



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PERMANENCIA DE LAS ALTERACIONES
INDUCIDAS EN LA CONDUCTA SOCIAL,
ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y NOCIOCEPTIVA
POR LA ADMINISTRACION CRONICA DE
MORFINA Y NALTREXONA EN EL RATON

T E S I S

QUE PARA OPTAR AL GRADO DE:
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :

LIC. MARIA DEL PILAR SANTACRUZ ORTEGA

SINODALES:

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MIGUEL LUJAN E.
DR. CARLOS CONTRERAS
DR. VICTOR URIARTE
DR. VICTOR COLOTIA
MTRA. MATILDE VALENCIA



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.

A mis padres

Agradezco a las autoridades del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. , por las facilidades brindadas para la realización de esta tesis.

De manera especial, agradezco al Dr. Miguel Luján por su apoyo y dirección.

Asimismo, quiero agradecer al Dr. Carlos Contreras, al Biol. Ricardo Mondragon, al Dr. David Servín-Hernandez y a la M. en P. Silvia Mejía por su colaboración en este trabajo.

INDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCION.....	3
1. Opio.....	3
2. Morfina.....	3
3. Opiodes Endógenos.....	4
3.1. Distribución de los Opiáceos Endógenos en el Sistema Ner- vioso Central.....	8
3.1.1. Encefalinas.....	8
3.1.2. Endorfinas.....	8
3.2. Interacción con otros neurotransmisores.....	9
4. Actividad Locomotora.....	11
4.1. Morfina y Opiodes Endógenos.....	11
4.2. Antagonistas Opiáceos.....	13
5. Actividad Nociceptiva.....	16
6. Tolerancia y Dependencia.....	20
7. Conducta Social.....	22
OBJETIVO.....	33
METODO GENERAL.....	33
RESULTADOS.....	39
DISCUSION.....	67
APENDICE.....	85
REFERENCIAS.....	88

RESUMEN

Una estrategia usada recientemente en el estudio de las opiopeptinas es administrar crónicamente agonistas y antagonistas opiáceos, para inducir cambios sobre receptores en el S.N.C. conocidos como cata y anaregulación respectivamente. El pretratamiento aumenta o disminuye la frecuencia de las conductas mediadas por las opiopeptinas. En el presente trabajo se trató de establecer indirectamente la participación de los opiáceos en las conductas agonistas, así como en la actividad locomotora y nocioceptiva.

Se administró crónicamente morfina y naltrexona en diferentes dosis, a 70 ratones machos de la cepa CD-1 y se observaron sus efectos, 15 minutos, 8 y 23 días después de la última administración del fármaco, en las conductas no sociales, sociales, agresivas y defensivas mediante un paradigma de residente/intruso, con el etograma diseñado por Jones y Brain (1985); así como también en Actividad Locomotora y Nocioceptiva.

Se encontró que los residentes a los que se sometió a tratamiento crónico de Morfina y Naltrexona en dosis de 10 mg/kg presentaron reducción de conductas agresivas. En ninguna otra categoría conductual se observaron diferencias apreciables en los grupos de los residentes. Los intrusos sometidos a tratamiento crónico de Morfina en la dosis de 0.1 y 10 mg/kg no mostraron alteración en las conductas agresivas, en cambio los tratados con naltrexona en todas las dosis no presentaron conductas agresivas, aunque en las posteriores mediciones se observó un incremento en la frecuencia de estas conductas. Se encontró un decremento en las conductas sociales inducido por el tratamiento crónico de morfina en sus tres dosis al igual que el grupo pretratado con Naltrexona en la dosis de 10mg/kg.

En la Actividad Locomotora se observó el desarrollo de la tolerancia en los grupos pretratados con Morfina; en los pretratados con Naltrexona se observó mayor reducción en la actividad Locomotora a menor dosis administrada. En la respuesta nocioceptiva no se encontraron alteraciones en el latido, pero en el salto el grupo pretratado con morfina presentó un incremento dosis-relacionado en la latencia para esta respuesta y con el pretratamiento de naltrexona se encontró menor latencia a mayor dosis administrada.

Estos resultados indican que la administración crónica de los fármacos opiáceos y su suspensión da como resultados cambios en el sistema opiopeptidérgico que se refleja en dos categorías conductuales: agresión y conductas sociales y que estos cambios están directamente relacionados con el estatus de Residente o intruso. Las alteraciones del sistema opiopeptidérgico causan cambios en la actividad locomotora y nocioceptiva, como también se observó en el presente estudio. Se hace necesario realizar el mismo estudio con dosis más altas o tiempo de administración más prolongado.

INTRODUCCION

OPIO

El Opio es uno de los medicamentos más antiguos que se conocen, las primeras referencias se remontan a cuatrocientos milenios antes de Cristo, pues se sabe que los Sumerios de por aquel entonces conocían sus efectos. Teofrasto (III A.C.) hablaba del "jugo de la adonmidera" y le llamó "Opio" que en Griego quiere decir jugo.

Se sabe que los árabes conocían las propiedades del opio, el cual vendían al oriente, incluyendo a la China donde lo utilizaban contra la Disentería.

Por su parte, Paracelso (1493-1541) elaboró el Laudano, que es la tintura del opio, la cual se utiliza en la terapia. A mediados del siglo XVI, se usaba ya el opio de la misma forma en que se utiliza hoy en día.

MORFINA

En 1803 Sertuner aisló y describió el primer alcaloide del opio el cual denominó morfina (por el Dios del sueño Morfeo). Este investigador descubrió que era un alcaloide capaz de producir efectos farmacológicos y medicinales. Después fueron descubiertos otros alcaloides: la codeína por Robiquet (1832), la Papaverina por Merck (1848), la heroína en 1890 se introduce al mercado y en 1940 la Meperidina (Demerol). Todos ellos analgésicos potentes.

El creciente uso de la morfina y sus derivados, puso en alerta a la comunidad médica, pues los efectos analgésicos y la adicción a los opiáceos están fuertemente ligados (Jaffe 1965).

El alto riesgo de adicción y la toxicidad que tiene la Morfina y sus derivados, estimuló la búsqueda de analgésicos potentes sin propiedades adictivas (Snyder, 1975).

OPIOIDES ENDOGENOS

El descubrimiento de uniones específicas a opiáceos en el cerebro (Goldstein y col, 1979), planteó la interrogante de la existencia de receptores específicos a la morfina en el cerebro de los mamíferos. Este descubrimiento constituye el primer paso para el descubrimiento de los péptidos opiáceos, sustancias similares a la morfina en sus efectos farmacológicos.

Otro factor que contribuyó al descubrimiento de los opioides endógenos fue cuando se encontró que la estimulación eléctrica de ciertas áreas del cerebro, como la sustancia gris periacueductal, inducía analgesia en animales y humanos (Reynolds, 1960; Mayer y Price, 1976). Es posible que estos efectos se debieran a la liberación de sustancias similares a la morfina (opiopeptinas), ya que esta acción se revertía por la Nx, un antagonista opiáceo (Liebeskind, Mayer, Akil, 1974). En 1975 Hughes y Kosterlitz descubrieron los primeros ligandos endógenos, que denominaron encefalinas.

La demostración de la existencia de los enlaces opiáceos estereoespecíficos

en el sistema nervioso central, así como el descubrimiento de que el cerebro sintetiza moléculas que poseen propiedades similares a la M y que son ligandos endógenos putativos de los receptores opiáceos, fueron los puntos de partida para la investigación que ha caracterizado el campo de los opiáceos en los recientes años.

Actualmente se conoce que estos opioides endógenos son familias de péptidos, como las encefalinas (pentapéptidos), las endorfinas (grandes polipépticos) y las dinorfinas.

Por otro lado, antes del descubrimiento de la opiopeptinas, la gran variedad de respuestas causadas por los analgésicos opiáceos, hizo pensar que éstas podrían estar mediadas por diferentes clases de receptores. De hecho, se ha visto que existen diferentes clases de péptidos opioides, y que éstos pueden ejercer sus efectos por medio de receptores específicos.

La relevancia de conocer los diferentes receptores opiáceos y su especificidad funcional, estriba en que facilitaría la síntesis de moléculas que tengan alta afinidad para un efecto en especial y baja afinidad para otros, por lo cual no tendrían efectos colaterales indeseables, como la dependencia y la tolerancia.

Martín y Col (1974), por medio de estudios de supresión de abstinencia y tolerancia, sugirieron la existencia de al menos tres receptores opiáceos que median diferentes síndromes, a los cuales llamó por el prototipo de fármacos usados: Mu - Morfina, Kappa por Ketociclazocina y Sigma por SKF - Normetazocina - (N-Alil-Normetazocina).

Miller (1982) y Paterson (1983) agrupan los estudios de receptores opiáceos en seis grandes líneas de investigación, que establecen la existencia de múltiples clases de receptores opiáceos:

- 1- Los alcaloides opiáceos de distintas familias tienen perfiles diferentes de actividad farmacológica en vivo.
- 2- Diferentes opiodes varían en potencia, de acuerdo a los tejidos.
- 3- La constante de disociación K_d de la Naloxona es distinta en el mismo tejido, de acuerdo al agonista que se ha bloqueado.
- 4- En los estudios de competencia de enlace, el rango de potencia de los ligandos que compiten varían dependiendo de que radioligando opioide se use.
- 5- Preparaciones aisladas o un animal entero, pueden llegar a ser altamente tolerantes a un opioide, sin ningún cambio en la sensibilidad a otro.

La alquilación selectiva muestra que múltiples clases de receptores opiodes son farmacológicamente diferentes y no son interconvertibles en las preparaciones de membranas de los tejidos vivos.

Los investigadores postulan receptores específicos:

Mu	Para la Morfina (Martin y Col, 1976)
Kappa y Sigma	Para los benzomorfanos (Martin y Col. 1976)

Delta Para las encefalinas (Lord, Waterfield, Hughes y Kosterlitz, 1977)
Epsilon Para las beta-endorfinas (Schulz, Faase, Wuster, Hertz, 1979).

Pasternack (1986) encontró sitios de enlace selectivos para la morfina y para las encefalinas. El sufiere quem además de los sitios clásicos selectivos para la Morfina, Mu_2 y los sitios delta para las encefalinas, ambas Morfina y Encefalinas tienen un sitio común que denomina Mu_1 , con una afinidad más amplia que para sus sitios respectivos.

La relación entre los sitios de enlace opioide con los receptores y su papel fisiológico y farmacológico en las funciones cerebrales, no se ha establecido aún con certeza. Se econcontraron diferencias en los receptores opiáceos, entre especies, tejidos y neuronas. Las diversas reacciones encontradas entre las especies y numerosos fármacos opiodes son discutidas en relación a sus capacidades analgésicas y de producción de dependencia (Martin y Jasinski, 1977).

La variedad de receptores en los tejidos y neuronas son posiblemente la base para la selectividad lograda por los analgésicos opiodes. Las diferencias en las respuestas a los opiodes que se encuentran entre las especies, puede ayudar a la clasificación de los receptores opiáceos y al desarrollo de nuevos agonistas y antagonistas (Iwamoto y Martin, 1981).

Para conocer el papel fisiológico de los endopiodes, se determinó inicialmente su estructura química, localización, administración de opiodes a tejidos aislados y organismos vivos, con el uso de antagonistas específicos, para - -

establecer los efectos y comparaciones, tanto en vivo como en vitro; en el íleo aislado del cobayo, vas deferente de la rata. (Lujan, Aguilar y Rodríguez, 1984).

DISTRIBUCION DE LOS PEPETIDOS OPIACEOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ENCEFALINAS: Existe mayor cantidad de met-encefalina que de leu-encefalina. Hay mayor cantidad de Leu-encefalina en el cuerpo estriado (Bloom y McGuinty, 1981). Se ha observado que la distribución de encefalinas y de Beta-endorfina no siempre es paralela a la de los receptores opiáceos. Los niveles más bajos de encefalinas están en el cerebelo, médula espinal en las laminas I, II, III y en el asta ventral. Las regiones centrales de materia gris son menos densas en encefalinas (Bloom y McGuinty, 1981).

Estos autores propusieron circuitos que contienen encefalinas:

- Las interneuronas del cuerno dorsal del cordón espinal.
- La inervación del globus pallidus de los cuerpos celulares de los ganglios basales.
- La inervación desde el núcleo supraóptico y paraventricular a la neurohipófisis.
- La proyección a la médula espinal de las células preolivares en la médula.

BETA-ENDORFINAS: Las beta-endorfinas y las encefalinas están localizadas en diferentes sistemas neurales del cerebro. La endorfinas y los péptidos relacionados se han encontrado en zonas tuberales del hipotálamo, las que inervan el hipotá-

lamo lateral el área preróptica, la amígdala medial, la línea media del tálamo, la materia gris periacueductal, el locus coeruleus y núcleos cerebrales bajos - (Bloom y Col, 1978).

Hay dos almacenes separados de beta-endorfina en la hipófisis de la rata, el lóbulo anterior (pars distalis) que contiene beta-endorfina y ACTH (Guillermin y Col, 1977) y el lóbulo intermedio (pars intermedia) que contiene la más alta concentración de la beta-endorfina en la hipófisis y muy poco ACTH (Oliverio y Castellano, 1981).

INTERACCION CON NEUROTRASMISORES

Los alcaloides opiáceos producen cambios en la liberación y en recambio de diferentes neurotransmisores, en áreas específicas del Sistema Nervioso Central y Periférico (Holaday y Loh., 1981). Oliverio y Castellano Col. 1981 resumen los efectos de los péptidos opiodes sobre algunos neurotransmisores, en relación a la liberación y el recambio, las dosis analgésicas de beta-endorfina interventricular disminuyen el recambio de la ACHT en la corteza, en el hipocampo, núcleo acumbens y globus pallidus.

Por otra parte, inyecciones de Beta-endorfina dentro del septum disminuyen el recambio en la Acetil Colina (ACH) en el hipocampo y en el septum. El decremento de la ACH en estas áreas cerebrales no está relacionado a la analgesia que causa la beta-endorfina (Moroni, 1977). Inyecciones icv de beta-endorfina aumentan el contenido de ACH en el hipocampo (Botichelli & Wurtman, 1979).

Kamakura y col (1980) encontraron que los péptidos opiodes almacenados en los axones terminales de los nervios espléncicos en la medula adrenal, sirven como neuromodulares inhibitorios en los receptores de la ACH, localizados sobre las células cromafines que están involucradas en la liberación de las catecolaminas; la cual es una acción fisiológica de los péptidos opiáceos sobre los sistemas colinérgicos (Hollaçay Loh, 1981). La morfina y sus agonistas estimulan la liberación de la dopamina en el núcleo caudado (Cluseler y Col, 1981) e inhibe la liberación de la Dopamina en las neuronas tuberoinfundibulares. Se cree que esto podría estar relacionado al aumento de la prolactina, causado por los opiáceos (Hollaçay y Loh, 1981).

La beta-endorfina inhibe la liberación de la dopamina estriatal y aumenta el recambio de la Dopamina. La met-enkefalina Morfina y B-endorfina inyectada intra-cerebro ventricularmente, reducen el recambio de esta amina en la zona lúdazea de Media, así como el recambio de la Norepinefrina en numerosos núcleos hipotalámicos. Las beta-endorfinas y algunos péptidos opiáceos disminuyen la liberación de la Norepinefrina en el tejido cerebral cortical de la rata, como también de la corteza occipital. (Taube y Col, 1984 citado por Oliverio y Co, 1984).

Necall y Col, (1980) encontraron que la beta-endorfina decrementa el recambio del GABA en el caudado; pero incrementa el GABA en el globus pallidus. La Met-enkefalina inhibe la liberación estimulada por el K^+ del GABA de los somas cerebrales (Brennan y Col, 1980).

La DALA²-met⁵ encefalinamida (DALA) reduce la actividad gabaérgica en el

sistema Nervioso Central (hipocampo, bulbo olfatorio, médula espinal), sin afectar directamente la acción del gaba. La beta-endorfina aumenta la liberación y el recambio de la serotonina en el tallo cerebral y en el hipotálamo, y decrementa ambos procesos en el hipocampo (Van Soon y De Sousa, 1978). Se podría concluir que el aumento y la liberación que resulta de los péptidos opiáceos depende del sitio anatómico.

Inicialmente los estudios de los opiáceos se concentraron sobre los efectos analgésicos, tolerancia y dependencia. Posteriormente se investigó el metabolismo de los opiáceos y la caracterización de los receptores opiáceos y se estudió el papel de los péptidos opioides (naturales o sintéticos) en numerosos patrones conductuales, dentro de los cuales están contenidos la Actividad Locomotora y No cioceptiva y Conductas Agonistas.

ACTIVIDAD LOCOMOTORA

MORFINA Y OPIOIDES ENDOGENOS

En muchas especies, dosis altas de Morfina producen catatonía y aquinesia (Brown y Col, 1979). Sin embargo la Morfina causa hiperactividad locomotora este reotipada dependiendo de la dosis (Oliverio y Castellano, 1974). Una conducta similar se observa después de inyecciones intracraneales de encefalina (Puglisi-Allegra y Col, 1982). Estas respuestas conductuales son mediadas al menos en parte, por el núcleo acumbens, el núcleo del estria terminalis y una porción del estriado. Lesiones en estas áreas producen reducción significativa de la locomoción causada por la Morfina.

Si se administran cantidades suficientes de Morfina sistemicamente a ratas, se produce aquinesia rígida con alteraciones de carrera súbita inducida por alguna estimulación (De Ryck, Schallert & Teitelmaum, 1980). Estos autores sugirieron que esto podría ser adaptativo de la especie en los encuentros entre presa y predador; porque la aquinesia inducida por la Morfina comparte algunas similitudes con la inmovilidad de muerte fingida. La Morfina administrada intra-cerebroventricularmente a la sustancia gris periacueductal o en el área ventral tegmental produce los mismos efectos (Joyce & Iversen, 1979).

Ultimamente se han reportado numerosos estudios genéticos para comparar los efectos de los opiáceos en diferentes cepas con el fin de estudiar los mecanismos que subyacen la acción de los opiáceos. Brase, Loh y Way (1977) analizaron los efectos de la Morfina sobre las diferentes cepas, encontrando que en las cepas ICR, C3H y C57B, la morfina aumentaba la actividad locomotora, mientras que en los AJ y DBA no se observaron efectos significativos; lo que está relacionado con el mayor o menor número y clase de receptores que tenga una cepa.

Oliverio y Castellano (1974), encontraron que en los C57CL/6 la administración de Morfina aumentaba la actividad locomotora; en cambio, en los DBA/2 se encontró mayor analgesia. En los ratones C57 se observó mayor número de receptores sigma estriatales, aunque no se encontraron diferencias en los receptores mu en otras estructuras. La preponderancia de uno de los receptores opiáceos puede ser de gran importancia para la expresión de la respuesta diferencial a la morfina.

Si las endorfinas tienen un rol funcional, los antagonistas de la morfina -

pueden producir efectos opuestos a aquellos que produce la morfina en sujetos no expuestos a opiáceos. Se han realizado diferentes aproximaciones para determinar los papeles conductuales y fisiológicos de las endorfinas, lo que ha permitido - importantes resultados en el área de la investigación en la actividad locomotora. El bloqueo con un antagonista puede revelar las funciones conductuales de los opiáceos por las diferentes modificaciones a la conducta de interés.

ANTAGONISTAS OPIACEOS

File (1980) reportó decremento dosis-relacionado en la actividad exploratoria y conducta locomotora, después de la administración de 1-4 mg/kg de naloxona. Arstein y Segal (1979) observaron que la naloxona produce una reducción dosis-relacionada en la actividad locomotora de las ratas. Ellos sugirieron la posibilidad de que bajas dosis de naloxona incrementan la responsividad al ambiente, mientras que dosis altas inducen disminución en la actividad conductual.

