

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES IZTACALA

PSICOLOGIA



Efectos de la d-anfetamina bajo los programas IF,
RF, DRL y desarrollo de tolerancia conductual

001
31921
02
1984-4

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A N

MARIA SONIA ORTEGA RUIZ
GRACIELA VALLE FUENTES

EDO. DE MEXICO

NOVIEMBRE DE 1984



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.

Con infinito amor y respeto

A mis padres:

Soffa Ruiz Vda. de Ortega

y

Ricardo Benito Ortega Nieto : Q.E.P.D.

A quienes les debo lo mejor de mi vida,
ellos fueron siempre mi guía y aliento
en mis estudios.

A mi hermano:

Raúl

Quien con su gran cariño
y confianza ha sido el -
pilar en mi carrera. Gra
cias por la valiosa ayu-
da que me brindo.

A mis queridos hermanos:

Especial reconocimiento por el afec
to y comprensión que siempre me han
demostrado.

A mis amigos:

Porque en cada uno de ellos
he conocido el significado-
que tiene la palabra amis--
tad.

A la Maestra Sara E. Cruz

Le agradezco la orientación
que me brindo.

I N D I C E

IZT.

1000421

Pág.

INTRODUCCION.	1
CAPITULO I	
La Psicología como ciencia experimental	4
CAPITULO II	
Famacología conductual.	7
CAPITULO III	
Características de la d-anfetamina.	15
Breve historia de la d-anfetamina	15
Características químicas.	16
Características psicológicas.	16
Efectos Secundarios	22
Conclusiones.	24
CAPITULO IV	
Variables	26
Variables farmacológicas.	26
Variables conductuales.	29
Conclusiones.	49

	Pág.
CAPITULO V	
Tolerancia.	53
Conclusiones.	69
Conclusiones generales de tolerancia.	74

I N T R O D U C C I O N

La farmacología al aplicar los fármacos en los organismos no podía explicarse los cambios conductuales que éstos -- presentaban, tales como la actividad locomotora, autoestimulación, etc. por lo que se hizo uso de las técnicas conductuales, las cuales se derivan de la psicología experimental; surgiendo así una nueva disciplina científica llamada Farmacología Conductual, que estudia los efectos conductuales de las drogas, es decir, estudia lo relacionado a la interacción entre la droga y la conducta (Pickens. En Thompson y Dews. - - 1977).

Entre las variables conductuales estudiadas por la farmacología conductual se encuentran los programas de reforzamiento, considerados como un determinante que modifica el efecto de los fármacos, ya que se ha podido demostrar que al aplicar la misma dosis de una droga bajo dos programas de reforzamiento diferentes (Intervalo Fijo-Razón Fija), los resultados encontrados han sido distintos (Iversen. 1975); por ello se puede afirmar que los programas de reforzamiento son los determinantes de los cambios que se presentan en la conducta de los sujetos.

Así también se ha observado un fenómeno relevante llamado tolerancia, la cual se ha definido tradicionalmente como la disminución de los efectos de un fármaco después de su administración repetida (Sanger. 1975). Habiéndose podido demostrar también que se presenta otro tipo de tolerancia la cual se desarrolla bajo determinadas condiciones experimentales como son los programas de reforzamiento o la aplicación de una droga antes de cada sesión experimental, es decir, no solamente la administración del fármaco es el determinante para que se presente la tolerancia, sino que también es importante considerar las variables conductuales que interactúan con la droga, a este fenómeno se le denomina tolerancia conductual.

Habiendo determinado estas definiciones, este trabajo -- tiene como objetivo presentar una revisión sobre los efectos conductuales que presenta la d-anfetamina, bajo los programas de reforzamiento Intervalo Fijo (IF), Razón Fija (RF) y Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas (DRL); así como también analizar las variables conductuales que intervienen en el desarrollo de la tolerancia conductual a la d-anfetamina.

CAPITULO I

LA PSICOLOGIA COMO CIENCIA EXPERIMENTAL

La Psicología como ciencia experimental surge a partir de la física y la fisiología a fines del siglo XIX. Y gran parte del avance que se ha registrado en esta ciencia se debe a B.F. Skinner, quien continuando el trabajo de otros investigadores propuso los lineamientos metodológicos fundamentales para la experimentación y desarrollo teórico actuales. (Ribes y Galindo. 1974).

Una de las contribuciones de Skinner fue el subrayar la importancia de predecir y controlar detalladamente la conducta individual, antes de estudiar las diferencias entre grupos de animales. (Millenson. 1974).

Otra de las contribuciones fue demostrar por medio de la experimentación que el comportamiento de los organismos tanto humano como animal está controlado por factores del medio ambiente, y que sin negar la existencia de manifestaciones de conducta interna, al establecer relaciones funcionales sistemáticas entre variables ambientales y el comportamiento, hace innecesario postular "causas" inobservables ficticias que se infieren en el interior del organismo. (Ribes y Galindo. - - 1974).

Una medida representativa propuesta por Skinner para evaluar la conducta es la tasa de respuestas; así se han evitado muchos problemas de medición de conducta más indirecta. Con el paso del tiempo Skinner ha ido ampliando su base empírica y se han estudiado combinaciones entre respuestas y organismos distintos a los de la rata presionando la palanca. (etal. 1974).

Algunas de las contribuciones del análisis experimental más importantes son:

- a) La línea base de la conducta debe ser estable.
- b) El tiempo de entrenamiento para nuevos sujetos no debe ser prolongado.
- c) Las diferencias entre los animales no deben ser grandes.
- d) Los análisis de los datos deben ser simples, rápidos y no deben requerir de una interpretación complicada. (Boren 1976. en Colotla, Alcaraz y Schuster. 1980).

Actualmente se ha podido observar la aplicación de las técnicas conductuales a las investigaciones realizadas en el campo de la educación, así como también en el campo de la farmacología conductual.

CAPITULO II

FARMACOLOGIA CONDUCTUAL

La farmacología conductual está considerada como una disciplina científica que estudia los cambios conductuales que se presentan al administrar un fármaco.

Desde sus orígenes la farmacología conductual se ha desarrollado como una ciencia interdisciplinaria y sus investigaciones se centran principalmente en la interacción droga-conducta tanto en los sistemas biológicos como sociales. (Pickens 1977).

Es importante considerar que la farmacología conductual analiza los cambios conductuales que se presentan en los sujetos. La farmacología conductual está implicada con algunas disciplinas tales como la Química, la Medicina, la Biología y la Psicología. A continuación se presenta brevemente la historia de la farmacología conductual, describiendo la importancia que tiene el aspecto psicológico para esta disciplina.

Desde la antigüedad se ha aplicado el uso de las drogas con propósitos medicinales, una amplia variedad de animales - plantas y sustancias minerales fueron usados con fines curtivos. Algunas de estas sustancias contienen ingredientes activos, la mayoría de las que se conocían en esa época eran -- consideradas como placebos (sustancias bioquímicamente inactivas). La aplicación del placebo ha permitido la evaluación

de antiguas y nuevas drogas. (Levine, Schieli y Bouthilet. - 1971. En Pickens. 1977).

Las drogas empleadas incluyen los depresores (alcohol) - los estimulantes (tabaco, planta de coca), los tranquilizantes mayores (rauwolfia), los alucinógenos (cannabis, cactus de peyote), los tranquilizantes menores y antidepresivos los cuales consisten en drogas sintéticas y sus acciones son más refinadas que las propiedades de viejas drogas.

En el presente siglo es cuando se inicia formalmente la investigación droga-conducta. Este inicio coincide con el desarrollo de la psicología animal y sus investigaciones se enfocan hacia los estudios de aprendizaje y actividad motora. - (Pavlov. 1927; Thorndike. 1898. En Pickens. 1977).

Las primeras investigaciones extensivas de los efectos conductuales de las drogas sobre la conducta animal se originaron en el laboratorio de Pavlov en el presente siglo. - - (Savadshi. 1908. En Pickens. 1977).

Macht (1921) fue aparentemente el primero en aplicar el término "psicofarmacología" al estudio de los efectos conductuales de las drogas. (Macht y Mora. 1921. En Pickens. - - 1977).

En 1940 se dió poca importancia a la investigación droga-conducta, debido a que las drogas fueron tratadas simplemente

como otra variable (por ejemplo edad, sexo, condiciones medio-ambientales, etcétera) que pueden afectar la conducta. Además la investigación fue limitada por las pocas drogas disponibles y las escasas situaciones en las cuales podían ser probadas. - (Ibidem).

El segundo evento que ocurre después de 1940 el cual cambia radicalmente el futuro de la farmacología conductual es el descubrimiento de los efectos alucinógenos del L S D.

En 1947 los psiquiatras empezaron a estudiar el L S D y - sus relaciones con la conducta animal. Los efectos del L S D - conducen a incrementar la atención entre la bioquímica y la -- conducta. Los Psiquiatras administraron el L S D a sí mismos - y a otros para inducir un "estado psicótico temporal", y estudiaron la conducta individual y la personalidad.

Sin embargo a partir de 1950 los individuos empezaron a - ingerir el L S D libremente sin propósitos científicos. Esto - trajo como consecuencia que las investigaciones en farmacolo-- gía conductual se incrementaran. (Ibidem).

Otra de las drogas que también tuvo gran importancia para el desarrollo de nuevas investigaciones fue la clorpromacina - la cual se utilizó con fines terapéuticos en pacientes seria-- mente enfermos que por primera vez podían ser tratados efecti-- vamente (Ibidem).

Como resultado del descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromacina, se trataron de desarrollar nuevas y más efectivas drogas para el tratamiento de los problemas conductuales como fueron el meprobamato (1954), clordiazepóxido (1960) y diazepam (1961); así como también drogas antidepressivas como son los inhibidores de la monoaminooxidasa (1957) y el tricíclico de imipramina (1957).

Después del desarrollo inicial de la utilidad clínica de los compuestos, las técnicas conductuales aplicadas en los animales fueron de gran importancia para analizar los efectos conductuales del compuesto. Posteriormente el impacto que tuvo el L S D sobre la sociedad en general fué más grande que el de la clorpromacina. En 1955 el L S D fue manufacturado ilícitamente y la gente lo llegó a ingerir por sus efectos psicodélicos. Junto con el L S D se presentó un incremento marcado en el uso recreacional de otras drogas. Al inicio de 1960 se presentó un "abuso" en el consumo de los alucinógenos y el cannabis. En este momento surge un mayor interés por los estudios drogas-conducta los cuales enfocaron su atención hacia la autoadministración en animales. (Ibidem).

Antes de 1960 el interés de la dependencia se limitó casi completamente a los estudios de tolerancia y dependencia física (la cual se presenta como una consecuencia de la exposición a un fármaco y sólo se descubre cuando se suspende el fármaco-administrado, presentándose diferentes trastornos fisiopatoló-

gicos (Valdecasas, Laporte, Salvá, Cuenca, Espluges, Bartolomé, Forn, Javé, Brugger, Erill y Rodríguez. 1977). Debido a que no todas las drogas producen dependencia física (por ejemplo - las anfetaminas) se incrementó el interés para estudiar el - - efecto de las drogas utilizando procedimientos experimentales - como los programas de reforzamiento que les permitieron medir - la conducta de estos sujetos. Por lo tanto, los investigado-- res empezaron a desarrollar métodos que les permitieran medir - la conducta de los animales. Sin embargo se presentaron una - gran cantidad de problemas al tratar de que los animales bebieran soluciones aversivas. Headles; Coppock y Nichols (1955) - fueron los primeros en desarrollar un procedimiento automático para estudiar la autoadministración intraperitoneal en anima-- les. Después Beeks (1962) y Thompson y Schuster (1964), en -- sus experimentos con ratas y monos rhesus reportaron que estos animales se podían autoadministrar las drogas por vía intrave-- nosa. Nuevamente las técnicas de condicionamiento operante -- formaron las bases de la investigación tecnológica. Las técnicas mencionadas anteriormente nos permiten estudiar las mismas drogas que utilizan los humanos. (Schuster y Johanson. 1974. - En Pickens 1977).

