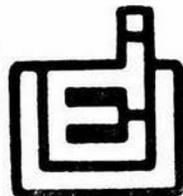




**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA**



**U.N.A.M. CAMPUS
IZTACALA**

**EVALUACION DE LAS INTERACCIONES
KETAMINA - ETANOL
MEDIANTE LA AVERSION GUSTATIVA**

T E S I S

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

CARLOS GERARDO CERVANTES ARECHIGA

DIRECTOR DE TESIS:

Lic. Florencio Miranda Herrera

Los Reyes Iztacala, Edo. de Méx.

1992



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.

Agradezco à Dios Nuestro Señor por su constante ayuda a lo largo
de mi vida y mis estudios.

Con gratitud y cariño a mis padres
Cristiano Cervantes y Consuelo Aréchiga
por brindarme su apoyo en todo momento.

Le dedico el presente trabajo a mi hija Ligia Rebeca y a mi
esposa Blanca con todo mi amor por el incentivo que ambas
lograron despertar en mi para su realizacion.

A mis hermanos Cintia y Cristian con afecto.

A mi asesor y director de tesis Lic. Florencio Miranda, con toda admiración y respeto agradeciendo su ayuda prestada.

Al honorable jurado respetuosamente.

I N D I C E

IZT.

INTRODUCCION.....	1
DISCRIMINACION.....	1
DISCRIMINACION DE ESTADO DROGA Y NO DROGA.....	7
DISCRIMINACION DE DROGAS MEDIANTE LA AVERSION CONDICIONADA AL SABOR.....	22
METODO.....	26
RESULTADOS.....	29
CONCLUSIONES.....	32
TABLAS Y FIGURAS.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39

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

Es bien conocido el hecho de que los sujetos tolerantes al Etanol, también muestran una tolerancia cruzada a los barbitúricos, anestésicos y una gran variedad de drogas con acciones mas o menos similares (Kalant, Le Blanc y Gibbins, 1971; Aronow y Kalman, 1974; Goodman y Gilman, 1982).

Una estrategia conductual frecuentemente usada para evaluar si una droga A produce efectos similares a una droga B, es utilizar procedimientos de discriminación de estados producidos por drogas. Tradicionalmente, se han utilizado en estos procedimientos técnicas operantes o instrumentales, en las cuales un organismo aprende a emitir una respuesta bajo el efecto de una droga y a responder de manera distinta en ausencia de la misma.

Recientemente se ha propuesto una técnica diferente para evaluar si diversas drogas poseen propiedades similares (Vila, 1987). Dicha técnica se deriva de un procedimiento de aversión condicionada al sabor.

La técnica consiste en administrar una droga seguida del acceso a cierto líquido con un sabor específico, por ejemplo agua con sacarina, y minutos después se administra una solución inoña, como una solución salina. Al día siguiente se administra el vehículo de la droga seguido del acceso al líquido con sabor específico, administrando después alguna toxina que produzca malestar.

Después de que los animales aprenden la discriminación en-

tre la presencia y la ausencia de la droga, se prueban otras drogas para evaluar si éstas poseen propiedades similares a la droga de entrenamiento.

El presente trabajo desarrollado como tesis profesional no pretende hacer un estudio sobre drogas en sí, sino que está dirigido a probar la efectividad de la técnica "aversión condicionada al sabor".

Como se observará posteriormente en los resultados de dicho estudio, en la prueba se encontró que algunas partes en la técnica deben optimizarse para obtener los resultados que ésta busca, así como la conveniencia de disminuir la irritación y el dolor físico en los animales, pues esto puede influir en las respuestas del experimento y causar resultados erróneos.

El trabajo se dividió en cuatro capítulos previos al experimento. En el primer capítulo se describe un panorama general sobre discriminación.

En el segundo capítulo se citan algunos experimentos en los que es indispensable el aprendizaje previo para identificar un estado droga y no droga. El tercer capítulo trata sobre la discriminación entre drogas y la importancia de estos estudios para la Psicología y para la Farmacología. El cuarto capítulo se refiere a la aversión condicionada. Posteriormente se describe el método en sí, como sujetos, aparatos, etc. Y por último se muestran los resultados y conclusiones.

D I S C R I M I N A C I Ó N

Aunque una respuesta tiende a generalizarse en los animales de laboratorio pues en todo proceso existe un proceso adaptativo, en algunas circunstancias obviamente es necesario inhibir dicha tendencia.

Un ejemplo de dicha "inhibición" sería el no catalogar igual a todos los hombres de uniforme, -trabajando con seres humanos-, o el distinguir características mínimas entre diferentes tipos de setas de hongos, etc. Debe existir en todo una influencia que restrinja el nivel de generalización e impida dar las mismas respuestas a los estímulos que se parezcan físicamente, o que como en el presente trabajo ocasionen un estado de "entorpecimiento" de los sentidos.

A esta influencia se le llama -Discriminación, como un proceso de exclusión, que bien podría considerarse lo contrario de selección, en donde se elige lo que se considera mejor. La Discriminación rechaza y la selección acepta.)

Todo aprendizaje parece implicar al menos cierto grado de discriminación. Una situación que se presenta en diferentes circunstancias no se generaliza y una respuesta condicionada se repite solo bajo las mismas circunstancias en las que se efectuó el aprendizaje.

El objetivo del aprendizaje en la mayoría de los entrenamientos de animales de laboratorio, es el de adquirir cierto tipo primitivo de discriminación, para que puedan responder adecuadamente entre una situación en la que existe una señal y esa misma situación pero en ausencia de la señal (Mowrer y Lamoreaux, 1951; Perkins, 1958).

Un entrenamiento como el anteriormente descrito produce una discriminación poco fina; para obtener una discriminación mas precisa es necesario emplear algún procedimiento especial en el que intervengan dos o más estímulos y se obtenga la misma respuesta. Cuando se logran introducir dichos procedimientos se puede demostrar que el poder de diferenciar de los organismos mamíferos es notablemente grande, pues se extiende a un amplio orden de estímulos. Con un entrenamiento apropiado se han

establecido discriminaciones entre niveles de impulso, magnitudes de trabajo, demoras de reforzamiento, etc.