Los efectos de la naloxona sobre la actividad locomotora permiten establecer la involucración del sistema opioide endógeno en esta conducta, porque el bloqueo de los receptores opiáceos con un antagonista produce modificaciones en este comportamiento.

Arstein y Segal (1979) redujeron la conducta locomotora por medio de 25 mg/kg de natrexona, pero dosis de 0.5 mg/kg incrementaron esta conducta. File (1980) no encontró disminución en esta conducta con la administración de naloxona en dosis de 1 a 4 mg/kg.

Koch y Stagen (1984), con dosis de 0.4 mg/kg y 2 mg/kg de naltrexona y naloxona en las mismas dosis, observaron disminución en la actividad locomotora. Cuando se observan efectos similares de la naloxona y la naltrexona, se puede sugerir que tales efectos dependen de la acción de los antagonistas opiáceos que ambos fármacos tienen en común; por lo que este estudio sugiere la participación del sistema opiáceo endógeno en esta conducta.

Diferentes datos en la literatura sugieren que la acción central de la morfina y sus derivados dependen de las funciones del sistema monoaminérgico cerebral. Rethy y Col (1971) encontraron que el incremento en la actividad locomotora después de la administración de la morfina en el ratón, fue acompañado por una disminución en el contenido de las catecolaminas cerebrales. Estudios bioquímicos demuestran que la morfina potencia la síntesis de NA y DA en el cerebro del ratón y que esta acción se inhibe por la naloxona. Fiedecka y Langwinski (1979) observaron que la morfina incrementa la síntesis y el recambio de las aminas. La hipermotilidad inducida por la morfina en los ratones, se debe al incremento en la liberación de las catecolaminas de las neuronas noradrenérgicas en el cerebro. Estudios posteriores permiten señalar que los efectos predominantes de la morfina están mediados por el sistema de la Dopamina, ya que la reserpina y la alfa-metil tirosina inhiben la estimación de la actividad locomotora inducida por la morfina y el fentanil.

Kameyama, Ukai, Noma y Hiramatsu (1982) demostraron que el aumento en la actividad locomotora está correlacionado con un decremento del recambio de la dopamina en el estriado. Esto es relevante para la locomoción inducida por la morfina, la que es antagonizada por la naloxona. Si se inyecta naloxona en los

ventrículos o en el acumbens-estriado, se antagonizan los efectos de la morfina. Los receptores opiáceos que median esta respuesta de locomoción están aparentemente localizados en áreas externas e internas del acumbens y del estriado.

Akil y Col (1984) proponen que la hiperactividad inducida por los opiáceos - en las ratas está mediada por las endorfinas, encefalinas y receptores de las neuronas histaminérgicas. Dosis altas de morfina que aumentan la locomoción, reducen los niveles de histamina en el cerebro de los sujetos (McClain, Catravas y Teitelbaum, 1977).

La relación inversa entre los niveles de histamina y la actividad locomotora también fue encontrada por los anteriores autores. La Cimetidina bloquea la locomoción inducida por la morfina, por lo que se piensa que la estimulación de las neuronas histaminérgicas puede estar involucrada en la producción de la actividad locomotora inducida por la morfina (Mickley, 1986).

La dinorfina, en dosis altas, incrementa la locomoción y la Naltrexona no revierte estos efectos (Katz, 1980). Herman y Col (1980), por su parte, encontraron que la naltrexona antagonizaba los efectos de catalepsia y analgesia, inducidas por la dinorfina administrada intra-cerebro-ventricularmente. En relación a la actividad locomotora, no se encuentran efectos consistentes relacionados a la acción antagonista a los efectos de la dinorfina. Estas diferencias probablemente se deban a la dosis que se ha usado (Kameyama, Ukai y Noma, 1982).

Katz, Carroll y Baldrighi (1977), encontraron que los análogos de las encefalinas contribuyen a las respuestas de activación del ratón. La administración

de D-Ala²-Leu y Met-enkefalina-amida intraventricularmente producían un gran incremento en la actividad locomotora, lo que se revirtió con naloxona 0.4 y 8 mg/kg.

Nicolai y Col (1981) encontraron que el Flunitrazepam 0.002 y 0.05 mg/kg aumentaba la actividad locomotora en el ratón, lo cual se revertía con la administración de naloxona. Además encontraron que algunas de las propiedades de las benzodiazepinas se bloquean al menos en parte, con dosis pequeñas de antagonistas opiáceos. Asimismo, estos investigadores demostraron que con los opiáceos se potencian los efectos tóxicos de las benzodiazepinas.

Los resultados anteriormente mencionados son algunos de los que apoyan la involucración del sistema de opiodes endógenos en la actividad locomotora, de lo cual se deduce que la actividad locomotora es un buen índice para el estudio de las funciones del sistema opiopeptidérgico y sus posibles interacciones a nivel del sistema nervioso central.

ACTIVIDAD NOCIOCEPTIVA

Otro índice usual y confiable para el estudio del sistema de opiodes endógenos, es la actividad nocioceptiva. Esta se define como un incremento significativo en el tiempo de reacción en relación al control y se mide por pruebas como el estiramiento, el plato caliente, la sacudida de la cola, el pinchazo de cola, salto hacia atrás, y la bradiquinina intracarotídea.

Se han probado los efectos analgésicos de la morfina, así como el efecto de

sus antagonistas-la naloxona y naltrexona en diferentes especies de animales, in cluyendo el hombre, en dolor tanto patológico como experimental.

Lasagna (1965) reportó que 2 mg/kg de naloxona producían analgesia leve y - 8 mg/kg del mismo fármaco producían hiperalgesia en escaso grado de dolor patológico. El-Sobky y Col (1976) no detectaron efectos de la naloxona (0.4 y 0.8 mg/kg) sobre el dolor experimental causado por estimulación eléctrica. La naloxona - no altera la analgesia inducida por la naloxona, como tampoco aumenta el dolor - producido por la isquemia.

El-Sobky y Col (1976) encontraron que la naloxona 2 mg/kg aumenta la percep - ción del dolor en el grupo de sujetos previamente catalogados como insensibles y tiende a decrementar la percepción del dolor en sujetos sensibles al dolor.

Los analgésicos narcóticos pueden tener diversos efectos:

- 1- Agonista-antagonista: Produce analgesia dosis-relacionada en algunas pruebas como estiramiento, pero no en otras como sacudida de cola.
- 2- La naloxona es más potente en antagonizar los analgésicos narcóticos que los agonistas- antagonistas (Rogers y Hendrie, 1982).
- 3- Cuando dosis graduadas de nalorfina se administran en presencia de una dosis efectiva de analgésicos narcóticos, resulta en una relación bifásica de dosis-respuesta.

4- Antagonistas puros, como la naloxona, producen hiperalgesia y analgesia bajo ciertas condiciones experimentales. Tales efectos hiperalgésicos no se pueden explicar por una facilitación de los procesos inhibitorios de la nocicepción (Martín, 1984).

Se compararon los péptidos opíoides y la morfina en relación a los efectos analgésicos en la rata y el ratón y se encontró que la morfina tenía mayores efectos analgésicos, y que los efectos de los endopíoides eran bastante transitorios, lo que se puede atribuir al rápido metabolismo de los péptidos (Terenius, 1978).

Kosterlitz (1980) sugiere que los receptores μ son los más importantes para los efectos antinociceptivos en la rata y ratón, aunque los delta también están involucrados.

Blumberg y Dayton (1974) encontraron que la naloxona tiene actividad analgésica en la rata, pero no en el ratón en la prueba del estiramiento. La naloxona prolonga la latencia de la sacudida de la cola en el ratón pretratado con fisostigmina (Harris, Dewey, Howes, Kennedy y Pars, 1969).

Jacob y Col (1974) encontraron que la naloxona induce una disminución dosis-dependiente en la latencia al salto, en la prueba del plato caliente en ratones y en ratas. Pero no altera la latencia del lamido, excepto cuando la temperatura fue de 50°C Grevert y Goldstein (1977), con naltrexona en dosis de 10 mg/kg, también observaron el mismo fenómeno.

Por otra parte, Amir y Amit (1978), entre otros, observaron que el estrés produce analgesia; y esto se explica porque el organismo secreta beta-endorfina por la adenohipófisis en respuesta a un estrés agudo. (Guillemín y Col, 1977).

Se han utilizado diversas formas para producir estrés. El uso de electrochoques es frecuente, y se ha encontrado que en mamíferos inferiores produce una disminución en la percepción del dolor (Fanselow, 1985) la cual se revierte con naltrexona (Olson, Olson y Kasting, 1986).

Otra forma de producción de estrés es la restricción del sujeto por un lapso no menor de 30 minutos en un cilindro de pequeñas dimensiones. Con este método también se encontró analgesia, y un incremento en la sensibilidad a la analgesia inducida por la morfina en ratas (Amir, Brown y Amit, 1980).

El nado forzado, de igual modo, es un método efectivo en la inducción de analgesia (Olson, Olson y Kasting, 1986); como también la derrota en la lucha, que generalmente se estudia en un paradigma de residente/intruso. En las dos situaciones se han revertido estos efectos analgésicos con la administración de naltrexona (Rogers y Hendrie, 1983).

La B-endorfina se secreta por la hipótesis en las situaciones de estrés del sujeto, además de la corticotropina o ACTH. La función de la corticotropina es estimular la secreción de corticoesteroides por la glándula corticosuprarrenal (Rossier y Chapouthier, 1983). Se ha considerado que los corticoesteroides ayudan al organismo a reparar las lesiones inducidas por los accidentes o por las

agresiones, por esta razón se podría pensar que mientras se secreta una hormona antidolorosa (B-endorfina), el organismo secreta, al mismo tiempo, hormonas para arreglar las lesiones sufridas (Rossier y Chapoutier, 1983).

Anteriormente se mencionó como numerosas situaciones estresantes y dolorosas, producen reacciones analgésicas. Este fenómeno se relaciona con los factores fisiológicos y psicológicos que pueden activar el sistema opiáceo endógeno; demostrando que este sistema modula una serie de respuestas adaptativas del sujeto a su ambiente, las que son necesarias para la supervivencia.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Existen dos fenómenos que inevitablemente se desarrollan en la administración crónica de opiáceos, la tolerancia y la dependencia. Tolerancia es el fenómeno por el cual se hace necesario un aumento progresivo en la dosis de la droga, para obtener el mismo efecto. Por dependencia física o fisiológica se conocen a todos los cambios que suceden en el tejido nervioso, por la presencia continua de los opiáceos. Se podría hablar de una adaptación de las células a la presencia de los opiáceos.

Estos cambios compensan los efectos bioquímicos del fármaco produciendo un equilibrio homeostático con el fármaco. Si este se suspende o si se administra un antagonista, se produce el síndrome de abstinencia (Luján, Aguilar y Rodríguez, 1984).

Villarreal y Castro (1979) encontraron que la intensidad del síndrome de abstinencia no se incrementa progresivamente de acuerdo a la dosis del fármaco; hay un tope en la severidad del síndrome de abstinencia, que no aumenta con la dosis del opiáceo. La sensibilidad del sistema a los antagonistas de los narcóticos continúa desarrollándose, sin aumentar la severidad del síndrome de abstinencia, por lo que es posible que las limitaciones se localicen en la expresión del síndrome de abstinencia con el sólo hecho de suspender la administración del fármaco.

Esta técnica es útil en el estudio de la dependencia física a opiáceos. Además sirve para detectar alteraciones en la sensibilidad a los antagonistas narcóticos; porque así se observan manifestaciones similares a las que ocurren en los síndromes de abstinencia, aunque en menor magnitud.

En los animales de laboratorio, la dependencia física puede producirse fácilmente con repetidas dosis de una sustancia con propiedades opiodes (Schuster y Villarreal, 1968). La intensidad de la dependencia se puede establecer determinándose los trastornos fisiopatológicos que se presentan cuando se suspende la administración o se administra un antagonista (Lujan, Aguilar y Rodríguez, 1984).

La tolerancia no sólo refleja un efecto farmacológico puro, está, además, en constante interacción con las señales ambientales presentes en el momento de la administración. La morfina y las señales ambientales unidas logran una tolerancia más profunda.

Guille y McCutcheon (1984) demostraron que se puede condicionar la liberación opiácea endógena. Sadler (1976) y Siegel (1975) han estudiado los procesos - -

asociativos que se relacionan con la tolerancia de la morfina.

La tolerancia al efecto analgésico de la morfina se ha interpretado como la adquisición de una respuesta hiperalgésica clásica. Siegel (1975) descubrió que cuando se administra morfina y esta es repetidamente apareada con determinadas señales ambientales, las que están presentes en el momento de la administración, sirven como estímulos condicionados, los que elicitán una respuesta hiperalgésica condicionada. Se encontró que el estímulo más importante fue el plato caliente en comparación a otra señal ambiental para la respuesta hiperalgésica clásica (Bardo, Wellman y Hughes, 1980).

Es posible que de igual forma a como se puede condicionar la tolerancia al efecto analgésico de la morfina, se pueda condicionar otras respuestas mediadas por el sistema opiáceo endógeno, aunque esto requeriría mayor estudio al respecto.

CONDUCTA SOCIAL

El descubrimiento de los receptores opiáceos y sus ligandos endógenos estimuló numerosos estudios y varias hipótesis en relación a su importancia fisiológica. Estas hipótesis comprenden un amplio rango que vá desde las implicaciones del sistema opiáceo endógeno en procesos psicopatológicos, como la esquizofrenia (Bloom y Col, 1976), ansiedad (Mendelson y Col, 1975), estrés (Amir, Brown y Amit 1980), hasta conducta sexual (Abbot, Hoalm y Gay, 1980), en la ingesta de comida (Rodgers y File, 1979), vínculo social (Herman y Panksepp, 1978), nociocepción y analgesia (Grevert y Goldstein, 1977).

Considerando la distribución de los receptores opiáceos endógenos especialmente en el sistema Límbico (Matsukura, 1978), se puede comprender que tenga tantas funciones. Panksepp y Col, (1980) postularon que el sistema opiáceo endógeno puede modular en parte la gratificación recibida de los contactos sociales. A animales jóvenes se los separa de sus madres, ellos tienden a vocalizar por estrés. Si a éstos se les administra sistemáticamente bajas dosis de morfina, se decrementan tales vocalizaciones; y la naltrexona las aumenta en el cobayo (Herman y Panksepp, 1980) y en el pollo (Panksepp y Col, 1980).

El sistema opiáceo endógeno está relacionado con la impronta (Panksepp, Mecer y Beaur, 1980) y con el mantenimiento de la proximidad con sus congéneres en pruebas de campo abierto (Panksepp, Najam y Soares, 1979).

Las endorfinas están contenidas en la leche materna y en la placenta (Nakai y Col, 1978). La función de este sistema químico no está totalmente aclarada, pero la presencia de opiáceos en la leche materna y la placenta, sugiere que el sistema de opiáceos endógenos está involucrado en procesos de desarrollo (Oliverio y Col, 1984).

Panksepp (1980) produjo vocalizaciones semejantes al del estrés, por medio de la estimulación eléctrica de las áreas cerebrales que rodean la comisura anterior y el tálamo dorsomedial (Áreas ricas en opiáceos endógenos). Las vocalizaciones inducidas por el estrés las disminuyó con dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg de morfina, las cuales antagonizó con naltrexona en dosis de 1.0 mg/kg.

Plonsky y Freedman (1982) administraron metadona (1.0 a 4.0 mg/kg) a ratas

y encontraron que se decrementaba el tiempo de contacto entre ellas, aumentaba la latencia del contacto inicial, disminuía el aseo agresivo, y la conducta locomotora no se afectaba en ningún sentido. La administración de la naloxona y la naltrexona aumentaban el acicalamiento y las invitaciones a acicalamiento.

Panksepp y Col (1978) observaron que la naloxona tendía a aumentar los contactos sociales. Vilberg y Col (1977) encontraron que la naloxona aumentaba y la morfina disminuía la capacidad de los pollos para obtener gratificación de los contactos sociales.

Panksepp y Col (1978), encontraron que con lesiones electrolíticas en áreas ricas en receptores opiáceos como el hipotálamo, o la amígdala, se afectaban algunas de las funciones anteriormente enumeradas. El bloqueo de los receptores opiáceos, por medio de inyecciones sistemáticas cambió algunas funciones y aspectos de la conducta.

En algunas especies de primates, la estructura social tiene consecuencias profundas para la conducta. Fabrenys, Meyer y Keverne (1982) encontraron que la administración de naloxona, estimulaba las interacciones del aseo social. Los machos de rango social más bajo no participaban en el aseo social, aunque se les administrara naloxona. Estos autores concluyeron que el bombardeo táctil del aseo social, podría estar acompañado de liberación de opiáceos endógenos. Esta estimulación cutánea tendría similitud con la acupuntura, según Clenet, Clement y Jones (1980).

Desde 1899, Small venía señalando que el juego social era un componente -

importante en el repertorio conductual de los mamíferos, y que los animales jóvenes se acercaban entre sí pidiendo interacción social. Grant (1963) estudió la lucha juvenil en la ratas, tomando las vueltas como medida de dominancia, puesto que un animal presentaba más vueltas que el otro. Panksepp (1979) encontró que las administraciones de naloxona reducían el juego, y la morfina lo vigorizaba. Posteriormente Panksepp y Col (1985) encontraron que con dosis bajas de morfina se incrementaban los indicadores conductuales del juego. La morfina en dosis pequeñas incrementaba el juego (1mg/kg) y altas dosis lo reducían. Esto último se podría explicar, según dichos autores, como resultado de la sedación opiácea.

Siegel, Jensen y Panksepp (1985) observaron los efectos de diferentes dosis de naltrexona (1.0, 5.0 y 10 mg/kg) en el juego social. Ellos encontraron reducción en el juego dosis-relacionada.

Siegel y Jensen (1986) analizaron los efectos de la naltrexona y el espacio físico de la jaula en el juego social, encontrando que los animales de cajas más pequeñas jugaban más que los de cajas grandes. Con naltrexona en dosis de 0.5, 1.0 y 5.0 mg/kg encontraron un decremento dosis-dependiente. La naloxona disminuye, por tanto, el juego social en ratas, dependiendo de la dosis. (Sugest y Col, 1985). Estos autores encontraron lo mismo que Siegel y Jensen (1986), en relación al tamaño de las jaulas.

Panksepp (1981) no encontró diferencias en esta conducta en relación al tamaño de la jaula, pero observó que los animales aislados interactuaban más que los no aislados y que a pesar de eso, la naloxona decrementaba la conducta de juego, aunque ésta no influía en la actividad locomotora en un ambiente familiar. Por

medio de estos estudios se podría apreciar la relevancia que tiene el ambiente social para afectar los efectos conductuales de los fármacos.

Desde 1958, Scott denominó "conductas agonistas" a todo el espectro de actividades relacionadas con animales en conflicto, incluyendo no sólo el ataque, sino intentos de escape, defensa y sumisión. (Jones y Brain, 1985). Las conductas agonistas son útiles en los estudios psicofarmacológicos, pues se pueden distinguir, a partir de tales conductas efectos de varios fármacos.

Existen dos paradigmas utilizados con frecuencia en el estudio de las conductas agonistas: El del residente-intruso y el del oponente-estándar. El primero consiste en que se deposita a un macho no familiar (intruso) en la jaula del otro macho (residente), a partir del momento en que se introduce al intruso se comienzan a registrar las conductas que presenten los sujetos.

