

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA**



---

**TAXONOMIA, REGISTROS Y EVALUACION DE LA  
CONDUCTA ESPONTANEA EN EL RATON: EFECTO  
DE ANFETAMINA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR AL GRADO DE  
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA  
P R E S E N T A**

**MARCELA SANTIS DOYHAMBOURE**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS DIAZ.**

**México, D. F.**

**1980**



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.

## INTRODUCCION

Existen varios métodos para determinar los efectos conductuales de las drogas psicoactivas. Se podrían distinguir dos enfoques experimentales: el estudio de la conducta condicionada, que centra el análisis en alguna conducta particular del animal, la somete a un proceso de aprendizaje, para posteriormente establecer el efecto de las drogas sobre éste aprendizaje, una estrategia ya empleada por Pavlov ( 1942 ). En segundo término, la cuantificación de algunas conductas espontáneas sin que éstas sean condicionadas por programas o estímulos sistemáticos del investigador. A éste comportamiento no condicionado o espontáneo se le ha estudiado con varias técnicas o estrategias metodológicas.

El "campo abierto" consiste en una superficie limitada donde el animal puede desplazarse libremente, dotada de algún mecanismo para medir fundamentalmente la locomoción. (Dandiya y Kulkarni, ( 1974 ); Lindquist y Götestam, (1977); Minck, Dannenberg y Knappen, (1974) ; Cox y Tye, ( 1975); Dandiya, Gupta y Patni, (1969); Kulkarni y Dandiya, ( 1973); Swedberg, Loman y Järbe, (1978). En su versión mas simple se cuenta visualmente el número de veces que el animal atraviesa líneas de cuadrantes dibujadas en el suelo y se constata el tipo de movimientos que realiza ( lineal,

circular, etc.). Además de medir la locomoción, algunos autores cuentan la frecuencia de presentación de algunas conductas tales como erguido, acicalamiento, estereotipias o la defecación del animal. Para todas ellas es posible establecer curvas dosis-respuesta con diferentes fármacos de acción central y distinguir estimulantes que incrementan la locomoción, de otros que la abaten. Una variación automatizada del campo abierto es una superficie cuyas paredes limitantes cuentan con celdas fotoeléctricas que detectan la locomoción por conteo del número de interrupciones de haz luminoso por el animal (Koob, del Fiaco e Iversen, (1978)). Un método mas elaborado que permite observar específicamente la conducta exploratoria es el "hole board" que consiste en una plancha con agujeros. Se supone que el animal explora cuando introduce la cabeza hasta cierto nivel en el agujero (Makanjuola, Hill, Dow, Campbell y Ashcroft, (1977); Makanjuola, Hill Maben y Dow, (1977); Minck y col., (1974)). Este método permite estudiar la locomoción simultáneamente.

En las observaciones conductuales que llamaremos de tipo "etológico" se registran manifestaciones ya sea normales o aberrantes de la conducta del animal en el mismo medio que habita o bien en ambientes restringidos y diseñados especialmente al efecto. Tanto el enfoque experimental como la cuantificación de los eventos son diferentes en los trabajos revisados. Hay autores (Cannon, Staub, Wyatt y Gillin (1977)), que a partir de la obser-

vación del comportamiento con dosis bajas, medias y altas de un fármaco hicieron una calificación de anormalidad progresiva en un listado. A las categorías de su listado le dieron un orden numérico, por ejemplo, la conducta normal era el cero, el 1 equivalía a ciertos elementos anormales como falta de propósito en la acción, piloerección, así hasta el 4 que representa la bizarria de mayor intensidad, Con ésta escala conductual se obtenían curvas dosis-respuesta. Este caso representa un intento de cuantificar una observación fundamentalmente cualitativa, aunque el resultado está obviamente restringido al listado que elaboran los autores. Otros, ( Jacobs, Trulson y Stern, (1976); Brown, Corriveau y Ebert, ( 1978); Hughes y Trowland, (1976)) cuentan la frecuencia de presentación de eventos durante lapsos definidos y comparan el efecto de fármaco con la basal. Además de la frecuencia hay autores (Siegel, Brewster y Jarvik, (1974) ) que detallan mas, al registrar el tiempo de duración de conductas exploratorias o inapropiadas. En éstos trabajos se investigan una o varias conductas particulares en condiciones basales y se comparan estadísticamente con el efecto de fármacos.

En la mayor parte de los casos se cuantifican los eventos anormales de conductas causadas por el fármaco en estudio. Entre eventos anormales se pueden distinguir a las estereotipias

y a las conductas aberrantes. La estereotipia se identifica como una secuencia de movimientos carente de variación y de objetivo aparente. En su mínima expresión se presenta como una restricción tanto en el número de eventos de comportamiento, como en la forma de realizar la conducta. Si se observa la locomoción, el animal camina repitiendo su ruta a diferencia de la conducta normal que se caracteriza por el recorrido de los contornos de la caja de observación. En su expresión máxima, la estereotipia se manifiesta como la repetición de uno o dos actos. La estereotipia no es otro evento de comportamiento, sino un carácter repetitivo diferente en la expresión de los patrones de conducta normal; Cualquier evento conductual puede volverse estereotipado. Dandiya y col. distinguen estereotipias verticales ( complejas) y horizontales (simples) y postulan mecanismos neurales diferentes para cada una de ellas. La conducta estereotipada producida por algunos fármacos sobre el sistema nervioso central se detalla y define muy bien en algunos trabajos ( Jacobs y col. (1976); Siegel y col. (1974)), de manera que se incluyen prácticamente todos los eventos de comportamiento específicos de la acción farmacológica. Sin embargo hasta ahora no hay estudios que lleven a cabo esto mismo para la conducta basal de los animales.

Las conductas aberrantes son las que no se presentan en condiciones normales; entre ellas contamos a las conductas llama-

das "alucinatorias", como por ejemplo, el seguimiento con los ojos y cabeza en ausencia de un objeto móvil en el campo visual.

El uso de animales normales e intactos es común a todos los estudios señalados arriba. Esto permite observar la reversibilidad del efecto estudiado, así como interpretar los resultados en términos de una integración global del efecto farmacológico a nivel del organismo completo. Sin embargo la investigación de uno o pocos eventos conductuales no permite una interpretación integrativa, a pesar de que los resultados sean interesantes y señalen efectos específicos sobre determinadas funciones. Del mismo modo, la clasificación exclusiva de comportamientos aberrantes o estereotipados, a pesar de que abarquen una gama mas amplia de conductas, no nos dice nada en relación a la forma en que se organiza el comportamiento en condiciones normales.

Por último se ha tocado sólo minimamente el problema de la individualidad de los animales en los trabajos realizados, es decir, los determinantes constitucionales de las diferencias idiosincráticas por efecto de los psicofármacos. Estos determinantes constitucionales según algunos autores (Dandiya y col., (1969)), podrían agruparse bajo categorías como diferencia en "reactividad" que se puede relacionar con el funcionamiento

del sistema nervioso autónomo; diferencias en "activación" que resulta de las divergencias funcionales fundamentalmente de la formación reticular, o distinta predisposición a la estereotipia, que podría estar relacionada con otras estructuras, como por ejemplo el cuerpo estriado.

Las manifestaciones individuales entre animales criados en las mismas condiciones, reflejan variaciones en las propiedades básicas del sistema nervioso y pueden llegar a constituir una aproximación importante al estudio del efecto de fármacos sobre la conducta. Algunos autores (Nebilitsyn) consideran que las propiedades básicas del sistema nervioso son la movilidad, labilidad, dinamismo y fuerza y que todas ellas se expresan tanto en los procesos excitatorios como inhibitorios. Se estima que el equilibrio entre las propiedades básicas excitatorias e inhibitorias es importante y resulta siendo una propiedad secundaria, es decir los psicofármacos alteran de una manera característica o específica algunas de las propiedades básicas, así como también el equilibrio entre los procesos excitatorios e inhibitorios, por lo que sería interesante establecer una vinculación conductual con dichas propiedades.

Se eligió la amfetamina por ser una droga ampliamente estudiada, tanto en experimentos clásicos de psicofarmacología,



como en algunos diseños etológicos de los señalados arriba; algunas de sus acciones a nivel sináptico y de sistemas neurales están bien establecidas. De ésta manera es posible probar el diseño metodológico con una buena base de comparación y establecer hipótesis de correlación entre los efectos neurales y conductuales. La anfetamina es un psicoestimulante que en seres humanos produce anorexia, alerta general, disminución de la fatiga y el agotamiento, incremento de la actividad y capacidad motoras, insomnio, elación y euforia ( Diaz (1973)). A nivel periférico tiene efectos simpaticomiméticos : aumenta la presión arterial y el ritmo cardíaco. En dosis crónicas puede producir una psicosis muy semejante a la esquizofrenia paranoide en fase aguda ( Snyder (1973)). En animales la anfetamina aumenta la locomoción y produce estereotipias (Randrup y Munkvard (1967)).

La anfetamina actúa sobre la sinapsis noradrenérgica y dopaminérgica, aumentando la liberación de ambas catecolaminas e inhibiendo su recaptación ( Innes y Nickerson (1968)). Estos efectos sobre la membrana presináptica disminuyen la concentración intraneuronal y aumentan la producción de metabolitos o-metilados. El efecto neto de estas acciones es el incremento de la transmisión catecolaminérgica. Hay algunas evidencias de que la anfetamina actúa también sobre sistemas colinérgicos del cerebro ( Mandel y Knapp (1971); Pepeu y Bartolini (1968)) así

como sobre el metabolismo de serotonina ( Pletscher, Da Prada, Burkard y Tranzer (1968)).

Se encuentran terminaciones noradrenérgicas en el hipotálamo, lo que explicaría el efecto anoréxico, en hipocampo y en bulbo olfatorio lo que se relacionaría con los efectos emocionales de la droga. Se encuentran terminaciones dopaminérgicas en el cuerpo estriado del sistema extrapiramidal así como en los núcleos del acumbens y la eminencia media. Es posible que la acción de la amfetamina sobre la locomoción, sea el resultado de sus efectos sobre el sistema noradrenérgico y que la estereotipia inducida en animales como consecuencia de dosis altas se correlacione con los efectos sobre los sistemas dopaminérgicos del cuerpo estriado (Snyder).

Se ha buscado una correlación entre los efectos psicológicos y conductuales y la secreción hormonal inducida por amfetamina ( Brown y col (1978)). La amfetamina estimula la liberación de hormona del crecimiento y de cortisol. La euforia, según los autores del trabajo, parece estar relacionada con el aumento de hormona del crecimiento, mientras que el cortisol parece estimular el aumento del estado de alerta.

El presente estudio es parte de un esfuerzo para dise-

ñar un modelo alternativo de evaluación de la conducta espontánea, su estructura y su flujo en el tiempo con el objeto de aplicarlo en farmacología conductual. Partimos de una limitante inicial: la ausencia de una taxonomía de la conducta espontánea universalmente aceptada. Sin embargo, en vista de que se han desarrollado métodos de observación, identificación de patrones y taxonomía de la conducta en el campo de la etología (Altman (1974)) nos hemos propuesto partir de tales métodos para: (1) identificar pautas fundamentales de comportamiento en especies comunes de laboratorio en condiciones de "cautiverio enriquecido", o sea en espacios diseñados para la mejor expresión de pautas del repertorio del animal ; (2) definir tales pautas cada vez con mayor precisión utilizando criterios anatómicos y funcionales; (3) clasificarlas en esquemas taxonómicos o "etogramas" de la conducta normal, que son esencialmente inventarios sistematizados de la conducta ; (4) desarrollar métodos para el registro adecuado de tales pautas valorando la información que entrega cada uno de ellos; (5) desarrollar estrategias o diseños experimentales adecuados para detectar los efectos de fármacos psicotrópicos prototipo, en éste caso la d-anfetamina, sobre el sistema conductual usado. Finalmente (6) la aplicación de los análisis estadísticos apropiados para comparar las situaciones experimentales.

Los objetivos generales son determinar perfiles carac-

terísticos que permitan por un lado un "ensayo conductual" de sustancias con propiedades psicotrópicas o conductuales desconocidas y por otro elaborar hipótesis sobre la relación entre los eventos de conducta y actividades cerebrales.

## MATERIAL Y METODO

### ANIMALES

El ratón del análisis longitudinal fue mantenido en una jaula individual de 20 x 15 x 10 cm a lo largo del experimento. Los grupos de ratones del último experimento se mantuvieron en grupos de animales de 5 , en jaulas de 20 x 15 x 10 cm. con alimentación y agua ad libitum. Todos los ratones usados eran albinos de raza mus musculus y se iniciaron los estudios cuando contaban entre dos y tres meses de edad.