Como resultado de las investigaciones en los pasados 20 - años, tres conceptos teóricos surgieron de la farmacología conductual para explicar los efectos conductuales de la acción de las drogas; la teoría de los mecanismos conductuales de la ac-

ción de las drogas; la teoría de los efectos de la dependencia de la tasa y la teoría de las propiedades de las drogas como estímulos. (Ibidem).

- A) La teoría de los mecanismos conductuales de la acción de las drogas está basada sobre la noción farmacológica del mecanismo de acción de una droga. (Thompson y Schuster -- 1968. En Pickens 1977).

De acuerdo a este punto de vista, el efecto de una droga sobre un sistema biológico sólo puede ser explicado cuando éste puede mostrar que el efecto de una droga se debió a la acción de una droga en uno o más mecanismos básicos (que normalmente controlan este sistema).

Por lo tanto, en farmacología conductual el efecto de una droga sobre la conducta se puede explicar cuando se puede demostrar que los cambios que se presentan son debidos a la acción de una droga sobre una o más variables que normalmente controlan la conducta. (Dews, 1958; Laties y Weiss, 1969 Thompson, Pickens y Meich, 1970. En Pickens 1977).

- B) Dependencia de la tasa, es otra de las teorías propuestas recientemente que ofrece un punto de vista diferente de como las drogas afectan la conducta. De acuerdo a esta teoría los efectos de las drogas son determinadas primeramente por la tasa de línea base, o la conducta emitida de

un organismo. (Kelleher y Morse. 1968). Cuando la ocurrencia de una o sólo pocos tipos de respuestas de la conducta de los sujetos se registran, el efecto de la droga sobre la conducta puede mostrarse solamente como un cambio en la tasa de ocurrencia de una o más respuestas. Los cambios en las pendientes durante el efecto de una droga muestran que una droga está afectando la tasa de respuestas. Si el efecto es uniforme a través de la tasa, entonces las pendientes de los registros acumulativos son por lo tanto una evidencia clara de que la droga está cambiando la tasa de respuestas en forma diferente, dependiendo de la tasa de línea base, esta relación se conoce como -- "dependencia de la tasa" de los efectos de la droga (Dews y Wenger, en Thompson y Dews. 1977).

- C) Propiedades de estímulos de las drogas, fue un importante concepto teórico que se desarrolló en farmacología conductual (Thompson y Pickens, 1971). Adicionado a sus efectos directos sobre la conducta, las drogas tienen propiedades que permiten que funcionen efectivamente como estímulos incondicionados, estímulos discriminativos y como estímulos reforzantes. (Ibidem).

A continuación se describirán las características de la d-anfetamina, habiendo sido este fármaco el seleccionado por los diversos efectos conductuales que tiene sobre los sujetos.

CAPITULO III

CARACTERISTICAS DE LA d-ANFETAMINA

Breve historia de la d-anfetamina

Las anfetaminas han sido estudiadas desde la década de -- los años 30s. Los derivados más empleados en la d-anfetamina-- son: la dl-anfetamina (conocida comercialmente como Benzedri-- na), metanfetamina (desoxyn, methedrina), fenmetratracina (pre-- ludin) y dextroanfetamina o d-anfetamina (dexedrina). (Solo-- mon. 1970).

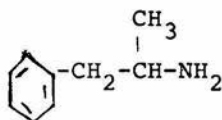
Piness y col. (1930 en Goodman y Guilman, 1983) describie-- ron los efectos vasopresores de la d-anfetamina. En esta mis-- ma década las anfetaminas comenzaron a ser utilizadas por sus-- efectos en el tratamiento de la depresión.

Alles en 1933 (en Goodman y Guilman, 1983) observó las ac-- ciones broncodilatadoras, estimulantes de la respiración y ana-- lépticas de este fármaco.

Los efectos estimulantes centrales de la d-anfetamina fue-- ron usados clínicamente por Preivzmetal y Bloomber en 1935 pa-- ra tratar la narcolepsia (Goodman op-cit), así también se ha -- considerado que este fármaco produce poca o ninguna dependen-- cia física. (Goth. 1977).

Características químicas.

Químicamente la d-anfetamina está considerada como un derivado fenflico sintético que posee un carbono asimétrico, también existen los isómeros l y dl. El isómero d posee igual potencia vasopresora que el isómero l, pero es mucho más activo como estimulante del Sistema Nervioso Central (S N C), debido a esto la dextroanfetamina es dos veces más activa en este sentido que la dl-anfetamina o "anfetamina" Schulte; Rief; Bacher; Laurence; Talner, 1941. En Litter, 1961), por lo que se puede concluir que su acción es la misma, pero difieren en su potencia.



FORMULA DE LA ANFETAMINA

Características psicológicas.

Algunos autores han realizado estudios para comparar los efectos conductuales entre los isómeros de la anfetamina.

A) Comparación entre los isómeros d- y dl-anfetamina.

Scraggs y Ridley (1978) hicieron un experimento para comparar los efectos conductuales de la anfetamina en primates pequeños con relación a las potencias de los isómeros d- y l. -

Las administraciones agudas de estas drogas produjeron los siguientes efectos: en la conducta de movimiento de la cabeza se compararon las dosis de 2, 4 y 8 mg/kg de d-anfetamina, con dosis de 4, 8 y 12 mg/kg de l-anfetamina y no se presentaron cambios significativos. En la conducta de movimiento (desplazamiento total del cuerpo) se observó que 2 mg/kg de d-anfetamina y 4 mg/kg de l-anfetamina no difieren en sus efectos sobre esta conducta.

En la inactividad 2 mg/kg de d-anfetamina y 4 mg/kg de l-anfetamina no difieren al incrementar la inactividad. 4 mg/kg de d-anfetamina y 8 mg/kg de l-anfetamina no difieren en aumentar la actividad. Aunque 8 mg/kg de d-anfetamina y 12 mg/kg de l-anfetamina aumenta significativamente la actividad. En base a estos resultados los autores concluyen que el isómero d tiene aproximadamente el doble de potencia que el isómero l en la evaluación de las siguientes conductas: movimiento de cabeza, desplazamiento total de cuerpo e inactividad.

B) Comparación entre metanfetamina y d-anfetamina.

También se ha comparado la potencia de la metanfetamina, la cual es considerada casi dos veces más potente que la dextroanfetamina. Peachey, Roger y Briend (1977) realizaron un estudio comparativo de la respuesta conductual inducida por la administración crónica de la metanfetamina y anfetamina. Se -

aplicaron dosis iguales de metanfetamina y anfetamina bajo - - idénticas condiciones experimentales, durante un período de 4- semanas de administración de la droga y una semana de recuperación.

Los resultados indican que la dosis de 0.64 mg/kg incre-- mentó más la actividad con metanfetamina que con anfetamina durante la primera y segunda semana. Los niveles de actividad - permanecieron más elevados con metanfetamina que con anfetamina durante la primera y segunda semana de aplicación del fármaco a dosis de 2.5 mg/kg.

En este estudio los autores concluyen que las diferencias conductuales observadas entre metanfetamina y anfetamina con - dosis de 0.64 mg/kg y 2.5 mg/kg apoyan el punto de vista de -- que la metanfetamina ejerce una excitación central mayor en -- comparación con la anfetamina.

C) Comparación entre la d-anfetamina, l-anfetamina y metil-fenidato.

Smith y Davis (1977), realizaron un experimento para comparar los efectos de la d-anfetamina, l-anfetamina y metilfenidato en el estado de ánimo en el hombre. Estas drogas se administraron por vía oral, los efectos de las drogas se evaluaron a través de auto-reporte. En este estudio se probó que la d-- anfetamina tiene el doble de eficacia en el estado de ánimo en

comparación con la l-anfetamina. El metilfenidato tiene una eficacia intermedia en el estado de ánimo en comparación con la l-anfetamina. Así también el metilfenidato tiene una eficacia intermedia en el estado de ánimo, con respecto a la d-anfetamina y la l-anfetamina.

D) Comparación de la anfetamina con l- y dl-cathinone.

Johanson y Schuster (1981) realizaron un estudio para -- comparar los efectos conductuales de la l- y dl-cathinone y - anfetamina.

Se ha postulado que los efectos conductuales del cathinone son similares a los de la anfetamina. Los autores llevaron a cabo dos experimentos. En el primer estudio inyectaron i.v. a los monos el l-cathinone (0.0016-1 mg/kg infusión) y - d-anfetamina (0.0016-0.25 mg/kg infusión). Las respuestas se mantuvieron bajo un programa de Razón Fija 10. Los resultados indican que con relación a la anfetamina, las dosis bajas de l-cathinone mantuvieron las respuestas mientras que la función del dl-cathinone cambió a la derecha de la anfetamina. Sin embargo la comparación de potencias es complicada por el hecho de que la función de la curva-dosis-respuesta para ambos compuestos l-cathinone y dl-cathinone es amplio y el pico de las tasas es tan alto como el generado por la anfetamina.- Debido a que estos resultados no fueron claros se realizó - - otro experimento.

En un segundo experimento se inyectó i.v. l- y dl-cathinone (0.25-3.2 mg/kg) sobre un programa de respuestas múltiple RF-30 IV-1 minuto. Aunque hubo un pequeño incremento en las tasas totales, estas drogas produjeron primeramente un decremento dependiente de la dosis sobre ambos programas.

En base a los resultados los autores concluyeron que la d-anfetamina fue de dos a cuatro veces más potente que el l- y dl-cathinone los cuales tienen la misma potencia.

E) Efectos conductuales de la d-anfetamina.

Uno de los efectos secundarios que se ha observado con la d-anfetamina es que al administrarla continuamente en los animales y en los hombres obesos y no obesos provoca redución del peso corporal (Gortz y Stone. 1948. En Goth. 1977);- se ha observado también que en el hombre disminuye la agudeza olfatoria lo que puede contribuir a la producción de anorexia.

Esta afirmación ha sido una controversia, debido a que no se ha podido determinar si la d-anfetamina produce un exceso o redución en el peso corporal, ya que se han encontrado resultados contradictorios, como por ejemplo se puede observar en los siguientes experimentos.

Jain, Kyridkides, Silverstone y Turner (1980), realizaron un estudio para observar los efectos de la d-anfetamina -

en la alimentación en mujeres sanas y compararon los efectos de dosis bajas (1 mg/kg) y dosis moderadas (10 mg/kg) de d-anfetamina y placebo; en las conductas de hambre, euforia y - - excitación. Cada sujeto participó en tres sesiones experimentales. La d-anfetamina (10 mg/kg) produjo una reducción significativa en el rango de hambre al ser comparada con el placebo, a las dos y dos y media horas después de la administración, mientras 1 mg/kg de d-anfetamina no tuvo efecto significativo en el hambre. La euforia y la excitación se elevaron - levemente con 10 mg/kg de d-anfetamina y no se presentaron -- cambios en todas las conductas al administrar 1 mg/kg de la d-anfetamina.

Contrariamente a estos resultados Hoebel, Hernández, Mónico y Miller (1980), encontraron en su estudio que la anfetamina induce a la sobrealimentación y al sobrepeso en las ratas.