El método general que se necesita para producir una discriminación, implica la extinción de las respuestas generalizadas mediante el no-reforzamiento. Pueden identificarse dos procedimientos específicos que varios investigadores han llamado los "métodos de presentación sucesiva y presentación simultánea de estímulos".

1.- Método de presentación sucesiva de estímulos.

En el método de contrastes de Pavlov, ahora llamado de presentación sucesiva de estímulos, solo se presenta en cada ensayo uno de los estímulos que va a discriminarse, el reforzamiento sigue a un estímulo y no a otro, de esta manera el sujeto responde a uno de los dos estímulos e inhibe la respuesta del otro. Es la técnica fundamental para establecer la inhibición condicionada, en la que se refuerza un estímulo condicionado (EC) al presentarse solo.

Experimentos en los cuales se ha utilizado la presentación sucesiva han sido realizados por Elder (1934, 1935); Wendt (1934)

sucesiva han sido realizados por Elder (1934,1935); Wendt (1934) y Verplank (1942). Elder entrenó chimpancés a responder a una tecla de telégrafo al recibir una señal de preparación, siempre y cuando un sonido de cierta tonalidad estuviera presente. Los animales aprendieron a no dar la respuesta después de la señal de preparación cuando el tono estaba ausente. En el estudio de Wendt, los monos aprendieron a abrir un cajón que contenía comida tras recibir un estímulo auditivo, y ante la ausencia de éste los animales aprendieron a no reaccionar.

Los métodos skinnerianos de entrenamiento de discriminación también son versiones modificadas de la presentación sucesiva de estímulos. Se refuerzan las respuestas en presencia de un estímulo discriminativo positivo y no se refuerzan ante la presencia de un estímulo discriminativo negativo.

Método de presentación simultánea de estímulos.

En situaciones de aprendizaje instrumental, el desarrollo de las discriminaciones se efectúa por lo común en experimentos en los que se presenta el estímulo positivo y el estímulo negativo simultáneamente. El entrenamiento de discriminación mas sencillo consiste en elegir correctamente uno entre dos caminos posibles

en un laberinto "T", en donde se refuerza al animal por dirigirse hacia el brazo derecho o izquierdo del laberinto. En experimentos más complicados en los que se usan otros estímulos, el aparato es una adaptación más complicada de laberinto, en la que se cambia al azar el estímulo positivo, como una tarjeta de color, una luz, distinto material en el piso, etc. Si el sujeto responde al estímulo se le refuerza, si no responde se le administra un castigo. Así se han entrenado a sujetos a jalar una cadena a la derecha o a la izquierda, a abrir una de dos cajas posibles para obtener comida, etc.

Existen dos diferencias importantes entre el procedimiento sucesivo y el procedimiento simultáneo en los estudios de aprendizaje de discriminación.

- 1.- En el procedimiento simultáneo se presentan dos estímulos al mismo tiempo y el sujeto puede observar fácilmente las características de relación entre ellos.
- 2.- En la discriminación simultánea la discriminación se tiene que hacer por lo general entre dos opciones, por ejemplo, dar

vuelta a la izquierda o a la derecha y no entre reaccionar (responder) o dejar de hacerlo. De esta manera cada una de las opciones puede tener una determinación doble, por ser un acercamiento a uno de los estímulos y al mismo tiempo una reacción de alejamiento de otro (Nissen, 1951).

La relación funcional que puede existir entre un estímulo y una respuesta es la función discriminativa, así un estímulo es a la vez un estímulo discriminativo (ED) si establece la "ocasión" para la ocurrencia de una operante condicionada (Skinner, 1938; Keller y Schoenfeld, 1950).

DISCRIMINACION DE ESTADO DROGA Y NO DROGA

El estudio de las drogas como estímulo discriminativo esta basado en los atributos farmacológicos y fisiológicos de las drogas. Estos atributos son medidos mediante procedimientos farmacológicos y psicológicos. Por lo tanto el tópico de las drogas como estímulos discriminativos es parte de un campo interdisciplinario denominado como farmacología conductual, la cual surgió a partir de los estudios de Dews (1955).

Antes de pasar a analizar a las drogas como estímulo discriminativo con mayor detalle se dará un panorama general acerca de la farmacología conductual y como surgió.

Como se mencionó anteriormente la farmacología conductual surge a partir de los estudios realizados por F. Dews en 1955, la cual tiene por objetivo el estudio de la acción conductual de las drogas y la descripción de los mecanismos por medio de los cuales alteran la conducta.

Los estudios de Dews demostraron que una conducta mantenida por medio de un intervalo fijo (IF) era más sensible a los efectos del Pentobarbital que la conducta mantenida por medio de un programa de razón fija (RF).

A partir de estos estudios, investigadores como Herrnstein y Morse (1956) examinaron los efectos del Pentobarbital en una ejecución similar en un programa tándem de IF-RF, donde las conductas generadas por los dos componentes del programa se unían en una sola ejecución y no podían ser fácilmente desarticuladas.

Cuando se dió el Pentobarbital en una dosis alta, la pausa característica de la conducta bajo intervalo fijo cambió drásticamente en tanto que la conducta mantenida bajo razón fija permaneció inalterada. De esta manera, la droga separó experimentalmente las dos conductas y dió a los investigadores evidencia adicional de que la ejecución compleja en tándem podía en forma apropiada ser analizada en componentes simples.

Estos hallazgos tuvieron aplicaciones prácticas en la clínica, al descubrir que los primeros tranquilizantes eran útiles en pacientes psiquiátricos, por lo que el interés en la farmacología conductual aumentó considerablemente y varios investigadores realizaron nuevos experimentos basados en los anteriores. En la actualidad en la farmacología conductual se investiga una infinidad de situaciones en la cuales las

interacciones droga-conducta son el punto esencial.