### LUGAR DE REGISTRO

Para observar los ratones construimos una caja de madera de 40 x 40 x 40 cm. ( Fig. 1) con una pared y el techo de vidrio, pintada de negro y colocada en una pieza parcialmente aislada de ruido. Dentro de la caja había una malla sujeta a la pared posterior que le permitía al animal trepar, una rueda metálica y un balancín. El piso de la caja era de hule negro y en el centro se colocaba una gragea de comida. En el experimento con grupos de animales se colocó aserrín en el piso.

Durante el registro la pieza se mantenía a oscuras y la caja era iluminada por su apertura superior con un foco de 25 W. El registro era de media hora. En el experimento piloto el registro se realizaba por grabación en cassette de las con-

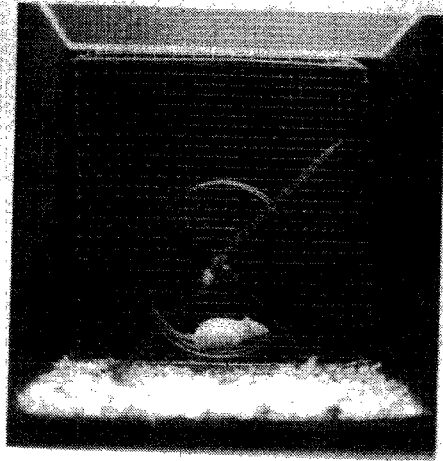


Figura 1. Caja de registro para ratón.

ductas clasificadas, conforme se iban presentando. La grabación se transcribía posteriormente a papel en el que quedaban asentadas la secuencia de eventos, así como su duración, la cual se anotaba haciendo uso de un reloj digital. Una vez que se estableció que la duración de los eventos registrada de ésta manera era particularmente laboriosa y aportaba resultados muy variables, se registró solamente la secuencia de los eventos conforme se iban presentando.

En algunas ocasiones se usó un sistema de registro con video-tape que permitía reproducir cuantas veces se quisiera el resultado del experimento y comprobar por distintos observadores el comportamiento del animal en la jaula de observación.

### ETOGRAMA

El etograma fue elaborado mediante la observación del animal en el medio descrito, y consistió en la identificación de "unidades conductuales" y su clasificación en un sistema taxonómico. El esquema resultante abarca las unidades reconocidas que corresponden a acciones y posturas, las que a su vez integran períodos que llamamos actividades ( Tabla I ). Definimos como actividad a un período caracterizado por una secuencia de acciones y posturas cuya función sea claramente reconocible. Las acciones son patrones temporales de movimientos de una determinada modalidad y disecables en series de unidades repetidas. Las

TABLA I

ETOGRAMA

Actividad	Definición	Acciones	Posturas
Dormido	Inmovilidad Relajación Apoyo total Ojos cerrados	No hay	Acostado
Quieto o descanso	Inmovilidad Apoyo parcial Ojos abiertos	Reacomodos	Recostado Agazapado Sentado Parado
Aseo	Limpieza de sí mismo	Lame Rascado Mordisqueo	Específicas (no definidas)
Anidación	Movilización de material	Mordisqueo Rasca/Colecta/ Acarrea Acomodo Camina	Agazapado Sentado Parado Apoyado
Alimentación	Comida, movilización de material alimenticio	Colecta Transporta Camina, Acomoda, Roe, Deglute	Sentado Parado Apoyado Agazapado
Ejercicio	Desplazamiento y posturas de actividad general Incluye, juego y exploración.	Camina, Roe Corre	Parado Sentado Apoyado Trepado Colgado



posturas son disposiciones de los segmentos del cuerpo en patrones espaciales definidos. Encontramos que las mismas acciones y posturas pueden presentarse en el contexto de diversas actividades

#### POSTURAS

Se distinguieron las siguientes posturas en orden ascendente de gasto energético aparente:

Sentado: Postura semivertical de consumo medio, definida por el apoyo del cuerpo en los tarsos de las patas traseras y el periné, con las patas delanteras levantadas. Los roedores suelen adoptar ésta postura para asearse, prensar alimento o material de anidación con las patas anteriores y roer.

Parado: Postura horizontal de gasto de energía medio o alto, caracterizada por el apoyo sobre las cuatro patas estiradas en el suelo y ausencia de desplazamiento.

Aoyado: Postura vertical o semivertical de alto consumo de energía que se define por el apoyo sobre los pies traseros en una superficie horizontal y una o las patas delanteras sobre una vertical o bien sobre objetos elevados.

Erguido: Postura vertical de alto gasto de energía, igual a la anterior pero sin apoyo de las patas delanteras. En ocasiones estas dos últimas posturas se pueden confundir con la postura sentado, pero usamos como criterio diferencial el apoyo general sobre el tarso posterior en el caso de sentado y su elevación

en estas dos últimas posturas.

Trepado: Postura vertical o semivertical de alto consumo, que se produce cuando el animal se agarra con las cuatro patas a una superficie vertical o inclinada hasta  $45^{\circ}$ , sea en ascenso o descenso.

Colgado: Ubicación del ratón en la parte inferior de una superficie horizontal sea con el cuerpo paralelo a ésta cuando está suspendido con las cuatro patas o vertical cuando se sostiene en dos.

#### ACCIONES

Camina: Acción de desplazamiento horizontal en el suelo o en la rueda cuyos elementos son los pasos. En el presente trabajo también se consideró esta acción cuando el desplazamiento incluía sólo las patas anteriores.

Corre: Desplazamiento rápido en el suelo o en la rueda en el que se distinguen dos formas: el trote, que es una caminata rápida y el galope en el que las patas anteriores se mueven paralelamente en vez de alternadas.

Roe: Acción de morder repetidamente con los incisivos sea material de la jaula o comida en el caso de la alimentación, aserrín cuando anida y el propio cuerpo durante el aseo.

El resto de las acciones y posturas características

del aseo o de la anidación se registraron siempre como la actividad misma y no se definieron individualmente. Los registros identificaron tanto las actividades del etograma, como las acciones y posturas correspondientes al "ejercicio". Se eligió éste listado porque los ratones pasaban la mayor parte del tiempo en ésta actividad.

DROGA

Se suministró sulfato de dextroanfetamina de Sica S.A. disuelta en 0.5 ml de agua destilada mediante una cánula orogástrica, 10 minutos antes de comenzar el registro.

## RESULTADOS

### Análisis longitudinal del efecto de diversas dosis de Anfetamina sobre la conducta individual en el ratón.

#### Diseño experimental

Todos los experimentos se llevaron a cabo en un ratón albino, que se mantuvo solitario en una jaula individual de 20 x 15x10 cm dotada de grageas de alimento y agua ad libitum. Los registros se efectuaron aproximadamente a la misma hora en la caja negra de madera de 40 x 40 x 40 cm. El ratón era colocado en la jaula y se iniciaba el registro 15 minutos después mediante la grabación de los eventos seleccionados, en una grabadora portátil en el momento en que se presentaban. En este caso se registraron las posturas sentado y erguido como el mismo evento ( sentado-erguido) pues las observaciones se efectuaron antes de identificarlas adecuadamente. Por la misma razón no se incluyó el estado de quietud entre las actividades generales . Los registros duraron media hora y al terminar se transcribieron los datos de la cinta mediante dos audiciones sucesivas. En la primera se transcribió la secuencia de eventos y en la segunda se anotó el tiempo de su presentación mediante un cronómetro digital, lo que permitió el cálculo de duraciones. De esta forma, al final de cada observación contamos con una

tabla de ocurrencias que incluye la frecuencia de presentación de cada evento considerado, el tiempo promedio de su duración y el total de tiempo acumulado de cada uno.

Los registros se llevaron a cabo diariamente en cuatro condiciones experimentales diferentes: La situación control implicaba solamente el traslado del ratón de su jaula permanente a la de registro; los análisis del efecto placebo se hicieron mediante la administración de 0.5 ml de agua por una sonda oro-gástrica de metal y el registro 15 minutos después. La anfetamina se dió de igual manera que el placebo, disuelta en agua a dosis de 0.3, 1.0, 6.0, 8.4, y 12 mg/kg. La dosis de 1.0mg/kg. se repitió tres veces durante los meses de observación. Después de cada dosis de anfetamina se hicieron varios registros control y placebo hasta asegurarse del retorno a la tendencia basal. Por último, se administró hacia el final del experimento una dosis de 1.0 mg/kg de diazepam.

Se efectuaron en total 45 registros distribuidos en un período de 120 días, en promedio de uno cada tercer día.

#### Efecto de Anfetamina sobre las actividades generales.

Los tiempos proporcionales del período de registro

que pasaba el animal en las actividades generales de aseo, alimentación y ejercicio se modificaron a lo largo de los días de análisis (Fig. 2,3 y 4 respectivamente). En el caso de las actividades usamos un análisis porcentual del tiempo ya que éstas eran excluyentes y necesarias, lo que implica que la suma de tiempo de todas ellas acumula el total de tiempo registrado.

Los períodos de aseo ( Fig. 2 ) tendieron a incrementarse discretamente : estaban prácticamente ausentes al principio y llegaron a un 10 - 15 % del tiempo. Algunos días los períodos de aseo fueron muy abundantes. Los períodos de alimentación ( Fig. 3 ) se incrementaron de una manera mas clara que los de aseo, aunque sujetos a mayor variabilidad. Los tiempos de ejercicio disminuyeron continuamente a través de las semanas de tal forma que al principio integraban el total de la observación, en tanto que al final sumaban sólo un 50% del tiempo de registro ( Fig. 4 ).

Las diversas dosis de anfetamina no produjeron una clara desviación de los tiempos de aseo en relación a la tendencia basal de los controles y periodos placebo. En una curva dosis-respuesta se percibe una tendencia a incrementar estos períodos hasta la dosis de 6 mg/kg y un colapso a dosis mayores ( Fig. 2 ).

Los tiempos dedicados a la alimentación fueron disminuídos drásticamente por las dosis de anfetamina mayores de 1.0 mg/kg si-

# ASEO

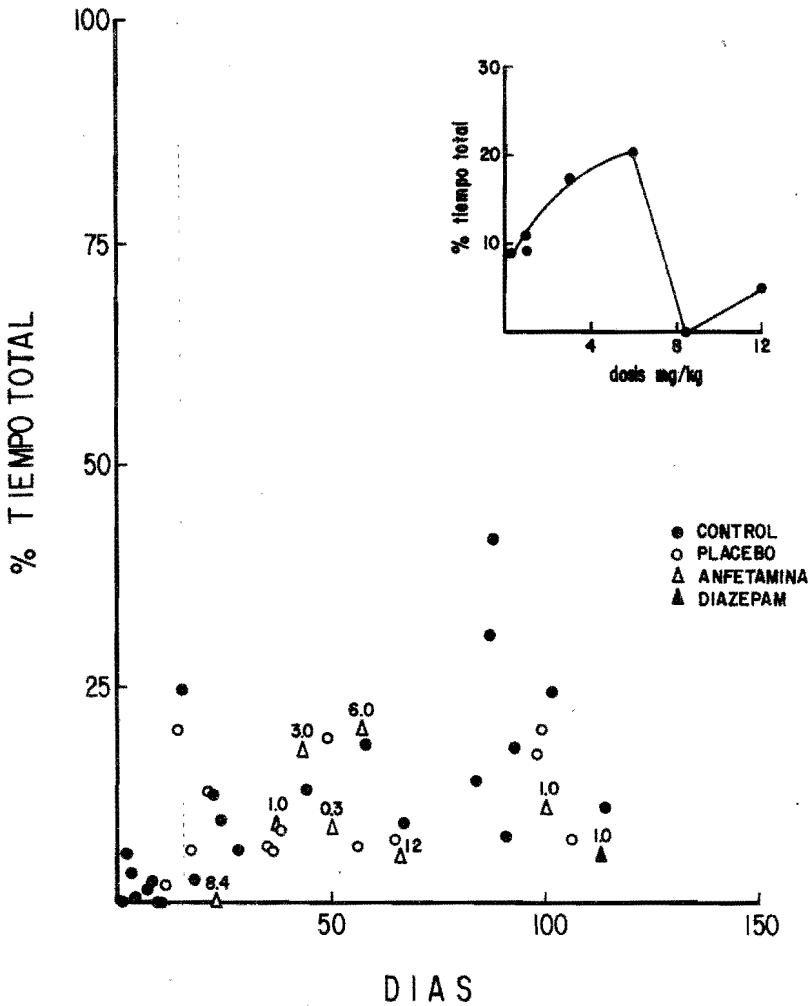


Figura 2. Evolución longitudinal de la actividad de aseo en un ratón. Los puntos graficados representan el porcentaje del tiempo de observación utilizados en el aseó(ordenada) a través del tiempo (abcisas). Las dosis de anfetamina en mg/kg de anfetamina están marcadas sobre los triángulos vacíos. En la parte superior derecha se grafica la dosis (abcisa) contra la respuesta en el mismo parámetro de registro (ordenada).