Este estudio se realizó con ratas hembras a las cuales se les aplicaron dosis grandes de d-anfetamina, presentándose anorexia transitoria y pérdida de peso. Después de la administración de d-anfetamina durante un tiempo de tres semanas - - comían un 7% más de lo normal con un 3% de sobrepeso y con un incremento del 5% de obesidad. La hiperfagia (sobrealimentación) persistió durante dos meses, por lo que concluyeron los autores que la anfetamina puede causar hiperfagia y obesidad.

F) Efectos alucinógenos

Se ha encontrado que al administrar la d-anfetamina por un tiempo prolongado produce alucinaciones, como lo reportaron Nielsen, Lee y Ellison (1980). En sus experimentos utilizaron ratas; en la fase de pretratamiento a los sujetos, les dieron pellets que contenían d-anfetamina durante 108 horas. Programaron un descanso de 12 horas, después del cual programaron las inyecciones de d-anfetamina. En los resultados se encontró que los animales pretratados con pellets se "arreglaban el cuerpo" excesivamente.

Se ha considerado que la administración de drogas alucinógenas dan como resultado algunas de las siguientes conductas: golpes en el cuerpo y temblores en todo el cuerpo. En este experimento dichas conductas se presentaron después de administrar las inyecciones con d-anfetamina. En base a estos resultados los autores proponen que este síndrome el cual se presenta después de continuas administraciones de anfetamina, puede producirse bajo un régimen similar en humanos.

G) Retraso en la conducta motora.

También se ha observado que la administración de d-anfetamina durante el período pre-natal afecta directamente al producto. Monder (1981) realizó un estudio en donde utilizó ratas hembras a las cuales les administró cualquiera de las

siguientes dosis: 0,2, ó 5 mg/kg de d-anfetamina diariamente. El tratamiento se inició 30 días antes del apareamiento y se continuó durante el período de preñez. Las diferencias de aumento de peso en este período se observaron en las madres tratadas con droga. Las diferencias desaparecieron después de que el tratamiento de la droga se eliminó.

Monder evaluó la conducta motora de los sujetos a cuyas madres se les administró la droga, y también evaluó a otro grupo de sujetos los cuales sus madres no habían recibido ninguna droga (grupo control). La situación experimental consistió en cruzar un puente a los 14 días después de haber nacido y se observó que los animales que estuvieron bajo el régimen de droga fueron más lentos que los sujetos control.

Efectos Secundarios

Algunos de los efectos secundarios que se presentan al administrar la d-anfetamina en los humanos son: tensión psicosomática, irritabilidad, sequedad en la boca, palpitaciones, insomnio, agresividad, anorexia, falta o pérdida de apetito y diarrea entre otros. (Sólomon, 1976). Los efectos con dosis elevadas incluyen midriasis; aumento de la presión arterial; disminución en la agudeza visual; la ejecución de actos complejos y ausencia de fatiga. Se pueden presentar conductas repetitivas y realizar una misma actividad durante varias horas.

C O N C L U S I O N E S

Con relación a los estudios presentados anteriormente se ha podido demostrar que la d-anfetamina es más potente en comparación con la dl-anfetamina.

Así también uno de los efectos que tiene la d-anfetamina es que produce reducción en el peso corporal, no obstante, -- Hoebel y col. (1980) reportaron que la d-anfetamina induce a la sobrealimentación y al sobrepeso después de dejar de administrar la droga. Ante esto se puede considerar que si se -- llevaran a cabo más estudios que reportaran el seguimiento -- del experimento en los cuales se administrara la d-anfetamina y después de un tiempo se suspendiera la administración de la droga, quizá se podría determinar si la eliminación de la droga siempre produce sobrepeso, reportándose asimismo bajo qué condiciones experimentales se presentan estos resultados.

Otro de los efectos de la d-anfetamina que se encontró -- en los estudios reportados, es que dicho fármaco afecta la -- conducta motora de las crías de las ratas tratadas con esta -- droga como lo reportó Monder (1981), pudiéndose observar que -- el fármaco penetró a través de la placenta, afectando directa -- mente al producto.

CAPITULO IV

V A R I A B L E S

Las variables empleadas por la farmacología son la vía de administración, dosis, edad, sexo, peso corporal; no obstante estas variables no fueron suficientes para explicar otros cambios que se presentan en el organismo. La farmacología conductual nos explica estos cambios mediante las variables conductuales las cuales son naturaleza del reforzador, programas de reforzamiento, tasas de respuestas, condiciones medioambientales, historia experimental y estímulos discriminativos. A continuación se describen todas las variables mencionadas anteriormente.

1.- Variables Farmacológicas.

Entre éstas podemos señalar las vías de administración y la dosis.

a) Vías de administración.

La importancia de las vías de administración radica en poder determinar cuando un fármaco comienza su efecto, considerando su mayor o menor rapidez de absorción: tomando en cuenta la solubilidad del fármaco, ya que cuando se presenta en solución se absorben más rápidamente que los de forma sólida. Según la descripción de Boren (1966) y Jaffe (1970) las vías de administración que con mayor frecuencia son aplicadas

en los trabajos experimentales son:

- Vía oral.- Es el método más cómodo y económico; los fármacos que se administran por vía bucal pueden quedar retenidos en la boca y absorberse por la mucosa gastrointestinal. Los inconvenientes de la ingestión de los fármacos por esta vía son el vómito a causa de la irritación de la mucosa gastrointestinal y la destrucción por enzimas digestivas.

- Vía subcutánea.- Su velocidad es intermedia, esta vía sirve para los fármacos que no irritan el tejido, la absorción del fármaco es lenta y uniforme, produce además un efecto sostenido. Se debe tener cuidado de que la droga no se escape por el lugar donde se está inyectando. Se puede suspender el fármaco deteniendo el retorno venoso del área de absorción.

- Vía intramuscular.- Los fármacos bajo esta vía se absorben muy lentamente y en grado uniforme. Las soluciones acuosas se absorben fácilmente en el tejido muscular, los irritantes y compuestos insolubles encapsulados producen dificultad para absorberse por esta vía.

- Vía intraperitoneal.- la cavidad peritoneal presenta una gran superficie de absorción, por lo cual los medicamentos pasan rápidamente a la circulación. Esta vía es un método de laboratorio que rara vez se usa en la clínica. Se prepara fácilmente pero debe tenerse cuidado de no inyectar en el intestino grueso.

- Vía intravenosa.- Los fármacos en solución acuosa pueden introducirse directamente a la circulación. El riesgo de esta vía es que después de inyectado el fármaco no hay posibilidades de detenerlo. Solamente se pueden inyectar compuestos solubles.

b) Dosis

La dosis de una droga es importante ya que se tiene que considerar factores tales como administrar la cantidad suficiente que sea eficaz y elegir una dosis menor a la dosis letal. En el caso en que la dosis de una droga produzca una determinada intensidad de efecto en un 50% de los individuos se habla de dosis eficaz media, dosis eficaz 50 ó DE-50. Cuando el efecto producido es la muerte, hablamos de dosis letal media, dosis letal 50 ó DL-50 (Drill y col. 1974).

Algunos de los factores que influyen en la selección de-

la dosis de un fármaco son:

Sexo-A las mujeres embarazadas se debe tener cuidado de aplicarles un fármaco, ya que se puede dañar el producto; -- también se ha considerado que las mujeres son más sensibles ante los efectos de algunos fármacos en comparación con el sexo masculino. (En Valdecasas y col. 1977).

Edad-Se ha considerado que los niños son más sensibles a los fármacos en comparación con los adultos, tomando en cuenta que algunos pueden afectar el crecimiento del niño; - asimismo se ha visto que los ancianos no responden de la misma manera ante un fármaco, en comparación con un individuo de 40 años (Ibidem).

Peso corporal- En este caso una persona delgada puede ser más sensible a un fármaco, que una persona obesa; así también, es determinante el peso para que la droga alcance la concentración necesaria en el lugar donde va a actuar (Ibidem).

2.- Variables Conductuales.

Los investigadores en farmacología conductual han centrado su interés sobre los determinantes de la acción de una droga, aplicando técnicas de condicionamiento operante, las cuales les han permitido especificar que variables están interac

tuando entre el fármaco y la conducta.

Iversen (op-cit) menciona como determinante de la acción de una droga a la naturaleza del reforzador, el programa de reforzamiento, la tasa de respuestas, los estímulos discriminativos y las condiciones medioambientales. A continuación describiremos algunos de ellos.

A) Naturaleza del Reforzador.

La naturaleza del reforzador es un factor importante para mantener la conducta, tomando en cuenta que al aplicar una droga, ésta va a alterar la conducta. (Dews, 1958. En Iversen, 1975).

La comida y el agua son los reforzadores más comúnmente usados en farmacología conductual (Weiss y Laties, 1961. En Iversen, 1975).

Por otro lado, se ha considerado que los reforzadores negativos incrementa la tasa de respuestas al igual que los reforzadores positivos. Por ejemplo el choque, se ha definido como un estímulo aversivo, cuando se aplica en un programa de evitación o escape, incrementa la tasa de respuestas. Keller y Morse (1964. En Iversen, 1975) realizaron un experimento en el cual utilizaron como reforzador alimento o escape-choque, en un programa múltiple IF-RF, reportaron que se presentó un cambio idéntico en las respuestas del programa con los reforzadores utilizados.

B) Programas de Reforzamiento

Un programa de reforzamiento es un conjunto de reglas en las que el experimentador especifica las condiciones para la entrega de los reforzadores (Todorov. En Colotla y col. 1980)

Dews (1955) fue el primero en reconocer que el programa de reforzamiento es el más importante determinante de la acción de una droga. Al realizar un experimento reportó que -- los efectos conductuales del pentobarbital (1 mg/kg) dependen del programa de reforzamiento. En este estudio utilizó 4 pichones, aplicando los siguientes programas: RF-50, IF-1 minuto. Los resultados encontrados para el programa RF-50 indican que la tasa de respuestas fue constante durante un período de 15 minutos de observación. En contraste, para el programa IF-1 minuto la tasa de respuestas presentó un incremento progresivo durante los 15 minutos de observación.

El autor concluye que estos resultados pueden deberse a las diferencias entre cada programa de reforzamiento.

Ekerman y Edwards (1978) consideran también que el programa de reforzamiento es un factor importante sobre la acción de las drogas; ellos estudiaron los efectos de la anfetamina bajo un programa múltiple de reforzamiento IF-RF utilizando como sujetos dos pichones. El reforzador administrado fue alimento. El programa IF fue ajustado para igualar el -- promedio de tiempo entre reforzadores para el programa de ra-

zón fija. Los programas de razón fija fueron RF-95 y RF-60, se eligieron estos valores por que podfan mantener pausas breves. La d-anfetamina decrementó todas las tasas de respuesta en el programa de razón. Al aplicar la d-anfetamina bajo el programa de intervalo fijo la tasa de respuestas aumentó en un pichón y ligeramente decrementó en el otro. Por lo tanto los cambios en las pausas dieron como resultado cambios en las tasas.

Los autores concluyen que los resultados obtenidos son dependientes del programa, más que un fenómeno de dependencia de la tasa.

