquea ambas corrientes de K^+ , tanto la entrante como la saliente; el TEA no afecta a la corriente entrante de K^+ .

El rasgo más importante que tiene la acción de la 4-AP, es el efecto sobre pulsos repetitivos en fijación de voltaje; el aumento de la corriente saliente de K^+ es muy lenta durante el primer pulso despolarizante, pero es más rápida durante el segundo pulso y los pulsos posteriores. Este fenómeno fué descrito en las siguientes preparaciones: Axón de cucaracha (Meves y Pichón, 1977); Axón Gigante del Calamar (Meves y Pichón, 1975; Yeh y col., 1976) y en los Nodos de Ranvier (Wagner y Ulbricht, 1975; Ulbricht y Wagner, 1976). Esto es explicado por la eliminación parcial del bloqueo de la 4-AP durante el primer pulso despolarizante.

Al eliminar parcialmente el bloqueo de la 4 - AP, su efecto se ejerce directamente sobre el potencial de membrana, no dependiendo del tamaño de la corriente de K+.

Al bloquear el canal de K+, la 4 - AP produce una mayor liberación del neurotransmisor, en respuesta a la estimulación presináptica, ya que al prolongar la duración del potencial de acción, permite que los canales de Ca⁺⁺ permanezcan por más tiempo abiertos, produciéndose una entrada mayor de este catión divalente a la terminal, ya que este influjo de Ca⁺⁺ es el responsable de la liberación del transmisor. (Lundh y Leander, 1977).

El decremento de las respuestas monosinápticas producidas en motoneuronas espinales de la rana por la estimulación iterativa de la columna lateral, ha sido tomada como modelo de habituación; ya que la habituación se describe como un decremento en la respuesta a estímulos monotónicos repetidos. Galindo, Rudomin y col. (1980) han determinado que la 4 - AP abole el proceso de habituación en sinapsis de médula espinal de gato y de rana.

Puesto que la habituación está ampliamente relacionada con los mecanismos de aprendizaje (Dodge, 1923; Thorpe, 1950; Thorpe, 1956), se tomo como objetivo utilizar las técnicas de la Farmacología Conductual para así analizar el efecto de esta droga sobre la conducta operante de animales de laboratorio.

METODO

Sujetos

Cinco ratas Wistar, machos de 90 días de nacidos. Las ratas fueron alojadas en jaulas individualmente, con agua libremente disponible y sometidas a un régimen de restricción de alimento y mantenidas en el 85% de su peso ad libitum durante el desarrollo del experimento.

Aparatos

Se utilizó una cámara de Condicionamiento Operante Coulbourn mod. E10-20. Se empleó una fuente de ruido blanco de 80 db para enmascarar los ruidos externos. Como reforzadores se emplearon pastillas Noyes de alimento seco de 45mg cada una. La caja de prueba estuvo alojada en un cubículo de aislamiento equipado con un extractor de aire. Se utilizó equipo de estado sólido para la programación de eventos y el registro de datos, así como un registrador acumulativo Coulbourn y una impresora de alta velocidad para registrar los bloques de intervalo de 10 seg cada uno.

Substancia

Se utilizó 4 - Aminopiridina, la cual tiene una presentación en cristales. Estos cristales fueron disueltos en una mínima cantidad (0.5 ml) de suero fisiológico e

inyectada intraperitonealmente a una concentración de 1mg/kg de peso.

Procedimiento

Una vez que las ratas alcanzaron el nivel de privación deseado, se procedió a entrenarlas a ingerir pastillas del comedero de la cámara experimental, esto fué logrado en una sesión, durante la cual se dejaron caer pastillas a intervalos fijos en el comedero. Posteriormente se empleó el método de las aproximaciones sucesivas para entrenarlas a presionar la palanca, esto se realizó reforzando primeramente todas las actitudes de la rata, luego se reforzaron solo las ocasiones en que acercaban a la palanca, así hasta que se logró que aprendieran a presionarla. Se les dió una sesión de reforzamiento continuo, esto es cada vez que presionaran la palanca, y se les sometió a un programa de intervalo fijo de 1 min. (IF1'), en el cual se reforzó la primer respuesta después de que había transcurrido 1 min. Se mantuvo a los sujetos en este programa de reforzamiento hasta que su ejecución se consideró estable de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) Que el patrón de respuesta de por lo menos el 80% de los intervalos fuera del tipo "festón", y
- b) Que el número de respuestas por sesión no variara más del promedio de las tres últimas sesiones.

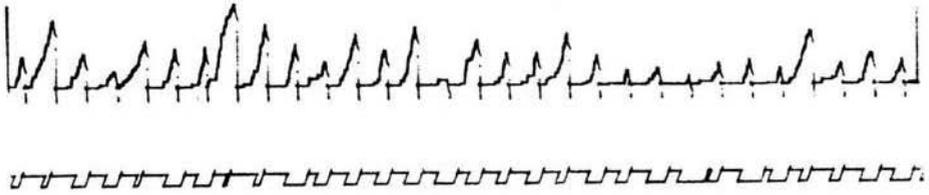
Con la ejecución estable se procedió a inyectar a las ratas con suero fisiológico por dos ocasiones con el fin de obtener un control. Al restablecerse la tasa de respuestas se utilizó la primera dosis de 4 - AP; las dosis utilizadas de 4 - AP fueron las siguientes: 0.2; 0.4; 0.8; 1; 2 y 3 mg/kg de peso, siendo estas dosis subconvulsivas y aplicándose todas a cada uno de los animales y dejándose cuatro días de recuperación entre cada inyección hasta completar todas las dosis.