# ALIMENTACION

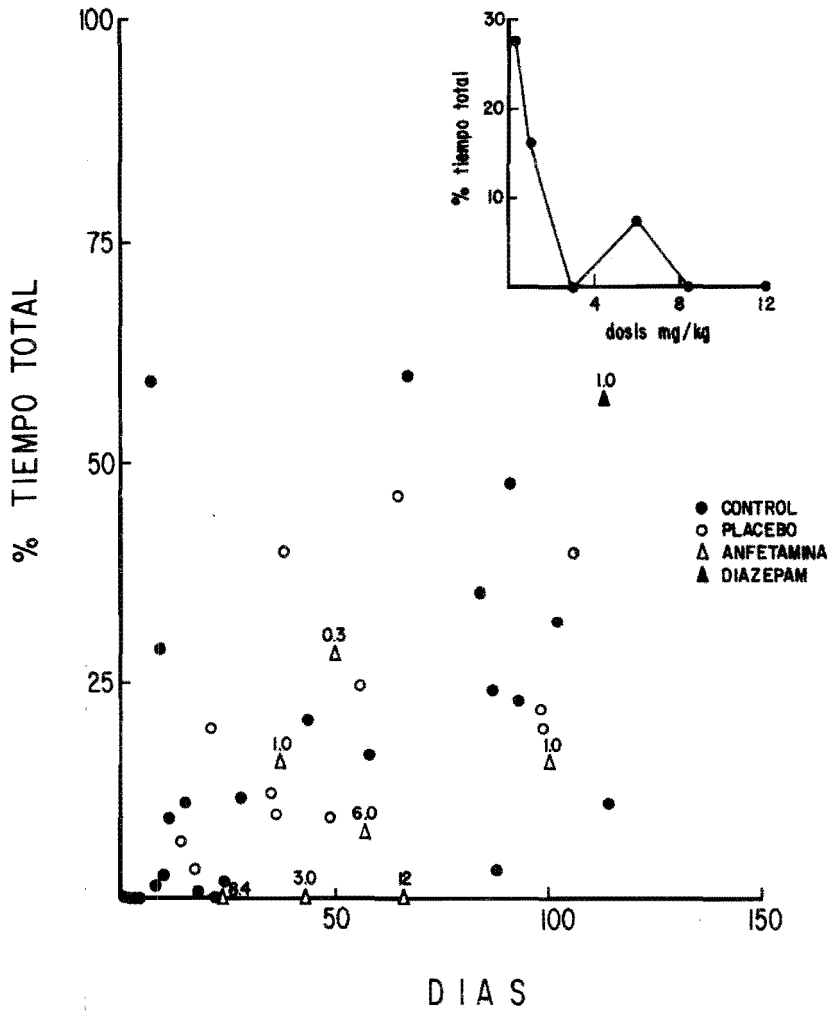


Figura 3. Evolución longitudinal de la actividad de alimentación en un ratón. Los parámetros son los mismos que en la Figura 2.



# EJERCICIO

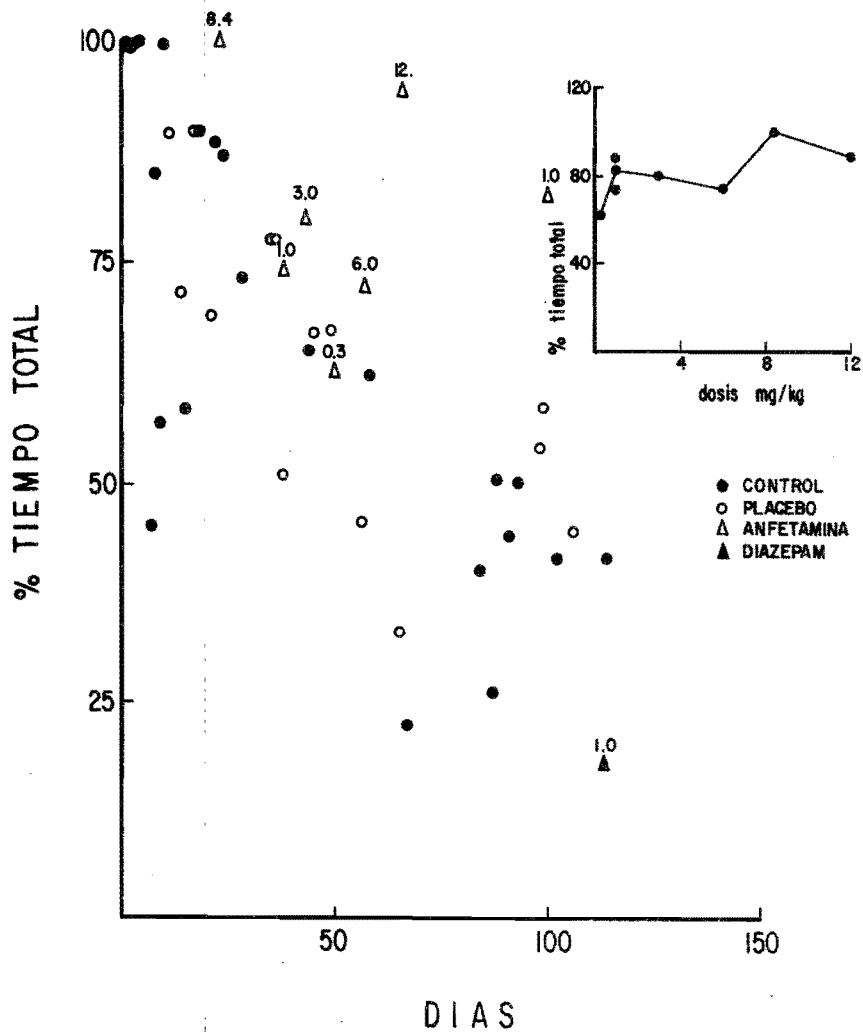


Figura 4 Evolución longitudinal de la actividad de ejercicio en un ratón. Los parámetros son los mismos que en la Figura 2.

tuándose todas ellas por debajo de la tendencia basal a incrementarse. Así, en la curva dosis-respuesta es evidente el efecto de abatimiento de la alimentación ( Fig 3 ).

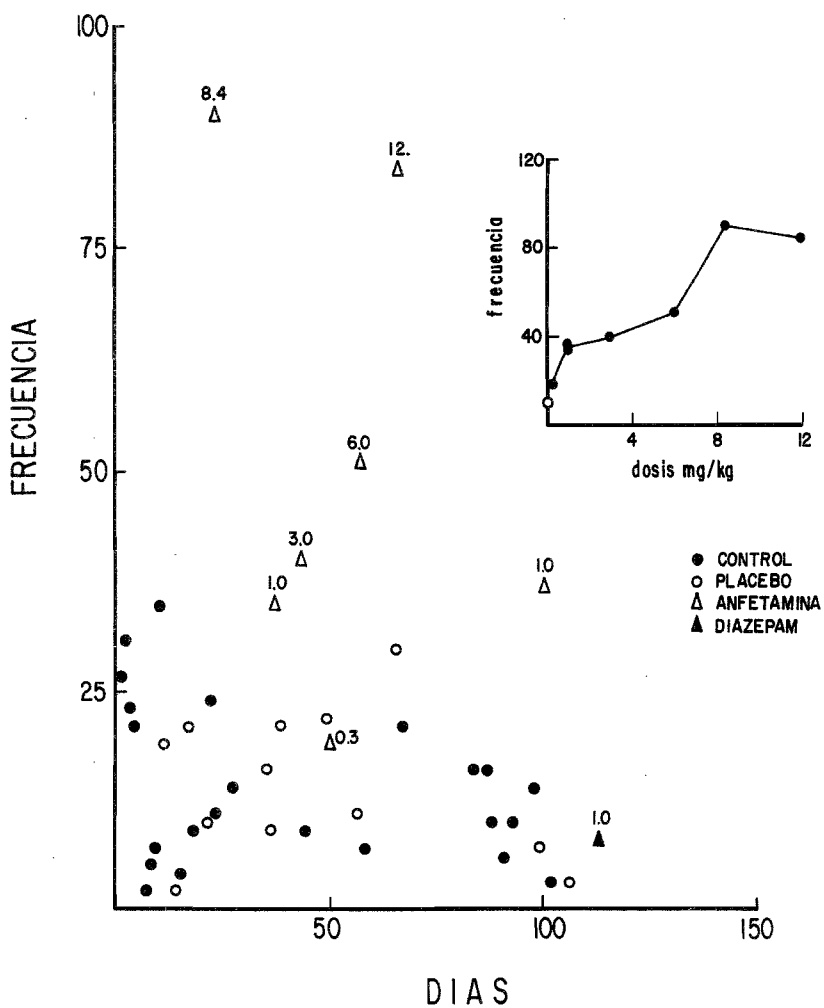
La anfetamina incrementó el tiempo de ejercicio a todas las dosis excepto las mínimas, manteniendo un nivel constante sin importar la tendencia a disminuir que presentaba la basal. La gráfica dosis-respuesta muestra una tendencia aunque no muy pronunciada, a incrementar la duración del ejercicio. El efecto de 1.0 mg/kg fue mas intenso en comparación a la tendencia basal la segunda administración, el día 100 que la primera el día 20 ( Fig 4 ).

#### Efecto de Anfetamina sobre la frecuencia de presentación de los componentes del ejercicio.

En el caso de los eventos que componen el ejercicio, usamos sus frecuencias reales de presentación ya que, a diferencia de las actividades, son eventuales, discontinuos y discretos.

La frecuencia de las acciones y posturas que componen los períodos de ejercicio se mantuvo relativamente constante a través de los 120 días de análisis, excepto por sentado-erguido que tendió a disminuir y deambular en la rueda que se incrementó discretamente. Las figuras 5 a 10 ilustran el curso temporal de cada componente del ejercicio y su modificación con las diversas variables experimentales.

## PARADO



# APOYADO

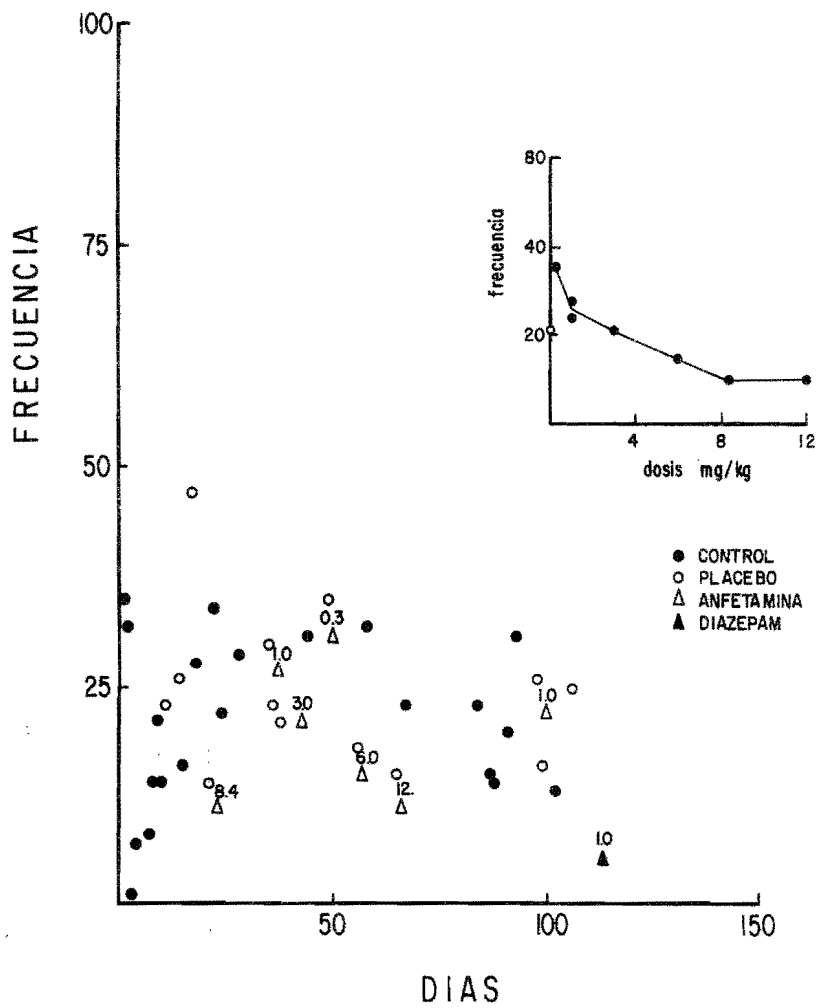


Figura 6. Evolución longitudinal de la acción de apoyo en un ratón. Los parámetros son los mismos que en la Fig. 5.