Harris, Snell y Loh (1979) realizaron un estudio para analizar los efectos de la d-anfetamina adicionados a la ingestión de agua, en la tasa de respuestas, con ratas. Se usaron los programas RF-30 e IF- 1 minuto con presentación de alimento, después de 32 días del incremento gradual de la concentración de la droga, el promedio de ingestión de la droga fue de 13 mg/kg por día. En pruebas con varias dosis de d-anfetamina inyectada antes y después del régimen de ingestión crónica se observó un decremento en la tasa de respuestas en el programa de razón fija, los efectos de la d-anfetamina fueron atenuados después del tratamiento crónico indicando el desarrollo de tolerancia debido a que el tratamiento agudo de d-anfetamina reduce la frecuencia de reforzamiento bajo el programa de RF, pero no en el programa de IF. Después de la

eliminación de d-anfetamina se presentó un ligero incremento en la tasa de respuestas del programa RF, pero no hubo cambio en las respuestas del programa IF.

El autor concluye que la ingestión oral crónica de d-anfetamina produjo tolerancia al decrementar la tasa de respuestas bajo el programa de RF, no siendo así para el programa IF en donde la tasa de respuestas no se decrementó.

Katz y Barret en 1979 realizaron un estudio en donde examinaron los efectos de las combinaciones de etanol y d-anfetamina, con pichones, en las respuestas mantenidas bajo los programas de intervalo fijo y razón fija. Las respuestas de los pichones se mantuvieron bajo el programa de intervalo fijo 5-minutos y razón fija-30, empleando alimento como reforzador.- La d-anfetamina (0.1-1.0 mg/kg) incrementó o no afectó la tasa de respuestas bajo el programa de IF. Las combinaciones bajas de etanol no efectivas con dosis bajas de a-anfetamina incrementaron la tasa de respuestas bajo el programa IF, superiores a las obtenidas con d-anfetamina sola; el decremento producido por dosis altas de etanol fue atenuado por dosis altas de d-anfetamina. Las dosis de d-anfetamina (0.1-1.0 mg/kg) solas, generalmente no produjeron efecto sobre las respuestas mantenidas bajo el programa de razón fija, dosis altas de esta droga decrementaron la tasa de respuestas.

En este estudio se encontró que las combinaciones de eta

nol y d-anfetamina incrementaron más la tasa de respuestas -- que cuando se administró cualquier droga sola, estos incrementos se obtuvieron cuando:

- 1.- Las dosis de ambas drogas fueron individualmente inefectivas.
- 2.- Cuando las dosis de etanol fueron inefectivas o decrementaban la respuesta con dosis moderadas de d-anfetamina que incrementaban la respuesta.
- 3.- Cuando la dosis de d-anfetamina fue inefectiva y el etanol decrementaba la respuesta.

Los efectos conductuales de las drogas solas y en combinación fueron dependientes del programa bajo el cual la conducta se mantuvo.

C) Tasa de respuestas.

La tasa de respuestas está considerada como una medida - que nos permite cuantificar la conducta, para ello se toma en cuenta el número de respuestas por unidad de tiempo, generalmente respuestas por segundo (Ferster y Skinner, 1957, en Campos, 1975). No obstante Dews (1958, en Iversen, 1975) consideró la importancia que tiene la tasa de respuestas como determinante de la acción de cierta clase de drogas.

Algunos estudios demuestran que después de aplicar anfe-

tamina (d, l, y dl), metanfetamina, pipradol, cafeina y cocaína en los programas de reforzamiento que generan tasas de respuesta bajas (IF y DRL-reforzamiento diferencial de tasas bajas) se ha observado un incremento en las tasas totales (Seiden y Dykstra, 1977).

Kuribara (1980) investigó los efectos de la administración repetida de d-anfetamina (0.5 mg/kg s.c.) con ratas, bajo el paradigma de Evitación de Sidman. Se emplearon dos grupos de sujetos, a uno se le administró el fármaco antes de cada sesión, estando expuestos a la situación de evitación. Al segundo grupo se le administró la droga después de terminar cada sesión de evitación. Los resultados indican que la tasa de respuestas aumentó al administrar la d-anfetamina en los dos grupos. No obstante la tasa de respuestas en la décima administración en el grupo 1 fue significativamente mayor que para el grupo 2.

Los autores concluyen que las diferencias encontradas no se deben a la acumulación del fármaco ya que la droga se aplicó a intervalos de 3 a 4 días. Por lo que los cambios en la tasa de respuestas fueron más marcados en los animales a los que se les administró el fármaco antes de cada sesión, expuestos a la situación de evitación durante el período de la droga; que aquellos a los que se les dió la droga después de terminar cada sesión.

McMillan (1968, en Seiden y Dykstra, 1977) reportó que - la misma dosis de anfetamina que incrementa el número de respuestas en el IF, decrementa el número de respuestas en el RF.

En un experimento Dews (1958, en Iversen, 1957) estudió- cuatro programas diferentes de reforzamiento, encontrando que la anfetamina incrementa la tasa de respuestas cuando la actiuidad en la línea base es baja, no teniendo efecto o decrementándose la tasa de respuestas en líneas bases altas. Estos - resultados se observaron independientemente del programa utilizado.

Los barbitúricos también muestran sus efectos sobre línneas bases bajas, pero reducen las tasas de respuesta menos - drásticamente en comparación con las anfetaminas (Dews, 1964, en Iversen, 1975).

Dews (1958, en Seiden y Dykstra, 1977) demostró que la - metanfetamina incrementa la tasa de respuestas cuando ésta es baja durante la pre-droga (o cuando el tiempo entre respuesutas es largo) y cuando la tasa de respuestas de la predroga - es alta se presenta un decremento (o cuando el tiempo entre - respuestas es corto, un segundo o menos).

Smith (1964, en Seiden y Dykstra, 1977) estudió los efecutos de la d-anfetamina, pipradol, cocaína, e imipramina en piuchones, utilizando como reforzador comida; y evaluó los primeu

meros y los últimos minutos de un IF-5 minutos. Todas las -- drogas incrementaron las tasas bajas de respuesta durante los primeros minutos del intervalo, mientras que se decrementaron las tasas altas durante los últimos minutos del intervalo.

Mc. Kearney (1972, en Seiden y Dykstra, 1977), observó - los efectos de la d-anfetamina en la tasa de respuestas, bajo un programa IF-10 minutos con presentación de comida. Las alteraciones en la tasa de respuestas después de la aplicación de d-anfetamina fueron una función inversa a la tasa de res-- puestas pre-droga.

Louie (1980) estudió los efectos de la d-anfetamina y el pentobarbital bajo programas concurrentes de razón fija. Los pichones fueron reforzados con comida. Durante las primeras-cinco sesiones, los requisitos de razón fija fueron de 30 respuestas sobre una tecla (tecla mayor) y 120 respuestas sobre la otra tecla (tecla menor). Las respuestas ocurrieron casi-exclusivamente sobre la tecla mayor. Cuando los requisitos de razón fija se hicieron igual a 30 respuestas sobre ambas - teclas, las respuestas continuaron predominando sobre la te-- cla mayor. La distribución asimétrica de respuestas persis-- tió cuando el programa concurrente RF-30 RF-120 fue interrumpido con períodos durante los cuales la tecla mayor fue aso-- ciada con extinción, mientras la otra tecla fue asociada con un programa de razón fija.

La d-anfetamina decrementó las tasas sobre ambas teclas e incrementó levemente la distribución asimétrica de respuestas. Mientras que el pentobarbital invirtió la distribución de respuestas al incrementar tasas bajas y decrementar tasas altas. Los pichones mantuvieron su distribución asimétrica original de respuestas durante año y medio de estudio a pesar de las alteraciones y administraciones de la droga. Los diferentes efectos de la d-anfetamina y el pentobarbital sobre las respuestas en este estudio pueden reflejar los efectos de estas drogas en la supresión de la respuesta.

Otros investigadores como Sanger y Blackman (1975) realizaron un estudio para analizar los efectos de dependencia de la tasa en un programa de intervalo variable (IV), utilizando como reforzador alimento. Tres ratas estuvieron bajo el IV y tres bajo un IV pero con restricción en el reforzador, ya que éste sólo ocurría al menos 5 segundos después de una respuesta precedente. Estas ratas respondían a tasas bajas. Las dosis administradas fueron las mismas. Los efectos de la d-anfetamina fueron dependientes sobre el programa el cual mantenía la conducta. Esta droga produjo un decremento relacionado con la dosis en la tasa de respuestas mantenida por el programa IV. En la tasa de respuestas mantenida por el programa IV bajo restricción se presentó un incremento al aplicar el fármaco. Estos resultados sugieren que los efectos de la d-anfetamina dependen básicamente de la tasa de respuestas.



U.N.A.M. CAMPUS
IZTACALA

El autor concluye que la tasa de respuestas mantenida bajo el programa IV con restricción en el reforzador, presenta un incremento relacionado con la dosis después de aplicar la d-anfetamina. Las diferencias totales en las tasas se pueden deber a las diferencias entre los dos programas. Estos resultados son consistentes con previos reportes, los cuales indican que los efectos de la d-anfetamina son dependientes de -- las tasas de respuestas control. Las tasas bajas se vieron incrementadas y las tasas altas se decrementaron o no fueron afectadas (Dews, 1958). **IZT. 1000421**

Heffner; Drawbaugh y Zigmond (1974), realizaron unos experimentos para observar la relación entre los efectos de la droga y la tasa de respuestas control. Para el primer experimento utilizaron 10 ratas, que estuvieron bajo un programa -- RF-20. Seis ratas estuvieron bajo el programa IF-2 y otras seis estuvieron bajo el programa IV-90 segundos. En el segundo experimento 10 ratas estuvieron bajo tres programas diferentes de razón fija: RF-1, RF-5 y RF-10. Las administraciones de la anfetamina se separaron por cuatro días con el objeto de reducir la tolerancia y los efectos de acumulación del fármaco. Los resultados que se obtuvieron en los dos experimentos fueron los siguientes:

En el experimento I:

- a) Los efectos de las drogas sobre diferentes tipos de programas.

Los sujetos bajo el programa RF-20 sin droga presentaron tasas altas (M- 3.59 respuestas por segundo). Los sujetos bajo el programa IV-90 segundos sin droga presentaron tasas bajas (M-35 respuestas por segundo). Los sujetos bajo el programa IF-2 sin droga presentaron una tasa de respuestas intermedia producida por los programas RF-20 y el programa IV-90 - (M 1.07 respuestas por segundo). La dosis de 1 mg/kg de anfetamina produjo un 74% de incremento en la tasa de respuestas en el programa IV-90 segundos. Esta misma dosis (1 mg/Kg) de anfetamina no tuvo un efecto significativo sobre la tasa de respuestas en el programa IF-2. Y con esta dosis (1 mg/kg) se presentó un decremento de un 35% en el programa de RF-20.- Con la dosis de 1.8 mg/kg se presentaron los siguientes cambios en los programas.

1. Los sujetos bajo el programa IV-90 presentaron un incremento del 17% en la tasa de respuestas. En el programa IF-2 se presentó un decremento del 31% en la tasa de respuestas y en el programa RF-20 se presentó un decremento del 98% en la tasa de respuestas.
2. La dosis de 3.0 mg/kg produjo un decremento del 47% en el programa IV-90, esta dosis (3.0 mg/kg) redujo en un 74% la tasa de respuestas en el programa IF-2 y completa

mente suprimió la tasa de respuestas en el programa RF-20.

Resultados del experimento II:

b) Efectos de la droga sobre diferentes programas de razón.