Pero volviendo al tema central de este capítulo el cual es el estudio de las drogas como estímulos discriminativos, es necesario revisar nuevamente el concepto que se tenía y que se tiene de estímulo discriminativo.

Los estímulos eran definidos convencionalmente como eventos medioambientales que tienen efectos sobre la conducta. Este tipo de eventos consisten en cambios del medio ambiente físico, como pueden ser cambios en los patrones visuales o auditivos, además solamente estos cambios en el medio ambiente eran tomados como estímulos, sin tomar en cuenta que estos eventos provocan reacciones dentro del organismo. Ahora en investigaciones realizadas por Thompson y Pickens (1971) se dio a conocer que la acción de algunas drogas poseen propiedades discriminativas, por lo que fue necesario cambiar la definición anterior de estímulo discriminativo, añadiendo lo siguiente: Los eventos (estímulos) pueden ser interoceptivos (iniciados dentro del organismo) y no únicamente exteroceptivos (externos al organismo).]

Para ejemplificar lo anterior se citará un estudio realizado por Overton (1968). En dicho estudio se entrenó a ratas a girar

nacia la derecha dentro de un laberinto "T", y al estar bajo el efecto de la droga estas asociaron el dirigirse en dirección opuesta y así evitar un shock eléctrico.

Estableciendo que para el control de estímulos con drogas son necesarias dos respuestas, una reforzada y otra no.

Cabe mencionar que las drogas poseen diversas propiedades o tipos de estímulos, por lo que en este capítulo abordaremos las propiedades discriminativas de estímulo inducidas por estas.

Los estímulos discriminativos (ED) son eventos físicos o biológicos, los cuales controlan la conducta; esto ocurre durante la presencia o inmediatamente después de la presentación de este: una respuesta es reforzada en presencia del ED y no en su ausencia.

Para lograr establecer el control de estímulos con drogas puede utilizarse un método simple, como es el reforzamiento de una respuesta bajo el efecto de una droga, siendo el caso del estudio mencionado con anterioridad. También existen ciertas consideraciones que deben tomarse en cuenta al trabajar con drogas, como la duración del efecto de las mismas, tipo de efecto, etc. de estas por ejemplo, se ha encontrado que cuando la

duración, concentración o efecto de la droga no son suficientes el control de estímulos es mínimo.

Finalmente es necesario cambiar el concepto de estímulo discriminativo bajo una droga, donde no es apropiado, correcto decir que una droga "produce" un estímulo, sino que la droga "es" un estímulo, retomando lo anteriormente escrito y recordando que son estímulos interoceptivos.

Los primeros estudios en que se utilizaron drogas como estímulos discriminativos dentro de la farmacología conductual, fueron los realizados Westerbeke y Possanza (1951) en los cuales hicieron uso de la Atropina y Escopolamina (drogas antimuscarínicas) para observar si estas poseían propiedades discriminativas, ya que en estudios anteriores como el de Lews (1955) se encontró que las drogas poseían propiedades discriminativas señalándose que las drogas empleadas en su experimento fueron barbitúricos.

En el estudio de Westerbeke y Possanza entrenaron ratas a dirigirse hacia el brazo derecho de un laberinto en "T" al encontrarse bajo el efecto de una droga, y dirigirse hacia el brazo izquierdo al administrarles una solución inocua, con el fin

de evitar un shock eléctrico. Los resultados obtenidos demostraron que la Atropina fungió como estímulo discriminativo con mayor efectividad que la Escopolamina, siendo la discriminación de estado droga y no droga más rápida y exacta.

Un estudio similar al anterior fue realizado por Giarman y Fepeu (1964), con la variante del uso de mas drogas que fueron Dytran y Benactyzine además de la Atropina y Escopolamina, estas otras dos drogas también son antimuscarinicas y se emplearon para ver si poseían propiedades similares entre si.

Utilizaron el mismo procedimiento de laberinto "T" pero variaron la dosis de la droga, comenzando con dosis pequeñas, las cuales se fueron incrementando hasta lograr una buena ejecución en términos de discriminación de estado droga y no droga. Nuevamente la Atropina fue la droga más eficaz ya que la discriminación mediante el uso de esta fue más rápida y exacta.

En ambos estudios se obtuvieron datos lo suficientemente claros para afirmar que estas drogas logran servir como estímulos discriminativos utilizando una técnica de entrenamiento de laberinto "T" y evitación de un shock eléctrico.

Más tarde Overton (1966) utilizó Pentobarbital (barbiturico)

ya que en estudios anteriores como el de Dews, los cuales se mencionaron anteriormente demostraban que el Fenobarbital, Secobarbital, Amobarbital, etc. tenían mayor efecto sobre los organismos en comparación con otras drogas.

Overton utilizó el mismo procedimiento de laberinto "T", pero dividió en cuatro grupos a las ratas (sujetos experimentales) que tomaron parte en su experimento, administrando a cada grupo una dosis diferente de droga. Al primer grupo le administró 20 mg/kg, al segundo grupo 15 mg/kg, al tercer grupo 10 mg/kg y al cuarto grupo 5 mg/kg de Pentobarbital. Los resultados que obtuvo demostraron que los tres primeros grupos en los cuales las dosis fueron altas, la discriminación del estado droga y no droga fue bastante más rápido y exacto que en el grupo donde se administró menor dosis. Siendo el grupo donde la dosis era más alta el mejor en cuanto a ejecución y tiempo, seguido del grupo al que se le administró la segunda dosis más alta, éste a su vez fue seguido por el grupo al que se aplicó la tercera dosis más alta y por último el grupo con la dosis más baja, en el que la discriminación fue notoriamente más lenta y menos exacta.

En base a estos resultados Overton llegó a la conclusión de que a mayor dosis se obtiene una mejor y mayor discriminación del estado droga y no droga; no obstante los resultados que obtuvo con dosis pequeñas, éstos eran mejores que los obtenidos por otros investigadores en otros estudios, por lo que afirmó que la droga utilizada en su estudio (Pentobarbital) y los barbitúricos en general tenían una mejor aplicación como estímulos discriminativos.