La postura parado se modificó claramente con la anfetamina ( Fig. 5 ). Todos los registros de dosis de anfetamina superiores a 0.3 mg/kg mostraron un incremento de este evento, en especial las dosis altas que lo aumentaban hasta diez veces por encima de la variación basal. La curva dosis-respuesta es claramente sinusoidal.

La frecuencia de apoyado no se salió de la variabilidad basal de los controles y el placebo, en tanto que existe una tendencia clara a la disminución de ésta conducta con dosis progresivas del fármaco ( Fig. 6 ). La deambulación en el suelo no sufrió modificaciones especiales ( fig 7 ), en tanto que la deambulación en la rueda se presentó con mayor frecuencia en los períodos de anfetamina. La curva dosis-respuesta muestra ésta tendencia hasta los 8.4 mg/kg y un abatimiento de las dosis mayores ( Fig. 8 ). Sentado-erguido no mostró cambios apreciables ( fig. 9 ). La conducta de trepado tendió a presentarse por debajo de la variabilidad basal por acción de anfetamina y de ésa manera se encuentra una curva dosis-respuesta sinusoidal descendente ( Fig. 10 ).

En resumen, el desglosamiento del efecto de la droga sobre cada uno de los eventos que componen el ejercicio, aunque muestra una gran variabilidad, permite algunas conclusiones. Las posturas de parado, apoyado y trepado, siguen una curva dependiente de la dosis de anfetamina con un gran incremento de parado y una notable disminución de apoyado y trepado. Los demás componentes del ejercicio no

# DEAMBULA

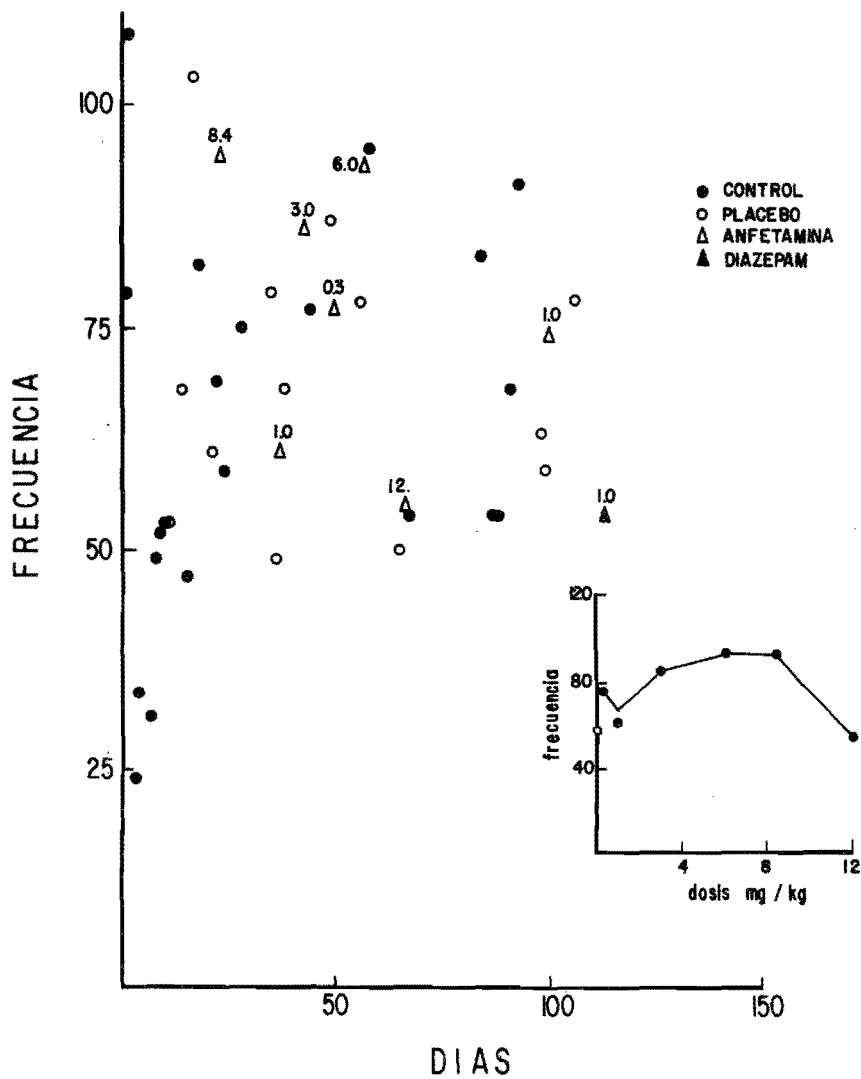


Figura 7. Evolución longitudinal de la sección deambular en el suelo. Los parámetros son los mismos que en la Figura 5.

## DEAMBULA EN LA RUEDA

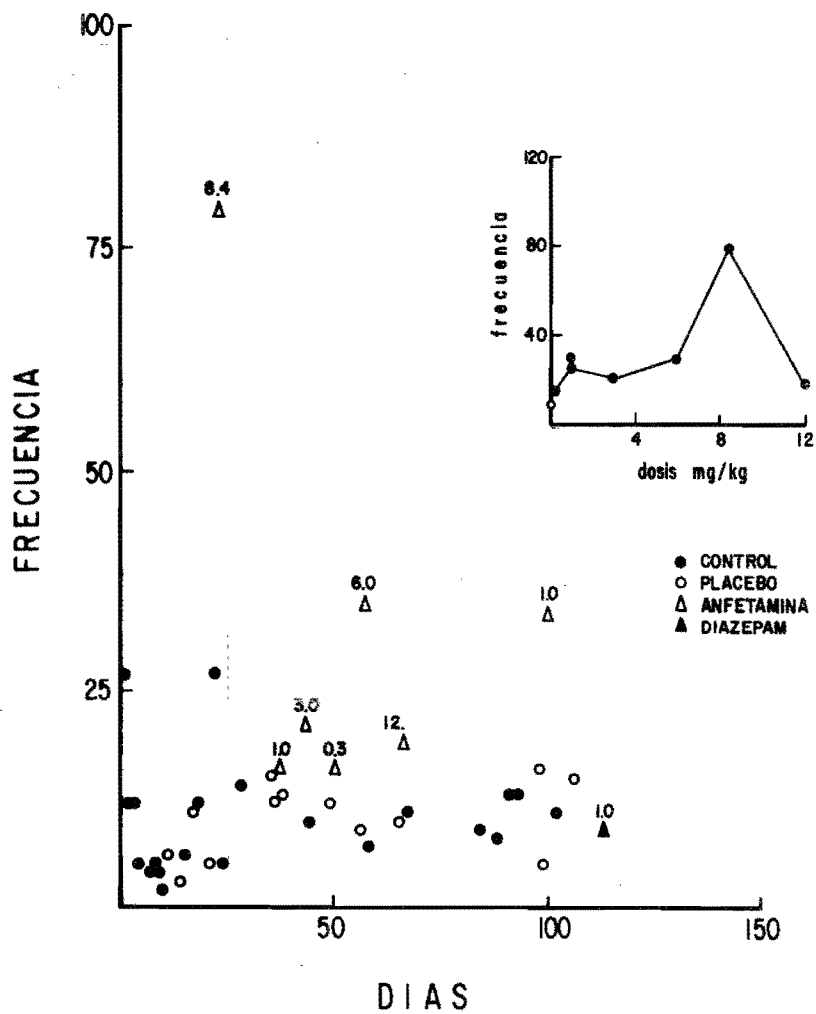


Figura 8. Evolución longitudinal de la acción deambular en la rueda en un ratón. Los parámetros son los mismos que en la Fig 5.

### SENTADO Y ERGUIDO

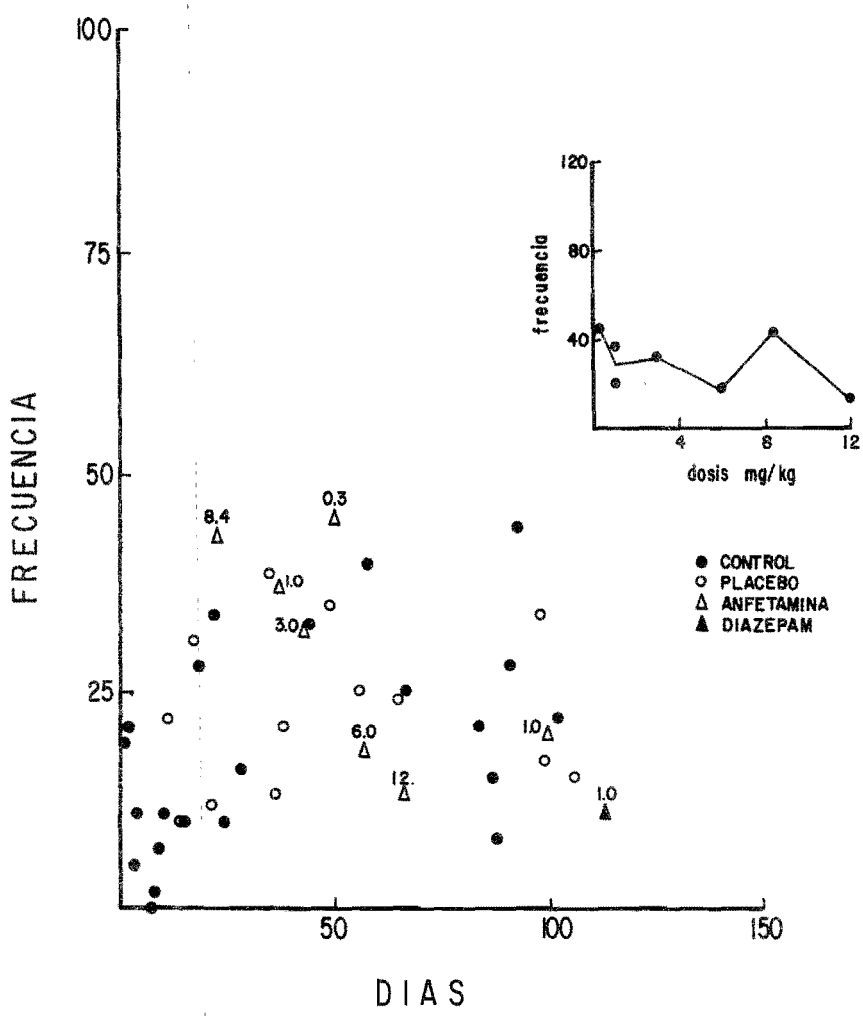


Figura 8. Evolución longitudinal de la postura sentado-erguido en un ratón. Los parámetros son los mismos que en la Fig.5.



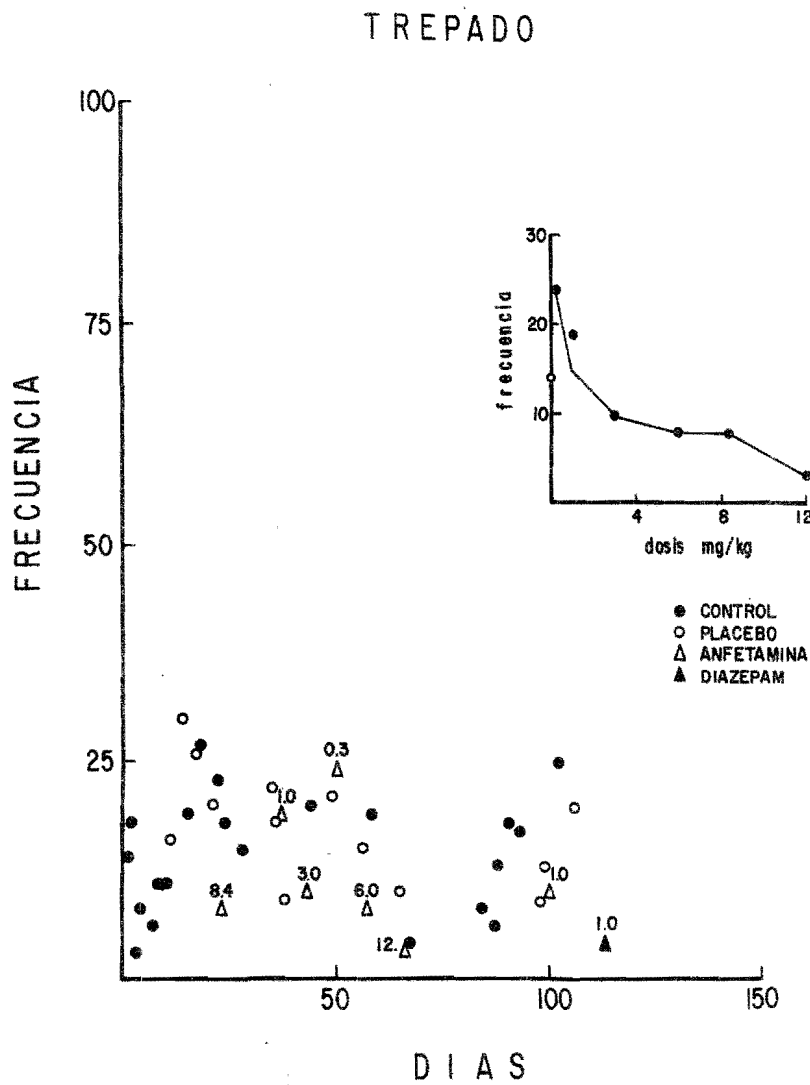


Figura 10. Evolución longitudinal de la postura trepado en un ratón.