Un grupo de 10 ratas estuvo primero bajo el programa de RF-1, la tasa de respuestas promedio en este programa fue .58 respuestas por segundo. La dosis de 1.0 mg/kg de anfetamina produjo un incremento del 27% en el programa IV. Con dosis de 1.8 mg/kg de anfetamina la tasa de respuestas en el programa IF-1 permaneció elevada arriba de la tasa control. La dosis de 3.0 mg/kg de anfetamina decrementó la tasa de respuestas en un 52%. Este mismo grupo de 10 ratas estuvo bajo el programa RF-5, la tasa de respuestas (sin droga) se incrementó a 2.64 respuestas por segundo, con la dosis de 1 mg/kg no se observaron cambios en la tasa de respuestas, mientras que 3.0 mg/kg de anfetamina redujeron la tasa de respuestas en un 90%. Cuando estos sujetos estuvieron bajo el programa RF-10 la tasa de respuestas (sin droga) se incrementó a 3.38 respuestas por segundo. Dosis bajas de anfetamina (0.1-1.0 mg/kg) no tuvieron efecto sobre la tasa de respuestas, mientras que 3.0 mg/kg completamente suprimieron las respuestas en este programa.

c) Los efectos de la droga dentro de un programa IF.

El patrón de respuestas del programa IF-2 se cuantificó de la siguiente forma: cada intervalo de 2 minutos se dividió en 10 partes, cada parte se le denominó un decil. La dosis de 1.8 mg/kg de anfetamina incrementó la tasa de respuestas bajas (los primeros deciles del intervalo), mientras que decreció las tasas altas (últimos deciles del intervalo).

d) Efectos de las drogas sobre animales individuales bajo el mismo programa.

Se observó que los sujetos con tasas de respuesta control extremadamente altas o extremadamente bajas, muestran diferencias en las curvas dosis-respuesta, como se presenta en los siguientes resultados:

El sujeto D-1 presentó una tasa de respuestas muy baja (2.03 respuestas por segundo), la ejecución del sujeto D-2 fue muy alta (5.26 respuestas por segundo), no obstante que los dos sujetos estaban bajo el mismo programa, sólo se presentó un decremento en el sujeto D-2 que tuvo una tasa de respuestas muy alta.

Los autores concluyen que los efectos de la anfetamina están correlacionados con la tasa de respuestas control, como se observó en este experimento; ya que los cambios obtenidos estuvieron en función de la tasa de respuestas control, más -

que por el tipo de programa. Sin embargo, algunas diferencias individuales que se presentaron al administrar la anfetamina, también pueden explicarse en función de la tasa de respuestas control.

La tasa de respuestas no sólo puede ser estudiada bajo programas de reforzamiento. A continuación se presentan otras condiciones experimentales que permiten observar como la d-anfetamina afecta la tasa de respuestas en la actividad general y la ejecución rotatoria.

Gerald, Gupta y Snider (1979) realizaron un estudio para ver los efectos de la d-anfetamina en la ejecución rotatoria en ratas. Ellos colocaron a los sujetos en un aparato rotatorio para medir la velocidad de aceleración la cual fue de 14 revoluciones por minuto al inicio del experimento. Posteriormente se programaron dos condiciones experimentales, en la primera los sujetos recibieron la d-anfetamina (30 mg/kg) una vez diariamente durante 8 días consecutivos.

En la segunda condición distribuyeron a las ratas en cuatro grupos y recibieron d-anfetamina (30 mg/kg i p) durante 1, 3, 5 ó 7 días consecutivos.

Los resultados obtenidos durante el primer día de administración de la droga en ambos experimentos indican que los animales presentaron una velocidad de aceleración de 4 revolu

ciones por minuto. Los sujetos que recibieron la d-anfetamina durante 8 días consecutivos presentaron un decremento del 50% en el cuarto día y un 30% en el séptimo día. A los sujetos a los que se les administró la d-anfetamina durante 3, 5-6 o 7 días presentaron un decremento de 55.6%, 37.5% y 12.5% -- respectivamente.

Dougherty y Ellinwod (1981) realizaron un experimento en el cual aplicaron crónicamente la d-anfetamina en el núcleo acumbens para observar los efectos de este fármaco en la actividad locomotora; utilizaron ratas a las que se les colocó una cánula en el núcleo acumbens. Estuvieron durante cuatro días en cajas de fotoceldas para su habituación. Se dividieron a los sujetos en cuatro grupos. Al primero y al segundo grupo se les administró líquido cefaloraquídeo durante 14 días. Al tercer grupo se le administró 1 mg/kg de d-anfetamina y al cuarto grupo se le administraron 5 mg/kg de d-anfetamina. Estas condiciones fueron las mismas para el período de pretratamiento y tratamiento. En el período de post-tratamiento (quinceavo día) al grupo 1 se le administró 1 mg/kg de d-anfetamina, al grupo 2 se le administraron 5 mg/kg, al grupo 3 se le administró 1 mg/kg y al grupo 4 se le administraron 5 mg/kg.

Los resultados encontrados fueron los siguientes: en el período de pre-tratamiento (primer día) a los sujetos a los que se les aplicó la d-anfetamina presentaron un incremento -

en la actividad locomotora en comparación con los sujetos a los que se les aplicó líquido cefalorraquídeo. En el período de tratamiento no se presentó un cambio significativo en los resultados. Durante el período de post-tratamiento los resultados presentados indicaron que la dosis de 5 mg/kg produjo un incremento significativo en la actividad locomotora en comparación con la dosis de 1 mg/kg.

D) Condiciones Generales Medioambientales.

Es difícil identificar y controlar todas las condiciones específicas medioambientales, las cuales pueden variar la interacción droga-conducta. Se pueden encontrar diferencias al exponer a los sujetos ante diferentes situaciones medioambientales tales como aislamiento, ruido y cambio de la temperatura entre otros.

Javé (1977, en Valdecasas y col. 1977) dice que en algunas cepas de ratones la toxicidad de la anfetamina es 10 veces mayor cuando los animales están agrupados que cuando se hayan aislados. Por otra parte algunas cepas de ratones desarrollan una enorme agresividad cuando durante cierto tiempo (cuatro semanas) han sido aislados individualmente en una jaula y luego vuelven a ser puestos en contacto con otros animales de la misma clase.

E) Los Estímulos Discriminativos

Los estímulos discriminativos son aquellos en cuya presencia el sujeto es reforzado ante un estímulo discriminativo, o no reforzado ante un estímulo delta. Estos estímulos pueden ser modulados para responder en forma específica. Los estímulos discriminativos pueden ser esteroceptivos (estímulos visuales o estímulos auditivos) o interoceptivos (respuestas autónomas o señales de tiempo).

Laties, Wood y Res (1981) llevaron a cabo un experimento en el cual describen que un estímulo discriminativo externo puede modificar los efectos conductuales de la d-anfetamina. Previos trabajos con pichones han demostrado que la ejecución bajo un programa fijo de números consecutivos presenta menos errores si el número discriminativo indica cuando el reforzador está disponible; este efecto ha sido replicado ahora con ratas usando programas simples y programas múltiples. Dosis moderadas de d-anfetamina (0.56 - 1.0 mg/kg) producen un decremento en las respuestas por lo que el sujeto pierde reforzadores, cuando no hay una señal externa que indique la entrega de un reforzador. No obstante, cuando se presenta un estímulo discriminativo se decreta el efecto de la droga. Los autores concluyen que el control de estímulos, en este estudio disminuyó el efecto de la droga.

F) Historia experimental

Algunos autores mencionan que la historia experimental es un factor que puede alterar el efecto de una droga. Barrett (1977) realizó un estudio en el cual considera a la historia conductual como un determinante de los efectos de la d-anfetamina, para ello utilizó un programa de castigo. Empleó cuatro monos ardilla, dos de estos monos eran experimentalmente ingenuos y dos tenían una historia experimental, esto se llevó a cabo bajo los programas de presentación de choque y aplazamiento de choque. De acuerdo con estudios anteriores la d-anfetamina no incrementa la respuesta de castigo en monos ingenuos. Sin embargo en este estudio la d-anfetamina incrementó la respuesta de castigo en los monos inicialmente ingenuos, después de haberlos entrenado bajo un programa de - - aplazamiento de choque; así como también incrementó la tasa de respuestas de castigo en los monos con historia experimental. Aunque hay evidencias de conductas comunes como en este estudio en el cual un organismo con experiencia anterior puede modificar los efectos conductuales de la droga.

Contrariamente a esto Pollin, Kraft y Chapman (1979) -- realizaron un experimento para evaluar si la historia experimental podría ser un determinante que alterara los efectos de la droga. En este experimento utilizaron ratas como sujetos. Un grupo de estos sujetos estuvo bajo un programa de - razón fija 20 durante 51 sesiones, mientras que un segundo -

grupo estuvo bajo un intervalo de tiempo entre respuestas - - (IRT) 12 segundos durante 51 sesiones. Al inicio de la sesión 52 todos los sujetos estuvieron bajo el programa IV-1 minuto, iniciándose el régimen de droga. Se observó que la tasa de respuestas en los dos grupos convergieron durante 47 sesiones de exposición al IV 1 minuto. Las administraciones -- agudas de d-anfetamina afectaron similarmente la tasa de respuestas, mientras que la dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg produjeron un decremento en la tasa de respuestas, dependiendo de la dosis.

Por lo que los autores concluyen que estos resultados indicen que la influencia de la historia operante como determinante de los efectos de la droga, puede ser limitada a las - contingencias actuales.

C O N C L U S I O N E S

Con relación a la naturaleza del reforzador, algunos autores no han encontrado diferencias en cuanto a los reforzadores positivos y reforzadores negativos al interactuar con la d-anfetamina, tal como lo menciona Keller y Morse (1964).

Los programas de reforzamiento son otra de las variables que modifican la acción de una droga. Algunos autores han encontrado que al administrar una misma dosis bajo un programa múltiple de reforzamiento IF-RF, los resultados han sido diferentes. Otros autores como Ekerman y Edwards (1978) realizaron un estudio en el cual trataron de igualar el tiempo entre reforzadores bajo el programa múltiple IF-RF, encontrando que después de administrar el fármaco, la ejecución de los sujetos estuvo en función de cada programa de reforzamiento. Por lo que se puede afirmar que los cambios conductuales que presentan los sujetos en este estudio están en función de los programas de reforzamiento, básicamente, y no de cualquier otra variable que se presente, como en este caso la tasa de respuestas.

Otro determinante importante es la tasa de respuestas. Algunos autores como Dews (1958) han realizado estudios en los cuales seleccionaron diferentes programas de reforzamiento, los resultados indicaron que los cambios que se presenta-

ron estuvieron en función de la tasa de respuestas total, independientemente del programa de reforzamiento seleccionado.- Es importante considerar que al administrar la d-anfetamina - las tasas de respuesta altas se decrementan y las tasas bajas se incrementan tomando en cuenta que las tasas son locales.

Se ha analizado la tasa de respuestas bajo diferentes situaciones experimentales como en la conducta motora cuyo experimento mencionan Gerald y col. (1979) en donde se puede observar un decremento en la velocidad después de aplicar la d-anfetamina, pudiéndose concluir que la tasa de respuestas es un factor importante para la acción de un fármaco, pero sin olvidar que la tasa de respuestas no es independiente de los programas de reforzamiento, como lo reporta McMillan (1968).

Con respecto a las condiciones medioambientales se considera que esta variable es determinante para la acción de una droga ya que afecta la conducta de los organismos como lo señala Skinner (1977) y Kantor (1978). Algunos estudios realizados por Javé (1977) demuestran que al controlar determinadas variables del medioambiente se presentan diferentes cambios en los sujetos.