RESULTADOS

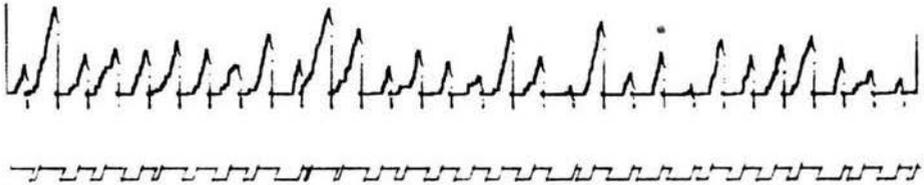
Desde que se iniciaron las sesiones experimentales, se tomaron los registros acumulativos de los sujetos para así ir observando el desarrollo de la adquisición de la conducta requerida y que es específica del programa de intervalo fijo; cuando los individuos fueron sometidos a este programa, se procedió a utilizar la impresora de alta velocidad para obtener las respuestas de los animales por cada bloque de tiempo y así obtener el número de respuestas por segundo (tasas locales) para poder trabajar los datos utilizando la teoría de la dependencia de tasas de respuesta (con respecto a las tasas de respuesta con droga) utilizada de acuerdo al método seguido por González y Byrd (1977) y McKearney (1970).

La primer figura (fig. 1) nos muestra los registros acumulativos de una de las ratas (R₃) con algunas de las dosis de 4 - AP (1; 2 y 3 mg/kg) y un registro de línea base. En todos los casos, la plumilla subía en sentido vertical en cada respuesta y bajaba con la entrega del reforzador. Podemos observar que el registro correspondiente a la línea base tenemos la conducta característica que fué descrita como "festón"; una breve pausa después de cada reforzamiento que es seguida de una tasa de respuesta cada vez más acelerada así hasta el siguiente reforzamiento. En los registros de las sesiones en las cuales se administró 4 - AP, se observa

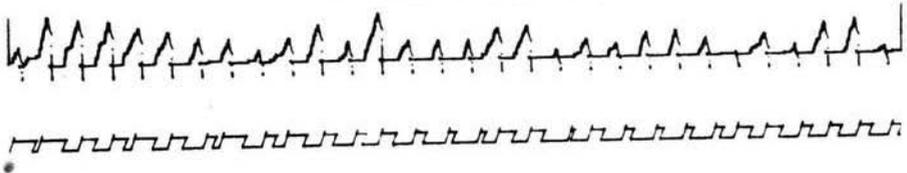
Línea Base (A)



1 mg/kg de 4-AP (B)



2 mg/kg de 4-AP (C)



3 mg/kg de 4-AP (D)

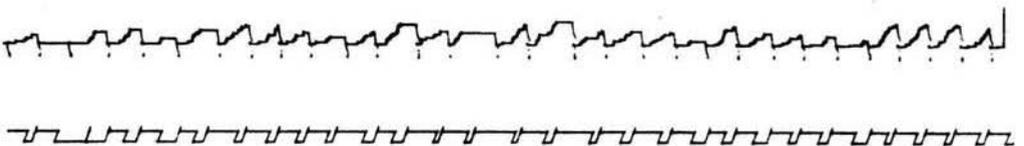


fig.1. Registros acumulativos de la respuesta de presión de la palanca de la rata R3 en una sesión de línea base (A), y en las sesiones en las cuales se administró la 4 - AP en dosis de 1 mg/kg (B), 2 mg/kg (C) y 3 mg/kg (D).

una marcada disminución en la frecuencia de las respuestas que se va haciendo más acentuada conforme se van aumentando las dosis.

Utilizando como ya se mencionó la dependencia de la tasa, con los datos obtenidos de ella y graficando la tasa promedio de respuesta que se observó en cada subintervalo de 10 seg. dentro de cada intervalo fijo, como un porcentaje de la tasa que se había obtenido en la línea base, podemos observar que al principio del intervalo (durante los primeros 10 seg) la tasa de respuestas se mantuvo igual que en la línea base cuando se administraron 0.4 mg de 4 - AP. Cuando se administró 0.2; 0.8 y 1 mg/kg, la tasa de respuesta disminuyó en cerca del 25%, es decir al nivel del 75% de la línea base.