Los parámetros son los mismos que en la Fig 5.

presentaron variaciones con las diferentes dosis.

Curso temporal de los efectos de Anfetamina, 1mg/kg.

En una ocasión en que se administró 1 mg/kg de anfetamina, y en otra en la que se analizó el efecto placebo, se hizo un análisis temporal de los efectos mediante la graficación de la frecuencia de los componentes del ejercicio cada 5 minutos desde los 15 hasta los 60 y de los 70 a los 85. El resultado aparece en la Figura 11. La administración de agua produce un incremento en las frecuencias de apoyo, deambulación en el suelo y en la rueda que desciende hasta estabilizarse a los 20 min. de la inyección. A partir de ése momento fluctúa en un rango estable de frecuencias para cada conducta. La anfetamina, en éste caso, incrementó la frecuencia de pañado y deambulación en el suelo y en la rueda manteniendo los valores por encima de los del placebo hasta los 90 minutos de análisis cuando hay una tendencia a regresar a la basal. El apoyo, en cambio, disminuyó solamente durante los primeros minutos de registro. Las posturas de erguido y colgado no fueron graficadas porque no se presentaron.

Efecto de diversas dosis de Anfetamina sobre el perfil del ejercicio.

En la Fig. 12 se han graficado los perfiles del ejercicio usando el logaritmo de la frecuencia para cada una de las variables

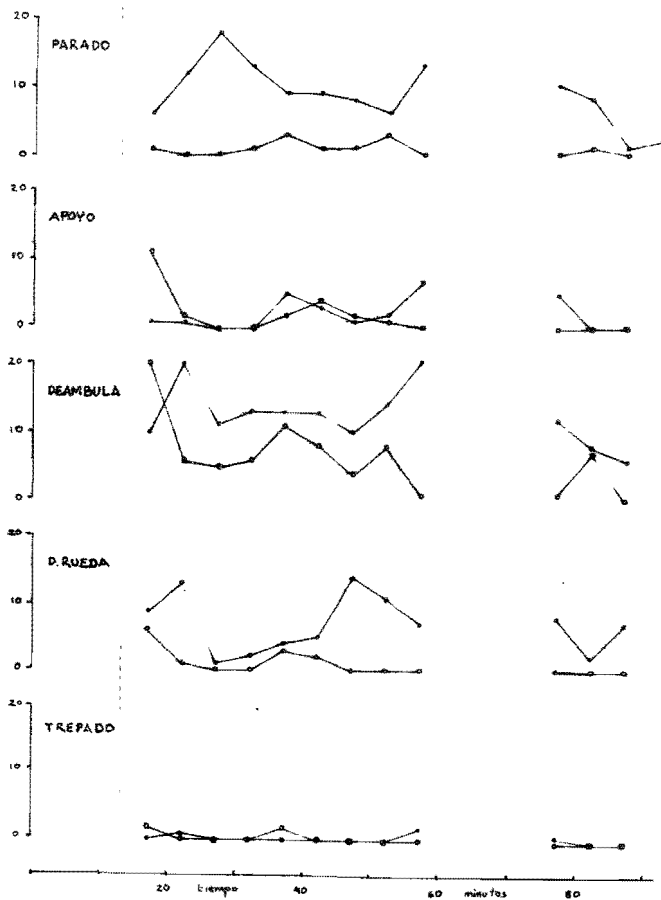


Figura 11 Curso temporal de los efectos de 1 mg/kg de anfetamina sobre algunos componentes del ejercicio. En las abcisas se representa el tiempo, en minutos, de la administración oral del fármaco y en la ordenada la frecuencia de presentación de los eventos señalados.

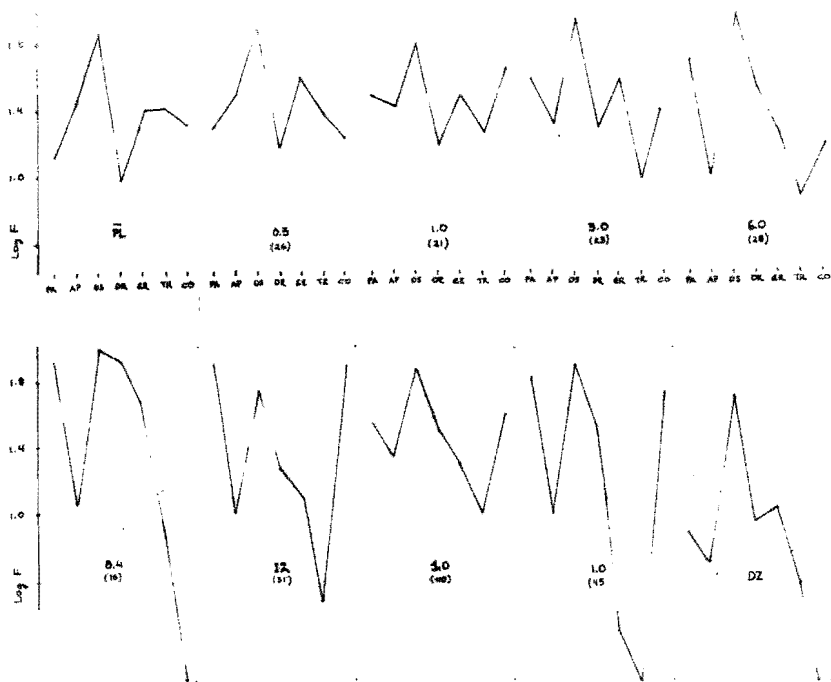


Figura 12 Efecto de diversas dosis de amfetamina sobre el perfil del ejercicio . En la abcisa de cada grupo aparecen los componentes del ejercicio en una secuencia de gasto energético aparente identificadas de la siguiente manera: PA, parado; AP, apoyado; DS, deambula en el suelo; DR, deambula en la rueda ; ER, sentado-erguido ; TR trepado; CO, corre . En la ordenada se grafica el logaritmo de la frecuencia de presentación de cada uno de estos eventos y se reunieron los puntos para formar el perfil global del ejercicio. Las condiciones experimentales se identifican como PL que corresponde a la media de todos los registros con placebo, la dosis de amfetamina en número, con el día correspondiente a su administración entre paréntesis y el experimento con diazepam, 1 mg/kg se grafica al final (D 2 ) .

que lo componen en las ordenadas y dichas variables dispuestas en forma creciente según su gasto aparente de energía en las abscisas. Entre paréntesis se anota el día del experimento. Este perfil tiene por objeto evaluar un posible efecto global del fármaco sobre la estructura del ejercicio.

El perfil promedio para placebo presenta dos crestas y un valle que corresponde a deambular en la rueda. Con la administración de amfetamina se observa un cambio dinámico de éste perfil en el que las diferentes dosis impresionan como instantáneas de una modificación continua. Primero se forman dos valles mas en las posturas de apoyado y trepado que son claros a 1 mg/kg, se profundizan a 3 mg/kg y desaparece al valle original en deambular en la rueda a los 6 mg/kg mientras se profundizan los dos formados con amfetamina. Este perfil es el que permanece a dosis altas aunque haya un descenso dramático de correr a 8.4 mg/kg.

Es claro que al repetir la dosis de 1 mg/kg con 20 días de intervalo, el segundo perfil obtenido se asemeja mas a la dosis de 6 mg/kg que a la de 1 mg/kg que se perfilaba anteriormente. Este cambio se hace mucho mas dramático al volver a repetir la dosis 5 días después, cuando el perfil se asemeja más a 12 mg/kg. Aunque en el desarrollo dinámico de éstos perfiles debe estar implícito un proceso de habituación al medio de observación, éste cambio entre la segunda y tercera dosis probablemente refleje cambios fisiológicos mas profundos debido a la administración repetida de la droga,

Período de alteraciones conductuales consecutivos a la dosis máxima de Anfetamina.

Después de la administración de 12 mg/kg de anfetamina los registros control no regresaron a la basal sino hasta después de varios días. Este período fue claramente aberrante dentro de la tendencia basal. Durante estos días los elementos conductuales más evidentes eran un continuo y compulsivo roer los materiales de la jaula y un incremento notable en los períodos de aseo. En ocasiones se presentaban saltos, como de un estado de excitación intenso, aunque sin estímulo aparente.

Este conjunto de alteraciones es muy similar al ya reportado consecutivo a las dosis altas de anfetamina ( Randrup et al ( 1967)), y que constituye un modelo animal de la psicosis por anfetamina, a aunque en éste caso sorprende su persistencia por varios días y la diferencia con el efecto inicial de 12 mg/kg de anfetamina.

Se puede pensar que éste período, en caso de que sea reproducible, puede representar el mejor modelo animal de psicosis por anfetamina ya que se produce después de varias dosis espaciadas, es diferente del efecto inmediato de la droga y tiene una duración prolongada y una resolución espontánea, factores similares a los que se presentan en la situación humana.

Análisis estadístico de la conducta basal, el efecto de placebo y los efectos de anfetamina.

Al final de los 120 días de análisis se agruparon los registros basales, los de placebo y de droga. Los datos de cada grupo fueron trabajados en un programa de varianza factorial en una computadora construyendo la tabla de varianza con las dosis administradas y las variables del etograma observadas. Estas variables consistían en la frecuencia con la que ocurría cada evento y la duración media de éste. El programa comparaba cada una de las variables entre las condiciones basales, los efectos del placebo y las diferentes dosis de anfetamina y entregaba el nivel de significación para la hipótesis de que éstas fueran diferentes en las tres condiciones analizadas.

El nivel de significación para las duraciones medias fue de 0.88, indicando que no existe una diferencia en el tiempo promedio de cada una de las actividades por efecto de la droga. Para las frecuencias, en cambio, el nivel de significación fue de 1.0 o sea, la conducta del animal no es al azar, cada una de las actividades y posturas en que hemos dividido el etograma tiene su frecuencia particular que se mantiene siempre y que es diferente de la frecuencia del resto de los eventos.

La varianza de la frecuencia de todos los eventos en conjunto, no fue significativa para las diferentes dosis, pero esto se

debe a que se consideraron tanto los eventos que se modificaban con la droga como los que no.

En la Tabla II aparecen las medianas de las frecuencias absolutas y relativas para los eventos del ejercicio, de todos los registros de conducta basal, de los de placebo y de los tres experimentos de 1 mg/kg de anfetamina. La frecuencia absoluta es el número real de veces que se presenta el evento en el tiempo de registro y la relativa es la frecuencia del evento dividido entre la suma de todas las pautas del ejercicio y multiplicada por 100. Esta última, entonces, neutraliza la abundancia de presentación total de eventos y arroja una imagen relativa de cada conducta en relación al resto de los componentes del ejercicio.

En ésta dosis la frecuencia real de parado se incrementó significativamente, en tanto caminar en la rueda y correr aumentaron cerca de niveles significativos y trepado disminuyó de igual manera. En las frecuencias relativas se nota un incremento en parado y correr y un decremento en caminar en el suelo, apoyado y erguido. Así, vemos que el único análisis estadístico aplicable en el caso del animal individual confirma los efectos cualitativos y las curvas dosis-respuesta previamente observadas.



TABLA II

EFECTO DE 1 MG/KG DE ANFETAMINA EN UN INDIVIDUO.  
 COMPARACION DE MEDIANAS DE FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS

	Frecuencias absolutas			Frecuencias relativas		
	Basal	Placebo	Anfetamina	Basal	Placebo	Anfetamina
Parado	11	14	37***	7.6	7.6	15.6**
Apoyado	21	23	22	13.4	13.5	9.2**
Deambula	59	68	74	40.7	37.6	29.4**
D. rueda	10	11	33*	5.6	5.6	12.6
Erguido	16	24	20	8.4	14.3	8.4**
Trepado	14	18	10*	9.0	9.5	4.2
Corre	14	15	44*	11.8	8.4	18.4**

\* p <.05 — 0.1  
 \*\* p <.05  
 \*\*\* p <.01

### Conclusiones

En suma, el experimento piloto con un animal aislado y registrado longitudinalmente mostró que la anfetamina incrementa la frecuencia de parado y deambular en la rueda, dos eventos de postura horizontal, en tanto que reduce la de trepado y apoyado, dos posturas verticales que denotan exploración. La relación proporcional de las actividades se modifica dramáticamente por el efecto de la droga, debido a un abatimiento de la alimentación.