Se han realizado estudios que consideran a la historia experimental como un determinante de la acción de una droga - Barret (1977). Contrariamente a esto algunos autores como Polling (1979) reportaron que la historia experimental no es un-

determinante para los efectos del fármaco. De estos estudios-realizados los autores consideran que la historia experimental es importante, pero las contingencias experimentales presentes son factores determinantes que modifican las experiencias previas.

CAPITULO V

T O L E R A N C I A

La tolerancia se ha definido tradicionalmente como la --
disminución de los efectos de un fármaco después de su administración
repetida, siendo necesario aplicar dosis incrementadas
para obtener los efectos originales (Sanger, 1975).

La tolerancia a un fármaco puede ser demostrada al observar
que las administraciones repetidas de una dosis fija conducen
a la disminución de sus efectos (Schuster, 1978. En Krasnegor. 1978).

También se observó que la dosis administrada puede ser un
factor importante para determinar el grado de tolerancia, existiendo
una relación con el número de veces que se aplica la dosis
requerida para inducir tolerancia; por lo que se ha dicho--
que una dosis repetida es necesaria; no obstante, algunas ve--
ces una sola dosis administrada es suficiente para que se presente
tolerancia. A este fenómeno Corfield y col. (1978) lo designaron
tolerancia aguda.

Los farmacólogos dividen el estudio de la tolerancia dentro
de dos categorías: disposicional y funcional. La primera--
de ellas se basa principalmente en los cambios fisiológicos --
que se presentan en el organismo. Y la tolerancia funcional -
estudia los fenómenos que no se pueden explicar por medio de -

teorías farmacológicas y/o fisiológicas. (Schuster, 1978). en Krasnegor, 1978).

Dentro de la tolerancia funcional se encuentra la tolerancia conductual, la cual se ha definido como la interacción de la droga con la conducta (Harvey, 1971).

En los estudios conductuales las dosis seleccionadas se encuentran entre un rango DE-25-DE75. Por lo general se pueden seleccionar dosis altas para una administración repetida, pero sólo después de que la tolerancia se ha desarrollado a dosis bajas (Schuster, 1978. En Krasnegor, 1978).

Es importante considerar que la tolerancia conductual demuestra la relevancia que tienen las variables medioambientales como determinantes para que se presente dicha tolerancia.

Schuster, Ferraro y Woolwerton (1978, en Krasnegor, 1978) reportan que los principios operantes están implicados en el desarrollo de tolerancia.

En la mayoría de las investigaciones experimentales se estudian los efectos de las administraciones repetidas de una sola dosis de una droga, si los efectos de esta dosis disminuyen con las administraciones repetidas se puede concluir que la tolerancia se ha desarrollado a esa droga.

En la mayoría de los casos esta conclusión puede ser adecuada, sin embargo los cambios que se presentan ante las admi-

nistraciones repetidas de una droga pueden deberse a la acumulación de un fármaco más que a un fenómeno de tolerancia (Schuster 1978. en Krasnegor, 1978).

En los estudios realizados sobre tolerancia aprendida se ha argumentado que las técnicas de aplicación del fármaco antes o después de la sesión experimental es un factor que nos permite encontrar una diferencia entre tolerancia fisiológica y tolerancia aprendida.

Para que se afirme que existe una diferencia entre tolerancia fisiológica y tolerancia aprendida será necesario mencionar los siguientes factores señalados por Corfield-Summer y Stolerman (1978).

- a) Considerar si la absorción, distribución o metabolismos de una droga presenta cambios cuando el fármaco se administra antes o después de la sesión experimental.
- b) El estado metabólico de un animal podría variar dependiendo de la privación de agua o alimento antes o después del entrenamiento.

Campell y Seiden (1973) Schuster (1966) Schuster y Zimmerman (1961, en Krasnegor, 1978), reportan que en sus estudios se presentó tolerancia al administrar la d-anfetamina diariamente inmediatamente antes de cada sesión conductual. Campell y Seiden (1973, en Krasnegor, 1978) reportan que cuando la dro

ga se dá inmediatamente después de cada sesión experimental no se desarrolla tolerancia.

Harris y Snell (1978) estudiaron los efectos de la administración aguda y crónica del fenobarbital y la d-anfetamina en un programa de control de conducta en ratas. Evaluaron los efectos conductuales en el desarrollo de tolerancia, en las respuestas mantenidas por el programa múltiple IF-5 RF-30 - IF-5 RF-30 con presentación de alimento. Después de determinar los efectos agudos de cada droga, se inyectó diariamente a un grupo de ratas las cuales recibieron la droga antes de cada sesión, mientras que el otro grupo recibió la droga después de cada sesión. Después de cuatro de las siete inyecciones consecutivas se desarrolló la tolerancia al Fenobarbital sobre la tasa de respuestas bajo los componentes IF-RF, sólo si la droga se administraba antes de cada sesión. En contraste cuando se aplicaron las inyecciones de d-anfetamina antes de cada sesión, durante 7 de los 8 días consecutivos no se presentó tolerancia en ninguno de los programas.

Los autores concluyen que las inyecciones diarias repetidas produjeron distintos efectos conductuales, ya que en este experimento se presentó el desarrollo de tolerancia cuando los barbitúricos se administraron antes de cada sesión conductual.

Contrariamente a los resultados obtenidos con los barbitúricos cuando se administró la d-anfetamina antes de cada se -

sión no se desarrolló tolerancia en ninguno de los programas.

Otro aspecto importante que se presenta en este experimento, es que la tolerancia se desarrolló cuando se administraban diariamente los barbitúricos antes de cada sesión y no se presentó la tolerancia cuando las inyecciones de esta droga se separaron por 3 ó 4 días.

Schuster, Dockens y Woods (1966) reportan la importancia que tienen las contingencias del reforzamiento como una variable que afecta el desarrollo de tolerancia conductual.

El presente estudio de Schuster y col., tiene como objetivo principal analizar el papel de las contingencias del reforzador como una clase de variables que influyen en el desarrollo de tolerancia.

Se estudiaron los efectos conductuales de la administración de d-anfetamina en ratas a dosis de 1 mg/kg con línea base que involucraba como reforzador alimento o choque.

En el primer experimento el reforzador (alimento) se dió bajo un programa de intervalo fijo y un programa múltiple IF-DRL. La tolerancia conductual se observó en las respuestas ante la administración crónica de d-anfetamina cuando se presentó un decremento en la tasa de respuestas, esto trajo como consecuencia un decremento en el reforzador.

Para el segundo experimento se utilizó una situación de -

evitación bajo los mismos programas, cada respuesta de evitación posponía el inicio del choque. Se proporcionó una contingencia de escape para las ocasiones en que la respuesta de evitación no se presentaba.

Al administrar crónicamente la d-anfetamina se presentó un incremento uniforme en la tasa de respuestas durante el régimen de droga, lo cual trajo como consecuencia un decremento en la tasa del reforzador (choque).

Basándose en los resultados obtenidos los autores están de acuerdo con la hipótesis de que la tolerancia conductual a las anfetaminas se presenta como una función de la acción de las drogas sobre la conducta de los organismos al encontrar determinadas características en el reforzador.

En apoyo a lo mencionado anteriormente los autores concluyen que cuando las acciones de las drogas aumentan o no afectan la conducta de los organismos, esto se debe a que los sujetos no encuentran determinadas características en el reforzador, por lo tanto no se puede esperar que se desarrolle tolerancia conductual.

Algunos autores han realizado estudios para determinar si el desarrollo de tolerancia ante la administración de las anfetaminas es independiente de una situación específica experimental.

Schuster y Zimerman (1961) realizaron un estudio en el -- que describen los efectos de la administración crónica de dl-anfetamina sobre el programa DRL y la actividad general.

En este estudio se realizaron dos experimentos. En el -- primer experimento las ratas estuvieron bajo el programa DRL - 17.5 segundos, las sesiones se realizaron diariamente y se administró 1.0 mg/Kg de dl-anfetamina antes de cada sesión conductual. La tasa de respuestas se incrementó en la primera mi tad del régimen de droga bajo el programa DRL; durante la últi ma mitad de la administración de la droga la tasa de respues-- tas se decrementó, presentándose el desarrollo de tolerancia.

En el segundo experimento las ratas estuvieron bajo el -- programa DRL 17.5 cada tercer día y en los días alternados los sujetos estuvieron en una cámara de actividad durante 15 minutos.

La cantidad de actividad general en las sesiones de quin-- ce minutos se midió por el número de veces que el sujeto se mo vfa e interrumpía la fotocelda del circuito. En este experi-- mento se aplicaron dosis de 0.75 ó 1.5 mg/kg de d-anfetamina.

Los resultados encontrados en el experimento II muestran-- que la tasa de respuestas en la primera mitad del régimen de - droga presentó un marcado incremento bajo el programa DRL y en la segunda mitad del régimen de droga se desarrolló tolerancia.

En contraste a estos resultados el nivel de la actividad general permaneció consistentemente elevado durante el régimen completo de la droga.

Los autores concluyen que los resultados del experimento II corroboran los resultados del experimento I, debido a que los sujetos que estuvieron bajo el programa DRL tratados con d-anfetamina crónicamente muestran el desarrollo de tolerancia. No obstante los mismos sujetos durante el mismo período de tiempo en las condiciones de actividad general no presentaron el desarrollo de tolerancia.

Gerald, Grupta y Sneider (1979) realizaron un estudio en donde se presentó tolerancia a las anfetaminas en una situación de rueda de actividad en ratas. La debilidad muscular se evaluó después de la administración de la d-anfetamina usando un aparato giratorio. Antes de empezar el experimento todas las ratas mantenían una velocidad de aceleración de 14 r.p.m.

En el primer experimento un grupo de ratas (n=10) recibió el sulfato de d-anfetamina (30 mg/kg i.p.) diariamente durante 8 días consecutivos. La ejecución rotatoria se evaluó diariamente después de cada inyección con intervalos de 15 minutos.

En el segundo experimento cuatro grupos de ratas (n=8-10), recibieron el sulfato de d-anfetamina (30 mg/kg i p) durante 1, 3, 5, 6 7 días consecutivos y se evaluó a los sujetos sólo una vez después de la última inyección de d-anfetamina. Los

efectos máximos de neurotoxicidad a la d-anfetamina se observaron de 45 a 60 minutos después de la administración intraperitoneal. Durante el primer día de la administración de la droga los animales en ambos grupos experimentales presentaron un 80% de neurotoxicidad (fallas en la ejecución) y su velocidad fue de 4 r.p.m. Los sujetos que recibieron la d-anfetamina durante 8 días consecutivos presentaron un decremento del 50% en el cuarto día y 30% en el séptimo día.

A los sujetos que se les administró la d-anfetamina durante 3,5,7 días se presentó un decremento de 55.6%, 37.5% y 12.5% respectivamente.

Los autores concluyen que la tolerancia se desarrolló en un grado equivalente tanto en los sujetos del experimento I, - en donde se evaluó diariamente la ejecución rotatoria, como -- con los sujetos del experimento II en donde sólo se evaluó la ejecución rotatoria el último día de administración del fármaco; por lo que los autores afirman que la tolerancia a la anfetamina no puede ser atribuida a un estado dependiente de aprendizaje.

Sparber S.B. y Fosson L.H. (1984) realizaron un experimento en el cual analizan los fenómenos de tolerancia y acumulación del fármaco. En este experimento se utilizaron ratas como sujetos, que estuvieron bajo un programa RF-5 y se utilizó alimento como reforzador.