En términos generales, se puede observar que el efecto más pronunciado fué en la tasa de respuesta terminal ó sea al final del intervalo, ya que con excepción de la dosis de 1 mg/kg, con la cual se aumentó notablemente la tasa terminal, la relación guardada fué la siguiente: las dosis menores (0.2; 0.4 y 0.8 mg/kg) aumentaron ligeramente la tasa terminal del intervalo; mientras que opuestamente las dosis mayores (2 y 3 mg/kg) la disminuyeron de una manera drástica (fig2)

Esta diferenciación de las dosis, es más evidente si se grafican los datos de la tasa de respuesta obtenidos en las sesiones en las que se administró la droga en un eje logarít-

TASA DROGA
(% control)

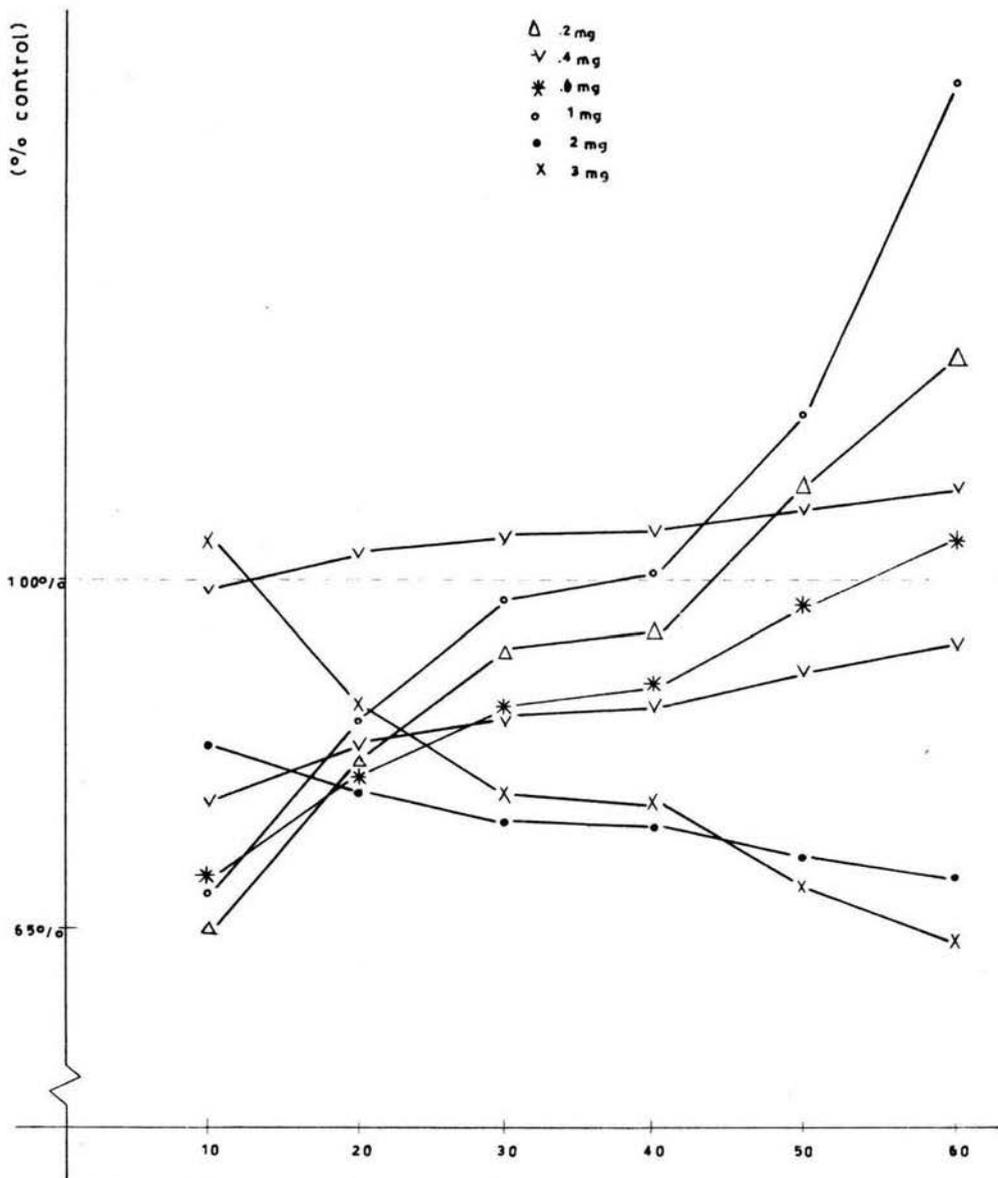


fig2. Efecto de las dosis de la 4 - AP sobre las tasas promedio de respuesta de cada subintervalo de 10 seg (tasas locales) de cada intervalo fijo expresado como un porcentaje de la tasa obtenida en la línea base.

TIEMPO
(seg)

mico como una función de la tasa que fué observada en las sesiones control (sin droga). La fig. 3 nos muestra que con las dosis bajas, así como con las intermedias, se obtuvo un efecto similar; una disminución en la tasa de respuesta cuando la tasa control era baja y un ligero incremento cuando la tasa control era elevada. De hecho, este efecto acentúa más los rasgos característicos de la ejecución del intervalo fijo, siendo este efecto más marcado con la dosis de 1mg/kg. Sin embargo, con las dosis mayores, observamos un efecto ligeramente opuesto: Prácticamente ningún efecto cuando en las sesiones control la tasa de respuesta era baja y una disminución cuando la tasa de respuesta era alta.