Este estudio demostró que es posible analizar el efecto de una droga en un individuo en base a un registro de su conducta espontánea, aunque es difícil emplear análisis estadísticos adicionales para sustentar los efectos observados. Con el método empleado solamente la frecuencia presenta valores no aleatorios que permiten una valoración longitudinal y es en ella donde una prueba de medianas confirmó las observaciones cualitativas. La obtención en algunos casos de curvas dosis-respuesta favorecen la conclusión de la especificidad farmacológica de los cambios observados sobre eventos específicos de la conducta.

Las dos dificultades de éste diseño consisten en la variabilidad de las frecuencias basales a lo largo del tiempo, que puede deberse a un proceso de habituación creciente y/o envejecimiento del animal y la imposibilidad de valorar la representatividad de los efectos en la especie. Así, el presente trabajo o ex-

perimento no resultó conveniente para determinar un perfil característico de una dosis, pero estableció la probabilidad de estudiar la repetición de una droga sobre la conducta individual y analizar la relación del efecto con la situación basal. En especial se encontró que la repetición de la administración de amfetamina produjo un período de alteraciones conductuales prolongadas que puede constituir un modelo animal de la psicosis humana por amfetamina.

Los siguientes experimentos se llevaron a cabo para valorar la representatividad de los efectos obtenidos y controlar el papel del reconocimiento del medio.

#### Efectos conductuales de Amfetamina en dos estados de reconocimiento del medio.

##### Diseño experimental

En éste grupo de experimentos se trata de indagar el efecto del acostumbramiento al medio de registro sobre la acción de la amfetamina y comparar los resultados en grupos de animales con el ratón aislado. Se usaron tres grupos de animales para comparar el efecto de amfetamina en situaciones de "exploración" y de "habitación" al medio, La Tabla III muestra el diseño experimental.

EJERCICIO

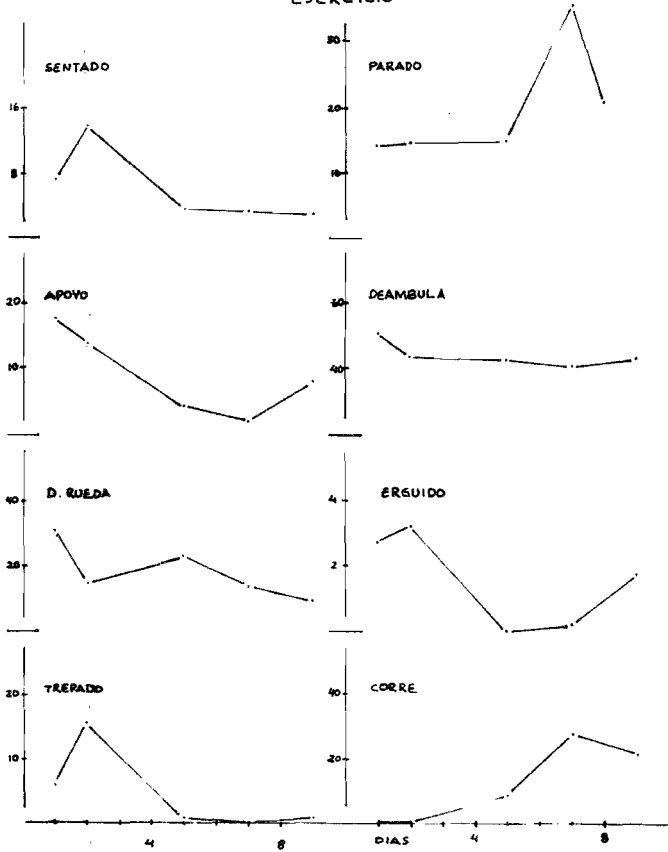


FIG 13

Un grupo ( n=7 ) recibió anfetamina el primer día de entrada a la jaula ( prueba 1 ) y se registró de nuevo en condiciones basales a las 48 hrs, ( prueba 2 ). El segundo grupo ( n=5 ) recibió agua el primer día ( prueba 3 ) y fue también registrado en condiciones basales a las 48 hrs. ( prueba 4 ). La comparación inter e intragrupo de estos dos casos nos permite establecer los efectos de anfetamina en condiciones que suponemos exploratorias, por darse en un medio desconocido.

El tercer grupo ( n=10 ) fue inyectado con agua diariamente durante 9 días, recibió anfetamina al décimo y agua dos días mas. Se llevaron a cabo registros de conducta los días 9,10 y 12 ( prueba 5, 6 y 7 respectivamente) para evaluar el efecto de anfetamina en condiciones de contacto repetido con el medio. El proceso de "habitación" para cada conducta se valoró en cuatro de los diez animales mediante registros realizados los días 1, 2, 6 y 9 de entrada a la jaula ( Fig. 13 ).

Se hicieron las siguientes comparaciones estadísticas para valorar los efectos en todas las condiciones descritas:

- a) efecto de anfetamina en exploración intragrupo. Esta prueba compara el mismo grupo de animales en situación de primera entrada a la jaula bajo los efectos de anfetamina, contra la segunda

entrada sin inyección.

- b) efecto de anfetamina en exploración intergrupo. Se comparan dos grupos sometidos a la primera entrada a la jaula, el primero tratado con anfetamina y el segundo con agua.
- c) efecto residual de anfetamina en exploración intergrupo. Suponiendo una similitud entre los dos primeros grupos, ésta comparación nos informará de efectos residuales de la anfetamina en la situación exploratoria.
- d) diferencias placebo-control intragrupo. Se compara el primer día de exploración de animales inyectados con agua contra su basal dos días después.
- e) basal del primer grupo contra placebo del segundo. Tiene por objeto informar sobre posibles efectos residuales o consecutivos de anfetamina, o de posibles efectos de stress por inyección de agua.
- f) comparación del efecto de anfetamina en situación de reconocimiento del medio, con el día previo a la inyección.
- g) comparación del efecto de anfetamina en situación de reconocimiento del medio, con el día subsiguiente.
- h) comparación de los días 9 y 12, el previo y el subsiguiente a la inyección de anfetamina, en condición de reconocimiento del medio.

En éste diseño de comparaciones múltiples, es pertinente destacar que la información entre el efecto de la droga en dos situaciones de reconocimiento del medio se obtiene no sólo por la diferencia estadística de registros en situaciones específicas, sino por comparación de las propias diferencias. Por ejemplo, el efecto de anfetamina en condiciones exploratorias se puede juzgar no sólo por la diferencia entre las frecuencias de eventos el día de la inyección y primera entrada a la jaula, con el tercero en situación basal ( a ), sino por la comparación de ésta diferencia con la similar en el segundo grupo ( d ). De ésta manera se valora la posibilidad de efectos inespecíficos. Se podría dar el caso, por ejemplo, de que una conducta se modificara simplemente con la segunda entrada a la jaula y que se tomara éste hecho erróneamente como resultante de la acción de anfetamina. Al comparar las diferencias se hace patente lo que se puede atribuir a la acción de la droga y lo que es resultante de las diversas variables experimentales.

Así, en la discusión de resultados nos referiremos a estas comparaciones para distinguir los efectos específicos de anfetamina de las otras situaciones experimentales.

### Resultados.

La Tabla IV muestra los valores medios en las frecuencias

TABLA III

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA ANALIZAR LOS EFECTOS DE ANFETAMINA EN  
DOS ESTADOS DE RECONOCIMIENTO DEL MEDIO

Días	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
n												
exploración (7)												
(5)												
habituaación (10)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	A	H

The diagram illustrates the experimental design for analyzing the effects of amphetamine on two states of environmental recognition. It shows transitions between states A, C, H, and H. Transitions are labeled a, b, c, d, e, f, g, and h.

```

    graph TD
      A -- a --> C
      A -- b --> H
      H -- d --> C
      H -- e --> C
      C -- c --> H
      H -- f --> A
      A -- g --> H
      H -- h --> H
    
```

A: anfetamina 1 mg/kg; H: 0.5 ml agua; C: control basal a-h pruebas estadísticas t de Student (ver texto)



de los siete registros. La Tabla V indica el porcentaje de variación y la significación de dichos registros.

En la situación de exploración el efecto de anfetamina (1) se puede valorar comparando los datos obtenidos bajo sus efectos con los otros tres registros, uno de su mismo grupo a los dos días de la anfetamina (2) y dos del segundo grupo, (3 y 4). La actividad de quieto se incrementó unas veinte veces con anfetamina independientemente del estado de reconocimiento (1 vs 2, 3 ó 4 ; 6 vs 5, 7) siendo éste el efecto mas dramático de la droga sobre el esquema general de la conducta. Registramos éste evento cuando el animal mantenía una posición por un período mucho mas largo que en cualquiera de las situaciones control. Así, la prolongación de la duración de algunas posturas del ejercicio por mas de cinco o diez segundos nunca se observa en los animales en situaciones basales o después de la inyección de placebo, pero es lo que más caracteriza el efecto anfetamínico.

Aunque la anidación no se presentó con anfetamina, el efecto parece estar mas relacionado a las variables ambientales, ya que el segundo grupo de exploración presentó la misma diferencia entre la primera (3) y la segunda (4) entrada a la jaula. Sin embargo, destaca el hecho de que sólo en las sesiones de anfetamina (1 y 6) se

TABLA IV

FRECUENCIA DE EVENTOS EN DOS SITUACIONES DE RECONOCIMIENTO DEL MEDIO

	1 anfetamina exploración	2 basal post-anfet. exploración	3 placebo exploración	4 basal post-placebo exploración	5 placebo habituaación (día 9)	6 anfetamina habituaación (día 10)	7 placebo post-anfeta (día 12)
Quieto	18.2 ± 21.2	0.9 ± 1.1	0.6 ± 0.9	1.0 ± 1.2	1.3 ± 1.6	16.4 ± 5.2	0.5 ± 0.8
Anidación	-	8.5 ± 8.5	1.0 ± 1.2	7.8 ± 7.2	0.6 ± 0.8	-	0.7 ± 0.8
Aseo	9.0 ± 6.0	7.1 ± 7.4	5.4 ± 3.2	7.8 ± 2.3	6.5 ± 3.5	9.9 ± 6.2	7.3 ± 3.0
Alimentación	-	11.0 ± 2.9	7.4 ± 4.8	2.2 ± 2.5	6.5 ± 5.4	0.2 ± 0.4	11.2 ± 3.4
Ejercicio	18.9 ± 20.6	22.7 ± 5.8	14.0 ± 7.0	16.8 ± 4.9	13.0 ± 5.4	18.4 ± 9.4	16.8 ± 4.3
Sentado	8.7 ± 10.7	13.4 ± 6.1	17.4 ± 5.4	7.0 ± 3.8	5.1 ± 2.1	6.8 ± 4.8	2.3 ± 2.5
Parado	53.1 ± 41.4	21.1 ± 14.8	24.8 ± 13.2	23.6 ± 4.5	15.4 ± 11.0	32.3 ± 25.3	12.8 ± 3.5
Apojado	4.2 ± 4.1	47.3 ± 9.8	53.2 ± 22.8	42.8 ± 9.9	14.6 ± 7.3	5.1 ± 4.4	15.3 ± 3.9
Deam. suelo	67.7 ± 45.2	90.6 ± 9.7	92.4 ± 19.5	81.0 ± 9.5	47.7 ± 19.1	64.5 ± 33.8	53.0 ± 8.3
Deam. rueda	-	8.7 ± 6.9	11.8 ± 8.1	17.8 ± 6.7	12.6 ± 4.7	18.1 ± 14.3	11.0 ± 6.8
Erguido	0.3 ± 0.5	6.3 ± 3.2	5.0 ± 3.7	1.6 ± 1.5	0.9 ± 2.2	0.3 ± 0.7	0.7 ± 0.8
Trepado	-	8.0 ± 5.7	7.4 ± 2.6	11.2 ± 2.2	4.2 ± 4.9	0.7 ± 1.1	5.2 ± 3.6
Colgado	-	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.9	-	-	0.2 ± 0.4
Corre	-	-	-	2.0 ± 4.9	14.5 ± 16.9	5.1 ± 6.7	4.7 ± 3.4

Las cifras corresponden a la media + - la desviación standard de los valores.

abole por completo la anidación. El aseo , en cambio, no mostró diferencias entre las diversas condiciones experimentales. Es necesario señalar que en éste esquema de registro no diferenciamos entre períodos de acicalamiento que se prolongan por varios minutos y los aseos momentáneos como el rascado, que distinguiríamos posteriormente.