Experimentos similares en cuanto al procedimiento de laberinto en "T" y evitación de un shock eléctrico al dirigirse hacia un punto determinado fueron realizados por investigadores como Bindra y Reicher (1967); Carlson (1967); Ross (1967); Seymore (1967); Hill, Jones y Bell (1970).

Otros investigadores como Belleville (1964) entrenaron a ratas a presionar una barra al encontrarse bajo el efecto de una droga utilizando esta como estímulo discriminativo.

La droga que utilizó fue Cocaína (Psicotropico) y al presionar una barra eran recompensadas con acceso a tomar agua, de la cual habían sido privadas antes de cada ensayo.

Al finalizar el experimento se encontró que las ratas lograron hacer una discriminación completa del estado droga y no

droga. Después Charney y Reynolds (1967) realizaron estudios similares pero manejando la evitación a un shock eléctrico como reforzador, utilizando LSD (Alucinogeno), encontrando que sus resultados fueron bastante similares a los estudios anteriores. Recientemente Bush y York (1982) utilizaron como sujetos experimentales a simios para estudiar las propiedades discriminativas del Etanol, experimento en el cual se reforzó a los simios con pellets de sabor a plátano cada vez que oprimían una barra bajo los efectos del Etanol, no así al administrárles una solución salina. Obteniendo como resultado final que todos los simios lograron una discriminación correcta del estado droga y no droga.

Pero para poder observar con mayor claridad las propiedades discriminativas del Etanol, administraron a los simios diferentes bebidas que contenían Etanol en diferentes dosis, las bebidas que les administraron fueron Cognac, Bourbon, Escocés, Ginebra, Vodka, Tequila y Vino Tinto, obteniendo en todos estos, resultados similares al del Etanol utilizado en el entrenamiento. Sirviendo para reafirmar las propiedades discriminativas del Etanol.

Con otro tipo de sujetos experimentales y otro procedimiento, Terrace logró que pichones fueran capaces de lograr adquirir una discriminación "sin errores". El considero como un error el no responder a un estímulo relacionado con el reforzamiento. La droga que utilizó en su estudio fue Cocaína (Psicotropico) y dicho experimento consistió en lo siguiente:

El pichón tenía que picotear a una tecla de determinado color con una línea atravezada cuando el pichón se encontraba bajo el efecto de la droga, así obtendría un pellet de reforzamiento. Los resultados fueron satisfactorios ya que el pichón logró una discriminación "sin error" completa poco antes del tiempo fijado.

Experimentos como el anterior en los cuales los pichones deben picotear a cierto color en específico bajo el efecto de las drogas para probar la efectividad de las mismas como estímulos discriminativos han sido empleadas por investigadores como Laties (1962); Laties y Weiss (1966); Becker, Appel y Freedman (1967); Dyckstra y Appel (1972), reportando datos similares entre si, los cuales son que las drogas han fungido como estímulos discriminativos y los sujetos en su gran mayoría logran la discriminación del estado droga y no droga cumpliendo con el

objetivo de dichos estudios.

Cook, Davidson, Davis y Keller (1960) realizaron un experimento utilizando drogas como estímulos discriminativos, en el cual colocaron catéteres a perros administrando por vía intravenosa Norepinefrina, Epinefrina o Acetilcolina (drogas anticolinérgicas) antes de la aplicación de un shock eléctrico en la pata. El perro podía evitar el shock levantando la pata durante el período de estímulo discriminativo.

La Acetilcolina funcionó como estímulo discriminativo altamente eficaz, en tanto que la Epinefrina sirvió como un estímulo discriminativo débil, tardando casi el doble de tiempo en establecer un criterio de respuestas al 100%.

Estudios como el anterior en el cual los sujetos deben de flexionar algún miembro de su cuerpo para evitar un shock u obtener algún tipo de reforzamiento como agua o comida han sido realizados por investigadores como Gardner y McCollough (1962); Solomon (1962); Girden y Culler (1937); Girden (1940); en los cuales los resultados han sido semejantes, algunas drogas logran el objetivo de una discriminación rápida y otras un poco o bastante más lenta, pero todas han cumplido con el cometido de

que el sujeto discrimine de una situación de estado droga y no droga.

Como se puede observar se han utilizado todo tipo de procedimientos como laberinto "T", presión de palancas, picoteo a teclas, flexión de algún miembro del cuerpo y muchos otros estudios con procedimientos parecidos, obteniendo resultados semejantes en la mayoría de estos, probando que las drogas sí pueden fungir como estímulos discriminativos, utilizando todo tipo de éstas, como estimulantes, depresivos, alucinógenos, psicotrópicos, analgésicos, etc.

En la actualidad algunos farmacólogos utilizan procedimientos como los anteriormente mencionados para identificar o evaluar si dos drogas poseen propiedades subjetivas similares entre sí, sin importar su composición química.

La ventaja de este procedimiento en determinar si dos drogas provocan señales subjetivas similares o diferentes, es la siguiente:

Una vez que el sujeto aprendió a discriminar la presencia y la ausencia de una droga, pueden utilizarse diferentes dosis de la misma droga u otras drogas para ver si percibe las mismas señales subjetivas que la droga de entrenamiento.



U.N.A.M. CAMPUS
ATÁGALA

IZT.

Por ejemplo, la señal interoceptiva producida por la administración de una droga puede ser la indicación para dirigirse a la izquierda en un laberinto "T" y la ausencia de dicha señal puede ser la indicación para dirigirse a la derecha del mismo laberinto. Después de que el animal aprendió esta discriminación se prueban otras drogas y se evalúa hacia donde se dirige el animal, si el animal se dirige hacia la izquierda del laberinto significa que la droga de prueba y la de entrenamiento producen señales significativas similares y si se dirige hacia la derecha significa que produce señales subjetivas diferentes.