El paradigma del oponente estándar es una prueba en la cual un macho se hace temporalmente anósmico, por la aplicación de sulfato de Zinc dentro del tracto nasal, antes del encuentro social; se coloca con otro sujeto en condiciones normales, y al igual que en el anterior paradigma, se comienza a registrar las conductas desde que se introduce a los sujetos en la jaula. Los animales anósmicos no son agresivos, y además requieren poco tiempo para la investigación social, no atacan pero si elicitán el ataque; por todo ello es una prueba adecuada para medir los efectos de los fármacos en los compañeros de los sujetos anósmicos. (Rodgers y Hendrie, 1983).

Se ha visto que el sistema opióide está involucrado en los efectos conductuales y neuroquímicos del aislamiento social en roedores. Adler y Col (1975), por ejemplo, encontraron que los síndromes de aislamiento de la morfina precipitada por la naltrexona, en ratas socialmente aisladas, eran menores que el de las ratas en grupo, mostrando las primeras menor diarrea y menor frecuencia en el salto. Por su parte Kotowsky y Col (1977) encontraron que después de un aislamiento prolongado, las ratas mostraban mayor responsividad a la morfina.

Los ratones aislados son menos sensibles a los efectos hiperalgésicos de la naloxona, en las pruebas del palto caliente, que en los ratones en grupo. Estos efectos se han interpretado en relación a la proliferación de los receptores opiáceos o supersensibilidad causada por la ausencia de las señales ambientales necesarias para mantener un nivel deseable de estimulación opióide, por períodos prolongados de tiempo (De Freudis y Col, 1978). El aislamiento social disminuyó los enlaces de receptores opiáceos en el cerebro de las ratas (Schenk y Col, 1982).

El hecho de que las ratas mantenidas individualmente consumieran más morfina que las que están en grupo, apoyaría la idea de que las señales ambientales mantenían un nivel deseable de actividad opióide endógena, mientras que el aislamiento social disminuía el funcionamiento opióide endógeno en algunas estructuras cerebrales (Alexander y Col, 1978).

El aislamiento social inducía conductas agresivas en machos (Valzillo, 1981). La naloxona (1.0 y 1,5 mg/kg) y naltrexona (1.5 y 5.0 mg/kg) disminuía la conducta agonista en machos aislados DBA/2 aumentaba el husmeo corporal y nasal (Puglisi-Allegra y Oliverio, 1981).

Puglisi-Allegra y Col (1982) administraron inyecciones intracerebroventriculares de naloxona, beta-endorfina, morfina y Dala²-Leu⁵-encefalina (DADL) a residentes aislados DBA/2 en un paradigma residente/intruso; y observaron que la naloxona induce un incremento en las conductas sociales e incrementaban las conductas defensivas. La morfina y la beta-endorfina decrementaban la actividad locomotora, mientras que la DADL la incrementaba. Pero si inyectaba naloxona sistemáticamente no se veían efectos anti-agresivos sobre las conductas agonistas en las ratas aisladas, que interactuaban con un oponente intruso, al que se le había administrado dosis altas de naltrexona (25 mg/kg) (Rogers y Hendrie, 1983).

Con la naltrexona se han encontrado efectos bifásicos en la lucha, inducida por el shock en ratas; pequeñas dosis aumentaban la agresión (0.1 mg/kg), dosis mayores (10 mg/kg) la inhibían. La diprenorfina (0.1 y 1.0 mg/kg) no afectaba la conducta defensiva. La naltrexona en bajas dosis (0.025-0.05 mg/kg) decrementaba la conducta agresiva en ratones C57BL/6, en combinación con bajas dosis de apomorfina (0.25 y 0.05 mg/kg) (Puglisi-Allegra y Col, 1983). Fanselow y Col (1980) encontró que la naltrexona en dosis de 3 mg/kg, aumentaba la conducta agresiva inducida por electrochoques.

Según demuestran los estudios que se señalan a continuación, los estatus sociales y el conflicto social tienen diferentes efectos sobre los mecanismos opioides del dolor. Mickzeć y Col (1982), usando el paradigma del residente/intruso, encontraron que los ratones intrusos expuestos a repetidos ataques por los ratones residentes, mostraban un decremento en la sensibilidad al dolor, el cual era revertido por los antagonistas opiáceos. Este efecto no se observó en ratones tolerantes a morfina.

Mickseck y Krsiak (1979) encontraron que la cepa CBK respondía ampliamente a la morfina y mostraba una reducción en la analgesia después de la lucha. Por otra parte Rogers y Henrie (1982) encontraron que la experiencia agonista en residentes y en intrusos no influye en la analgesia. Krower y Dumm (1980) con aplicaciones de naltrexona revirtieron la sensibilidad al dolor, causada por la agresión de ratas a ratones.

Brain, Smoothy y Benton (1984) observaron los encuentros sociales por medio del paradigma del oponente estándar, en ratones a quienes se les aplicó morfina, morfina-3-glucoránido (agonistas μ) y triufladon (agonista κ). Se encontró que el Triufladon disminuyó las respuestas tímido/defensivas de los machos, y la morfina decrementó las respuestas tímido/defensivas en las hembra pero no en los machos.

La explicación propuesta por Rodgers y Hendrie (1983) con respecto a los datos contradictorios que se encuentran tanto en la morfina como en la naltrexona en relación a las conductas agonistas, es que se debía a variaciones metodológicas cuando la morfina tiene influencias antiagresivas, es porque se utilizan machos experimentados en la lucha; si se utilizan machos ingenuos esta situación genera una cierta tentatividad social más que una motivación agresiva; porque en un encuentro social inicial el sujeto no tiene información respecto del oponente ni sobre ninguna otra característica de él.

Herman y Panksepp (1978) encontraron que la naloxona no tenía influencias antiagresivas. Igual que en la morfina, las inconsistencias encontradas se debían básicamente a cuestiones metodológicas; por ejemplo en machos experimentados en -

en pelea, la naloxona aumentó la agresión y la morfina la disminuyó (Rance, 1983).

Rodgers y Hendrie (1983) usaron el paradigma residente/intruso para evaluar la naltrexona en las conductas agonistas y la analgesia inducida por la experiencia del encuentro en los residentes y en los intrusos y de esta forma observar la involucración del sistema opiáceo endógeno. El estrés es un factor crítico en el desarrollo de la analgesia y por medio de la estimulación recibida por esta situación de prueba, se puede activar el sistema opiáceo endógeno. Esto puede tener, según Rogers y Hendrie un significado de adaptación en situaciones de lucha/huida, en la cual el dolor disminuye, mientras que de otra forma habría interrumpido una ejecución conductual efectiva.

La prueba residente-intruso, es una forma de producir estrés de una forma muy natural, ya que se parece mucho a una posible situación en la vida de un roedor. Amir, Brown y Amit (1980) encontraron que la naltrexona 10 mg/kg revertían la analgesia causada por esta experiencia en el ratón intruso. En los residentes la situación provocó una hiperalgesia, que se revertía fácilmente con 0.1 mg/kg de naltrexona. Con la administración de 10 mg/kg de naloxona consiguieron inhibir, casi en su totalidad el ataque entre los residentes, aunque esto sólo fue observado en ratones.

A partir de estos datos se concluye:

- Que el conflicto social del ratón era potente, biológicamente relevante en la activación de los mecanismos del dolor.

- El estatus social era un determinante importante en las respuestas nociocéptivas en tal experiencia.
- La incapacidad del ataque podría ser un factor crítico en la analgesia por el encuentro.

En la prueba residente/intruso se encontraron que los residentes y los intrusos reaccionaban diferencialmente en el encuentro, los residentes respondían con hiperalgesia y los intrusos con analgesia. Estos efectos se bloquearon con naloxona, aunque el residente fue más sensible en la administración antagónica (Amir, Brown y Amit, 1980).

Miczeck y Col (1982) no encontraron evidencia de una respuesta sobre la nocicepción de los residentes. La analgesia y la hiperalgesia las pudieron revertir con la naltrexona.

Kotowsky y Col (1977) encontraron que los residentes aislados tienen latencias mayores de lamido de patas en relación al promedio, pero no encontraron diferencias en el salto entre los residentes aislados y los residentes en grupo.

Por otra parte, se encontró que la naloxona tenía pocos efectos sobre la conducta social en los residentes; los únicos efectos significativos se relacionaban con la reducción selectiva de los ataques de mordida y con la analgesia en el intruso (Miczeck y Col, 1982). Estos autores sugieren que la presencia y ausencia de la postura sumisa y de congelamiento ocurría intercambiabilmente en la

misma localización espacial, en respuesta al ataque sostenido de los residentes. Estos comportamientos han reflejado la pérdida del control por parte del intruso sobre el origen de la estimulación aversiva.

Estos estudios podrían tener un paralelo sobre la conducta agonista en el ratón y ratona con una pareja anónima. Miczeck, (1986) usó la U-50-488 (agonista Kappa) y DAGO (agonista mu). Se encontró que la DAGO no influyó significativamente en los encuentros sociales entre los machos y que la U-50-488 no influyó significativamente en las conductas de timidez de la ratona. Este fármaco, por otra parte, disminuía la investigación social, incrementaba las conductas tímido/defensivas. Este autor concluyó por tanto que los mecanismos Kappa incrementaban, mientras que los mu disminuían las conductas sumisas.

Thor y Col (1970) reportaron que en animales adictos, el aislamiento de la morfina estaba asociado a hiperirritabilidad y agresión violenta espontánea. En la rata la lucha vigorosa empezaba después del aislamiento de la morfina o al menos por 40 o 50 horas y la readministración de morfina suprimía esta conducta. La regresión espontánea fue específicamente relacionada, por estos autores, a los narcóticos, quienes sugirieron que la agresión seguida de aislamiento de la morfina reflejaba supersensibilidad en los receptores de la dopamina, y afirmaron que los mecanismos serotoninérgicos y colinérgicos tenían un papel importante en este caso (Gianutsos y Lal. 1978).

Da Vanzo y Col (1966) reportaron una influencia inhibitoria de la morfina con dosis de 20 mg/kg, sobre la agresión inducida por el aislamiento. Sin embargo, se tiene que tener en cuenta que esta es una dosis alta y podría actuar -

inespecíficamente sobre sitios opiáceos. En vista de lo anterior, se han usado diferentes estrategias para examinar la conducta en animales: Fármacos específicos para los diferentes sitios opiáceos y exámen de antagonistas para mediciones conductuales.

El presente estudio tiene por objeto evaluar las alteraciones inducidas por la administración crónica de morfina y naltrexona, en diferentes dosis (10, 1.0 y 0.1 mg/kg), en las conductas Sociales -usando el paradigma del residente/intruso-, actividad locomotora y nocioceptiva, Además pretende establecer la permanencia de estas alteraciones, una vez se ha suspendido el fármaco.

METODO GENERAL

SUJETOS:

Se utilizaron 140 ratones adultos de la cepa C-D1, clínicamente sanos, cuyos pesos oscilaban entre los 30 y los 50 gramos, obtenidos del bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

De éstos, 70 ratones se mantuvieron individualmente en una jaula de plexiglas transparente de 30x 18x 10 centímetros, con libre acceso de agua y alimento, en un ciclo de 10-14 horas de luz-obscuridad, con condiciones ambientales constantes de ruido, temperatura, olor, etc. Los 70 sujetos restantes se mantuvieron en grupo y en las mismas condiciones ambientales que los anteriores.

El primer grupo se dividió aleatoriamente en tres subgrupos, a cada uno de los cuales se les administró un fármaco diferente: Morfina, Naltrexona, Solución-

Salina; a su vez los grupos de fármacos se subdividieron en otros tres, con el objeto de administrar a cada uno de los subgrupos resultantes distintas dosis de los fármacos respectivos: 10, 1.0 y 0.1 mg/kg. Quedando entonces repartidos de la siguiente manera: 24 sujetos para la administración de morfina, 24 para naltrexona y 22 para solución salina.

Para cada dosis quedan 8 sujetos; 8 para la administración de morfina en dosis de 10 mg/kg, 8 para la administración de morfina 1.0 mg/kg, 8 para la administración de morfina 0.1 mg/kg. Para la naltrexona en la dosis de 10 mg/kg, 8 sujetos; para naltrexona en la dosis de 1.0 mg/kg 8 sujetos y 8 para naltrexona 0.1 mg/kg.

Por último, de cada uno de estos subgrupos de 8 sujetos se escogieron aleatoriamente 4 para la condición de residentes y 4 para la condición de intrusos.

Los 70 sujetos restantes no se sometieron a ningún tratamiento experimental, aunque los tres días previos a la primera medición (ver procedimiento) se les separó en jaulas individuales, con el fin de que se familiarizacen con su territorio y estuvieran en las condiciones necesarias para la prueba experimental. Este grupo se dividió en dos, la mitad se escogieron para residentes y la otra mitad para intrusos. Esto se hizo con la finalidad de poner en parejas los animales tratados con los no tratados, por ejemplo, junto a los residentes de morfina 10 mg/kg se situaron a intrusos del grupo no tratado y junto a los intrusos de morfina 10 mg/kg se colocaron a los residentes del grupo no tratado. Siguiendo las mismas pautas, se establecieron las condiciones experimentales de los otros subgrupos.

APARATOS

La analgesia se midió por medio de la prueba del plato caliente diseñado por Eddy y Leimback (1953). En esta prueba, se define la analgesia como un incremento significativo en el tiempo de reacción del control. El plato caliente se mantuvo a una temperatura 55 ± 0.5 °C.

El experimento se condujo de la siguiente forma: primero se colocó al ratón sobre el plato, dentro del cilindro; después se determinó el tiempo de reacción del sujeto con apretar el botón; y por último se anotó el tiempo en segundos en que se presentará el lamido de patas y el salto hacia arriba. El tiempo en que se presentaran estas dos reacciones se tomó con un límite de tiempo de 100" segundos para evitar que el animal se lesionara.

ACTIVIDAD LOCOMOTORA

Se registró por medio del Sistema Electrónico de Cuantificación de Actividad Locomotora (SECAL). La duración del registro fue de 60 minutos y a intervalos de 4 minutos se registraban en un contador electrónico las veces que el sujeto cruzaba por una fotocelda. Los animales se colocaron individualmente en cilindros de 30 centímetros de diámetro, el que tenía 4 fotoceldas situadas a espacios equidistantes entre si. Estos cilindros se encontraban en el interior de una cámara sono amortiguada.

FARMACOS

En el presente estudio se utilizaron solución salina, Morfina y Naltrexona - en dosis de 10, 1.0 y 0.1 mg/kg.

PROCEDIMIENTO

Una vez establecido el estatus de cada sujeto y la condición experimental, - se administraron inyecciones diarias, de los fármacos antes mencionados, a las 8 A.M. y a las 8 P.M. (dos veces por día) durante 10 días consecutivos.

Pasando 15 minutos de la última administración del fármaco se introdujo al intruso en la jaula del residente y se registraron la conductas que presentaba el animal tratado (Residente o intruso) durante 10 minutos consecutivos. Para la observación de estas conductas se utilizó el etograma diseñado por Jones y Brain, (1985). Este consiste en 33 conductas, que pertenecen a cuatro categorías mayores: conductas no sociales, sociales, agresivas y defensivas. Cada 5 segundos se registraban las conductas que se presentaran. (Ver anexo 1). Posteriormente se midió la actividad locomotora y nociocéptica en cuatro sujetos, de cada dosis de morfina y naltrexona y 11 de solución salina.

La segunda medición después de 8 días de la última administración del fármaco, fue igual a la primera, siendo la pareja de cada residente e intruso la misma en todas las mediciones del experimento. La tercera medición se llevó a cabo de la misma manera que las anteriores, pero realizándose después de 23 días a partir de la última administración del fármaco.

A continuación se presenta un diagrama del diseño utilizado en el presente estudio.

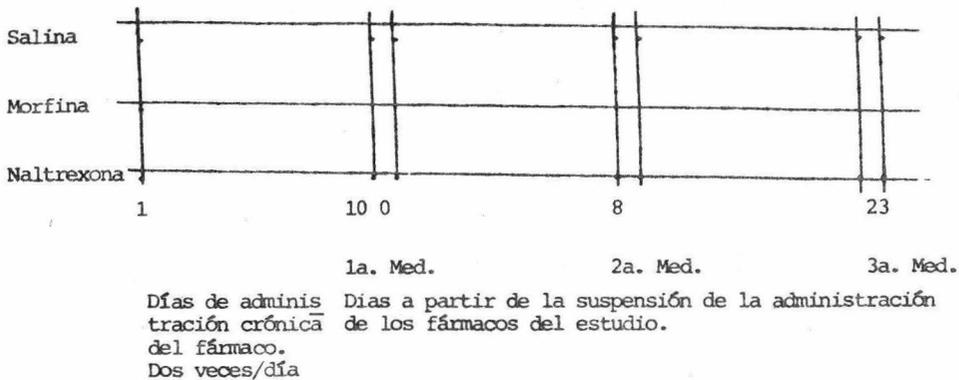


Diagrama 1: Se representa el diseño utilizado en el presente estudio. A la izquierda se representan los fármacos utilizados: solución salina, Morfina y Naltrexona en las dosis de 10, 1.0 y 0.1 mg/kg. En la parte inferior del diagrama se representan los días de administración crónica y el tiempo en que se realizaron las mediciones a partir de la suspensión del fármaco.

SISTEMA DE OBSERVACION Y REGISTRO

Dos observadores entrenados, registraron simultáneamente, pero en forma independiente, la conductas que presentaba cada uno de los sujetos tratados, intruso o residente según el caso.

El registro se hizo teniendo en cuenta las secuencias de conducta en un etograma previamente establecido. El etograma que se usó en el presente estudio fue desarrollado por Jones y Brain, (1985). (Para mayor información remitirse al

anexo 1). La confiabilidad entre observadores fue de 93.2% en el presente estudio.

ANALISIS DE RESULTADOS

Por un lado, la analgesia y la actividad locomotora se analizaron por medio de un anova de tres vías: tres fármacos, tres dosis, tres mediciones. Por otro, para las conductas sociales se utilizó un análisis de varianza con regresión serial y se procesaron los datos de los diferentes grupos experimentales, en la condición de residentes y en la condición de intrusos.

RESULTADOS

CONDUCTAS EN CAMPO ABIERTO

En términos generales se encontró una menor frecuencia de emisión de las conductas agrupadas en la categoría de defensivas. Los intrusos presentaron con menor frecuencia estos comportamientos, en el tiempo de observación y en todos los grupos experimentales. Las conductas agresivas fueron más frecuentes y en relación al estatus se observó que los residentes emitieron con menor frecuencia estas conductas. En orden de mayor presentación de patrones conductuales aparecieron las conductas sociales; en esta categoría conductual, los intrusos presentaron más frecuentemente estos comportamientos con respecto a los residentes.

A continuación se presentarán de una manera más específica los resultados obtenidos en estas conductas.

FARMACOS

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de presentación de las conductas no sociales, sociales, agresivas y defensivas en los diferentes grupos de residentes a quienes se les suspendió el tratamiento crónico con morfina (M) y Naltrexona (Nx) en dosis de 10, 1, 0.1 mg/kg respectivamente.

En el grupo de los intrusos a quienes se les suspendió la administración de Morfina 10 mg/kg y Naltrexona 10 mg/kg presentaron diferencias significativas -

(F:6.64; p 0.0087) en la emisión de las conductas sociales. Los intrusos a quienes se les suspendió el tratamiento de Morfina y Naltrexona 10 mg/kg presentaron frecuencias significativamente menores que el control y semejantes entre los grupos pretratados con los fármacos.

La suspensión de la administración de Morfina (M) y Naltrexona (Nx) en las dosis de 1.0 y 0.1 mg/kg no provocó diferencias significativas en la frecuencia de presentación de las conductas sociales.