El efecto de anfetamina es muy patente sobre la alimentación ya que, a pesar de la variabilidad en la condición control, se abate totalmente en las dos situaciones de anfetamina ( 1 y 6 ). El número de períodos de ejercicio fue mayor bajo los efectos de anfetamina sólo en la situación de exploración (1) y se encontró especialmente alto a los dos días de la inyección (2). Debido a que éste fenómeno no se observa durante la condición de habituación (7) ni hay diferencia entre el placebo y su control posterior ( 3 vs 4 ) podría pensarse que es un efecto residual de "rebote" de la droga, que se da sólo en condiciones exploratorias.

El perfil general de actividad del ratón se modifica dramáticamente con anfetamina independientemente del grado de reconocimiento del medio. En general, en la situación control, basal o inyección de agua, tiende a incrementarse la frecuencia conforme es mayor el gasto de energía de la actividad, en tanto que con anfetamina se

produce un perfil específico por el abatimiento de la anidación y la alimentación y por el notable incremento de la quietud.

Contrariamente a lo encontrado en las actividades, las posturas y acciones de los períodos de ejercicio tuvieron diferencias entre las dos situaciones de reconocimiento del medio. La postura sentado, por ejemplo, tiende a disminuir con las sucesivas entradas a la jaula ( 3 vs 4 ; 5 vs 7 ). Aparentemente la anfetamina baja la frecuencia de sentado en la exploración ( 1 vs 3 ) y la mantiene ( 6 vs 5 ) o la incrementa ( 7 vs 6 ) en la habituación.

v

Un efecto discreto, pero continuamente significativo de la anfetamina, es sobre la postura parado que se incrementa al doble independientemente de la situación de reconocimiento ( 1 vs. 2, 3 ó 4 ; 6 vs. 5 ó 7 ). El efecto sobre apoyado y erguido, dos conductas relacionadas, es también característico y es el inverso del anterior, aunque su magnitud se correlaciona con el grado de contacto con la jaula ; apoyado disminuye mucho mas por efecto de anfetamina durante la exploración que durante el reconocimiento ( 1 vs. 2, 3 ó 4 ; 6 vs. 5 ó 7 ).

La frecuencia de deambular en el suelo no permite sacar conclusiones porque la variación del evento es demasiado grande, probable-

mente debido a que consideramos como tal lo que posteriormente se identificaría como dos eventos diferentes: el desplazamiento y el escudriñamiento .

Deambular en la rueda presenta un fenómeno inverso de acuerdo a las dos situaciones ambientales, aunque el incremento no alcanza significación en la situación de reconocimiento. Bajo los efectos de anfetamina este evento no presentó el incremento que se dió en la primera entrada a la jaula ( 1 vs 3 ) ni alcanzó el incremento que se dió en la segunda entrada ( 2 vs. 4 ) en la situación control.

La frecuencia de trepado disminuye por efecto de anfetamina independientemente de la situación de reconocimiento en tanto la de colgado no se presentó en exploración por efecto de la droga (1) y es muy poco frecuente en condiciones de reconocimiento del medio ( 5 vs. 7 ). Correr en la rueda es un evento que se incrementa conforme el animal se entrena en el instrumento ( 3 ó 4 vs. 5 ó 7 ). No se observa en ninguna condición exploratoria y es variable en condiciones de "habitación", por lo que no se puede concluir ningún efecto anfetamínico.

TABLA V

EFFECTO DE ANFETAMINA EN DOS ESTADOS DE RECONOCIMIENTO DEL MEDIO

Diferencias porcentuales de frecuencia y significación				
	a	b	c	d
Quieto	2116 <sup>a</sup>	3033 <sup>b</sup>	1262 <sup>e</sup>	3280 <sup>e</sup>
Aseo	126	167	153	135
Anidación	0	0	-	-
Alimentación	0 <sup>e</sup>	0 <sup>d</sup>	3 <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>
Ejercicio	83	134	142	109
Sentado	64	49 <sup>a</sup>	133	292 <sup>b</sup>
Parado	251 <sup>a</sup>	214 <sup>c</sup>	210 <sup>a</sup>	252 <sup>b</sup>
Apoyado	9 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	35 <sup>d</sup>	33 <sup>e</sup>
D. suelo	75	73	135	122
D. rueda	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	144	165
Erguido	5 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	33	45
Trepado	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	17 <sup>b</sup>	13 <sup>d</sup>
Corre	-	-	35	109

a < 0.005

d < 0.005

b < 0.025

e < 0.0005

c < 0.01

TABLA V

COMPARACION ENTRE LOS CONTROLES EN DOS ESTADOS  
DE RECONOCIMIENTO DEL MEDIO

Diferencias porcentuales de frecuencia de ocurrencia				
	a	b	c	d
Quieto	143	38	86	60
Aseo	132	113	91	69
Anidación	850	112	109	13 <sup>a</sup>
Alimentación	160 <sup>a</sup>	172 <sup>b</sup>	539 <sup>e</sup>	336 <sup>a</sup>
Ejercicio	162 <sup>b</sup>	129	135 <sup>a</sup>	83
Sentado	77	46 <sup>b</sup>	191 <sup>b</sup>	249
Parado	85	83	89	105
Apoyado	89	105	110	124
D. suelo	98	111	112	114
D. rueda	74	87	49 <sup>b</sup>	66
Erguido	126	74	393 <sup>d</sup>	312 <sup>a</sup>
Trepado	108	123	72 <sup>c</sup>	66 <sup>b</sup>
Corre	-	32 <sup>a</sup>	-	-

a < 0.05      d < 0.005

b < 0.025      e < 0.0005

c < 0.01

## Conclusiones

En suma, es característico de la anfetamina el incrementar la postura de parado y disminuir apoyado, erguido y trepado. Con las sucesivas entradas a la jaula ocurre una significativa disminución de las frecuencias de sentado, erguido, apoyado y deambular en el suelo, así como un aumento en correr en la rueda ( Fig. 13). Estas acciones y posturas que disminuyen con la "habituación" tienen entonces una alta importancia en el proceso de exploración. La anfetamina produce una "nivelación" en las frecuencias de éstos eventos independientemente del estado de reconocimiento, en algunos casos muy por abajo de sus niveles control, lo que podemos interpretar como un abatimiento en la exploración por efecto de anfetamina. Esta disminución del proceso exploratorio se confirma con los efectos de la anfetamina sobre el deambular en la rueda y trepado de claro significado exploratorio. El abatimiento de la exploración por anfetamina parece producir un efecto de exploración que se detecta por la similitud de las frecuencias de los eventos entre el registro posterior a la anfetamina (2) y el de la primera entrada del segundo grupo (3).

Otro hecho del efecto anfetamínico es la diferencia que se registra en el día posterior a la inyección ( 2 y 7 ) en comparación con cualquiera de sus controles. Esto podría deberse a un



efecto "residual" o a un "rebote" compensatorio. Los datos favorecen la idea de un "rebote" especialmente evidente en el caso de la alimentación que es superior a las 48 hrs. de anfetamina en comparación con cualquier control. ( 2 vs. 3 ó 4 y 7 vs. 5 ). En forma mas discreta se presenta el mismo fenómeno de "rebote" en el caso del ejercicio.

## DISCUSION

De acuerdo a los objetivos planteados en el presente estudio, se han identificado algunas pautas de conducta o "unidades conductuales" consistentes en posturas y acciones en ratones de laboratorio. Estas pautas se han clasificado en "etogramas" o esquemas taxonómicos en desarrollo y se ha encontrado que una secuencia de pautas con una clara función adaptativa integra actividades generales.

Se han desarrollado métodos de registro de éstas actividades, acciones y posturas en espacios restringidos y enriquecidos para permitir el máximo despliegue de pautas individuales. Se ha elegido la grabación en video o magnetofónica de los eventos clasificados y su transcripción a listados de secuencia y tiempo. De todos los posibles análisis de los datos transcritos se seleccionaron en éste caso la frecuencia de presentación de los eventos y en ocasiones sus duraciones medias y tiempos totales. Por ahora no se han empleado otras posibilidades de análisis, como la probabilidad de análisis secuencial, la correlación e intervalo. Finalmente se desarrollaron varias estrategias para la evaluación del efecto de la anfetamina, un psicofármaco bien estudiado. Con la aplicación de los métodos empleados hasta el momento, encontramos que es posible

distinguir entre situaciones conductuales basales y el efecto de anfetamina en todas las condiciones experimentales.

Sin embargo es importante señalar las limitaciones encontradas en el curso de los estudios con el objeto de implementar nuevas posibilidades de análisis conductual experimental. En primer término el reconocimiento, descripción y denominación de las pautas fundamentales o "unidades conductuales" es una fuente de errores en tanto continuamente se reconocen nuevas pautas o se encuentra que una ya utilizada está compuesta por dos o mas, como es el caso de sentado que se reconoció como dos eventos distintos, sentado y erguido, por exhibir un curso expresivo que denota claramente dos estados diferentes. Sin embargo nuestros resultados indican que las pautas identificadas y registradas no son categorías arbitrarias ya que exhiben características de frecuencia y duración media diferentes entre sí, criterios objetivos que se pueden usar para diferenciar nuevas pautas.

En segundo lugar, la forma de registro podría interferir con la conducta del sujeto por la presencia del observador, en el caso del ratón, aunque ésta situación es constante. Mas importante es la necesidad de que el registro sea reproducible entre varios observadores. En nuestro laboratorio hicimos una homogenización de criterios entre varios investigadores que condujo a resultados in-

dependientes similares, pero es fundamental que éste tipo de estudios tenga la posibilidad de reproducción de resultados en otros laboratorios con los criterios de la presente taxonomía. Es por eso que la descripción anatómica de las pautas es fundamental y debe ser complementada en el futuro con descripciones visuales, y quizás automatizaciones del registro que permitan una valoración más estricta.

En tercer término, la transcripción del registro determina en parte la naturaleza de los resultados ya que aunque recoge la ocurrencia y duración de los eventos ~~desu~~strae sus características de amplitud, intensidad y calidad. El análisis consecutivo de los datos transcritos no toma en cuenta la característica de flujo y simultaneidad de los eventos, por fraccionarlos y analizarlos individualmente. Por ejemplo el efecto temporal de un fármaco queda homogeneizado en un registro que incluye todos los eventos de un determinado lapso de tiempo y puede enmascarar incluso un efecto bifásico. Por ahora no existen métodos para el análisis de secuencia conductuales o de eventos simultáneos.

Finalmente, el análisis estadístico de los datos presenta dificultades especiales, porque los eventos son entidades discretas y con una varianza muy grande sobre los que no sabemos si tienen una distribución de frecuencia normal.



Las curvas dosis-respuesta de morfología sinusoidal obtenidas en el animal individual, la replicación del efecto para una dosis en grupos de ratones, son hechos que refuerzan la existencia de efectos anfetamínicos reproducibles y característicos. Este es el caso del incremento en la frecuencia o duración de parado y la disminución de apoyado y trepado. Estas acciones indican por una parte que los eventos registrados son entidades o pautas conductuales reales y no abstracciones del etograma y por otro que la variable de frecuencia es un buen indicador del efecto de un fármaco.

El análisis cualitativo del incremento de la frecuencia de parado indica que más que una transición entre eventos como se presenta en la situación control, consiste en un aumento de las interrupciones en el movimiento coordinado, en especial la deambulación. Es característico del efecto de anfetamina la adopción de ésta postura por tiempos prolongados "interponiéndose" entre otras acciones y posturas. En el mismo sentido se encontró un aumento dramático en la frecuencia de episodios de quieto, registrado cuando el ratón adoptaba una postura de baja actividad por tiempos excesivos en comparación a la situación control. En general la actitud más frecuente durante éste período era la postura de agazapado lo que indica un estado de tensión alerta y preparación para la acción en vez de relajación y tranquilidad. Este efecto va en la misma

dirección que el aumento, de parado, en el sentido de un estado de tensión alerta que conduce a una inhibición para la acción. Esta inhibición se ve claramente en la disminución de trepado y apoyado, dos posturas características de la exploración en el ratón, como puede verse por su disminución entre el primero y noveno día de entrada a la jaula de registro.

La disminución de la exploración por efecto de anfetamina ha sido descrita previamente en el caso del ratón ( J.G. Brainbridge ( 1970)), en contraste con el incremento en la rata ( Makanjuola et al., ( 1977); Makanjuola et al (1977 b)). El ratón muestra una susceptibilidad muy intensa a dosis pequeñas de anfetamina . Es importante recalcar que la disminución de la conducta locomotora no indica, de acuerdo a nuestros resultados, una tranquilización sino mas bién un estado intenso de alerta inmóvil, posiblemente por un aumento de recepción sensorial que impide la acción.