En resumen, el método de discriminación de estados producidos por drogas es sensitivo y específico para evaluar si dos drogas producen señales subjetivas similares.

Un ejemplo típico del procedimiento anterior es el mostrado por Schechter y Lovano (1985) para el cual entrenaron a un grupo de ratas a discriminar entre Clorodiazepóxido (CDZ) y una solución salina y a un segundo grupo para discriminar entre Etanol y una solución salina. Las ratas oprimían una palanca que se encontraba a la derecha bajo los efectos de la droga y una palanca ubicada a la izquierda al administrarles la solución

salina. Con este tipo de procedimiento ellos esperaban encontrar datos acerca de un mecanismo de acción común entre CDZ y Etanol. Estudiando posteriormente la generalización a otras drogas.

Una vez que la discriminación se logró y se mantuvo, se condujo una prueba de generalización o transferencia. Así, a los sujetos entrenados con CDZ se les administró Etanol durante dos ensayos mientras a los sujetos entrenados con Etanol se les administró CDZ.

Los resultados que encontraron fueron los siguientes: La administración de CDZ al grupo que se entrenó con Etanol produjo un 84% de respuestas correctas, mientras que la administración de Etanol al grupo entrenado con CDZ produjo un 37% de respuestas correctas.

Lo anterior indica un mecanismo de acción común del CDZ hacia el Etanol, pero no del Etanol hacia al CDZ.

Los motivos que originaron la realización de este estudio fueron que observaciones anteriores demostraban que el CDZ (Benzodiacepina) era efectivo en disminuir una gran cantidad de síntomas por el retiro de la administración de Etanol, incluyendo el *delirium tremens*.

En estudios similares utilizando la técnica de

generalización cruzada en la cual la curva dosis-respuesta es similar entre dos drogas, se han observado resultados a los del estudio anterior, descubriendo que muchas drogas poseen propiedades subjetivas similares, como lo reportan estudios en los cuales se han evaluado una infinidad de drogas como Hidroxianfetamina y Anfetamina (Roffman y Lal, 1972); Cyclazocine y Nalorpina (Colpaert, 1976); Anfetamina y Morfina (1976a); Apomorfina, Anfetamina y Morfina (Giantusos y Lal, (1976b); Apomorfina, Cocaína y *p*-Hidroxianfetamina (Stolerman y D'Melo, 1981); Fenobarbital, Anfetamina, Bemegríde, Fentanyl, Nicotina, Cyclazocine, Etanol, Clordiazepóxido y ketamina (Overton, 1982) y muchos otros estudios.

Se puede concluir que el procedimiento de discriminación entre drogas ha demostrado ser un método estable, específico, y sensible que permite determinar si las propiedades generadas por una droga son similares o no a las producidas por otras y adicionalmente agregar datos acerca de un mecanismo de acción común entre algunas drogas.

DISCRIMINACION ENTRE DROGAS MEDIANTE LA AVERSION CONDICIONADA AL SABOR

Es importante hacer incapié que en la investigación farmacológica, de forma constante se han formulado nuevas técnicas para poder evaluar las propiedades discriminativas de las drogas, una de estas técnicas es la propuesta por Vila (1987). Esta técnica se deriva de un procedimiento de aversión condicionada al sabor.

El aprendizaje de aversión a sabores se refiere al hecho de que los sujetos evitan ciertos estímulos gustativos cuando la ingestión previa de tales estímulos ha sido asociada con la administración de tóxicos que producen algún malestar gastrointestinal al organismo.

En un experimento prototipo, Garcia y Koelling (1966) expusieron a un grupo de ratas a un sabor específico y posteriormente recibieron un tratamiento que les produjo malestar como exposición a rayos X , o aplicarles una inyección de Cloruro de Litio.

Se asumió que el sabor fue asociado al malestar gastrointestinal ya que en una última fase los animales pudieron

elegir entre la solución saboreada y agua simple, observándose un mayor consumo de agua simple.

Inicialmente este fenómeno atrajo la atención experimental, debido a sus implicaciones para los límites biológicos del aprendizaje. Sin embargo, se considera a la aversión condicionada al sabor como similar a otras instancias de aprendizaje asociativo. La aversión a sabores constituye actualmente un área de investigación no solo para la evaluación de los procesos básicos del aprendizaje sino también para la evaluación de cuestiones clínicas y farmacológicas (Braveman y Bronstein, 1988).

En el estudio de las drogas debe mencionarse que la técnica de aversión al sabor tiene la ventaja de ser más simple experimentalmente, pues no se requiere de instrumentación especial o costosa, pues un estudio bien diseñado puede brindar información de los umbrales y de la dependencia de las dosis de la sustancia empleada debido a su gran sensibilidad a los efectos agudos de un gran número de drogas. Sin embargo, a pesar de estas ventajas el empleo de esta técnica en la evaluación de farmacología es muy poca.

Para probar la efectividad de esta técnica, Vila, Lopez, Acevedo y Colotla (1986), intentaron evaluar las propiedades de estímulo discriminativo del Tolueno, un solvente industrial, simplificando el procedimiento propuesto inicialmente por Revusky y cols., (1982), utilizando una sola droga y un solo sabor, para lo cual la administración del solvente fue la señal para que una solución de sacarina no fuese apareada a una enfermedad, en cambio, la administración del vehículo (aceite de maíz) era pareado a la administración de LiCl. De esta forma a un grupo de ratas se les dieron 18 ensayos, a razón de uno diario que consistían en los días nones la administración intraperitoneal del solvente, seguida 15 min. después por 10 min. de acceso a una solución de sacarina y a los 5 min. se aplicaba una inyección de solución salina, en los días pares se administraba aceite de maíz y a los 15 min. se les daba acceso a la sacarina, seguida 5 min. después de una inyección de LiCl. Al término de los ensayos se hicieron dos pruebas de elección en las que se presentaron dos botellas a los sujetos, una contenía agua y la otra sacarina, en una prueba se administró Tolueno y en la otra aceite de maíz.