A excepción de las conductas sociales, en ninguna otra categoría conductual se presentaron diferencias significativas, entre la frecuencia de emisión de las conductas no sociales, agresivas y defensivas en los intrusos, a los que se les suspendió el tratamiento de M y Nx en dosis de 10, 1 y 0.1 respectivamente.

MEDICIONES E INTERACCION FARMACO-TIEMPO

Las mediciones realizadas a través del tiempo en los residentes y en los intrusos de todos los grupos experimentales, en relación a la emisión de Conductas Sociales, No sociales, Agresivas y Defensivas, fueron significativamente diferentes entre sí.

CONDUCTAS SOCIALES

Residentes

Las mediciones secuenciales de los sujetos a quienes se les suspendió la adminis-

tración de M y Nx en dosis de 10 mg/kg se encontraron significativamente diferentes ($F=18,33$; $p<0.001$). El grupo tratado con M presentó una tendencia a disminuir con el tiempo, ocupando siempre niveles menores que el control; por su parte el grupo pretratado con Nx presentó frecuencias semejantes al control, en la primera medición, un leve incremento en la segunda y en la tercera medición - presentó un decremento significativo ($p<0.0001$) en la frecuencia de estos comportamientos.

Los sujetos a los que se les dejó de administrar M y Nx en dosis de 1.0 mg/kg presentaron diferencias significativas ($F: 19.24$; $p<0.0001$). En el grupo pretratado con M 1.0 mg/kg se encontró en la primera medición, un decremento significativo, en las conductas sociales en comparación al control. En la segunda medición, este grupo presentó niveles similares al control y en la tercera medición observó un decremento significativo de estas conductas ($p < 0.0001$) en comparación al control.

El grupo pretratado con Nx en dosis de 1.0 mg/kg no presentó diferencias notables entre la primera y la segunda medición. En relación a la frecuencia de presentación de las conductas sociales se observó que la frecuencia de estas conductas fue menor que la del grupo control. En la tercera medición se incrementaron estas conductas hasta alcanzar niveles semejantes a las de control.

En los sujetos a los que se les suspendió el tratamiento con M y Nx en dosis de 0.1 mg/kg se encontraron diferencias significativas ($F: 26.33$; $p<0.0001$) entre las mediciones realizadas a través del tiempo en las conductas sociales. El

grupo pretratado con M presentó frecuencias significativamente menores ($p < 0.0001$) en comparación con el control, en la primera medición; en la segunda se observó un leve incremento de las conductas sociales, y un decremento en la tercera. Todas las frecuencias de las conductas sociales en las mediciones de este grupo son significativamente ($p < 0.0001$) menores que las observadas en el grupo control. En los sujetos a los que se les suspendió la administración de Nx en dosis de 0.1 mg/kg se observó en la primera medición, que la frecuencia de las conductas sociales fue menor que la del grupo de control, pero más alta que la de M, en la misma dosis; en la segunda medición se observó un incremento de estas conductas hasta alcanzar niveles semejantes al control; en la tercera medición se observó menor frecuencia que en la anterior y menor que el control.

En esta dosis, los grupos de M y Nx presentaron diferencias significativas en la interacción fármaco-tiempo ($F: 3.55; p < 0.016$) (Figura 2).

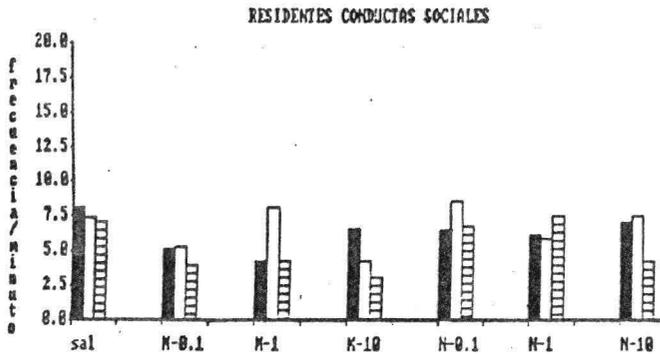


FIG 2: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas sociales que presentaron los ratones residentes en el paradigma del residente/intruso. En la ordenada se presenta la frecuencia obtenida por el grupo en un minuto y en la absisa

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		8.22+1.13	7.4 +0.86	7.2 + 1.16
MORFINA	0.1	5.2 +0.85	5.4 +0.2	4.0 + 0.98
	1.0	4.35+1.57	8.2 +0.27	4.35+ 1.2
	10	6.67+1.18	4.32+1.12	3.17+ 1.2
NALITRE	0.1	6.57+1.18	8.6 +2.05	6.9 + 2.6
	1.0	6.2 +1.6	5.96+0.2	7.6 + 1.3
	10	7.1 +7.1	7.6 +0.9	4.35+ 0.7

Media + Error estandar

se representan las tres mediciones realizadas 15 minutos -barra negra-; 8 días -barra blanca-; y 23 días a partir de la última administración del fármaco -barra a rayas-. Se presentan las tres mediciones realizadas a cada uno de los fármacos con las dosis tratadas. En la tabla se presenta la frecuencia y el error estandar de los fármacos en sus dosis y mediciones correspondientes

Intrusos

Los intrusos presentaron menor frecuencia de conductas sociales que los residentes en todos los grupos a los que se les suspendió la administración de M y Nx en las dosis de 10, 1, 0.1 mg/kg respectivamente.

En el grupo de intrusos a los que se les suspendió la administración de M y Nx en dosis de 10 mg/kg se observaron diferencias significativas ($F:12.47$; $p < 0.0008$) en la frecuencia de las conductas sociales, observada en las 3 mediciones secuenciadas.

El grupo pretratado con M 10 mg/kg presentó frecuencias significativamente menores que el control ($p < 0.0008$) y en la primera medición sus niveles disminuyeron considerablemente; en la tercera medición, estos sujetos presentaron igual frecuencia de conductas sociales que en la primera medición. Por su parte el grupo

pretratado con Nx (10 mg/kg) presentó frecuencia similar al pretratado con M en estas dosis en la primera y segunda medición, en la segunda se observó que estos sujetos incrementaron notablemente estos niveles, pero aún así no alcanzaron los niveles semejantes al control en la primera medición; en la segunda presentó un decremento significativo ($p < 0.0001$) en la frecuencia de las conductas sociales. En la tercera medición se observó un incremento de conductas sociales, pero no alcanzó los niveles ocupados por el control.

Los intrusos a los que se les dejó de administrar M y Nx en dosis de 0.1 mg/kg presentaron diferencias significativas ($F:22.65$; $p = 0.0008$) en la frecuencia obtenida en las mediciones secuenciadas.

Los niveles del grupo al que se le administró M 0.1 mg/kg en todas las mediciones son menores que el control aunque incrementó su frecuencia en la segunda medición y redujo las conductas sociales en la tercera medición superando los niveles alcanzados en la primera medición. Por otra parte el grupo de Nx (0.1 mg/kg) no presentó cambios en la frecuencia de las conductas sociales, en las tres mediciones, aunque se pudo observar una tendencia a decrementar con el paso del tiempo. En la primera medición la presentación de estas conductas fue similar a la del control, sólo que en el grupo de Nx estos niveles permanecen semejantes a través del tiempo. (FIG 3)

INTRUSOS CONDUCTAS SOCIALES

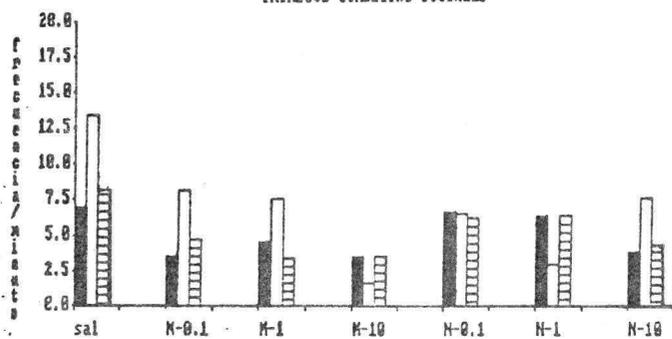


FIG 3: Promedio de la frecuencia en un minuto que presentó el raton intruso en un paradigma residente intruso (más información igual que fig. 2).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		7.01±0.49	13.4 ±0.36	8.2 ±2.18
MORFINA	0.1	3.6 ±1.95	8.2 ±2.18	4.8 ±1.01
	1.0	4.67±0.57	7.5 ±1.83	3.52±0.13
	10	3.55±1.25	1.72±0.57	3.67±0.30
NALTRE	0.1	6.7 ±0.26	6.6 ±1.35	6.3 ±1.13
	1.0	6.4 ±1.08	3.0 ±0.46	6.35±0.75
	10	3.65±1.25	7.5 ±0.91	3.97±0.95

Media ± Error estándar

CONDUCTAS NO SOCIALES (CNS)

Residentes

La frecuencia de las conductas no sociales observadas en las 3 mediciones secuenciadas resultaron significativamente diferentes (F:32.55; p < 0.0001) en los

grupos a los que suspendió el tratamiento de M y Nx en dosis de 10 mg/kg.

El grupo pretratado con M 10 mg/kg presentó mayor frecuencia de conductas no sociales que el grupo control en la primera medición. En la segunda medición presentó menor frecuencia de conductas no sociales que el control y en la tercera obtuvieron niveles similares al grupo control y el grupo tratado con el fármaco.

Al grupo que se suspendió el tratamiento de Nx 10 mg/kg en la primera medición obtuvo niveles semejantes al control, estos niveles se decrementaron en la segunda y en la tercera medición se incrementaron sobrepasando al control.

Los residentes a los que se les suspendió la administración de M y Nx en 1.0 mg/kg presentaron diferencias ($F: 29.59; p < 0.0001$) en la frecuencia de las conductas no sociales obtenida en las 3 mediciones. En el grupo al que se le dejó de administrar M 1.0 mg/kg presentó niveles significativamente menores que los de control ($p < 0.001$) aunque observó la misma tendencia del control a incrementar con el paso del tiempo. El grupo de Nx obtuvo niveles semejantes al control en la primera medición, en la segunda se observó un decremento significativo ($p < 0.0001$) no menor que el grupo pretratado con M, en la frecuencia de las conductas No Sociales.

El grupo al que se le dejó de administrar M 0.1 y Nx 0.1 presentó diferencias significativas ($F: 34.86; p < 0.0001$) en la frecuencia de las conductas No Sociales.

El grupo pretratado con M 0.1 mg/kg presentó menores niveles que el control;

estos niveles se incrementaron en la tercera medición (estos cambios no fueron significativos).

El grupo al que se le suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg, obtuvo un decremento significativo ($p < 0.0001$) en la primera medición en comparación con el control.

En la segunda medición se obtuvo un incremento en la frecuencia de estas conductas, el cual es mayor que el del grupo pretratado con M, pero es semejante al control. En la tercera medición se observó un decremento en la frecuencia de estas conductas que es levemente menor que el control del pretratado con M. (Figura 4).

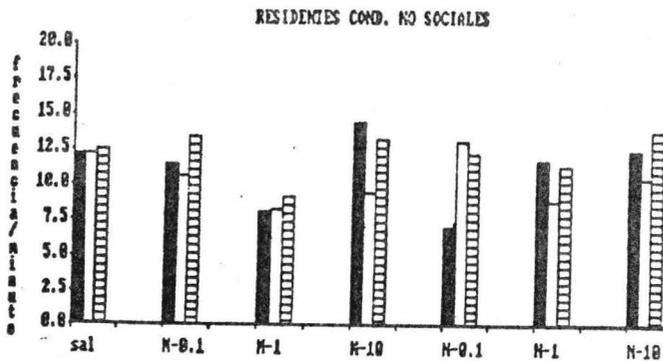


FIG 4: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas no sociales que presentó el ratón residente en un paradigma residente /intruso (Mayor información igual que en FIG 2).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		12 <u>+1.46</u>	12.24 <u>+1.23</u>	12.52 <u>+0.94</u>
MORFINA	0.1	11.52 <u>+2.57</u>	10.72 <u>+1.23</u>	13.45 <u>+1.94</u>
	1.0	8.12 <u>+2.77</u>	8.3 <u>+0.95</u>	9.12 <u>+1.94</u>
	10	14.47 <u>+0.9</u>	9.45 <u>+3.1</u>	13.27 <u>+1.5</u>
NALTRE	0.1	7.15 <u>+1.7</u>	13.1 <u>+2.29</u>	12.35 <u>+1.27</u>
	1.0	11.8 <u>+0.8</u>	8.9 <u>+0.73</u>	11.46 <u>+0.52</u>
	10	12.57 <u>+2.92</u>	10.55 <u>+1.10</u>	13.95 <u>+0.8</u>

Media + Error estandar

Intrusos

En el grupo de intrusos a los que se les suspendió la administración de M y Nx 10 mg/kg se observaron diferencias significativas ($F: 46.01; p < 0.0001$) en la emisión de las conductas no sociales. El grupo pretratado con M 10 mg/kg, presentó mayores frecuencias de esta conducta en comparación al control y con el grupo pretratado con Nx, no se obtuvieron diferencias notables entre las tres dimensiones.

El grupo pretratado con Nx, 10mg/kg, en la primera medición presentó mayor frecuencia de conductas No Sociales que el grupo control, pero no lograron alcanzar las M 10 mg/kg; en la segunda medición se observó un decremento notable ($p < 0.0001$) y en la tercera la frecuencia de las conductas No Sociales simula al control

Los sujetos a los que se les suspendió la administración de M y Nx en dosis de 1.0 mg/kg presentaron frecuencias significativas diferentes ($F: 29.03; p < 0.0001$) en las mediciones realizadas a través del tiempo.

El grupo pretratado con M 1.0 mg/kg presentó una reducción significativa en las frecuencias de estas conductas en relación al control. El grupo pretratado con M 1.0 mg/kg aumentó la frecuencia en las conductas a través del tiempo; en la segunda medición también está reducida la frecuencia de estas conductas y en la tercera la frecuencia fue significativamente mayor que la observada por el grupo control; lo mismo sucedió con el grupo al que se le dejó de administrar Nx sólo que en la primera medición se observaron niveles más reducidos que en el grupo pretratado con M; en las demás mediciones se observaron niveles semejantes a los del grupo pretratado con M.

Los sujetos a los que se les dejó de administrar M y Nx 0.1 mg/kg presentaron diferencias significativas entre la frecuencia obtenida en las tres mediciones ($F: 35.83; p < 0.01$).

El grupo al que se le suspendió la administración de M 0.1 mg/kg, en la primera medición presentó reducción significativa de estas conductas en comparación al control, en la segunda medición se incrementaron sus niveles hasta llegar a ser semejantes al control y en la tercera se redujeron sus niveles más que el control.

El grupo al que se le suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg presentó un decremento significativo de estas conductas ($p < 0.0001$) en relación al control, en la segunda medición se encontró mayor reducción en la frecuencia de estas conductas y en la tercera recobró sus niveles, llegando a ser semejantes a los de la primera medición, pero fueron inferiores a los del control. (Figura 5).

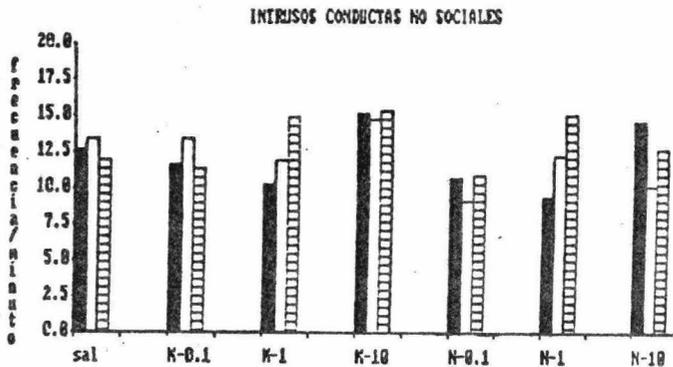


FIG 5: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas no sociales que presenta el ratón intruso, en el paradigma residente/intruso. (Mayor información igual que en FIG 2).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		12.7 +1.09	13.42+0.5	12.05+1.19
MORFINA	0.1	11.39+1.56	13.4+1.01	11.42+1.02
	1.0	10.42+1.32	12.02+0.69	14.9 +0.41
	10	15.17+1.29	14.78+1.2	15.35+0.79
NALTRE	0.1	10.87+1.42	9.2 +1.02	11 +1.12
	1.0	9.45+2.25	12.35+1.28	15.19+0.57
	10	14.6+4.01	10.2 +2	12.72+2.6

Media + Error estandar

CONDUCTAS AGRESIVAS

Residentes

La suspensión de la administración de M y N x 10 mg/kg provocó diferencias significativas en las frecuencias de las conductas Agresivas en las tres mediciones

realizadas a través del tiempo ($F: 18.81; p < 0.0002$) la suspensión de la administración de M y Nx en dosis de 10 mg/kg produjo diferencias significativas ($F: 3.77; p < 0.01$) en la interacción fármaco-tiempo. La suspensión de la administración de M 10 mg/kg produjo una reducción significativa de estas conductas, en la primera la reducción de la frecuencia fue mínima y se observó una tendencia a aumentar con el paso del tiempo, en la última medición los niveles que alcanzó este grupo son similares a los del control. La suspensión de la administración de Nx 10 mg/kg provocó una reducción significativa ($p < 0.0002$) en la frecuencia de conductas Agresivas en la primera medición, en la última medición se observó un incremento significativo, en relación al control, alcanzando la más alta frecuencia de emisión de estas conductas.

La suspensión de la administración de M 1.0 mg/kg y Nx 1.0 mg/kg causó diferencias significativas ($F: 13.74; p < 0.0002$) entre las frecuencias de las conductas Agresivas observadas en las mediciones realizadas a través del tiempo.

En el grupo al que se le suspendió la administración de M 1.0 mg/kg, presentó un incremento significativo ($p < 0.0002$) en relación al control de la frecuencia de las conductas Agresivas en la primera medición, estos niveles se redujeron en la segunda llegando a ser semejantes a las del grupo control y en la tercera se observó un incremento significativo en relación al control, pero estos niveles fueron inferiores a los que se alcanzaron en la primera medición. Los residentes a los que se les suspendió la administración de Nx 1.0 mg/kg, no presentaron conductas agresivas en la primera medición; en la segunda medición se observaron niveles más altos en el grupo pretratado con M, semejantes a los del grupo control;

en la tercera medición se observó una reducción significativa ($p < 0.0002$) de estas conductas. El grupo de Nx es el que presentó menor frecuencia de conductas Agresivas.

A los grupos que se les dejó de administrar M y Nx en dosis 0.1 mg/kg, empujaron frecuencias de conductas Agresivas significativamente diferentes ($F:11.74$; $p < 0.0002$) en las mediciones realizadas a través del tiempo.

El grupo al que se suspendió la administración de M 0.1 mg/kg no presentó conductas Agresivas en la primera medición; en las siguientes mediciones observó una tendencia a aumentar con el tiempo; en la segunda medición se encontró un incremento significativo ($p < 0.0002$) de estas conductas; en la tercera medición se encontró un mayor incremento en relación a la primera medición. En el grupo al que se le suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg se observó una tendencia a incrementar las conductas Agresivas con el paso del tiempo y estos incrementos fueron todos significativos en relación al control, pero no obstante fueron inferiores a los alcanzados por el grupo pretratado con M, en la segunda y tercera medición. (Figura 6).