Es interesante destacar que el abatimiento de la alimentación, un efecto característico de la anfetamina se detecta en nuestro registro, lo que implica no sólo ausencia de ingesta sino de manipulación, acarreo, husmeo y mordisqueo de la gragea de comida que se observa en situaciones control. Este modelo puede dar información sobre los mecanismos de la inanición que produce la anfetamina y enriquecer el registro conductual de ésta actividad.

El desarrollo de un episodio de anomalías conductuales consistentes en conductas orales compulsivas, como mordisque y aseo en el animal individual ya descritas por otros autores ( Randrup y Munkvard ( 1967); Segal y Mandell ( 1974)) constituye un modelo animal de psicosis por anfetamina que permitirá valorar la susceptibilidad individual y especialmente las correlaciones neuroquímicas de éste fenómeno. En una publicación previa ( Diaz y Huttunen ( 1972) se encontró que la administración diaria de 1 mg/kg de anfetamina por vía oral producía un incremento del nivel de serotonina cerebral sólo en un grupo de animales. Los resultados globales fueron significativos pero se especuló que la diferencia individual podría estar correlacionada con alteraciones conductuales. El presente estudio proporciona entonces un modelo conductual que se puede usar como indicador.

Para discutir adecuadamente la contraparte neural de los efectos conductuales de la anfetamina habría que conocer la participación de las estructuras cerebrales involucradas para cada comportamiento medido. Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de los eventos neurales que participan en la génesis del movimiento ( De Long ( 1974) ; Kornhuber ( 1974)). nada se sabe de la neurobiología de las pautas conductuales etológicas medidas en éste trabajo. Está claro que en la frecuencia de presentación de cualquiera de éstas pautas intervienen áreas de recepción sensorial y propioceptiva, sistemas de activación y selección subcorticales, áreas

límbicas, neuroendócrinas y finalmente, sistemas de control motor incluyendo áreas corticales, extrapiramidales y cerebelosas. En otras palabras, estamos midiendo eventos resultantes de la actividad de múltiples áreas y sistemas cerebrales, expresión general de la actividad neural, cada una con su aporte específico en la expresión motora. Eso implica que no se podrá reducir un evento conductual a la actividad de un grupo neuronal o estructura cerebral. En cambio será factible determinar la participación de algún sistema neural en la frecuencia, duración o secuencia de eventos conductuales por el uso de drogas con acciones bien conocidas sobre tal sistema.

Por ejemplo, se puede pensar que los efectos selectivos de la amfetamina sobre las posturas de parado, apoyado y trepado podrían ser en parte, consecuencia de la acción dopaminérgica indirecta que la amfetamina determina a nivel del cuerpo estriado (Díaz, (1976)). Aunque no se conoce el papel de éstas estructuras en la génesis de las posturas medidas, está bien establecida su intervención para modular, por inhibición, la realización de movimientos coordinados y finos ( De Long ( 1974 ) ). Se hubiera podido predecir que los eventos de alta actividad como son apoyado y trepado disminuirían por la actividad inhibitoria del cuerpo estriado sobre la conducta motora y que una conducta de interrupción o bloqueo de la actividad motora, como parado aumentaría por ésta misma activación.



Es indudable que existe una participación cerebelosa en la génesis y expresión de algunos de nuestros eventos registrados, sin embargo no se conoce la acción de la anfetamina a éste nivel, por lo que no podemos inferir su participación.

De ésta manera, con una sola sustancia es imposible hacer hipótesis sobre sistemas neurales involucrados, ya que cada evento medido puede modificarse por acción a múltiples niveles del encéfalo. Sería necesario emplear varios fármacos de acciones neurales bien conocidas sobre un solo sistema para establecer puentes teóricos entre los eventos conductuales y cerebrales. Esa fue la razón de emplear diazepam en el animal individual y que no se continuó por desgaste del sujeto. El diazepam tiene el efecto inverso a la anfetamina sobre el recambio nor-adrenérgico ( Biswas y Carlsson, ( 1978)). Sin embargo no se puede adjudicar con seguridad al sistema nor-adrenérgico los efectos inversos encontrados entre ambas drogas porque el diazepam tiene, aparte de los señalados, efectos gabamiméticos ( Haefely, Kulcsár, Mölher, Pieri, Pole y Schaffner (1975)).

El experimento de comparación del efecto de anfetamina en dos estados de reconocimiento del medio de registro, demostró que los efectos sobre la frecuencia de las actividades generales no es distinta en ambos estados, en tanto las posturas y acciones del

ejercicio cambian de acuerdo a tal condición de reconocimiento. Este resultado indica que el efecto de un fármaco depende, entre otras variables, del estado del individuo en relación a su medio, no solo del medio social, como ya se demostró en experimentos diferenciales de anfetamina en animales aislados y agrupados (Chance y Siverman (1964)) sino también al medio físico. Sin embargo, es interesante notar que la frecuencia de actividades que no es susceptible a cambios por la situación medida y que son realmente las pautas individuales del ejercicio las que cambian. Esto indicaría que hay una organización estructural de las frecuencias de las actividades generales y una plasticidad de los eventos del ejercicio de acuerdo a las condiciones ambientales.

BIBLIOGRAFIA

- Altman, J.  
" Observational study of behavior : sampling methods".  
Behaviour 49, 227-267 (1974).
  
- Biswas, B., Carlson, A.  
"On the Mode of Action of Diazepam on Brain Catecholamine  
Metabolism".  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303, 73-78 (1978).
  
- Brainbridge, J.G.  
" The inhibitory Effect of Amphetamine on Exploration in Mice"  
Psychopharmacologia (Berl) 18, 314-319 (1970).
  
- Brown, W.A., Corriveau, D.P. y Ebert M.H.  
"Acute Psychologic and Neuroendocrine Effects of Dextroamphetamine  
and Methylphenidate"  
Psychopharmacology 58, 189-195 (1978).
  
- Cannon H.E., Staub R.A., Wyatt R.J. y Gillin J.C.  
"Paramethoxyphenethylamine (PMPEA) :Some behavioral observations  
in rats.  
Communications in Psychopharmacology Vol 1, 71 (1977) Pergamon  
Press, G.B.
  
- Chance M.R.A. y Silverman A.P.  
" The Structure of Social Behavior and Drug Action "  
Animal Behaviour and Drug Action . ( Steinberg H. de Reuck A.V.S.  
y Knight J. Editores) J. and A. Churchill, London 65-78 (1964).
  
- Cox T. y Tye N.  
"The Effects of Amphetamine, Imipramine and ICI 58,834 (Vivalan)  
a Potential Antidepressant, on Unconditioned Behavior in Rats".  
Psychopharmacologia (Berl) 40, 297-304 (1975).

- Dandiya P.C., Gupta B.D., Gupta A., Patni S.K.  
" Effects of LSD on Open-Field Performance in Rats".  
Psychopharmacologia (Berl) 15, 333-340 (1969).
- Dandiya P.C. y Kulkarni S.K.  
" A Comparative Study of d and l Amphetamine on the Open Field Performance of Rats".  
Psychopharmacologia (Berl) 39, 67-70 (1974).
- De Long ,M.R.  
" Motor Functions of the Basal Ganglia : Single Unit Activity during Movement".  
En: The Neurosciences. Third Study Program  
( F.V. Schmitt and F.G. Warden, editores) pp. 319-326 . The MIT Press, Cambridge 1974.
- Diaz ,J.L., Huttunen, M.O.  
" Altered Metabolism of Serotonin in the Brain of the Rat After Chronic Ingestion of d-Amphetamine".  
Psychopharmacologia (Berl) 23, 365- 370 (1972).
- Diaz, J.L.  
" Correlaciones Neuroquimicas en las Alteraciones Conductuales Producidas por las Anfetaminas"  
En: Cuaderno Científico del CEMEF N 6.  
( Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia, Editores)  
pp 131-157, Mexico 1976.
- Haefely, W. Kulcsár,A., Möhler,H.,Pieri,L.,Polc,P. &Schaffner,R.  
" Possible involvement of GABA in the Central Actions of Benzodiazepines".  
En: Mechanism of Action of Benzodiazepines.  
(E.Costa, P.Greengard Editores) Advances in Biochemical Pharmacology 14: 131-151 (1975) Raven Press . New York.

- Hughes, R.N. & Trowland, R.  
" Physostigmine Effects on activity and Reactions to Novelty"  
Life Sciences 19, 793-796 (1976).
  
- Innes, I.R. y Nickerson, M.  
" Drug Action on Postganglionic Adrenergic Nerve Endings and  
Structure Innervated by Them" ( Sympathomimetic Drugs)  
En: The Pharmacological Bases of Therapeutics  
( Goodman, L.S. & Gilman, A. editores) Londres, Toronto, The  
MacMillan Co. (1968).
  
- Jacobs, B.L., Trulson, M.E., Stern, W.C.  
" Animal Behavior model for Studying the Actions of LSD and  
Related Hallucinogens "  
Science 194, 741-743 (1976).
  
- Koob, G.F., del Fiaco, M. & Iversen, S.D.  
" Spontaneous and Amphetamina-Induced Behavior after Bilateral  
Injection of Ethanolamine-o-sulfate into the Substantia Nigra"  
Brain Research, 146, 313-323 (1978).
  
- Kornhuber, H.H.  
" Cerebral Cortex, Cerebellum and Basal Ganglia: An Introduction  
to Their Motor Functions "  
en: The Neurosciences. Third Study Program.  
( F.V. Schmitt & F.G. Warden, editores ) pp 267-285. The MIT Press  
Cambridge 1974.
  
- Kulkarni, S.K., Dandiya, P.C.  
" Effects of Antidepressant Agents on Open-Field Behavior in Rats"  
Psychopharmacologia (Berl) 33, 333-338 (1973).

- Makanjuola, R.O.A., Hill, G., Dow, R.C., Campbell, G., & Ashcroft, G.W.  
"The effects of Psychotropic Drugs on Exploratory and Stereotyped Behaviour of Rats Studied on a Hole Board".  
Psychopharmacology 55, 67-74 (1977).
  
- Makanjuola, R.O.A., Hill, G., Maben, I. & Dow, R.C.  
"An automated Method for Studying Exploratory and Stereotyped Behaviour in the Rat"  
Psychopharmacology 52, 271-277 (1977).
  
- Lindquist, M.P. y Göttestam, K.G.  
"Open Field Behavior After Intravenous Amphetamine Analogues in Rats".  
Psychopharmacology 55, 129-133 (1977).
  
- Minck, K., Dannenberg, U. y Knappen, F.  
"Effects of Psychotropic Drugs on Exploratory Behavior of Mice"  
Psychopharmacologia (Berl) 39, 245-257 (1974).
  
- Pavlov, I.P.  
En: Los Reflejos Condicionados. Lecciones sobre la función de los Grandes hemisferios. (Ediciones Pavlov ) Mexico, D.F. 1942.
  
- Pepeu, G., y Bartolini, A.  
"Output of Acetylcholine from the Cerebral Cortex of the Cat".  
European Journal of Pharmacology 4, 254 (1968).
  
- Pletscher, A. Da Prada, M. Burkard, W.P. & Tranzer, J.P.  
"Effects of Benzoquinolizines and Ring Substituted arakylamines on Serotonine Metabolism".  
Advances in Pharmacology 6, 55- 61 (1968).

- Mandell, A.S., Knapp, S.  
" The Effects of Chronic Administration of Some Cholinergic and Adrenergic Drugs on the Activity of Choline Acetyltransferase" in the Optic Lobes of the Chick Brain".  
Neuropharmacology 10, 513 (1971).
  
- Randrup, A. , Munkrağ , I.  
" Stereotyped activities produced by Amphetamine in Several Species and Man".  
Psychopharmacologia (Berl) 11, 300, (1967).
  
- Rapoport, J.L., Buschsbaum, M.S., Zahm, T.P.M, Wingartner, C., Ludlow, C. y Mikkelsen, E.J.  
" Dextroamphetamine : Cognitive and Behavioral Effects in Normal Prepubertal Boys"  
Science 199, 560- (1978).
  
- Siegel, R.K., Brewster, J.M., Jarvik, M.E.  
" An Observational Study of Hallucinogen-Induced Behavior in Unrestrained Macaca Mulatta.  
Psychopharmacologia (Berl) 40, 211-223 (1974).
  
- Snyder, S.H.  
" Amphetamine Psychosis : A Model Schizophrenia Mediated by Catecholamines ".  
American Journal of Psychiatry 130, 61-66 (1973).
  
- Swedberg, M.D.B., Loman, P., Järbe, T.U.C.  
"Effects of Chlormetiazole (Heminevrin) on Drug Discrimination and Open-Field Behavior in Gerbils".  
Psychopharmacology 59, 165-170 (1978).