A un grupo de sujetos durante 16 días se les administró solución salina, a otro grupo se les administró las siguientes dosis de d-anfetamina (1.0, 2.5, ó 5.0 mg/kg i p) 15 minutos antes de la sesión; para el 17o. día los sujetos que habían recibido solución salina se les administró una de las dosis de d-anfetamina. A un tercer grupo se le administró la d-anfetamina en dosis agudas (1.0, 2.5, ó 5.0 mg/kg i p). A todos los animales se les decapitó aproximadamente después de dos horas de la inyección final.

Se realizaron análisis del cerebro, corazón, el músculo, la grasa epididimal y el riñón para determinar las concentraciones de d-anfetamina.

El tratamiento agudo produjo efectos relacionados con la dosis sobre la respuesta operante. Las dosis más bajas incrementaron las respuestas y las dosis más altas suprimieron éstas.

Cuando la anfetamina se administró agudamente los efectos conductuales inmediatos antes de la decapitación estuvieron altamente correlacionados con la concentración de la d-anfetamina en el cerebro y el corazón.

La administración crónica de la dosis más alta de la d-anfetamina dió como resultado una disminución significativa de sus efectos agudos.

Contrariamente, en el tratamiento crónico cuando a los sujetos se les administró la dosis más alta se presentó un efecto conductual menor que el que habría podido predecirse basándose en las concentraciones de la anfetamina en los tejidos.

Se realizaron experimentos adicionales sobre nuevos grupos de sujetos de diferentes colonias para poder comprobar que los cambios que se presentaron no se debían a diferencias entre los sujetos.

Los autores concluyeron que la tolerancia y la acumulación del fármaco son dos fenómenos opuestos, debido a que cuando se administró agudamente la disminución de la respuesta estuvo relacionada con la concentración elevada de la droga en los tejidos, no obstante, cuando se administró crónicamente la droga y se presentó la tolerancia la concentración de la droga en los tejidos no fue tan elevada.

Otro tipo de tolerancia que se presenta en algunos fármacos es la tolerancia cruzada. Cuando la exposición a un fármaco A produce tolerancia a él y también al fármaco B se dice -- que el organismo tiene tolerancia cruzada para el fármaco B -- (en Golstein, Aronow y Kalman, 1978), para que se presente es necesario que las drogas tengan propiedades farmacológicas afines, principalmente las que actúan en el mismo sitio receptor, produciendo los mismos efectos en las respuestas (Ibidem).

Tilson y Sparber (1973) realizaron un experimento en el cual presentan los efectos de la d- y l-anfetamina sobre los programas de IF y RF en ratas, utilizando alimento como reforzador. También reportaron el desarrollo de tolerancia y la falta de una completa tolerancia cruzada después de la administración repetida con cualquiera de los dos isómeros (d - l) usando ambos programas RF-IF. Los sujetos estuvieron bajo los programas IF- 75 segundos ó RF-30. Las dosis de l-anfetamina (0.16 mg/kg y 0.50 mg/kg) incrementaron todas las respuestas en el IF significativamente. La tasa de respuestas total no fue alterada significativamente por dosis altas de 1.0 mg/kg de d-anfetamina. Las respuestas en el IF no fueron afectadas por dosis bajas de l-anfetamina (0.15 - 0.30 mg/kg) mientras que las dosis intermedias de l-anfetamina incrementaron las tasas de respuestas totales. Las administraciones repetidas diarias de d y l-anfetamina dieron como resultado un incremento gradual en la efectividad de la droga al alterar la respuesta controlada por el programa. No se presentó tolerancia cruzada completa entre d y l-anfetamina a dosis que fueron aproximadamente equivalentes al alterar el programa IF-75 segundos, y la ejecución del programa RF-30.

Los autores concluyen que la falta de una completa tolerancia cruzada usando cualquier programa de reforzamiento sugiere que la d y l-anfetamina están produciendo diferentes efectos periféricos y/o centrales a las dosis empleadas, por

lo tanto pueden estar afectando el programa por diferentes mecanismos de acción.

Foltin y Schuster (1982), realizaron un estudio en el cual reportaron la presencia de la tolerancia conductual y tolerancia cruzada al dl-cathinone y d-anfetamina en ratas.

Los efectos del dl-cathinone y d-anfetamina en el consumo de leche en ratas se determinó antes, durante y después de un período de administración diaria de las drogas. Las sesiones experimentales fueron de 15 min. de acceso a la leche endulzada durante 7 días a la semana. Después de determinar los efectos agudos de dl-cathinone y d-anfetamina sobre el consumo de leche, se inyectó a las ratas diariamente bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) 4 mg/kg de dl-cathinone 15 minutos antes de cada sesión y la solución salina se inyectó 15 minutos después de cada sesión.
- b) La solución salina se inyectó 15 minutos antes de cada sesión y 4 mg/kg de dl-cathinone 15 minutos después de cada sesión.

Los resultados encontrados fueron que el consumo de leche regresó hacia los niveles de línea base para los animales que recibieron dl-cathinone antes de la sesión por un período de 16 sesiones y permaneció ligeramente baja en comparación con -

los animales que recibieron la inyección después de la sesión.

Para los animales que recibieron el dl-cathinone antes de la sesión ambas drogas tuvieron un efecto menor indicando el desarrollo de tolerancia al dl-cathinone y tolerancia cruzada a la d-anfetamina.

El desarrollo de tolerancia se presentó al observar supresión en el consumo de leche.

Los animales que recibieron dl-cathinone después de la se sesión no desarrollaron tolerancia.

La función dosis-respuesta para ambas drogas se determinó después de 10 días de acceso libre a la droga y fueron similares a la función dosis-respuesta inicial, indicando la naturaleza transitoria de la tolerancia.

Los autores concluyen que el presente experimento es una evidencia adicional de las similitudes farmacológicas entre dl-cathinone y d-anfetamina. Debido a que se presentó tolerancia cruzada a la d-anfetamina.

En un estudio realizado por Brocco y Mc Millan (1982) reportaron la presencia de tolerancia a la d-anfetamina y la falta de tolerancia cruzada a otras drogas en ratas, bajo un programa múltiple con presentación de alimento; este estudio fue diseñado para evaluar la tolerancia cruzada de la d-anfetamina

a pentobarbital, clorodizepóxido, etanol, morfina, feniciclidina, Δ^1 THC; las cuales se usaron en conjunto con la d-anfetamina. Se aplicó un programa múltiple IF-15 minutos RF-30.

Se determinaron las curvas dosis-respuesta para d-anfetamina, pentobarbital, etanol, morfina, feniciclidina y tetrahe-docannabinol. A dosis baja el pentobarbital y clorodiazepóxido produjeron pequeños incrementos en las tasas de respuestas, mientras que las otras drogas no afectaron la tasa de respuestas.

A dosis altas todas las drogas produjeron decremento en - ambas tasas de respuestas en el IF y RF.

Después de las determinaciones iniciales dosis-respuesta, todos los sujetos recibieron una sola dosis diaria de anfetamina (10 mg/kg); después de las sesiones conductuales, durante - 112 días consecutivos. El tratamiento crónico después de la - sesión con d-anfetamina produjo un decremento progresivo en la tasa de respuestas. Las curvas dosis-respuesta para todas las drogas se redeterminaron después de dos semanas de tratamiento crónico con d-anfetamina. Durante el tratamiento crónico con d-anfetamina, hubo tolerancia al decrementarse la tasa de respuestas, pero no se presentó tolerancia cruzada entre la d-anfetamina y las otras drogas investigadas.

Los autores concluyen que es difícil explicar el decremen

to en las tasas control de respuestas bajo ambos programas RF- e IF en un período de cuatro meses de tratamiento crónico con d-anfetamina. Debido a que en este estudio se programó la administración diaria de la droga después de la sesión conductual, con el objeto de evitar cualquier cambio en la tasa de respuestas control de línea base, o cualquier desarrollo de tolerancia a la d-anfetamina.

C O N C L U S I O N E S

De los estudios realizados anteriormente se puede concluir que la tolerancia conductual a la d-anfetamina se presenta sólo cuando se administra un reforzador contingente a la respuesta del sujeto y éste interactúa con la droga, alterando los efectos que produce dicha droga.

En algunos estudios como en el de Schuster y col. (1966) se ha observado que al aplicar la d-anfetamina contingente a la respuesta del sujeto utilizando una misma dosis, cuando se administra un reforzador positivo se presenta tolerancia, no obstante cuando se administra el reforzador negativo, la tolerancia no se presenta.

También es importante considerar que la administración del fármaco debe ser diaria para que se presente la tolerancia conductual; ya que se considera que si la administración del fármaco se proporciona al sujeto en forma espaciada durante un tiempo prolongado no se presenta la tolerancia, por lo que la administración de la dosis crónica debe ser continua, tomando como dosis mínima 1 mg/kg como lo mencionan Schuster y col. (1961). También se determina que la tolerancia conductual se presenta bajo situaciones experimentales específicas, como en el estudio de Schuster y col. (1961) en donde administraron la

dl-anfetamina a un grupo de sujetos bajo las condiciones de un programa DRL y Actividad General.

Algunos autores opinan que este fenómeno se debe a la acumulación del fármaco.

Al respecto habría que hacer énfasis en dicha conclusión ya que en este estudio los mismos sujetos estuvieron bajo dos condiciones experimentales diferentes. Esto nos permite hacer comparaciones intra-sujetos de una manera más precisa, por que si se administró la misma dosis, se debería haber presentado - un decremento equivalente bajo las dos condiciones experimentales (acumulación del fármaco). No obstante la tolerancia se presentó de una forma selectiva. Por lo que se puede concluir que la tolerancia conductual es un fenómeno que se presenta sólo en condiciones experimentales específicas.

Gerald y col. (1979) afirman que la tolerancia es independiente de una situación de aprendizaje, ya que ellos explican el fenómeno de tolerancia como un cambio fisiológico o bioquímico; pudiéndose considerar que la comparación que hacen los autores entre sus dos estudios no es exacto existiendo una gran diferencia en los resultados presentados. Su experimento se basa en dos situaciones, en la primera los sujetos están bajo una situación experimental diariamente (rueda de actividad), - para la segunda condición los sujetos no están bajo ninguna situación experimental. Al analizar los resultados se puede con

cluir que la tolerancia no se presentó en grado equivalente para ambos experimentos.

Otro aspecto que pueden presentar algunos fármacos es la tolerancia cruzada. Siendo importante este efecto, no se han llevado a cabo suficientes estudios que puedan indicar bajo -- que condiciones conductuales se presenta la tolerancia cruzada.