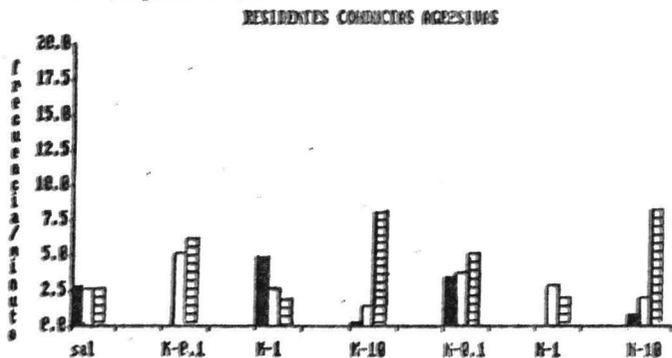


FIG 6: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas agresivas que presenta el ratón residente, en el paradigma residente/intruso. (Mayor información igual que en FIG 2).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		2.9 \pm 0.6	2.67 \pm 0.6	2.77 \pm 0.6
MORFINA	0.1	0.05 \pm 0.2	5.22 \pm 1.6	6.32 \pm 1.5
	1.0	4.9 \pm 3	2.7 \pm 1.1	2.13 \pm 0.6
	10	0.35 \pm 0.17	1.57 \pm 1.35	8.3 \pm 2.15
NALITRE	0.1	3.6 \pm 2.61	3.9 \pm 3.9	5.25 \pm 3.13
	1.0	0.6 \pm 0.6	3 \pm 2	2.13 \pm 0.6
	10	1.02 \pm 3.5	2.07 \pm 0.53	8.3 \pm 2.15

Media \pm Error estandar

Intrusos

En el grupo de los intrusos a los que se les suspendió la administración de M y Nx 1.0 mg/kg se encontraron diferencias significativas entre las mediciones realizadas a través del tiempo (F: 19.42; $p < 0.0001$). En este grupo la interacción fármaco-tiempo también presentó diferencias significativas (F: 4.2; $p < 0.0085$).

En el grupo al que se le dejó de administrar M 1.0 mg/kg, se observó una tendencia a incrementar sus conductas Agresivas con el paso del tiempo (tendencias semejantes al del grupo control) en la primera medición se encontró mayor frecuencia de conductas Agresivas en este grupo que en el control, en la segunda medición se obtuvieron niveles semejantes en ambos grupos y en la tercera medición se observaron niveles inferiores a los del control. En el grupo al que se le suspendió la administración de Nx 1.0 mg/kg en la primera medición, se observó un decremento significativo ($p < 0.0085$) de las conductas agresivas en relación al control, en la segunda medición se observó mayor frecuencia de estas conductas que el grupo control y finalmente en la tercera medición se observaron niveles significa-

tivamente menores de conductas Agresivas que el control ($p < 0.0001$).

En los grupos a los que se les suspendió la administración de M, Nx 1.0 mg/kg se observaron diferencias significativas ($F:20, p < 0.0001$) en la emisión de las conductas Agresivas obtenidas en las mediciones realizadas a través del tiempo.

En este grupo la interacción fármaco-tiempo presentó diferencias significativas ($F:4.3; p < 0.0085$).

En el grupo pretratado con M 1.0 mg/kg se observó un incremento significativo ($p < 0.0001$) de estas conductas en comparación con el control, después, en la segunda medición se observó un decremento de las conductas Agresivas, donde ocupó niveles inferiores al control; en la tercera medición se observaron mayores niveles de esta conducta en relación a la anterior medición y menores en comparación con el control. Por su parte, el grupo al que se le interrumpió la administración de Nx 10 mg/kg en la primera medición, no presentó conductas Agresivas, en las siguientes mediciones, la segunda y la tercera, se observó una tendencia a incrementar estas conductas con el tiempo, siendo estos incrementos significativos ($p < 0.0001$).

En los grupos a los que se les interrumpió la administración de M y Nx en dosis de 1.0 mg/kg se observaron frecuencias significativamente diferentes ($F:27.4; p < 0.0001$) en las mediciones realizadas a través del tiempo.

En este grupo la interacción fármaco-tiempo también presentó diferencias

significativas (F:3.9; $p < 0.021$).

El grupo al que se le suspendió la administración de M 0.1 mg/kg en la primera y segunda medición presentó frecuencias mayores que las de control, se observó una tendencia a incrementar la frecuencia de las conductas agresivas con el paso del tiempo; pero en la última medición presentó un decremento significativo en relación al control de las frecuencias de estas conductas. El grupo al que se le suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg en la primera medición no presentó conductas Agresivas; pero en la segunda se observó un incremento significativo de estas conductas alcanzando el nivel más alto de todos los grupos experimentales; en la tercera medición se observó un decremento de las conductas Agresivas hasta ocupar niveles semejantes al control (Figura 7).

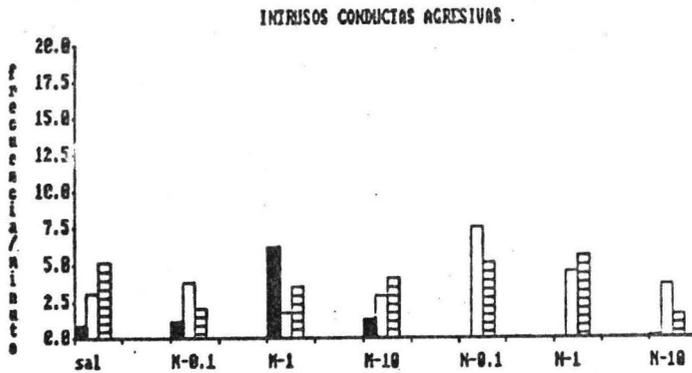


FIG 7: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas agresivas -- que presenta el ratón intruso en el paradigma residente intruso. (Mayor información igual que en Fig 2.).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		0.9 \pm 0.57	3.12 \pm 0.82	5.21 \pm 0.31
MORFINA	0.1	1.3 \pm 0.78	3.9 \pm 1.78	2.1 \pm 0.65
	1.0	6.2 \pm 3.14	1.8 \pm 0.84	3.65 \pm 0.89
	10	1.35 \pm 0.35	2.95 \pm 0.87	4.25 \pm 1.34
NALTRE	0.1	0 \pm 0	7.6 \pm 8	5.2 \pm 0.31
	1.0	0 \pm 0	4.6 \pm 1.4	5.7 \pm 0.3
	10	0.25 \pm 0.1	3.8 \pm 1.47	1.7 \pm 0.85

Media \pm Error estandar

CONDUCTAS DEFENSIVAS

Residentes

La suspensión de la administración de M y Nx 10 mg/kg produjo diferencias significativas ($F:4.79$; $p < 0.01$) en la frecuencia de las conductas defensivas observadas en las tres mediciones realizadas a los 0, 8 y 23 días a partir de la suspensión del fármaco. En el grupo pretratado con M 10 mg/kg se observó un incremento significativo ($P < 0.001$) en la primera medición, en relación al control; en la segunda medición se observó un decremento en la presentación de estas conductas, sin embargo estos niveles fueron más altos que los del control y en la tercera medición los niveles de este grupo fueron significativamente ($p < 0.0001$) menores que los del control. La suspensión del tratamiento con Nx 10 mg/kg provocó las mismas tendencias que las encontradas en el grupo pretratado con M aunque en la primera y última medición presentaron frecuencias de menor magnitud.

La suspensión del tratamiento con M y Nx 1.0 mg/kg provocó diferencias significativas ($F:4.78$; $p < 0.01$) en la frecuencia obtenida en las tres mediciones realizadas a través del tiempo.

La interrupción de la administración de M 0.1 mg/kg provocó en la primera medición un incremento significativo ($p < 0.01$) en relación al control, en la segunda medición presentó niveles semejantes al control y en la tercera medición se observaron frecuencias significativamente menores ($p < 0.01$).

La suspensión de la administración de Nx 1.0 mg/kg presentó un incremento significativo de estas conductas en relación al control, pero este incremento es menor que el grupo pretratado con M; en la segunda medición se observó un incremento significativo de estas conductas ($p < 0.01$) en comparación al control y al grupo pretratado con M; en la tercera medición se observaron mayores frecuencias en este grupo que el del control y que el pretratado con M aunque con respecto a la segunda medición se observó que estas conductas decrementaron en su frecuencias.

La privación de la administración de M y Nx 0.1 mg/kg provocó diferencias significativas ($F:8.27$; $p < 0.0008$) en la frecuencia de las conductas defensivas observadas en las tres mediciones secuenciadas.

La suspensión del tratamiento con M 0.1 mg/kg produjo un incremento en la frecuencia de las conductas Defensivas observada en la primera medición en relación al control; en la segunda medición presentó niveles semejantes al control; en la tercera medición no se observaron conductas defensivas.

El retiro del tratamiento crónico con Nx 0.1 mg/kg produjo un leve incremento en las conductas defensivas en comparación con el control pero menor que el grupo pretratado con M en esta dosis; en la segunda y tercera medición no se observaron variaciones notable en la frecuencia de esta conducta aunque esta frecuencia fue menor que la del control. (Figura 8).

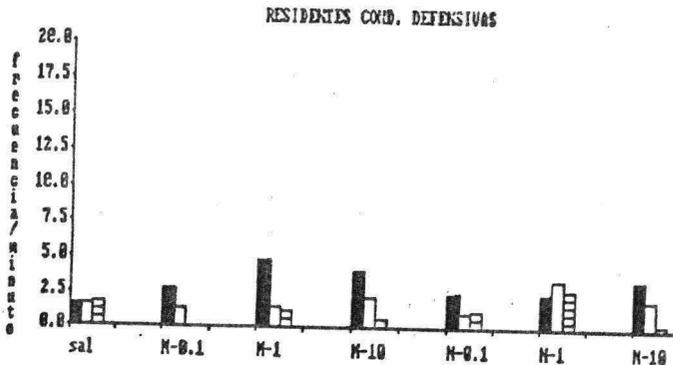


FIG 8: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas defensivas que presenta el ratón residente, en el paradigma residente/intruso. (Mayor información igual que en la fig 2.).

FARMACO	Mg/kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		1.72+0.62	1.71+0.45	1.81+0.48
MORFINA	0.1	2.8 +1.29	1.35+1.09	0.7 +0.7
	1.0	4.97+3.23	1.5 +0.86	1.27+0.28
	10	4.12+1.3	2.25+1.4	0.6 +0.1
NALTRE	0.1	2.57+1.8	1.12+0.99	1.2 +1.2
	1.0	2.6 +2.3	3.6 +1.8	2.9 +0.83
	10	3.65+1.57	2.25+1.4	0.42+0.22

Media + Error estandar

Intrusos

En el grupo de los intrusos a quienes se les suspendió la administración de M y Nx 10 mg/kg, se encontraron frecuencias de conductas Defensivas significativamente ($F:11.35$; $p < 0.0001$) diferentes en las mediciones secuenciadas. El grupo al que se le suspendió la administración de M 10 mg/kg presentó en la primera medición menor frecuencia de conductas defensivas que el grupo control; en la segunda medición se observó un incremento de la presentación de las conductas Defensivas en comparación al control y en la tercera medición se observó un decremento significativo ($p < 0.0001$) en relación al control. El grupo pretratado con Nx 10 presentó un incremento significativo de conductas defensivas en la primera medición; en la segunda no presentó diferentes frecuencias de estas conductas en relación al control y en la tercera presentó niveles significativamente ($p < 0.0001$) menores que el control.

El grupo al que se le cesó de administrar M y Nx de 1.0 mg/kg presentó diferencias significativas ($F:8.6$; $p < 0.001$) en las frecuencias de las conductas -

defensivas en las diferentes mediciones realizadas a través del tiempo. Mientras que el grupo pretratado con M 1.0 Mg/kg presentó una reducción significativa en la emisión de estas conductas en las tres mediciones, en comparación con el control, el grupo al que se le dejó de administrar Nx 1.0 mg/kg presentó en la primera medición un incremento significativo de las conductas defensivas en comparación con el control; en la segunda medición no se observaron diferencias notables entre este grupo y el control sin embargo en la tercera medición se presentó un decremento significativo ($p < 0.001$) en las conductas Defensivas. En los grupos a los que se les suspendió el tratamiento con M y Nx 0.1 mg/kg se observaron diferencias significativas ($F: 7.24; p < 0.01$) entre las frecuencias de las conductas Defensivas observadas en las mediciones secuenciales.

El grupo pretratado con M 0.1 mg/kg presentó un incremento significativo ($p < 0.001$) en comparación al control; en la tercera medición presentó frecuencias semejantes de conductas Defensivas en esa medición. El grupo al que se le suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg presentó un incremento de las conductas defensivas mayor que el control, pero ocupó niveles inferiores que el grupo pretratado con M en la misma dosis; en la segunda y tercera medición este grupo presentó una reducción de estas conductas. (fig 9).

INTRUSOS CONDUCTAS DEFENSIVAS

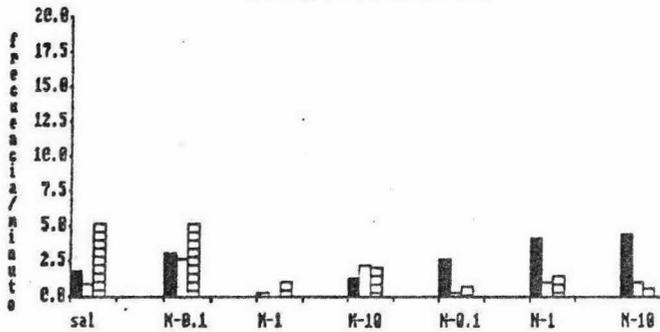


FIG 9: Promedio de la frecuencia en un minuto de las conductas defensivas que presenta el ratón intruso en el paradigma del residente/intruso. (Mayor información igual que en la fig 2).

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		1.77±0.8	0.91±0.33	5.21±1.01
MORFINA	0.1	3.12±0.87	2.7 ±2.3	5.2 ±1.8
	1.0	0.35±0.15	0.07±0.2	1.05±0.5
	10	1.4 ±0.71	2.32±1.02	2.2 ±0.81
NALTRE	0.1	2.67±1.7	0.3 ±0.14	0.85±0.35
	1.0	4.17±1.97	1.15±0.6	1.6 ±0.85
	10	4.47±1.97	1.17±0.39	0.7 ±0.38

Media ± Error estandar

ANALGESIA-PRUEBA DEL PLATO CALIENTE

Lamido

Por medio del análisis de varianza multifactorial se encontraron diferencias significativas (F:6.39; p 0.001); Lsd:5.07) en las latencias de lamido de patas.

Se encontró un decremento significativo ($p < 0.001$) en las tres mediciones en los grupos a los que se les suspendió la administración de M 0.1 mg/kg, Nx 0.1 mg/kg y M 10 mg/kg; donde el menor decremento fue en el primer grupo y el mayor decremento en el último. (Figura 10).

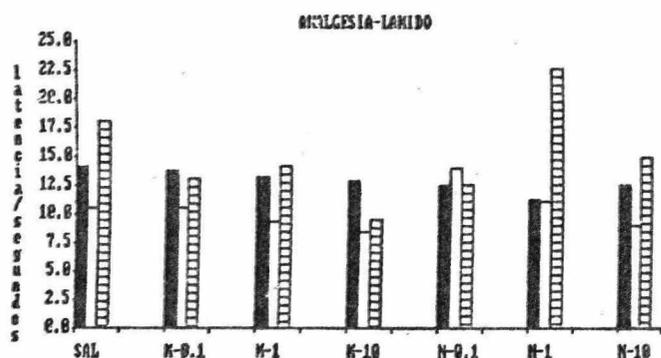


FIG 10: Respuesta del lamido de patas del ratón en el plato caliente ($55 \pm 0.5^\circ \text{C}$). En la ordenada se -- presenta la latencia en segundos del sujeto para lamer cualquier pata anterior o posterior una vez colocado sobre el -- plato caliente y en la absisa las tres mediciones realizadas el día cero-barranegra-, el día 8 barra blanca-, y el día 23-barra con rayas horizontales-a partir de la suspensión del fármaco; estas mediciones se realizaron en cada uno de los grupos tratados con los fármacos y dosis correspondientes. En la tabla se presentan los fármacos y sus dosis con la latencia y el error estandar, en las tres mediciones.

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		14.16 \pm 1.8	10.6 \pm 1.14	19.08 \pm 4.96
MORFINA	0.1	13.77 \pm 0.96	10.62 \pm 0.9	13.17 \pm 2.25
	1.0	10.75 \pm 1.62	11.9 \pm 4.05	15.75 \pm 3.95
	10	12.95 \pm 1.66	10.9 \pm 1.9	9.57 \pm 0.92
NALTRE	0.1	12.35 \pm 1.25	14.1 \pm 2.25	12.5 \pm 1.21
	1.0	11.25 \pm 1.25	11.15 \pm 1.61	22.5 \pm 6.13
	10	13 \pm 1.6	9 \pm 0.67	14.9 \pm 3.9

Media \pm Error estandar

SALTO

Por medio del análisis de varianza multifactorial se analizó esta respuesta y se encontraron diferencias significativas ($F:2.22$; $p < 0.0005$; $Lsd:8.3$) producidas por la suspensión de la administración de M y Nx en las dosis de 10, 1.0 y 0.1 mg/kg. El grupo de M muestra un incremento relacionado con la dosis en la latencia del salto y el grupo de Nx muestra un decremento en la latencia a medida que va aumentando la dosis. El grupo de Nx en general obtiene promedios más bajos en la latencia del salto.

También se encontraron diferencias significativas ($F:29.98$; $p < 0.021$; $Lsd:9.8$) obtenida en las tres mediciones secuenciadas. La tendencia general de todos los grupos a excepción del grupo al que se le suspendió la Nx en la dosis de 10 mg/kg fue disminuir a través del tiempo; aunque se observaron diferencias en la magnitud de esta disminución. En el grupo en el que se le suspendió la administración de M 0.1 mg/kg en la segunda medición, se observó un decremento significativo ($p < 0.005$) en relación al control en la latencia al salto; contrario al grupo que se le suspendió la administración de M 1.0 mg/kg donde se observó un incremento significativo ($p < 0.005$). En los grupos a los que se les suspendió la administración de Nx 0.1 mg/kg se observó un decremento significativo en la latencia al salto y en Nx 10 mg/kg un incremento significativo en comparación al grupo control; en la tercera medición se observó un decremento significativo ($p < 0.005$) en el grupo al que se le suspendió la administración de M 0.1 mg/kg y un mayor decremento en el grupo al que se le suspendió la administración de Nx 10 mg/kg (Figura 11).

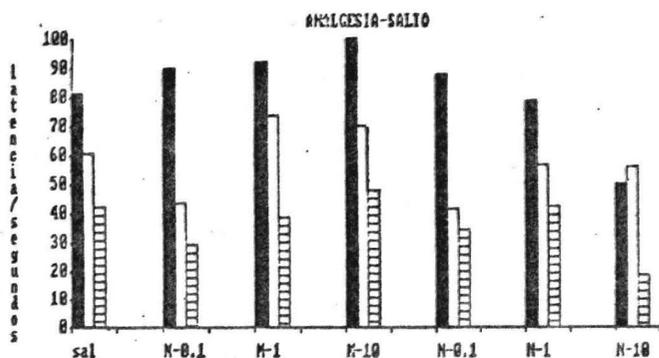


FIG 11: Respuesta de la latencia del salto en segundos del ratón medido en el plato caliente. En la ordenada se presenta la latencia en segundos del ratón para saltar una vez se ha colocado en el plato caliente. En la abscisa se se representan las tres mediciones realizadas para cada uno de los grupos pretratados con los fármacos en sus diferentes dosis. La barra negra representa la medición realizada el día cero, la blanca el día 8, y la arayas el día 23 a partir de la última administración del fármaco. En la tabla se presenta la latencia y el error estándar de los de cada uno de los grupos pretratados en las tres mediciones.