Los resultados obtenidos muestran que en la prueba del Tolueno el consumo de sacarina fue mayor que en la prueba con aceite. Para verificar que estos datos se debían a un control

discriminativo del Tolueno, se realizaron dos grupos más a los que se les aplicó una variante en cuanto al primer procedimiento del primer grupo, a un grupo nunca se le aplicó Tolueno y a otro LiCl. Ninguno de estos grupos presentó un consumo diferencial de sacarina en las pruebas de elección, lo que indica que el consumo diferencial del primer grupo se debe al control discriminativo del Tolueno.

Objetivo:

Considerando lo anteriormente mencionado sobre la aversión condicionada y tomando en cuenta reportes de estudios anteriores observando que algunos anestésicos comparten algunos efectos producidos por el Etanol (Smith, 1977), el objetivo central del presente estudio es evaluar si el Etanol posee propiedades subjetivas similares a la Ketamina mediante el procedimiento de aversión condicionada al sabor, tomando en cuenta que esta técnica no ha sido empleada con la frecuencia esperada por su simpleza experimental y la Ketamina (anestésico general) no ha sido empleada en estos estudios.

M E T O D O

Sujetos:

Se utilizaron 16 ratas macho Wistar de 250-300 grs. provenientes del Bioterio General de la E. N. E. P. Iztacala, alojadas individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable, privadas de agua por un espacio de 23.50 hrs. La comida siempre estuvo disponible, excepto durante las sesiones experimentales.

Materiales, Soluciones y Drogas:

Las soluciones que se emplearon en este estudio fueron las siguientes: Cloruro de Sodio al 0.10%. Las drogas que se utilizaron fueron las siguientes: Etanol (300 mg/kg.), Ketamina (10 mg/kg.) y Cloruro de Litio (2 ml. / kg de 0.3 M). Probeta de 100 ml., jeringa de 1 ml., botellas-bebadero.

Procedimiento:

Habituaación al consumo de agua: Antes de comenzar el experimento a todos los sujetos se les restringió el consumo de agua a un período de 10 minutos al día durante dos semanas, esto se hizo con la finalidad de habituar a los sujetos a beber solamente esa cantidad de minutos al día.

Entrenamiento Discriminativo: Después del período de habituaación a beber agua durante 10 minutos diarios, los sujetos se dividieron en dos grupos de ocho ratas cada uno de acuerdo al consumo de agua del último día de la fase de habituaación. Después de esto, los animales fueron sometidos a nueve ciclos de dos ensayos cada uno, a razón de uno diario. Cada ensayo comenzaba con la administración IP de Ketamina (10 mg/kg) o Etanol (300 mg/kg de una solución Etanol-suero isotónico al 20% v/v) o de un volumen equivalente de solución salina, 15 minutos después se les permitió consumir agua con sacarina durante 10 minutos y 5 minutos después se les administró IP 2 ml./kg. de 0.5 de M de Cloruro de Litio (LiCl) o de un volumen equivalente de solución

salina. Para el grupo K-Li el ensayo 1 consistió en la secuencia ketamina-sacarina-salina y el ensayo 2 salina-sacarina-LiCl. Para el grupo E-Li el ensayo 1 consistió en Etanol-sacarina-salina y el ensayo 2 salina-sacarina-LiCl.

Prueba de Generalización: Un día después de concluido el entrenamiento discriminativo se llevaron a cabo 3 pruebas de generalización, una diaria. Cada prueba comenzó con la administración de una droga y 15 minutos después los animales fueron expuestos a dos botellas-bebedero conteniendo una de ellas agua y la otra sacarina, por un espacio de 10 minutos. En la prueba número uno se administró ketamina, en la prueba número dos Etanol y en la prueba número tres solución salina.

La tabla No. 1 resume el diseño de este experimento.

K E S U L T A D O S

La figura 1 muestra los resultados del entrenamiento discriminativo expresado en términos de consumo de sacarina durante los ensayos 1 y 2.

En la porción A se muestran los resultados correspondientes del grupo K-Li, como puede observarse los sujetos de este grupo consumieron una cantidad similar de sacarina durante los ensayos 1 y 2, una prueba estadística demostró que no existieron diferencias entre los ensayos 1 y 2 ($T(16) = 1.23, P > 0.05$). Lo que indica una ausencia de discriminación en presencia de los efectos producidos bajo la administración de la ketamina.

Los resultados correspondientes al grupo E-Li se pueden observar en la porción B de la misma figura, notándose también un consumo similar de sacarina durante los ensayos 1 y 2, una prueba estadística demostró que no existieron diferencias significativas en las curvas de dichos ensayos ($T(16) = 0.93, P > 0.05$ indicando también una ausencia de discriminación.

Los resultados de las pruebas de generalización se muestran en la figura 2. Como se puede observar en la porción A, correspondiente al grupo K-Li, el consumo de sacarina fue similar durante las tres pruebas de generalización.

Un análisis de varianza indicó que no existieron diferencias significativas entre éstas ($F(2,30)=1.61, P > 0.05$).

En la porción B de la misma figura se observan los resultados del grupo experimental E-Li, ilustrándose el consumo similar de sacarina durante las tres pruebas de generalización. Un análisis de varianza indicó que no existieron diferencias significativas entre estas ($F(2,21)=5.05, P > 0.05$).

Para investigar si existieron diferencias significativas entre los grupos durante las pruebas de generalización, se utilizó la prueba estadística Newman Keuls. Mostrando esta, en la porción A de la figura 2 correspondiente al grupo K-Li que no existieron diferencias significativas durante las tres pruebas de generalización.

Cabe señalar que en la prueba de ketamina el consumo de sacarina fue significativamente menor que el de agua (Newman

keuis $P > 0.05$) un patrón similar se encontro en las pruebas de Etanol y el Vehículo.