Finalmente, el efecto de la 4 - AP sobre la latencia, (el tiempo transcurrido entre el último reforzamiento y la nueva respuesta) se resume en un ligero aumento en la pausa con la dosis de 0.8 mg/kg y un decremento en la misma magnitud con la dosis de 3 mg/kg, aunque las dosis restantes no afectaron la pausa post-reforzamiento (fig 4).

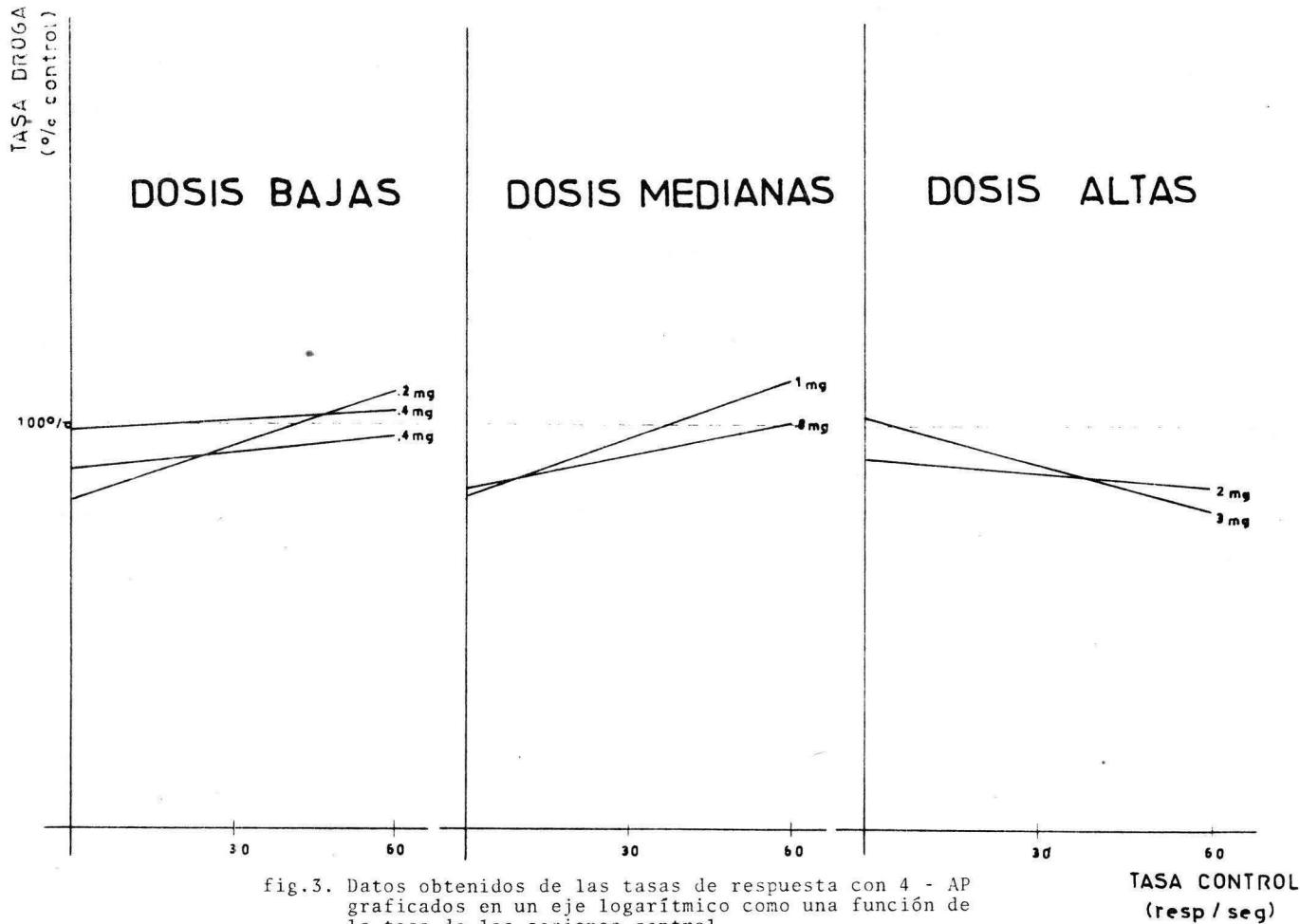


fig.3. Datos obtenidos de las tasas de respuesta con 4 - AP graficados en un eje logaritmico como una función de la tasa de las sesiones control.