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		81.51±6.39	61.20±8.7	42.81±7.44
MORFINA	0.1	90.1 ±6.17	44.27±10.28	28.55±16.31
	1.0	92.8±7.2	73.62±14.83	39 ±20.6
	10	100 ±0.0	70.07±14.2	50.82±20.48
NALTRE	0.1	88.42±10.03	44.57±10.4	34.6 ±10.4
	1.0	78.92±8.35	56.5 ±15.27	42.67±14.42
	10	50.52±10.42	55.9 ±10.97	18.85±1.8

Media ± Error estandar

ACTIVIDAD LOCOMOTORA

Por medio del análisis de varianza multifactorial se encontraron diferencias significativas ($F:12.78$; $p < 0.01$; $Lsd:9.64$) entre los grupos a los que se les suspendió la administración de M en la dosis de 10, 1 y 0.1 mg/kg y Nx en la dosis de 1 y 10 mg/kg. Se observó un decremento significativo ($p < 0.01$) en el grupo

en el que se le suspendió la administración de M en la dosis de 1,0.1 mg/kg en el grupo pretratado con M 10 mg/kg se observó un incremento significativo ($p < 0.01$) en relación al control en la primera medición. Por su parte el grupo al que se le suspendió la administración de Nx, en la primera medición presentó un decremento significativo en la primera dosis (0.1 mg/kg) y un incremento significativo en la dosis de 10 mg/kg. En la segunda medición se observó un decremento significativo ($p < 0.01$) en el grupo pretratado con M 0.1 mg/kg en la frecuencia de la actividad locomotora; de igual forma se observó un decremento significativo ($p < 0.001$) en la frecuencia de esta conducta en el grupo pretratado con Nx 0.1 mg/kg y un incremento significativo ($p < 0.01$) en el grupo pretratado con Nx 10 mg/kg. En la tercera medición se observó en los grupos pretratados con M, en las dosis de 0.1 mg/kg un decremento significativo ($p < 0.01$). En la de 10 mg/kg y en el pretratado con M 10 mg/kg un incremento significativo ($p < 0.001$). En el grupo al que se le suspendió la administración de Nx en la dosis de 0.1 mg/kg se observó un decremento significativo ($p < 0.01$) en la actividad locomotora en comparación al control (Figura 12).

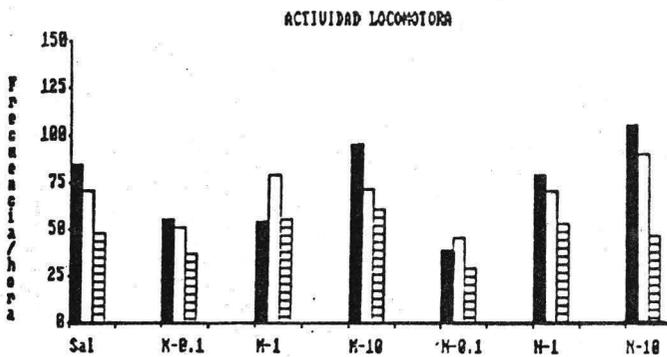


FIG 12: Frecuencia en que los sujetos cruzan por una fotocelda en una hora de observación. Cada ratón se colocó en el Sistema Electrónico de Actividad Locomotora (SECAL) donde se registraba las veces que el sujeto cruzaba por una fotocelda. En la ordenada se presentan las frecuencias obser-

FARMACO	Mg/Kg	1a. Med.	2a. Med.	3a. Med.
SALINA		85.05+ 7.16	71.30+ 5.02	48.58+25
MORFINA	0.1	55.88+ 5.26	52.1 + 5.07	39.96+ 3.15
	1.0	54.56+ 5.43	79.78+ 4.17	56.48+ 4.38
	10	96.33+ 6.7	72.75+ 5.6	61.31+17.70
NALTRE	0.1	39.85+ 5.14	46.53+ 5.4	29.46+3.05
	1.0	79.88+ 5.32	71.26+ 5.05	53.88+3.17
	10	105.6 + 7.5	90.36+ 4.9	47.15+2.6

Media + Error estandar

vadas en una hora de registro y en la absisa se representan las tres mediciones realizadas - el día 0, 8 y 23 a partir de la suspensión del fármaco, barranegra, blanca y con rayas horizontales respectivamente en cada uno de los grupos pretratados con los fármacos en sus diferentes dosis.

DISCUSION

En el presente estudio se exploraron las alteraciones conductuales asociadas a la suspensión del tratamiento crónico de M y Nx, intentando inferir su acción sobre receptores. Las conductas estudiadas fueron las sociales, agresivas y defensivas; además se determinó la posibilidad de que el tratamiento crónico y la suspensión del fármaco diera como resultado cambios en otras conductas que clásicamente se distinguen como opiodes; tales como la Actividad Locomotora y la Analgesia. Finalmente se pretendió evaluar la permanencia de estos cambios.

Este estudio, desde nuestros conocimientos, es uno de los primeros que evalúa todas estas variables que son relevantes en el campo de la farmacodependencia y permite la efectividad de la utilización de los modelos animales en la investigación sobre la conducta humana.

El punto de vista que las conductas agresivas y sumisas pueden proveer una analogía, a las emociones humanas, empieza desde Darwin en 1872. Las interacciones sociales en humanos involucran situaciones típicas entre sujetos dominantes y subordinados; por eso se escogió el paradigma Residente intruso, ya que es un modelo animal apropiado para reproducir estas situaciones en laboratorio y hacer hasta donde sea posible su interpolación con lo que ocurre en el hombre, donde las diversas situaciones sociales en un momento dado generan ansiedad por lo desconocido de la situación. El poder apreciar como actúan los sujetos en relación al estatus y observar como estos patrones conductuales se alteran por la suspensión de la administración crónica de diferentes dosis de fármacos, pueden considerarse como una estrategia de gran utilidad en el estudio de las sustancias endógenas -

con propiedades de neuroregulador. Estableciendo la permanencia de los cambios o su reversibilidad

Si los péptidos opioides participan en conductas como las estudiadas en este trabajo, la administración crónica de agonistas y antagonistas de este tipo, podrían inducir cambios que amplifiquen o reduzcan ciertas respuestas, lo que se haría evidente en el momento en que se suspenda la administración del fármaco. Asimismo, de ser así, la recuperación de estas conductas podría indicarnos posiblemente, el recambio de estos receptores y la reversibilidad del mismo. O bien lo irreversible del efecto.

Se conoce poco sobre los mecanismos cerebrales que regulan la motivación social. Harlow (1961) realizó una de las primeras aproximaciones: encontró que los monos jóvenes prefieren a la madre que les da calor sobre la que les da nutrientes. Panksepp, Herman y Conner (1978) enfatizaron la analogía que existe entre los vínculos emocionales y la adicción a opiáceos; dado que comparten algunas similitudes biológicas como el desarrollo de fuertes vínculos emocionales y de severas perturbaciones, debido a la suspensión del fármaco, o de los sujetos con quienes se ha establecido el vínculo.

El estrés del aislamiento social o la abstinencia a los opiáceos se manifiesta fisiológicamente a través de un sistema de respuestas semejante: lagrimo, irritabilidad, depresión, insomnio y anorexia. La similitud de estos síntomas, les hizo suponer que estos comportamientos tienen un sustrato fisiológico común.

Por lo que ellos presuponen que la conducta social se encuentra posiblemente, mediada por los sistemas opiáceos endógenos.

A partir de esta aproximación teórica, se ha desarrollado considerable investigación en conductas comprendida en un amplio rango que abarca desde vocalizaciones por separación materna (estrés de separación) hasta conductas más complicadas como juego, agresión, defensa, jerarquías sociales, conducta materna, y otras (Panksepp, 1978; 1980; 1985).

En el presente estudio se exploró el papel del sistema opiáceo endógeno en conductas agrupadas en cuatro grandes categorías: Conductas sociales, no sociales, agresivas y defensivas; por medio del paradigma residente/intruso. En esta situación un ratón macho, previa condición de aislamiento, se colocó en una jaula por más de tres días para que el sujeto conozca y marque su territorio, y, se le introdujo a la jaula a un macho no familiar (intruso). A partir de entonces se empezaron a registrar las conductas "espontáneas". Este modelo permite interactuar a dos sujetos: uno dominante y otro sumiso; comprobándose reiteradamente su sensibilidad para detectar los efectos de los fármacos.

Los sujetos del presente experimento se sometieron a condiciones de aislamiento, desde una semana antes del inicio del mismo, o sea de la administración crónica de M, Nx, y Solución Salina, hasta el final del estudio, El medio externo del animal juega un papel importante para mediar los efectos centrales de los fármacos. El empobrecimiento ambiental, altera la estructura cerebral del ratón aumentando la susceptibilidad a los agentes farmacológicos. Algunos autores han reportado un incremento de los receptores opiáceos, esta supersensibilidad causada

por las condiciones ambientales fue descrita por Bonner, Miller y Simon, (1973); posteriormente por De Feudis y col, (1978). Es posible que el incremento en el número de receptores opiáceos en el cerebro del ratón, refleje un intento de autorregulación del sistema para someter la homeostásis cuando los estímulos del ambiente están ausentes.

Los sujetos del presente trabajo se sometieron a tratamiento crónico de agonistas y antagonistas opiáceos, por diez días consecutivos con dos inyecciones diarias. Es posible que la administración crónica de M induzca cambios a nivel del receptor que se conocen como "Down Regulation" o sea una disminución de la sensibilidad del fármaco, por la reducción de los receptores opiáceos. (Campos-Sepulveda y col, 1984).

Con la administración crónica de M y Nx, dados los efectos de la cataregulación y anaregulación, se esperaba que en la primera medición, después de 10 días de administración crónica del fármaco, la respuesta ocupe niveles menores o mayores que los del control en caso de desarrollo de tolerancia. Los cuales cambiarían por ausencia del fármaco en las siguientes mediciones, esto podría atribuirse a un aumento o a una reducción del sistema opiopeptidérgico que cambiaría las conductas y se recuperaría conforme cambiasen los receptores. Lo anterior es el fundamento de nuestro diseño experimental.

CONDUCTAS AGRESIVAS

El presente estudio demostró que el estatus social es un factor crítico para la alteración de determinadas conductas inducidas por el tratamiento

crónico y la suspensión de agonistas y antagonistas opiáceos. En las conductas agresivas fue donde se hicieron más patentes los efectos del pretratamiento y su suspensión, ligados como se recalco anteriormente a la condición residente/intruso. En los intrusos se encontraron variaciones notables en la frecuencia de la emisión de las conductas agresivas causadas por el tratamiento crónico de morfina y naltrexona en las diferentes dosis usadas.

En los residentes, por otra parte, se observó una reducción de las conductas agresivas inducida por el tratamiento crónico en las dosis de 10 mg/kg. La similitud de los niveles de emisión de las conductas agresivas inducida por el tratamiento crónico y su suspensión en el grupo de morfina y en el de naltrexona, hace pensar que la naltrexona en esta dosis se comportó como un agonista débil.

La escasa emisión por parte de los residentes de las conductas agresivas se podría explicar por la tolerancia desarrollada por el tratamiento crónico la cual desapareció con el paso del tiempo. El incremento en la tercera medición que se observó en el grupo pretratado con Nx, en la dosis alta, se podría atribuir a una falta de activación del sistema opiopeptidérgico causado por la anaregulación.

En algunas respuestas, la actividad que induce la suspensión de Nx, semeja la interrupción de un agonista; es posible que la Nx tenga propiedades agonistas y antagonistas como se ha demostrado (Rance, 1979; Martin, 1984). Asimismo los agonistas-antagonistas no actúan sobre una población homogénea de receptores, sino sobre diferentes clases y poseen una disociación fármaco-receptor mucho

más lenta que la de los agonistas (Rance, 1983).

Otra posibilidad sería, que la administración prolongada de este fármaco, causara alteraciones, no sobre sistemas opiopeptidérgicos, sino posiblemente dopaminérgicos, las cuales están presentes en el momento de la cuantificación; y - que se manifiestan a través del tiempo.

En relación a las mediciones; los fármacos en las tres dosis muestran diferencias significativas a través del tiempo. Estos cambios se pueden relacionar - con la velocidad del recambio de neurotransmisores o de receptores. Mientras que el control no presenta cambios, M y Nx en 10, 0.1 mg/kg muestran un incremento relacionado con el tiempo, asociado posiblemente con los mecanismos compensatorios que revierten los efectos causados por el pretratamiento con los fármacos; atribuibles a mecanismos homeostáticos de reparación que ocurren a nivel celular y bioquímico, como el aumento del AMPc que resulta del síndrome de abstinencia a - los opiáceos (Oliverio y col, 1984).

En general, la suspensión de la administración crónica de Morfina induce una disminución en la frecuencia de estas conductas, durante la segunda medición, para incrementarse en la tercera. Lo anterior podría estar relacionado con la recuperación del organismo, o bien con el síndrome de abstinencia "prolongado"(Way y Loh, 1976),. Sin embargo se carece de mediciones posteriores para establecer este punto.

El grupo de Nx 1.0 mg/kg, no presentó conductas agresivas en la primera medición, pero posteriormente mostró un incremento y finalmente un decremento en -

relación al grupo control.

Esto se podría interpretar como los decrementos e incrementos necesarios para alcanzar el nivel normal, mientras se movilizan los mecanismos homeostáticos presentes en el momento de la suspensión de los fármacos (posiblemente se esté perdiendo la anaregulación). Aunque como ya se mencionó, dosis mayores de Nx, inducen un efecto posiblemente agonista que se refleja al suspender la administración de este antagonista de opiáceos.

En el grupo de intrusos, se encontraron diferencias significativas en la interacción en todas las dosis, lo cual demuestra los efectos de la suspensión de los fármacos y de sus cambios durante el tiempo. Se puede apreciar que el tratamiento crónico de Nx, deprime por completo esta conducta en todas las dosis. Contrario a lo que se observa en los grupos de M y control.

En los intrusos, la M 1.0 mg/kg presenta elevada frecuencia en las conductas agresivas en relación a los otros grupos. Esto mismo se observa en los residentes por lo cual se ve que es independiente del estatus de residente/intruso del sujeto. Asimismo, la respuesta a través de las mediciones es similar, aunque en los intrusos es mayor este efecto. Por lo observado, se puede señalar que el tratamiento crónico de M 1.0 mg/kg incrementa las conductas agresivas, después de suspender la administración del opiáceo, independientemente del estatus del sujeto.

Es posible que el incremento de la agresividad que se observa al suspender el opiáceo, sea el resultado del síndrome de abstinencia. De hecho existen modelos -

animales de agresividad en los que administra M crónicamente, y una vez se ha desarrollado la tolerancia y dependencia, se suspende la administración del fármaco o se dá Naloxona, sometiendo a estos ratones a experimentos bajos estímulos eléctricos (Fanselow y Col, 1980). Nuestros resultados son consistentes con estas observaciones.

La ausencia de conductas agresivas en el grupo de la N, en los intrusos sugiere que la suspensión del tratamiento crónico con este fármaco deprime estas conductas. Sin embargo, con Nx 10 mg/kg se observa una respuesta similar a la que se obtiene con bajas dosis de M (0.1 mg/kg), lo que apoya la hipótesis de que a estas dosis este antagonista podría presentar efectos agonistas (Rance, 1979).

Es importante recalcar que el grupo de Nx en las dosis estudiadas no presenta conductas agresivas. Esto se apoya por algunos reportes de la literatura (Rodgers y Hendrie, 1983). Aunque no hay efectos concluyentes con la administración aguda de M y Nx en las conductas agonistas (Olson, Olson y Kasting, 1986). Fanselow y col (1980) encontró que la naloxona aumentaba la agresividad, también se ha encontrado que la Nx no aumentó la lucha y la agresividad en ninguna dosis administrada (Galizio y col. 1985, citado por Olson, Olson y Kasting, 1986) Rogers y Hendrie, 1983) encontraron que la Nx decrementaba la lucha considerablemente. En relación a la M, Puglisi-Allegra (1983) encuentran que la M disminuye la agresividad; Rodgers y Hendrie (1983) encuentro que la M incrementaba la agresión. Davanzo y col, (1986) encontraron efectos antiagresivos de la M. Conociendo que la influencia de los fármacos sobre la conducta es críticamente dependiente de varios factores relacionados con el fármaco y el sujeto, así como de diversas cuestiones metodológicas: cepas, sujetos, tiempo de observación, experiencia del sujeto, etc. Se puede asumir que estos son los factores que causan la diversidad -

de los resultados obtenidos.

CONDUCTAS SOCIALES

Sólo en los intrusos se presentaron diferencias significativas pero únicamente en las dosis de 10 mg/kg. Ambos grupos tratados con los fármacos, presentaron niveles inferiores a los del grupo control. La semejanza en los niveles de M y N se pueden explicar por las acciones agonistas de la Nx a esa dosis.

Un agonista opiáceo administrado de manera aguda, decrementa las conductas sociales. Panksepp y col (1980), señalan que la modificación de la actividad opioide, influye notablemente en el deseo del sujeto sobre un mayor refuerzo social. Con una alta actividad opioide se reducen las necesidades sociales y el bloqueo del sistema opiáceo endógeno hace que los sujetos incrementen las conductas sociales y afiliativas. (Fabre-nys, Meller y Keverne, 1982).

Las observaciones después de tratamiento crónico con M o Nx en la dosis de 10 mg/kg, arrojaron resultados semejantes en la incidencia de conductas entre sí, pero menores al control. La diferencia entre fármacos se observó en las mediciones sucesivas en donde la tendencia es invertida. En la segunda medición de Nx se observó un incremento en las conductas sociales, atribuible a la suspensión del fármaco y probablemente refleja un proceso homeostático mientras que ocho días después de la suspensión de M, se observó una disminución de las conductas sociales; lo que podría reflejar un incremento temporal en la actividad opiopeptidérgica (receptores, niveles o ambos). Lo que a su vez estimula la actividad de las opiopep

tinas y por lo tanto disminuye las conductas sociales; esta afirmación se apoya en que en la tercera medición se apreció una tendencia a alcanzar los niveles normales.

El efecto de suspender la Nx 0.1 mg/kg, es similar al del control, por lo que se supondría que el tratamiento no influyó en los sujetos. De igual forma en el - de la siguiente dosis en la primera medición. Sin embargo en la segunda medición en Nx 1.0 mg/kg se observó un decremento en la frecuencia de estas conductas, posiblemente debido a que disminuyó el número de receptores (pérdida de la anarregulación) con la consiguiente estimación de la actividad endorfinérgica, o bien a una disminución de la actividad opiopeptidérgica que influye en la disminución de las conductas sociales. Finalmente se recupera esta frecuencia, pero no llega a alcanzar niveles semejantes al control (al menos en el momento de la observación).

Estas conductas, en ningún grupo tratado con fármacos retorna a niveles semejantes al control, posiblemente debido a que están presentes alteraciones inducidas por el tratamiento con los fármacos y dosis mencionadas.

El grupo control presenta un incremento abrupto, que se podría explicar porque en ese tiempo, ya los sujetos no están sometidos a las condiciones de estrés, causado por dos inyecciones diarias, por lo tanto ya no hay liberación alta de endorfinas. De esta manera los sujetos en las siguientes mediciones exhiben conductas sociales necesarias para mantener un nivel deseable de actividad opioide, dadas las condiciones de aislamiento a que están sometidas (De Feudis y col, 1978).

Por cuanto toca a la conducta de juego se encuentran datos contradictorios en

la literatura: mientras que Panksepp (1981) encuentra que la M aumentaba el juego, una forma de interacción social, y la Nx lo disminuía; Olson, Olson y Kasting (1985) observaron que la M disminuía las conductas sociales y aumentaba las defensivas. Es posible que estas diferencias se deben a cambios metodológicos.