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

En base a las curvas obtenidas en el consumo de agua y consumo de sacarina con agua, se observó que los sujetos no aprendieron a discriminar correctamente entre estado droga y no droga, siendo la efectividad de la prueba muy baja, al no haber una respuesta progresiva en los sujetos, la dosis empleada no se incrementó, como en otros estudios en los cuales a mayores dosis respuestas más claras (Mastropolo, 1989).

Es probable que en los ensayos realizados en el trabajo de Vila (1987) la discriminación se acentuó porque usó Tolueno como droga, el cual es un solvente químico muy tóxico, y doloroso inyectado IP, así como no digerible en un organismo animal, y la discriminación pudo deberse no a una "aversión condicionada al sabor" sino a una aversión al dolor extremo.

En el trabajo de Vila hubo una discriminación definida que en el presente trabajo no se pudo reproducir a pesar de seguirse exactamente la técnica, siendo la única diferencia las drogas utilizadas.

La técnica teóricamente ofrece posibilidades de reproductibilidad y confiabilidad para utilidad en Farmacología y en Psicología pero por lo visto en otros estudios se debe tomar muy en cuenta la salud de los sujetos durante el estudio, así como las dosis empleadas.

Se deduce lo anterior porque en el presente trabajo inicialmente las curvas se abrieron como se esperaba, pero después de unos días al transcurrir los ensayos los sujetos no mostraron discriminación, notándose en estos gran irritación, bastante sensibilidad y dolor en la zona del peritonéo, que es por donde se les administró la droga y la toxina, por lo que se puede pensar que al encontrarse en esta etapa del ensayo, en los sujetos era mas fuerte el dolor de la inyección que el efecto de la droga; además por tratarse de sustancias no digeribles y acumulables en el organismo, el estado de droga se fue incrementando hasta llegar a ser continuo por lo que los sujetos ya no discriminaron.

Por otro lado, es de gran importancia si se habla de drogas, medicamentos o intoxicación, la concentración de este en un organismo, ya que puede ser inofensiva e inereciva hasta tóxica

de consecuencias irreversibles. Cuando en un laboratorio se planea una prueba, el objetivo de esta se puede lograr en mayor o menor grado ajustando los parámetros dentro de los límites del sujeto y de la muestra.

En este trabajo los límites de tolerancia y las dosis de las sustancias no se conocían del todo, pues no han sido determinadas en la técnica.

En base a lo anterior, se puede concluir que la técnica de "aversión condicionada al sabor" si es útil debiendo determinarse antes con otras técnicas previas los límites de tolerancia a las sustancias que se utilicen y tratando de evitar al máximo el dolor en los sujetos al administrarlas para evitar interferencias de sensibilidad que afecten los resultados, considerando el hecho que la discriminación es mayor si se refuerza y no se castiga en algún modo al sujeto.

Sin embargo, al graficar los datos de la prueba hasta el momento en que hubo respuestas de discriminación, se observan resultados aceptables. Probablemente con menos ensayos y con dosis que se incrementen paulatinamente o cada "x" número de

ensayos, las curvas que se obtengan sean las esperadas y se logre una optimización en la técnica de aversión al sabor, pues a pesar de ser bastante sencilla este tipo de técnica se deben tomar en cuenta muchos aspectos como los que se mencionaron con anterioridad.

Habitación al consumo de agua	Entrenamiento Discriminativo		Pruebas de Generalización
	Grupo	Día	Condición
	K-L1	1	Ket-Sac-Sa1
		2	Sa1-Sac-L101
			Prueba No.1 Ketamina Sacarina-Agua
	Grupo	Día	Condición
	E-L1	1	Eta-Sac-Sa1
		2	Sa1-Sac-L101
			Prueba No.2 Etanol Sacarina-Agua
			Prueba No.3 Vehículo Sacarina-Agua

TABLA No.1

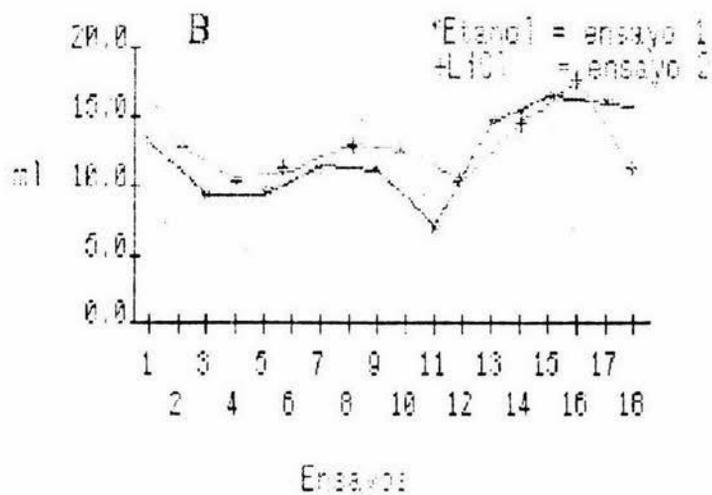
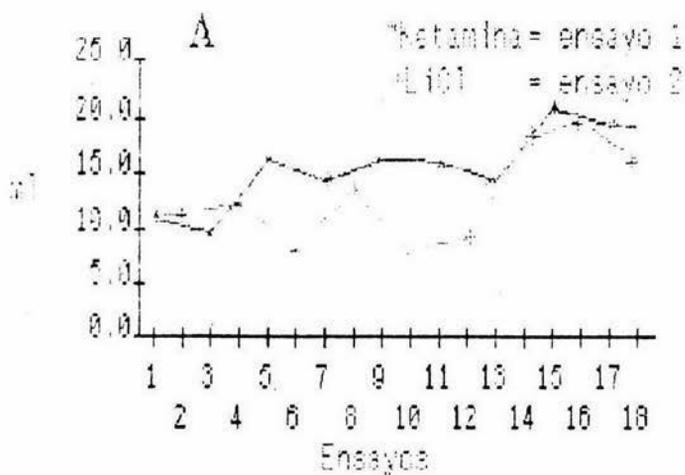