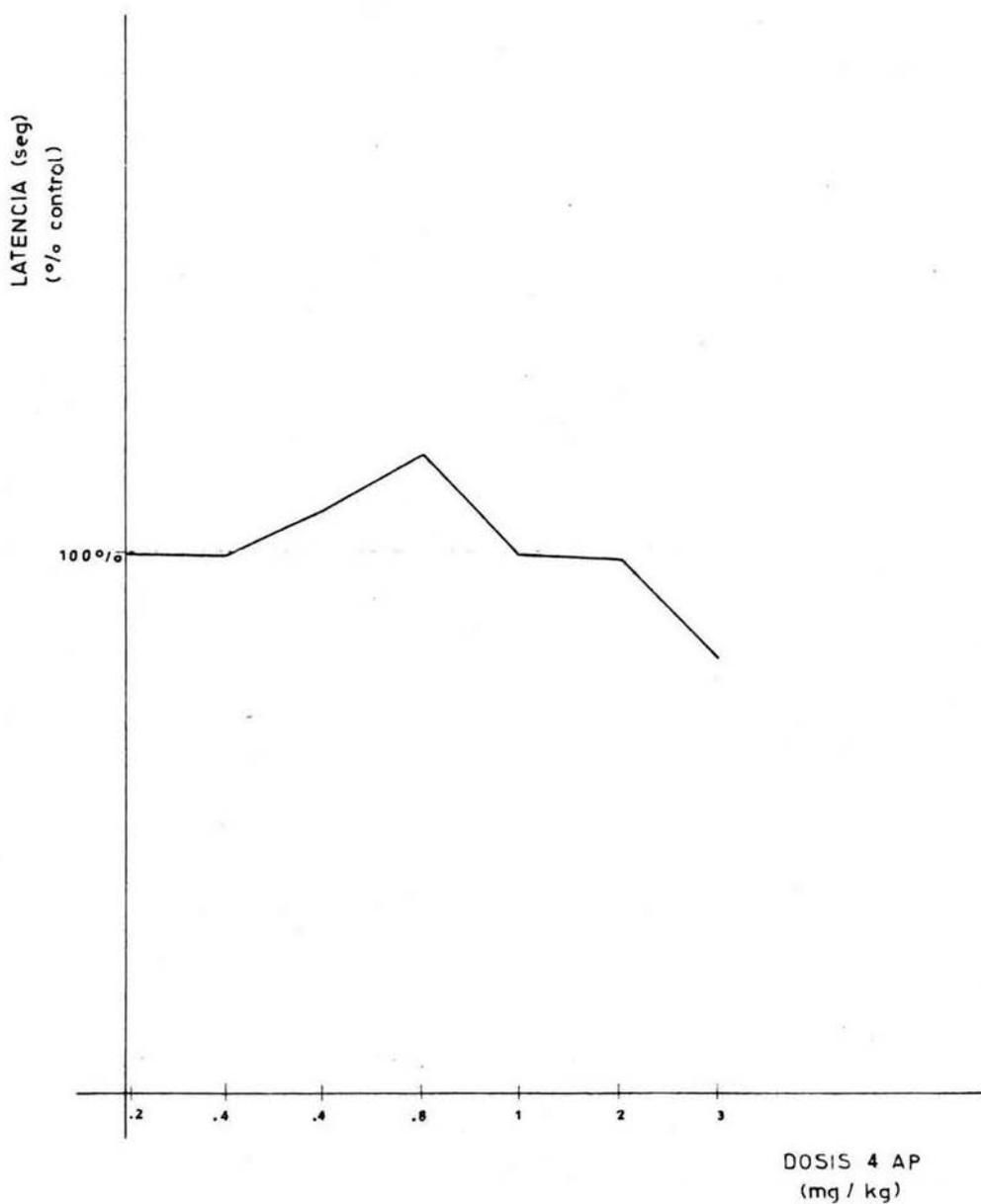


fig.4. Efecto de las dosis de la 4 - AP sobre la función latencia, con respecto a las sesiones control expresado como un porcentaje de variación.

DISCUSION

Como se indicó en la introducción, el objeto del presente trabajo fué explorar los efectos conductuales que produce la 4 - AP en animales de laboratorio, utilizando para ello las técnicas del condicionamiento operante, a fin de poder comparar los resultados obtenidos por otros investigadores con otros compuestos psicoactivos. El programa de reforzamiento utilizado, de intervalo fijo, generó la ejecución que se observa característicamente en estos programas y que se conoce como "festón"; una pausa después de cada reforzamiento y una aceleración cada vez más marcada en la tasa de respuesta subsecuente (Ferster y Skinner, 1957). Esta propiedad de generar dos tipos de tasa de respuesta, una tasa baja y una alta, dentro de la misma sesión, permite un análisis de los efectos de un compuesto en la conducta de un organismo, determinando si los efectos dependen de la tasa de respuesta (González y Byrd, 1977; Dews y Wenger, 1977).

Los resultados de la aplicación de las dosis elevadas de 4 - AP, fueron similares a los observados cuando se administra una droga simpaticomimética, como la anfetamina (McKearney, 1970; McMillan, 1968a, 1968b): un aumento de las tasas bajas control cuando se administra la droga y una disminución de la tasa alta control. Es decir, el efecto que tiene la 4 - AP parece depender del tipo de línea base con-

ductual que se utilice para observar el efecto.