En el presente estudio la dosis más efectiva para inducir alteraciones en estas conductas fue la de 10 mg/kg, conviene destacar que Benton, Brain y Brain (1984) encontraron que esta dosis de M es específica para los receptores mu.

Se ha observado que en ratones, lo más importante es el estatus para la emisión de determinadas conductas. En el presente estudio se encontró que en los intrusos se determinaron mayores variaciones relacionadas a los fármacos; en comparación a los residentes donde sólo se encontró diferencias significativas en las conductas agresivas y con dosis de 10 mg/kg.

Se podría pensar que en los intrusos, se manifiestan más los cambios del sistema opioide endógeno, logrados por el pretratamiento con agonistas y antagonistas opiáceos. En el paradigma del residente/intruso éste último está en desventaja porque se enfrenta a una situación desconocida, empezando por el territorio. El encuentro que se suscita en esta situación genera mucha ansiedad y es mayor para los sujetos de menor estatus, que se comprueba por la mayor analgesia medida en los intrusos después de este encuentro. (Rogers y Hendrie, 1983). En los intrusos se observa un mayor funcionamiento del sistema opioide endógeno, por lo que las alteraciones se hacen más evidentes en el momento de la observación.

La emisión de conductas no sociales fue semejante entre los grupos, por lo que se puede inferir que el sistema opiáceo endógeno no está involucrado.

En la literatura existen numerosos reportes que indican que las conductas no sociales como el autoaseo disminuyen con la M (Deviche, 1985). La M disminuye la exploración. Con la Nx en cambio, no hay resultados consistentes. La Nx disminuye la exploración medida por el "Head dipping" (File y Clark, 1981). La M en dosis de 1 a 4 mg/kg aumenta el auto-aseo y la exploración. En cuanto a las conductas tímido defensivas la M decrementa su incidencia en las hembra aisladas (Rogers y Hendrie, 1982).

Olson, Olson y Kasting (1986) afirman que la cuantificación de conductas específicas, a diferencia de categorías mayores, revelen posiblemente más acerca de la acción de los peptidos opiáceos; lo que podría ser un factor que influyera en los resultados. Es decir, la agrupación de varias conductas en las categorías de no sociales y defensivas podría constituir una limitante en este estudio.

Las diferencias significativas que se encontraron en las mediciones de todas las conductas, tanto en residentes como en intrusos hace pensar que pudieran ser el resultado de las alteraciones inducidas por los fármacos, las que se recuperan con el paso del tiempo.

ANALGESIA

LAMIDO

En el lamido no se encontraron diferencias significativas en relación al pretratamiento, lo que, posiblemente implica que el sistema opiáceo endógeno no determina la sensación del dolor. (Jacob y col, 1974; Grevert y Goldstein, 1977) y si la percepción (Velasco y col, 1987).

En las mediciones se encontraron diferencias significativas, estos cambios se podrían explicar por una recuperación paulatina aunado a la interacción con otros neurotransmisores; o por los efectos del estrés presentes en el paradigma usado.

SALTO

Se observó la misma tendencia del tratamiento agudo. En M a mayores dosis, mayor latencia en el salto y Nx a mayores dosis, menor latencia. La menor tolerancia de esta conducta se debe a que este sistema necesita más tiempo para que la tolerancia se desarrolle. (Nuitre y Harris, 1974), posiblemente debido a que las estructuras que están implicadas en esta respuesta presentan mecanismos de tolerancia diferentes a los de la actividad locomotora. También se ha encontrado que cuando los estímulos nociceptivos son intensos, se retrasa el desarrollo de la tolerancia.

En M en las tres dosis estudiadas, presentó un incremento significativo en la

respuesta de salto, además es necesario recalcar que el límite de tiempo en el presente estudio fue de 100", mientras que en otros estudios se reporta hasta 60". Si se reduce el tiempo, el grupo de M habría alcanzado el límite superior, demostrando las propiedades analgésicas de la M.

En la segunda medición se hace visible el decremento en la latencia en el salto, lo que se puede correlacionar con un aprendizaje de estos animales. Por otro lado podría pensarse que en la segunda medición el organismo de los sujetos se está recuperando hasta el nivel normal del funcionamiento del sistema opiáceo endógeno, y por lo tanto, en general, la latencia es más corta en la primera medición. O bien como ya se mencionó, debido a efectos del aprendizaje. Los sujetos aprendieron a saltar rápidamente para evitar el estímulo nociceptivo; lo mismo se explicaría para el grupo control.

En Nx (aguda: 10 mg/kg) apareció un decremento significativo, es decir, se comportó como un agonista.

La administración de Nx, induce cambios posiblemente en la percepción del dolor que se observa en el día cero, aún después de haber recibido crónicamente esta substancia. Estos cambios son semejantes a los descritos en la literatura para los efectos agudos de los antagonistas opiáceos. Oliverio y col (1984) Grevert y Goldstein (1977) y Martín (1984). Lo que señala que para el efecto antagonista no existe tolerancia.

ACTIVIDAD LOCOMOTORA

En el caso de la actividad locomotora, se observa que una vez que se suspende el agonista opiode, la respuesta es similar al control, por lo que se interrumpe el desarrollo de la tolerancia, así como no se observan alteraciones posteriores a la suspensión del medicamento, lo que hace suponer que la recuperación es rápida.

No se observan diferencias en el efecto de las diferentes dosis crónicas; lo que si ocurre en el tratamiento agudo (Arstein y Segal, 1979; Akil y col, 1984). Es claro que esto se debe a que el efecto no está relacionado directamente con la dosis sino a través de los cambios que indujo la administración crónica y lo que ocurre al suspender la administración de los medicamentos. Obviamente nuestra población es totalmente diferente de lo que ocurre con la administración aguda, a como lo que ocurre con la administración crónica.

El incremento inducido por la M aguda en la actividad locomotora está mediado por las monoaminas cerebrales, por la liberación de la dopamina de las terminales presinápticas del estriado, donde el aumento de la dopamina y la norepinefrina en estas estructuras es fundamental (Bhargava, 1978).

En opinión de Kellet y col (1980) el incremento en la actividad locomotora ocurre por la activación de los receptores opíaceos lo que ejerce inhibición presináptica de neuronas gabaérgicas con lo que aumenta la liberación de la dopamina.

En relación a las mediciones, las diferencias encontradas en el grupo control, se deben tal vez a las condiciones de estrés ocasionado por la administración del fármaco, que ya no estaban presentes en las dos últimas mediciones o al aprendizaje, es claro que la locomoción disminuye cuando el sujeto está en un ambiente familiar (Hughes, 1982). La dosis de 0.1 mg/kg y 10 mg/kg de M y Nx provocan la misma tendencia a disminuir la actividad locomotora con el paso del tiempo, lo que podría relacionarse con la recuperación del organismo una vez suprimida la administración del fármaco.

En todos los grupos se observa que la tendencia que siguen es a disminuir con el paso del tiempo, lo que se relacionaría con la recuperación del organismo o bien de los sistemas opiopeptidérgicos.

Es posible que a dosis menores, se activen selectivamente ciertos receptores y que esto se refleje al suspender la administración del fármaco (Martin, 1984).

Es factible que induzca alteraciones que están presentes en el momento de la medición relacionado tal vez con una deficiencia de la dopamina pos-sináptica - (Kristin, Carlson y Sieger, 1982), que se ha observado este tipo de cambios en el animal con el síndrome de abstinencia prolongada (Way y Loh, 1976).

La Nx aguda reduce la actividad locomotora, en una forma dosis-relacionada. Pero esta relación es inversa en este estudio: a menor dosis, mayor actividad locomotora; tal vez por una mayor estimulación de las endorfinas. que sea el resultado de los cambios homeostáticos inducidos en el sistema por la administración crónica de un antagonista.

Al igual que otras conductas, en la dosis de 10 mg/kg, se puede hablar de una actividad agonista de esta substancia sobre los receptores. Es posible que el hecho de que no se observe tolerancia puede ser porque los agonistas-antagonistas desarrollan tolerancia más lentamente que los agonistas puros. La Nx siempre se ha considerado un antagonista puro, aunque también existe evidencia que señala su efecto agonista (Kance, 1979, 1983). El efecto de estos fármacos se deben evaluar por la interacción fármaco-receptor y se debe explicar por poblaciones heterogéneas de receptores.

En el presente trabajo se pretendieron evaluar diversas variables que están implicadas en la génesis de las conductas adictivas. Todas las variables experimentales que se estudiaron son factores que se reportan en la literatura, como inculcrados en la fármaco-dependencia.

El medio social externo del sujeto juega un importante papel en mediar los efectos centrales de los fármacos o viceversa. El ambiente está en íntima interacción con el organismo, tanto que incluso modifica las características del receptor (Bonner y Col, 1973). Alteraciones relacionadas con el número de receptores se encuentran por la modificación ambiental, lo cual provee bases para tratar de entender los problemas de tolerancia y dependencia opiácea en el humano.

En el presente trabajo, los sujetos se sometieron a aislamiento desde una semana antes del inicio del experimento. En la literatura se reporta que el aislamiento social incrementa el número de receptores opiáceos en el ratón. Esta proliferación de receptores aumenta la susceptibilidad a los opiáceos (De Feudis y col, 1978).

El tratamiento crónico de narcóticos fue necesario para alterar los receptores y así poder observar como se afectan, al suspender la administración, las conductas denominadas emocionales: conductas sociales, no sociales, agresivas y defensivas involucrados en la tolerancia y dependencia opiácea.

APENDICE I

CONDUCTAS

CONDUCTAS NO SOCIALES

- 1-Deambulaci3n: Saltar, caminar, cavar.
- 2-Exploraci3n: Deambulaci3n con orientaci3n hacia el ambiente f3sico, particularmente al piso. Puede involucrar el erguido que consiste en posici3n vertical con movimientos exploratorios de la cabeza orientada hacia el entorno. Las patas delanteras pueden descansar en la pared de la jaula.
- 3-Escudriar: Posici3n horizontal con movimientos exploratorios de la cabeza orientada hacia el entorno.
- 4-Auto-aseo: Lavado de cara, usando patas delanteras lamidas y/o lamido de la piel.
- 5-Descanso: Con ojos abiertos puede acompaarse de husmeo, con ojos cerrados no hay husmeo y puede estar durmiendo.

CONDUCTAS SOCIALES

- 1-Atender: Orientaci3n visual de la cabeza y el cuerpo hacia el oponente. Puede involucrar la postura de atender estirado que consiste en el estiramiento de la cabeza y de la parte anterior del cuerpo hacia el oponente.
- 2-Aproximaci3n: Movimiento directo hacia el oponente caminando.
- 3-Seguir: Movimiento directo hacia un oponente que se est3 alejando.
- 4-Arrastrarse debajo: Empujar la cabeza y la parte anterior del cuerpo debajo del cuerpo del oponente.
- 5-Husmeo corporal: Husmeo de cualquier parte del cuerpo del oponente a excepci3n de la cabeza y de la regi3n genital.
- 6-Husmeo Genital: Husmeo de la regi3n ano-genital del oponente.
- 7-Husmeo de la Cabeza: Husmeo a la cabeza del oponente.
- 8-Erguir -lomo: Pararse en dos patas a un lado del oponente con las patas anteriores descansando en el lomo del oponente. La cabeza orientada hacia el oponente o hacia el medio ambiente.

9-Aseo -Social: Tocar con la boca y lamer la piel del oponente en cualquier parte del cuerpo incluyendo la cabeza.

CONDUCTAS AGRESIVAS

- 1-Embustida: Empujón rápido de la cabeza y parte anterior del cuerpo hacia el oponente. La cabeza no establece contacto con el cuerpo del oponente.
- 2-Latiguo: Azotamiento rápido de la cola de lado a lado. Produce ruido cuando toca objetos sólidos.
- 3-Acicalamiento Agresivo: Tirar con fuerza de la piel del oponente, generalmente del lomo.
- 4-Perseguir: Persecución rápida del oponente que huye.
- 5-Ofensiva: Involucra dos posiciones: a. Ofensiva vertical: posición vertical con la espalda doblada y con el cuerpo orientado e inclinado hacia el oponente. b. Ofensiva lateral: El cuerpo presentado lateralmente al oponente y con rotación fuera de él. En ambas posiciones el animal tiene los párpados medio abiertos y las orejas aplanadas.
- 6-Morder cabeza.
- 7-Morder Cola.
- 8-Morder Cuerpo.

En las tres conductas se observa un salto rápido, o movimiento rápido de la cabeza y el cuerpo anterior hacia el oponente finalizando en un contacto de la boca con la cabeza, cola o con el cuerpo.

9-Pelea: Los animales ruedan mordiendo el piso, pateando y luchando con los cuerpos unidos fuertemente. El animal mordido no responde. Generalmente acaban separados y en ocasiones vuelven a empezar la pelea.

CONDUCTAS DEFENSIVAS

1-Postura sumisa: Puede involucrar dos posturas diferentes: a) Postura sumisa vertical: Postura vertical orientada hacia el oponente, ojos abiertos, orejas extendidas. La cabeza orientada hacia adelante con tendencia a mirar hacia arriba, especialmente cuando el oponente está cerca. b) Postura sumisa lateral: Orientación lateral hacia el oponente. Ojos abiertos y orejas extendidas. Rotación del cuerpo hacia afuera del oponente con la pata delantera más cercana, levantada. La cabeza orientada hacia afuera del oponente.

2-Huir:Correr en forma rápida y directa hacia afuera del oponente.

Patear: Defensa del oponente usando miembros anteriores y posteriores.

4-Saltar: Salto repentino y violento levantandose del piso hacia adelante y hacia arriba.

5-Activarse:Correr brincando en forma rápida y aparentemente sin dirección.

6-Retraerse: Movimiento repentino de la cabeza y la parte anterior del cuerpo hacia afuera del oponente.

BIBLIOGRAFIA

- ABBOTT, D.H., HOLMAN, S.D., & GOY, R.W. (1980): Antagonists of Brain Opiates Fail to stimulate the sexual Behavior of Rhesus Monkeys. *Anthrop. Contemp.* 3, 2.
- AKIL, H., WATSON, S., YOUNG, E., LEWIS, M., KACHATURIAN, H., WALKER, M. (1984): Endogenous Opioids; Biology and Function. *Ann. Rev. Neurosci.* 7.
- ALEXANDER, B.K., COAMBS, R.B. And HADAWAY, P.F. (1978): *Psychopharm. (N.Y.)* 58, 175-179.
- AMIR, S., & AMIT, Z. (1978): The pituitary gland mediates acute and chronic pain responsiveness in stressed and non-stressed rats. *Life Sci.* 24, 439-448.
- AMIR, S., BROWN, J. and AMIT, Z. (1980): The role of endorphins in stress "Evidence and speculations." *Neurosci. Biobehav. Rev.* 4, 77-86.
- ARNSTEIN, A. & SEGAL, D. (1979): Naloxone alters locomotion and interaction with environmental stimuli. *Life Sci.*, 1035-1042.
- BARDO, M., WELLMAN, P. & HUGHES, R. (1980): The role of hot plate and general environmental stimuli in morphine analgesic tolerance. *Pharm. Biochem. and Behav.* 14, 757-760.
- BEATTY, W. & COSTELLO, K. (1982): Naloxone and play fighting in juvenile rats. *Pharm. Biochem and Behav.* 8, 905-907.
- BENTON, D. (1984): The long-term effects of naloxone, dibutyryl cyclic GMP and chlorpromazine on aggression in mice monitored by an automatic device. *Aggress. Behav.* 10, 79-89.
- BENTON, D., SMOOTHY, R. & BRAIN, P. (1984): Comparisons of the influence of morphine sulphate, morphine-3-glucuronide and triufladom on social encounters in mice. *Physiol. Behav.* 35, 689-693.

- BENTON, D., BRAIN, S. & BRAIN, P. (1984): Comparison of the influence of the opiate delta receptor antagonist ICI 154,129 and Naloxone on social interaction and behavior in a open field. *Neuropharm.* 23, 13-17.
- BENTON, D., (1985): Mu and Kappa opiate receptor involvement in agonistic Behavior in mice. *Pharm. Biochem. and Behav.* 23, 871-876.
- BHARGAVA, H. (1978): Effects of methionine-enkephalin and morphine on spontaneous locomotor activity: Antagonism by Naloxone. *Pharm. Biochem. & Behav.* 9, 167-171.
- BLOOM, F. & MCGINTY, J. (1981): In endogenous peptides and learning and memory processes. (J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Richter, and Mc Gaugh, eds) 199-230. Academic Press., New York.
- BLOOM, F., SEGAL, D., LING, N. and GUILLEMIN, R. (1976): Endorphins: Profound behavioral effects in rats suggest new etological factors in mental illness. *Sci.* 194.630-632.
- BLOOM, F., BATTENBERG, E., BARON, A., FRENCH, E., HENRICKESSEN, S., SIGGINS, G., SEGAL, G., BROWNE, R., LING, N. and GUILLEMIN, R., (1978): *Adv. Biochem. Psychopharm.* 18, 89-109.
- BLUMBERG, H., & DAYTON, H. (1974): Naloxone and related noroxy-morphones in narcotic antagonist. *Adv. Biochem. Psychopharm.* 8, 33-43.
- BONNET, K., HILLER, J., and SIMON, J. (1976): The effects of chronic opiate treatment and social isolation on opiate receptors in the rodent brain. Opiates and endogenous opioid peptides. Elsevier- North Holland. Biomedical Press, Amsterdam, The Netherlands. 335-343.
- BOTTICELLI, L., and WURTMAN, R. (1979): *Life Sci.* 24, 1799-1804.
- BRAIN, P. (1979): Effects of the hormones of the pituitary-adrenal axis and S.J. Cooper. London Academic Press. 329-372.

- BRAIN, P., SMOOTHY, R. and BENTON, D. (1985): An ethological Analysis of the effects of Tifluadom on social encounters in male albino mice. *Pharm. Biochem. and behav.* 23, 979-985.
- BRASE, D., LOH, H., and WAY, L. (1977): Comparison of the effects of morphine on locomotor activity, analgesia and primary and protracted physical dependence in six mouse strains. *J. Pharm. Med. Exp. Ther.* 201, 368-374.
- BRENNAN, M., CANTRILL, R., and WYLE, B.A. (1980): *Life Sci.* 25, 1097-1101.
- BROWN, D., and HOLTZMAN, A. (1975): A generic analysis of morphine induced running and analgesia in the mouse. *Psychopharm.* 41, 197-200.
- CAMPOS-SEPULVEDA, E., IZAZOLA, C., LOPEZ, E., y LUJAN, M. (1984): Principios de importancia en el estudio de la farmacología. Curso pre-médico. Ed. por la secretaria de educación Médica y la secretaria de ciencias básicas (Fac. de medicina. U.N.A.M.) pp. 175-230.
- CASTELLANO, C., FILIBECK, C. and PAVONE, F. (1984): Naltrexone-reversible effects of flunitrazepam on locomotor activity and passive avoidance behavior in mice. *Eur. J. Pharm.* 104, 111-146.
- CASTRO, A & VILLARREAL, J. (1980): Influence of calcium concentration on the effects of opioids on the guinea pig ileum. *Fed. Proc.* 39, 944-952.
- CLEMENT-JONES, V.L. McLOUGHLIN, L., TOMLIN, S., BESSER, G. M., REES, L.H. and WEN, H. L. (1980): Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human CFS after acupuncture for recurrent pain. *Lancet.* II (8201), 946-949.
- CHANG, K., HAZUM, E. & CUATRECASAS, P., (1980): Multiple opiate receptors. *TINS.* July, 160-162.
- CHANG, K. & CUATRECASAS, P. (1980) Multiple opiates receptors. *Biol. Chem.* 254, 2610-2618.