Cuadro No. 1

Autor y año	Droga, dosis vía de admi- nistración	Sujetos y E ^R	Frecuencia de adminis- tración	Situación Experimental	Tolerancia	Tolerancia Cruzada
Harris y Snell, 1978	d-anfetamina 1 mg/kg sub- cutánea	ratas, ali- mento	diariamente, 7 días 1 gpo antes de ca- da sesión, - otro grupo - después de - cada sesión.	Programa múltiple IF-S RF-30	No	
Schuster Doc kens y Woods, 1966	d-anfetamina 1 mg/kg sub- cutánea	ratas, alimen- to o choque	crónica 30 - días consecu- tivos	1° Exp Múl- tiple IF- DRL. 2o. Exp si- tuación de- evitación - bajo los -- mismos pro- gramas.	Cuando se - utilizó ali- mento se -- presentó to- lerancia. - Cuando se - utilizó cho- que no se - presentó to- lerancia. -	
Schuster y - Zimmerman, - 1961	dl-anfetamina 1 mg/kg; 2° - Exp 0.75 ó 1.5 mg/kg i.p.	ratas, leche- endulzada	crónica dia- riamente an- tes de cada- sesión	Exp I DRL - 17.5 2° Exp DRL cada -- tercer día- y actividad general en- los días al- ternados	Se presentó tolerancia- en el Exp I En el exp - II sólo se- presentó to- lerancia en el programa DRL	
Gerald, Grup- ta y Snider,- 1979	d-anfetamina- 30 mg/kg i.p.	ratas acceso- libre de agua y alimento	1° Exp 8 - - días consecu- tivos. 2° -- Exp durante- 1,3,5 ó 7 -- días consecu- tivos.	Rueda de ac- tividad	SI	
Sparber y Fos- som, 1984	d-anfetamina- 1.0, 2.5 ó 5- mg/kg i.p.	ratas alimentos	crónica o -- aguda	RF	Administra- ción cróni- ca 5 mg/kg- SI	

Autor y año	Droga, dosis vía de admini- stración	Sujetos y ER	Frecuencia de adminis- tración	Situación Experimental	Tolerancia	Tolerancia Cruzada
Tilson y Spar- ber 1973	d- y l- anfe- tamina a/b d- anfetamina 10 mg/kg d-anfe- tamina. 0.50- mg/kg l-anfe- tamina y 4 mg/ kg, l anfetam- ina	ratas, ali- mento.	antes de - cada se- - sión	IF-75 RF-30	SI	NO
Foltin y - - Schuster - - 1982	dl-cathinone- y d-anfetami- na 4 mg/kg -- dl-cathinone	ratas	diariamen- te 16 se- siones con secutivas. a) 4 mg/kg de dl-ca- thinone an- tes de ca- da sesión. b) 4 mg/Kg de dl-cathi- none des- pués de ca- da sesión	consumo de le- che	Antes de ca- da sesión - SI. Después de- cada sesión NO.	SI
Brocco y Mc Millan, 1982	d-anfetamina - pentobarbital, etanol, morfi- na, fenicicli- dina y Δ ⁹ THC. 10 mg/kg de d- anfetamina to- das las drogas se administra- ron i-p. excep- to Δ ⁹ THC	ratas, ali- mento	se adminis- tró des- - pués de la sesión 112 días conse- cutivos	Múltiple - IF-13, RF-- 30	Tolerancia- ante la d-- anfetamina	NO

CONCLUSIONES GENERALES DE TOLERANCIA

En el cuadro No. 1 se observa que una de las variables -- farmacológicas que influyen para que se presente tolerancia es la dosis, ya que al aplicar dosis mínima de 1 mg/kg de d-anfetamina en sujetos ratas diariamente, se presenta la tolerancia.

Con relación a las variables conductuales, se puede observar que es determinante el programa de reforzamiento para que se presente o no la tolerancia conductual, como lo mencionan - en sus experimentos Schuster y col. (1966) y Schuster y col. - (1961).

Así también otra variable conductual importante de considerar para que se presente tolerancia es la aplicación del fármaco antes de la situación experimental, encontrándose que los sujetos a los cuales se les aplicó el fármaco después de la situación experimental, estos no presentaron tolerancia.

Otro aspecto relevante de este cuadro es la tolerancia -- cruzada, la cual no se presentó en los experimentos realizados por Tilson y col (1973), Brocco y col. (1982); presentándose - en los sujetos únicamente la tolerancia conductual, al fármaco.

Al respecto se puede afirmar que los experimentadores consideran que la tolerancia es un factor que puede deberse a la dosis que se aplique (mínimo 1 mg/kg), la vía de administración o programa de reforzamiento (IF-RF) utilizados en los experimentos señalados anteriormente; sin olvidar también la frecuencia con que el fármaco sea aplicado, ya que si se aplica -

diariamente se presenta la tolerancia conductual.

B I B L I O G R A F I A

Barret, J. E. Behavioral history as a determinant of the effects of d-Amphetamine on punished behavior. Science 1977. 198-67-69.

Boren J. J. El estudio de las drogas mediante técnicas operantes. En Honing, W. K. Conducta Operante. Edit. Trillas. México. 1975. pp. 625-676.

Brocco, M.G. and McMillan D.E. Tolerance to d-Amphetamine and lack of cross-tolerance to other drugs in rats under a multiple schedule of food presentation. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic. 1982. 224 (1): 34-39.

Campos L. Diccionario de Psicología del Aprendizaje. Ed. Ecssa. México, 1974.

Corfield P. K.- Sumner and Stolerman I. P. Behavioral Tolerance. En Sanger y Blackman. Contemporary Research in Behavioral Pharmacology. Ed. Plenum, 1978.

Dews, P. B. Studies on Behavior I Differential Sensitive to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. En Harvey, J. A. Behavioral Analysis of Drug Action, Edit Scott, Foresman and company Glenview, Illinois, 1971, pp. 14-25.

Drill V. A. Farmacología Médica Edit. Fourlier. México, 1974.

Dougherty, G.G. Ellinwood E. H. Chronic d-Amphetamine in nucleus accumbens: Lack of tolerance or reverse tolerance of locomotor activity. Life Sciences. 1981. 28. 2295-2298.

Ekerman, D. A. and Edwards, J. D. Schedule - dependent effect of d-Amphetamine on pausing by pigeons. Pharmacology Biochemistry and behavior. 1978 319-321.

Foltin Richard W. and Schuster, Ch. R. Behavioral tolerance -- and cross-tolerance to dl-cathinone and d-Amphetamine in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1982. - 222 (1): 126-133.

Gerald M.C.; Gupta Tribhuwans K. and Snider Michael. Tolerance to amphetamine-induced impairment of rotarod performance in rats. Pharmacology. 1979.61. 318-318.

Golstein, A.; Aronow L. and Kalman, S. M. Farmacología. Edit.- Limusa. México. 1978.

Goodman, L. S. y Gilman, A. Bases Farmacológicas de la terapéutica. Edit. Interamericana. México, 1983. pp. 171.

Goth, A. (Ed). Farmacología Médica. Edit. Interamericana. México, 1977. pp. 97-107.

Harris, R. A.; Snell, D. and Loh, H.H. Effects of Chronic d-Amphetamine treatment on Schedule-Controlled Behavior. Psychopharmacology. 1979. 63. 55-61.

Harris, R. Adron and Snell Diane. Effects of acute and chronic administration of phentobarbital and d-Amphetamine on schedule-controlled behavior. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1978. 12. 47-52.

Harvey, J.A. Behavioral Tolerance. En Harvey, J. A. Behavioral Analysis of Drug Action. Edit. Scott Foresman and Company. - - 1971. 84-85.

Hesslertg and Zigmond, M.J. Amphetamine and Operant behavior - in rats: Relation ship between drug effect and control response rate. Journal of Comparative and Psychology 1974. 86 (6): 1031-1047.

Hoebel Bartley G.; Hernández Luis; Monaco Anthony P. and Miller Williams C. Amphetamine-induced overeating and overweight in rats. Life Science Pergamon Press. 1981. 28. 77-82.

Haffner T. G. Draebaugh, R. B. and Zigmond, M. J. Amphetamine- and operant behavior in rats: Relation ship between effect and control response rate. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1974.86. (6): 1031-1043.

Iversen, S.D.; Iversen, L.L. Determinants of drug action. Behavioral Pharmacology. Oxford University Press New York. 1975. - 138-165.



U.N.A.M. CAMPUS
IZTACALA

Jain Suman; Kyriakides Mary; Silvestone Trevor and Turnes Paul. The effects of small and moderate doses of d-Amphetamine on hunger mood, and arousal in man. Psychopharmacology. 1980.70. -- 109-111.

IZT. 1000421

Johanson Chris E. and Schuster Charles, R.A. Comparison of the behavioral effects of l- and d-Amphetamine. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1981.219(2): 355-362.

Kantor, J. Psicología Interconductual. Ed. Trillas, México, -- 1978.

Kats, J.L.; Barret, J.E. Effects of d-Amphetamine and ethanol alone and in combination on schedule-controlled responding of pigeons. Pharmacology. 1979. 64.13-18.

Krasnegor Norman A. Behavioral Tolerance: Research and treatment Implications. Nida research monograph 18. Rockville Maryland. 1978.

Kuribara Hisashi. Effects of repeated administration of d-Amphetamine on Sidman avoidance responding in rats. Psychopharmacology. 1980. 71. 105-107.

Latties, V.G.; Wood, R.W.; Res, C.D. Stimulus Control and the effects of d-Amphetamine in the rat. Psychopharmacology. -- 1981. 75.277-282.

Litter, M. Farmacología. Edit. El Ateneo. Argentina. 1961. pp. 291.

Lovie, A. Effects of the amphetamine and pentobarbital under - concurrent fixed ration schedule. Journal of the Experimental-Analysis of Behavior. 1980. 34. 34. (1). 107-116.

McMillan, E.D. Some interaction between sympathomimetic amine -- and amine depleting agents on the schedule controlled behavior- of the pigeons and the squirrel monkey. The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1968. 163. 172-187.

Millenson, J.R. (ed) Principios de Análisis Conductual. Edit. - Trillas. México. 1974. 19-33.

Monder Harvey. Effects of prenatal amphetamine exposure on the- developente of behavior in rats. Psychopharmacology. 1981. 75. 75-78.

Nielsen Erik B.; Lee Tong H. and Ellison Gailord. Following - - several days of continuous administration d-Amphetamine acquires hallucinogen like Phsichopharmacology. 1980. 68. 197-200.

Peachey, J.E.; Rogers, B. and Brien, J.F. A comparative study - of the behavioral responses induced by chronic administration - of methamphetamine and amphetamine in mice. Phsichopharmacology. 1977. 51. 137-140.

Pickens, R. Behavioral Pharmacology: Brief History. En Thompson T. and Dews, P.B. (Eds) Advances in Behavioral Pharmacology. -- 1977. (1); 229-236.

Poling Alan; Kraft Kathy and Chapman Linda. D-Amphetamine operant history and variable-interval performance. Pharmacology -- Biochemistry and Behavior 1979. 12(4): 559-562.

Ribes, I.E. y Galindo. C.E. (Eds) El estudio experimental de la conducta. Edit. Sep Setenta. México. 1974. 9-12.

Sanger, D.J. and Blackman, D.E. Rate-dependent effects of drugs on the variable-interval behavior of rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic. 1975. 194(2) 343-350.

Schuster, C.R.; Dockens, W.S.; Woods, J.H. Behavioral variables affecting the development of amphetamine tolerance. Psychopharmacology. 1966. 9. 170-182.

Schuster, C.R.; Zimmerman, J. Timing behavior during prolonged-treatment with dl-Amphetamine. The Journal of Experimental Analysis of Behavior. 1961. 4. 327-330.

Scraggs, P.R. and Ridley, R.M. Behavioural effects of amphetamine small primate; Relative potencies of the d- and l- Isomers. Psychopharmacology. 1978. 59. 243-245.

Sparber, S. Band Fossum, L.H. Amphetamine Cumulation and tolerance development: Concurrent and opposing phenomena. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1984. 20. 415-424.

Skinner, B. Ciencia y Conducta Humana. Ed. Fontanella. Barcelona. 1977.

Tilson H, and Sparber, S. The effects of d- and l- amphetamine on fixed interval and fixed -ratio behavior in tolerant and nontolerant rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1973. 187.(2) 372-379.

Valdecasas, F; Laporte, J; Salvá, J; Cuenca, E; Esplugues, J; -- Bartolomé, M; Forn, J; Jané, F; Brugger, A; Erill, S; Rodríguez, L; Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa Ed. Salvat. Barcelona. 1977.