Otros compuestos "estimulantes", tales como el tolueno, componente de la mezcla conocida como thinner y que se emplea como sustancia de abuso (Colotla, Bautista, Lorenzana-Jimenez y Rodriguez, 1979; Colotla, Bautista y Torres Chazaro, 1979), también muestran un efecto que depende de la tasa de respuesta control, o por lo menos, del tipo de programa de reforzamiento empleado.

Sin embargo, la administración de las dosis menores y de las intermedias, no produjo un efecto marcado en la ejecución de los animales. Más bien, la administración de estas dosis acentuó el "festón", en tanto que la tasa baja disminuyó aún más y la tasa elevada se incrementó con la aplicación de la 4 - AP.

Este segundo resultado sugiere:

- 1) Que estas dosis empleadas, no fueron suficientes para producir un cambio a nivel conductual, y
- 2) Si el efecto conductual se produjo, no alteró el "reloj conductual" que les permite a los animales discriminar el paso del tiempo (Maricq, Roberts y Church, 1981).

Con respecto a la primer alternativa, las dosis empleadas en el experimento fluctúan entre 0.2 y 3mg/kg, puesto que si se empleaba una dosis mayor (por ejemplo 4 mg/kg), se producían convulsiones clónico-tónicas a las ratas. De a-

cuerdo con lo anterior, se podría sugerir que en futuros experimentos se emplearan dosis que fueran más intermedias dentro del rango de 1 a 3 mg/kg, utilizando el mismo tipo de programa, para de este modo formar una nueva curva del efecto de la dosis, que nos ampliaría los efectos conductuales que demuestran los animales entre esas dosis de la droga.

Comparando los efectos de la dosis de 1 mg/kg de la 4 - AP sobre la habituación fisiológica (Galindo, Rudomin y col., 1980) y sobre la ejecución del programa de intervalo fijo , tenemos que es la dosis que más efecto tiene sobre el "festón" al remarcar las características del mismo.

En cuanto a la alteración del "reloj conductual", tenemos que una droga que lo afecta directamente es la anfetamina en todas sus formas, una de ellas la metanfetamina (Maricq y col., 1981), altera la percepción del tiempo, ya que si vemos su efecto sobre el "pico" del tiempo, que es una ejecución semejante a la del intervalo fijo, la droga reduce este pico, ya que la tasa de respuesta máxima ocurre en el principio de la prueba y esto sugiere que se afectó el "reloj conductual"; ya sea porque se haya reducido la latencia del reloj al empezar el conteo del tiempo ó bien porque se haya incrementado la velocidad del reloj. En el caso de este experimento, esto no ocurre ya que la relación entre la tasa máxima de respuesta y el intervalo de tiempo es elevada pero al final del mismo.

Cuando se utilizaron líneas de regresión en el experimento de Maricq y col. (1981), la metanfetamina desviaba estas funciones psicofísicas hacia la derecha en la escala del tiempo con respecto a las sesiones control, si observamos las funciones psicofísicas de este trabajo esta desviación no existe.

En cuanto a el efecto de la metanfetamina sobre la función latencia, con respecto a las sesiones control, tenemos que existe un decremento en los valores de esta función, en el caso de este experimento, si comparamos la latencia con 4 - AP y sin ella, prácticamente no existe efecto alguno.

De acuerdo a la confrontación de resultados de los dos trabajos podemos suponer que el "reloj interno", que se ha postulado para explicar la ejecución de intervalo fijo, no se vió afectado por la 4 - AP, al menos en el rango de dosis empleadas como bajas e intermedias.

Se sugiere la utilización de la metodología del condicionamiento operante para seguir explorando las características de la 4 - AP sobre los procesos básicos de la conducta, que aporten un mayor número de datos que hagan posible la obtención de modelos estadísticos confiables. Asimismo, sería conveniente explorar no sólo los efectos de la 4 - AP sobre procesos complejos de la conducta, como el aprendizaje, la discriminación temporal, etc., sino también en procesos

más básicos como los de la habituación, para de esta manera establecer un contacto más estrecho entre lo que es la caracterización conductual con la fisiológica de la substancia estudiada en el presente experimento.

BIBLIOGRAFIA

- Al-Haboub, H.A., Bowman, W.C., Houston, J. y Savage, A.O. Effects of 4-Aminopyridine en the isolated parasympathetically inervated oesophages of the domestic fowl chick. *J. Pharm. Pharmac.* 1978. 30:517-518.
- Armstrong, C.M. Ionic pores, gates and gating currents. *Q. Rev. Biophys.* 1975. 7: 179-210.
- Armstrong, C.M. y Binstock, L. Anomalous rectification in the squid giant axon injected with tetraethylamonium chloride. *J. Gen. Physiol.* 1965. 48:859-872.
- Bayés, R. Una introducción al método científico en psicología. Barcelona:Fontanella. 1974.
- Charonnat, R., Lechat, P. y Charentn, J. Etude chimique du choc thiaminique. *Ann. Pharm. Fr.* 1953. 11:26-29.
- Charonnat, R., Lechat, P. y Charentn, J. Recherches biologiques sur l' origine du choc thiaminique. *Ann. Pharm. Fr.* 1953. 11:735-741.
- Colotla, V., Bautista, S., Lorenzana-Jimenez, M. y Rodriguez, R. Effects of solvents on schedule controlled behavior. *Neurobehavioral Toxicol.* 1979. 1:Suppl.1,113-118.
- Colotla, V., Bautista, S. y Torres Cházaro, O. Comunicación breve. Recuperación conductual después de la exposición al tolueno en ratas. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta.* 1980. 6 (1):103-111.
- Cook, L. y Catania, A.C. Effects of drugs on avoidance and escape behavior. *Fed. Proc.* 1964. 23:818-835.
- Cook, L. y Kelleher, R.T. Drug effects on the behavior of animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962. 96:315-335.