- CHESIRE, R. M., CHENG, J. T. & TEITELBAUM, P. (1984): Reversal of akinesia and release of festination by morphine or GABA Applied focally to the nucleus reticularis tegmenti pontis. *Behav. Neurosc.* 98,4,739-742.
- Da VANZO, J. P., DAUGHERTY, M., PUCKART, R. & KANG, L. (1966): Pharmacological and biochemical studies in isolation-induced fighting in mice. *Psychopharm.* 9,210-219.
- De FEUDIS, F., DeFEUDIS, C. and SOMOZA (1978): Altered analgesic response to morphine in differentially housed mice. *Psychopharm. (Berlin)* 49,117-118.
- De RYCK, M., CHENG, J. and TEITELBAUM, P. (1980): Morphine versus Haloperidol catalepsy in the rat: A behavioral analysis of postural support mechanism *Brain Res.* 201,143-172.
- DUKA, T., Cumin, C., HAEFELY, W., and HERZ, A. (1981): Naloxone blocks the effect of Diazepam and Meprobamate on conflict behavior in rats. *Pharm. Biochem. & Behav.* 15,115-117.
- EDDY, N. B. & LEIMBACK, D. (1953): Synthetic analgesics. II. Diethienylbutenyl- and diethyl-butyl-amines. *J. Pharm. Exp. Ther.* 107,385-393.
- ESPARMER, J. and MERCHORI, P. (1980): In growth hormone and the other biologically active peptides (A. Pecile and E. Muller, eds.). pp.185-200. *Excerpta medica.* New York.
- El-SOBKY, A., DOSTROVKY, O. & WALL, P. D. (1976): Lack of effects of naloxone on Pain perception in humans. *Nature (London)* 263,783-784.
- FABRE-NYS, C., MELLER, R. E. & KEVERNE, B. (1982). Opiate antagonist stimulate affiliative behavior in monkes. *Pharm. Biochem & Behav.* 16,653-659.
- FANSELOW, M. (1980): Conditional and unconditional components of the post-shock freezing. *Pavlovian J. of Biolog. Sci.* 15,117-182.

- FANSELOW,M. (1985): Odors released by estressed rats produce opiod anlgesia in unestressed rats. Behav. Neursci.99,589-592.
- FANSELOW,M.,SIGMUNDI,S. and BOLLES,c.(1980):Naloxone pretreatment enhances shock-elicited aggression. Physiol. Psychol.8,369-371.
- FIDECKA,S. & LANGWINSKI,L.(1978): Central action of narcotic analgesic.III. The role of endogenous Noradrenaline in hyperactivity induced by morphine or fentanyl in mice. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 39,537-547.
- FILE, S.(1980):Naloxone reduces social and exploratory activity in the rat. Psychopharm.71,41-44.
- FRISCHRNECHT,H.,SIEGFRED,B. ,RIGGIO,G. & WASER,P.(1983): Inhibition of morphine -induced analgesia and locomotor activity in the strain mice:a comparison of long-acting opiate antagonists.Pharm. Biochem. & Behav. 19,939-944.
- FUXE, K.,ANDERSON,K.,LOCALTELLI,V.,MUTT,V.,LUNDBERG,J.,HOKFELT,T.,AGNATTI, L., ENEROOTH,P. and BOLME,P (1980):In neural peptides and neural communication (E. Costa and M. Trabucchi, eds.). pp.37-50 RAVEN, New York.
- GOLDSTEIN,A.,TACHIBANA,S.,LOWREY,L.,HUNKAPILLER,M. and HOOD, L.(1978)Proc. Natl Acas. Sci. USA 76,6666-6670.
- GRANT,S.,REDMOND,D.(1981). The neuroanatomy and pharmacology of the nucleus lo cus coeruleus. In Psychopharmacology of clonidine, ed. E,Lal , S, Fielding pp.5-27. New York:Liss.
- GRAU.J.W.,HYSON,R.L., MAIER, S.F., MADDEN.J. & BARCHAS, J.D..(1981):Long term stress-induced analgesia and activation of the opiate system. Sci. 213, 1409-1411.
- GREVERT,P.. & GOLDSTEIN,A. (1977):Effects of Naloxone on experimentally induced ischemic pain and on mood in human subjets. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74, 1291-1294.

- GUILLEMIN, R., VARGO, T., ROSSIER, S., MINICK, S., LING, N., RIVIER, C., VALE, W., BLOOM, F., (1977): *Sci. (Washington, D.C.)* 197, 1367-1369.
- HENDRIE, C., & RODGERS, R., (1982): Naloxone reversible hyperalgesia in female rats following copulatory experience. *Br. J. Pharm.* 76, 119-123.
- HERMAN, B. and PANKSEPP, J. (1978): Effects of morphine and Naloxone on separation distress approach attachment: Evidence for opiate mediation of social affect. *Pharm. Biochem. Behav.* 9, 213-220.
- HOLADAY, J. and Loh, H. (1981): In hormonal proteins and peptides (C.H. Li ed.) 10, 204-291. Academic Press, New York.
- HOLTZMAN, S.G. & VILLARREAL, J.E. (1969): Morphine dependence and body temperature in Rhesus monkey. *J. Pharm. Expe. Ther.* 166, 125-133.
- Hughes, J. SMITH, T., KOSTERLITZ, H., FOTHERGILL, L., MORGAN, B., & MORRIS, H. (1975): Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature. (London)* 258, 577-479.
- IWAMOTO, E., and MARTIN, W. (1981): Multiple opiod receptors. *Medicinal res. Rev.* 1, 441-440.
- JACKSON, R.L., MAIER, S.F. & COON, D.J. (1979): Long-term analgesic effects on inescapable shock and learned helplessness. *Sci.* 206, 93-98.
- JACOB, J.J., TREMELAY, E.C. & COLOMBEL, M.C. (1974): Facilitation de re'actions par la naloxone chez la souris et chez le rat. *Psychopharm.* 37, 217-223.
- JAFFE, J. (1965): Analgesicos Narcóticos y sus antagonistas. En *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman, Gilman, ed. Interamericana, S.A.
- JONES, S. & BRAIN, P. (1985): An illustration of simple sequence analysis with reference to the agonistic behavior of four strains of laboratory mouse. *Behav. Process.* 11, 365-388.

- KAMEYAMA, T., UKAI, M., & NOMA, S. (1982): Differential effects of alpha, beta and gamma endorphins on dopamine metabolism in the mouse brain. *Brain Res.* 244, 305-309.
- KATZ, R.J. (1980) ACTH₄₋₁₀ antagonism of morphine-induced behavioral activation in the mouse brain. *Europ. J. Pharm.*, 53, 383-385.
- KATZ, R.J., CARROLL, B.J. & BALDRIGHI, G. (1978): Behavioral activation by enkephalins in mice. *Pharm. Biochem. & Behav.* 8, 493-496.
- KELLET, A., STINUS, L. & IVERSEN, S.D. (1980) Interaction between D-Ala-Met-Enkephalin, A₁₀ Dopaminergic neurones and spontaneous behavior in the rat. *Behav. Brain Res.* 1, 3-24.
- KOCK, W., & STANGEN, J. (1984): Acute effects of naloxone and naltrexone but lack of delayed effects, on exploratory behavior in rat. *Psychopharm.* 84, 383-387
- KOSTERLITZ, H. (1980): *Prog: Biochem. Pharm.* 16, 3-10.
- KOTOWSKI, W., CLONKOWSKI, W., REVERSKI, W and PIECHOCKI, T. (1977): Morphine action in grouped and isolated rats and mice. *Psychopharm.* 53, 191-193.
- KROWER, W. and DUM, J.E. (1980): *Eur. J. Pharm.* 63, 195-198.
- KUMAKURA, K., KAROUM, F., GUIDOTTI, A. & COSTA, E. (1980): *Nature (London)* .283, 489-492.
- LANGWINAKI, R. & FIEDECKA, S. (1981): Central action of narcotic analgesics. VII The role of the serotonin in the development of morphine tolerance in the locomotor activity test in mice and rats. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 33, 193-202.
- LEHMANN, H., VASAVAN, P. and KLINE, S. (1979): Beta-endorphin and naloxone in psychiatric patients: Clinical and Biological effects. *Am. J. Psychiat.* 136, 762-766.
- LORD, J.A., WATERFIEL, A. A. HUGHES, J. & KOSTERLITZ, H.W. (1977) Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature.* 267, 495-499.

- LUJAN, M. , AGUILAR, H. Y RODRIGUEZ, R. (1984):¿Es la dependencia física a opiáceos una desviación cuantitativa o cualitativa de la normalidad?. En Avances en los mecanismo de acción de los fármacos .Ed. Carlos Contreras y Cristina Cortina de Nava. U.N.A.M. México.
- McCLAIN, D.E. , CATRAVAS,G.N. & TETTELBAUM,H. (1977)Age and genotype dependent changes in morphine induced locomotor activity and brain histamine levels. Society for neuroscience abstracts. 3,297.
- MARTIN,W.R.& JASINKI,D. R.(1977):Assesment of the abuse potential of narcotic analgesic in animals. In: Drug addictionI. Springer Verlag, Ed. by W.R. Martin,pp.159-196.. Handbook of Experimental Pharmacology.
- MARTIN, W. ,EADES,C., FRASER, H. and WILKER,A. (1974):Morphine physical dependence in the dog. J.Pharm.Exp. Ther. 189,759-771.
- MARTIN, W.(1984):Pharmacology of opioids. Pharmacol.rev. 35,283-323.
- MAYER,D.G. and PRICE, D.D.(1976): Pain,2,379-404.
- MELLER,R.,KEVERNE,E. and HERBERT, J. (1980): Behavioral and endocrine effects of Naltrexone in Male Talapoin Monkes, Pharm. Biochem. Behav. 13,663-372.
- MICLEY, A.(1986): Histamine H₂ receptors mediate morphine-induced locomotor hiperactivity of the C57 BL/6J Mouse. Behav. Neurosci. 100,79-84.
- MICZECK, K. & KRISIAK(1979):Drugs effects on agonistic behavior .Adv. Behav. Pharm. 2,87-162.
- MICZECK,K., THOMPSON,L. & SHUSTER, L. (1982): Opioid-like analgesia in defeated mice. Sci. 215,1520-1522.
- MILLAN, M.(1981):Stress and endogenous opioid peptides:A review, mod. probl, Pharmacopsy, 17 ,49-67.
- MILLER,R.J. (1978): Enkephalins and Endorphin. Vit. Horm, 36,297-382.

- MILLEP, R.J. (1982): Focus on research., 60, 1-6.
- MOHRLAND, J. & CRAIGMILL, A. (1980): Possible mechanism for the enhanced lethality of morphine in aggregated mice. *Pharm. Biochem. & Behav.* 13, 475-477.
- MORONI, F., CHENEY, D.L. and COSTA, D. (1977): *Nature (London)* 267, 267-268.
- NAKAI, Y., NAKAO, K., OKI, A., and IMURA, H. (1978). *Life Sci.* 23, 2013-2018.
- NECALL, T., ALGER, C. & JAHR, C. (1980): *Nature (London)*, 287, 22-25.
- NICOLAI, P.M. DICARLO, F., ALFANI, R., CERBO, M., SMERIGIO, M., BORGIO, S., CAPRIANI, E. TARQUINI, S. & MALIZIA, E. (1981): La nostra esperienza sull' intossicazione acuta da flunitrazepam. *Riv. Tossicol. Sperim. Clin.* 3, 47-49.
- OLIVERIO, A. & CASTELLANO, C. & PUGLISI-ALLEGRA, S. (1984): Psychobiology of opioids. *Internat. Rev. of Neurobiol.* 25, 277-337.
- OLIVERIO, A. & CASTELLANO, (1974): Psychobiology of opioids. *International Rev. of neurobiol.* 25, 277-336.
- OLSON, G., OLSON, R. and KASTING, A. (1986): *Endogenous Opiates :1985. Peptides,* 7, 907-933.
- PANKSEPP, J., HERMAN, B., VILBERG, T., BISHOP, P. and DeSKINAZI, G. (1978): Endogenous opioids and social behavior. *Neurosc. Biobehav.* 4, 473-487.
- PANKSEPP, J., NAJAM, N. & SOARES, F. (1979): Morphine reduces social cohesion in rats. *Pharm. Biochem. and Behav.* 22, 131-134.
- PANKSEPP, J (1979): The regulation of play: Neurochemical controls. *Society of neurosc. Abst.* 5, 172.
- PANKSEPP, J., BEAN, J., BISHOP, P., VILBERG, T. and SAHLEY, T. (1980): Opioid blockade and social comforting in chickens. *Pharm. Biochem. & Behav.* 13, 673-683.

- PANKSEPP, J & BEATTY, W. (1980): Social deprivation and play in rats. *Behav. and Neural Biol.* 30, 197-206.
- PANKSEPP, J. (1980): Brief Social isolation, pain responsivity and morphine analgesia in Young rats. *Psychopharm. (N. Y.)* 72, 111-112.
- PANKSEPP, J. (1981): The ontogeny of play rats. *Develop. Psychobiol.* 14, 327-322.
- PANKSEPP, J. & BISHOP, P. (1981): An autoradiographic map of diprenorphine binding rat brain: Effects of social interaction. *Brain Res, Bull.* 7, 405-410.
- PANKSEPP, J., SIVY, S. & NORMASELL, L. (1984): The psychobiology of play: Theoretical and methodological considerations. *Neurosc. and Behav. Rev.* 8, 465-492.
- PANKSEPP, J., JALOWIECK, J., DeESKINAZI, F. and BISHOP, P. (1985): Opiates and play dominance in juvenile rats. *Behav. Neurosc.* 99, 441-453.
- PANKSEPP, J., SIVITY, S. & NORMASELL, L. (1985): Brain opioids and social emotions. In M. Reite & Field (Eds) *Biology of social attachment*. 3-49, New York. Academic Press.
- PANKSEPP, J. (1986): The neurochemistry of behavior. *Annual Rev. of Psychology*, 37, 77-107.
- PASTERNAK, G. (1986): Multiple mu receptors: Biochemical and Pharmacological evidence for multiplicity. *Biochem. Pharm.* 38, 316-364.
- PATERSON, S.J., ROBSON, L.E. & KOSTERLITZ, H.W. (1983): *Br. Med. Bull.* 39, 31-36.
- PERT, C. & SNYDER, S. (1973): Opiate receptors: demonstration in Nervous Tissue. *Sci.* 179, 1011-1014.
- POSHIVALOV, V. (1982): Ethological analysis of neuropeptides and psychotropic drugs effects on intraspecies aggression and sociality of isolated mice. *Aggress. Behav.* 8, 335-369.

- PLONSKY, M. and FREEMAN, P.R. (1982). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16, 569-571.
- PUGLISI-ALLEGRA, S. & OLIVERIO, A. (1981): Naloxone potentiates shock-induced aggressive behavior in mice. *Pharm. Biochem. Behav.*, 15, 513-514.
- PUGLISI-ALLEGRA, S., OLIVERIO, A. and MANDEL, P. (1982): Effects of opiate antagonist two kinds of aggressive behavior in mice. *Aggress. Behav.*, 8, 175-177.
- RANCE, M.J. (1979): Animal and molecular pharmacology of mixed agonist-antagonist analgesic drugs. *British J. Clin. Pharm.* 7, 281-286.
- RANCE, M.J. (1983): Multiple opiate receptors their occurrence and significance. *Clinic Anaesthesiol.* 1, 183-199.
- RETHY, C., SMITH, C.B. & VILLARREAL, J.E. (1971): *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 176, 472
- REYNOS, R. (1960): Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Sci.* 164:444-445.
- RODGERS, R. and FILE, S. (1979): Exploratory behavior and aversive thresholds following intra-amygdaloid application of opiates in rats. *Pharm. Biochem. Behav.* 11, 505-510.
- RODGERS, R. and HENDRIE, C. (1982): Agonistic behavior in rats: Evidence of non-involvement of opiod mechanisms. *Physi. & Behav.* 29, 85-90.
- RODGERS, R. and HENDRIE, C. (1983): Social conflict activate status dependent endogenous analgesic or hyperalgesic mechanisms in male mice: Effects of Naloxone on nociception and behavior. *Physiology and Behav.* 30, 775-780.
- ROSSIER, J. and CHAPOUTIER, G. (1983): Encefalinas y endorfinas. *Mundo Científico* No 21, vol 3, 68-79.
- SAWYNOK, J., PINSKY, C. and LABELLA, F. (1979): On the specificity of Naloxone as an opiate antagonist. *Life Sci.* 25, 1621-1632.

- SCHEN, K.L., BRITT, M.D., ATALAY, J. and CHARLESON, S. (1982). Pharmacol. Biochem. Behav. 16, 841-842.
- SCHIRRING, E. and HECHT, A. (1979): Behavioral effects of low, acute doses of morphine in non-tolerant groups of rats in an open field test. Psychopharm. 64, 67-71.
- SCHULZ, R., FAASE, E., WUSTIER, M & HERZ, A. (1979): Life Scien. 24, 843-849.
- SCHUSTER, C. & VILLARREAL, J. (1968): The experimental analysis of opioid dependence. In: Psychopharmacology: A review of progress. Efron, D.H. (Eds) Public Health Service publications No 1836. Washington, D.C. USA, 811-829.
- SEGAL, M. (1979): Serotonergic innervation of the locus coeruleus from the dorsal raphe and its action on responses to noxious stimuli. J. Physiol. 286, 401-415.
- SIEGEL, S. (1975): Evidence from rats that the morphine tolerance is a learned response. J. Comp. Physiol. Psychol. 89, 498-506.
- SIEGEL, S. (1977): Morphine analgesic tolerance: Its situation specific supports a Pavlovian conditioning model. Sci. 193, 323-325.
- SIEGEL, M.A., JENSEN, R., and PANKSEPP, J. (1985): The prolonged effects of naloxone on play behavior and feeding in the rat. Behavioral and Neural Biol. 44, 509-514.
- SIEGEL, M. & JENSEN, R. (1986): The effects of naloxone and cage size on social play and activity in isolated young rats. Behav. and neural Biology. 45, 155-168.
- SIMON, E. (1981): Opiate receptors: some recent developments. TIPS, June, 155-158.
- SNYDER, S. (1977): Opiate receptors and internal opiates. Sci. America, 236, 44-56.

- SUZUKI,T.,YOSHII,T. and YANAURA?s.(1982):Behavioral changes in the morphine tolerance mice. Pharm. Dyn, 5.
- TERENIUS,L.(1978):The implications of endorphin in pathological states. In:Characteristics and functions on opioids(Van Redd and Terenius, L.,eds)pp.143-158. Elsever North-Hollan Biomedical Amsterdam.
- VANCE, F and GELLER,S.(1979):Effects of morphine withdrawal on food competition Hierarchies and fighting Behavior in rats. Psychopham,60,165-172.
- VALZELLI,L.(1981):"Psychobiology of Aggression and Violence".Raven, New York.
- VAN SOON, G. & De SOUSA,E. B.(1978): Life Sci.23,971-978.
- VILBERG,J.,BEAN,N. BISHOP,P, PARADA,K. and PANKSEPP,J.(1977). Soc. Neurosci. Abstr,3,303.
- VILLARREAL,J.y CASTRO,A.(1979):A reformulation of the dual action model of opiod dependence.Opiod specific Neuronal Kindling:En Mechanims of Pain and analgesic compound. Eds by Beers R.F. and Bassett, E.G. Raven Press. New York. pp.407-428.
- WAY,L. and Loh,H.(1976):Responsivity to Naloxone during morphine dependence . Annals of the New York Academy of sciences,281,252-261.