- Dews, P.B. Analysis of effects of psychopharmacological agents in behavioral terms. Federation Proceedings. 1958. 17: 1024-1030.
- Dews, P.B. Studies on behavior. I Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. The Journal of Pharm. and Exp. Ther. 1955. 113(4), 393-401.
- Dews, P.B. Studies on behavior. II The effects of pentobarbital, methamphetamine and scopolamine on performances in pigeons involving discriminations. J. Pharm., Exp. Ther. 1955. 115:380-389.
- Dews, P.B. y Wenger, G.R. Rate-dependency of the behavioral effects of amphetamines. In: Advances in behavioral pharmacology, edited by T. Thompson and P.B. Dews. New York: Acad. Press. 1977. pp.167-227.
- Dingemans, R. y Wibaut, L. Zur pharmakologie von einigen pyridylpyrrolen und einigen abkömmligen des α -aminopyridine. Arch. Exptl. Path. Pharm. 1928. 132:365-381.
- Dodge, R. Habituation to rotation. J. Exptl. Psychol. 1923. 6:1-35.
- Dohon, M. Pharmakologie einigen pyridin derivate. Arch. Exptl. Path. Pharm. 1925. 105.x
- Durant, W.N. y Marshall, I.G. The effects of 3,4 diaminopyridine on spontaneous and evoked transmitter release at the frog neuromuscular junction. J. Physiol. Lond. 1978. 280. p. 21.
- Fastier, F.N. Circulatory properties of amidine derivatives. I Pressor analogs of methyl isothioureia. Brit. J. Pharm. 1948. 3:198-204.
- Fastier, F.N. y Reid, C.S.W. Circulatory properties of amidine derivatives. II. Potentiation of the vasoconstrictor ac-

- tion of adrenaline. Brit. J. Pharm. 1948. 3:205-210.
- Fastier, F.N. Effects of some isothioureas and guanidine salts on various preparations of smooth muscle and striped muscle. Brit. J. Pharm. 1949. 4:315-322.
- Fastier, F.N. y McDowall, M.A. A comparison of the pharmacological properties of the three isomeric aminopyridines. Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1958. 36:365-372.
- Fastier, F.N. y Smirk, F.H. Circulatory properties of isothioureas, guanidines, isoureas and amidines. J. Pharm. 1947. 89:256-270.
- Ferster, C.B. y Skinner, B.F. Schedules of reinforcement. New York Appleton-Century-Crofts. 1957.
- Galindo, J., González, G., Madrid, J. y Rudomin, P. Efecto de la 4-Aminopiridina sobre la habituación de descargas mono-sinápticas de motoneuronas. Resumen del Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. 1980. p.93.
- Galindo, J. y Rudomin, P. Facilitation of synaptic activity in the frog spinal cord produced by 4-Aminopyridine. Neuroscience Letters. 1978. 10:299-304.
- González, A.F. y Byrd, D.L. Mathematics underlying the rate-dependency hypothesis. Science. 1977. 195:546-550.
- Haxthausen, von E. Über aminopyridin und seine derivate. Arch. Exptl. Path. Pharm. 1955. 226:163-171.
- Haxthausen, von E. Die wirkung einiger sympathicomimetica am Herz-Lungen- preparat der ratte. Arzn. Forsch. 1955. 5:370-372.
- Honig, W.K. (Ed) Operante Behavior: areas of research and application. New York: Appleton-Century-Crofts. 1966.
- Hotory, R. y Roesch, E. Zur pharmakologie des Kreislauf-wirkung von 5-hydroxytryptamine. Arch. Exptl. Path. Pharm. 1958. 232:369-386.

- Jankowska, F. Lundberg, A., Rudomin, P. y Sykova, E. Effects of 4-Aminopyridine on transmission in excitatory and inhibitory synapses in the spinal cord. *Brain Rs.* 1977. 136: 387-392.
- Kapff, J. Uber die pharmakologische beeinflussung der muskelahmender wirkung des succinylbischolins. *Arch. Exp. Path. Phar.* 1959. 236:149-152.
- Kelleher, R.T. y Morse, W.H. Determinants of the specificity of the behavioral effects of drugs. *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Phar.* 1968. 60:1-56.
- Lemeignan, M. Analysis of the action of 4-aminopyridine on the cat lumbar spinal cord. I Modification of the afferent volley, the monosynaptic discharge amplitude and the polysynaptic evoked responses. *Neuropharmacology.* 1972. 11:551-558.
- Lemeignan, M. Analysis of the effect of 4-aminopyridine on the lumbar spinal cord of the cat. II Modifications of certain spinal inhibitory phenomena post-tetanic potentiation and dorsal root potential. *Neuropharmacology.* 1973. 12:641-651.
- Lundh, H. Effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission. *Brain. Res.* 1978. 153:307-318.
- Lundh, H. Leander, S. y Thesleff, S. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. *J. Neurobiol.* 1977. 32:29-43.
- Maricq, V.A., Roberts, S. y Church, M.R. Methamphetamine and time estimation. *J. Exp. Psy. Ann. Beh. Proc.* 1981. 7. 1: 18-30.
- Marr, M.J. Effects of chlorpromazine in the pigeon under a second-order schedule of food presentation. *J. Exp. Anal. Behav.* 1970 13:291-299.
- McMillan, D.E. The effects of sympathomimetic amines on schedule-controlled behavior in the pigeon. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1968a. 160:315-325.

- McMillan, D.E. Some interactions between sympathomimetic amines and amine-depleting agents on the schedule-controlled behavior of the pigeon and squirrel monkey. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1968b. 163:172-187.
- McKearney, J.W. Rate-dependent effects of drugs: Modification by discriminative stimuli of the effects of amobarbital on schedule-controlled behavior. *J. Exp. Anal. Behav.* 1970. 14:167-175.
- Meves, H y Pichon, Y. Effects of 4-aminopyridine on the potassium current in internally perfused giant axons of the squid. *J. Physiol.* 1975. 251:60-62.
- Meves, H. y Pichon, Y. The effect of internal and external 4-aminopyridine in the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axons. *J. Physiol.* 1977. 268:511-532.
- Molgõ, J., Lemeignan, M. y Lechat, P. Effects of 4-aminopyridine at the frog neuromuscular junction. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1977. 203:653-662.
- Reynolds, G.S. *Compendio de Condicionamiento Operante*. Edit. Ciencia de la Conducta. México. 1976.
- Sanger, D.J. y Blackman, D.E. Rate-dependent effects of drugs: A review of the literature. *Pharm. Biochem. Behav.* 1976. 4:73-83.
- Shaw, F.H. y Bentley, G.A. Morphine antagonism. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1955. 33:143-152.
- Sidman, M. *Tactics of scientific research*. New York: Basic Books. 1960.
- Skinner, B.F. Are theories of learning necessary? *Psychological review*. 1950. 57:193-216.
- Skinner, B.F. A case history in scientific method. *American Psychologist*. 1956. 11:221-233.
- Skinner, B.F. *The experimental analysis of behavior*. American

- Scientist. 1957. 45: 343-371.
- Skinner, B.F. Verbal behavior. Nueva York:Appleton-Century-Crofts. 1957.
- Smith, C.B. Effects of d-amphetamine upon operant behavior of pigeons: enhancement by reserpine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1964. 146:167-174.
- Thompson, T. y Schuster, Ch. R. Behavioral pharmacology. Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs. New Jersey. 1968.
- Thorpe, W.H. The concepts of learning and their relation to those of instinct. Symp. Soc. Exptl. Biol. 1950. 4:387.
- Thorpe, W.H. Learning and instinct in animals. Cambridge: Harvard. Univ. Press. 1956.
- Tokunaga, A., Sandri, C. y Akert, K. Ultrastructural effects of 4-aminopyridine on the presynaptic membrane in the rat spinal cord. Brain Res. 1979. 163:1-8.
- Ulbricht, W. y Wagner, H.H. Block of potassium channels of the nodal membrane by 4-aminopyridine and its partial removal on depolarization. Pflugers Arch. Ges. Physiol. 1976. 367: 77-87.
- Wagner, H.H. y Ulbricht, W. 4-Aminopyridine block of K⁺ channels and its partial relief on depolarization. Abstr. 5th. Int. Biophys. Congr. 1975. p.138.
- Waller, M.B. y Morse, W.H. Effects of pentobarbital on fixed-ratio reinforcement. J. Exp. Anal. Behav. 1963. 6:125-130.
- Wutlke, W. y Kelleher, R.T. Effects of some benzodiazepines on punished and unpunished behavior in the pigeon. J. Pharm. Exp. Ther. 1970. 172:297-405.
- Yanagisawa, T., Satoh, K. y Taira, N. Excitation of autonomic nerves by 4-aminopyridine in the isolated, blood-perfused sino-atrial node preparation of the dog. Eur. J. Phar. 1978. 49:189-192.

Yeh, J.Z., Oxford, G.S., Wu, C.H. y Narahashi, T. Interaction of aminopyridine with potassium channels of squid axon membrane. *Biophys. J.* 1976. 16:77-81.

Yeh, J.Z., Oxford, G.S., Wu, C.H. y Narahashi, T. Dynamics of aminopyridine block of potassium channels in squid axon membrane. *J.Gen. Physiol.* 1976. 68:519-535.