FIGURA No 1

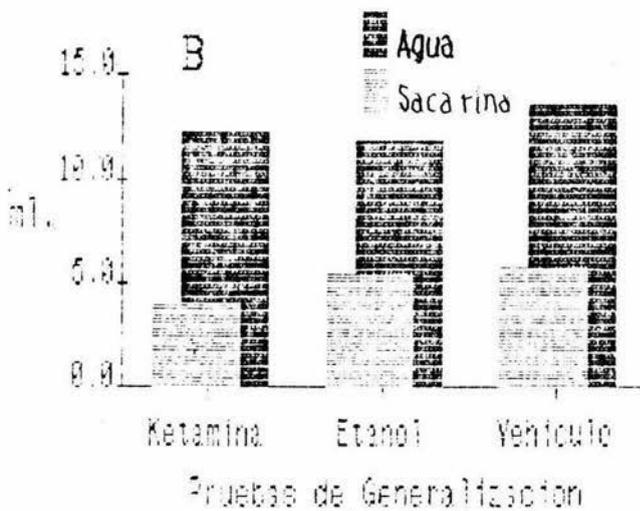
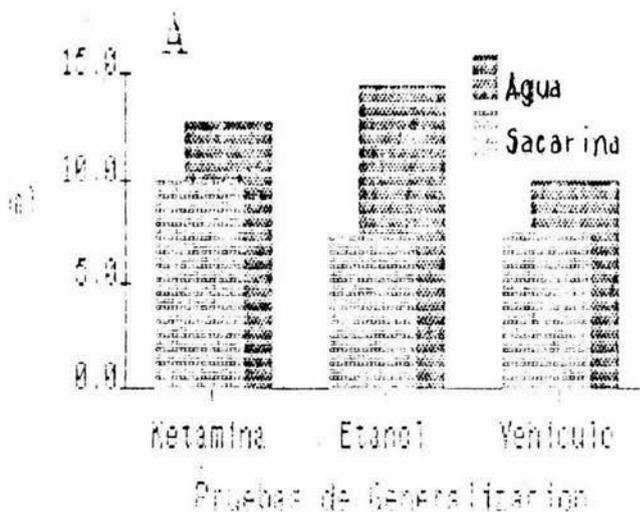


FIGURA No. 2

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Boren, J. y Navarro, A. (1959) "The action of atropine, benactyzine and scopolamine upon fixed ratio behavior", Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2, pp. 107-115
- 2.- Catania A. Charles (1971), DISCRIMINATIVE FUNCTIONS OF DRUGS, EN THOMPSON Y PICKENS (Ed) STIMULUS PROPERTIES OF DRUGS, (pp 149-155) New York: APPLETON-CENTURY-CROFTS
- 3.- Chereck, D. y Thompson, T. (1973) "Effects of tetrahydrocannabinol on schedule-induced aggression", Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1, pp. 493-500
- 4.- Dews, P. (1955) "Studies on behavior: I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 115, pp. 343-401

5.- Dews, P. y Morse, W. (1961) "Behavioral pharmacology", Annual Review of Pharmacology, 1, pp. 145-174

6.- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, (1974) Principles of drug actions: The basis of pharmacology (2 da. Ed.) New York:

7.- Goodman, H., R. y Gilman, P.H., (1982) Farmacologia: Las bases para la terapeutica. Mexico, Ed. Interamericana.

8.- Herbert, Barry, III., and Krimmer, C., Edward, (1979). Pharmacology of Discrimination Drug Stimuli, Department of Pharmacology School of Pharmacy, University of Pittsburgh.

9.- Kalant, H., Le Blanc, A., y Gibbins, R., V., (1971) Tolerance to dependence on some non-opiatepsychotropic drugs. Pharmacology Review, 23 (3), pp. 135-191

10.- Lal, H., Giantusos, G. and Miksic, S.,(1977); Discriminable stimuli produced by narcotic analgesics. In Research applications of drug induced discriminable stimuli, Ed. H., Lal Raven Press, New York.

11.- Lal, H., (1979) DRUG INDUCED DISCRIMINABLE STIMULI: PAST RESEARCH AND FUTURE PERSPECTIVES, Department of Toxicology & Pharmacology, University of Rhode Island, Kingston, R.I. 02881

12.- Mastropolo, R., (1989); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 218 No. 1 pp. 158-164.

13.- Overton, Donald, A., (1982); Multiple drug training as a method for increasing the specificity of the drug discrimination procedure. Journal Pharmacology of Experimental Therapeutics; 221 166-172, Pennsylvania.

14.- Overton, Donald, A., (1977) Comparison of Ethanol, Pentobarbital and Phenobarbital using Drug vs. Drug Discrimination Training, Psychopharmacology, 53, pp.195-199 Pennsylvania.

15.- Overton, Donald, A., (1974), Experimental methods for the study of state dependent learning. Fed. Proc., 33, 1800-1813

16.- Schechter, M., D., and Lovano, D., M., (1985) Ethanol-Chloridiazepoxide Interactions in the rat, Pharmacology Biochemical Behavior, 23 (6) pp. 927-930

17.- Stolerman, I., P., and D'Mello, G., D., (1981) Role of training conditions in discrimination of central nervous system stimulants by rats, Psychopharmacology, 73 pp.295-303

18.- Stolerman, I., P., and D'Mello, G., D., (1980) Role of training conditions in drug discrimination research. Fed. Proc. 39:1096

19.- Schuster, Ch., y Blaster, R., L., (1977), The discriminative stimulus properties of drugs. En Thompson y Dews, P., (eds) Advances in behavioral pharmacology, vol 1, New York.

20.- Schuster, Ch., (1962), The discriminative control of operant behavior by interoceptive stimulation. Doctoral Thesis, University of Maryland

21.- Schechter, M., D., (1982), Behavioral evidence for different mechanisms of action for ethanol and anxiolytics, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 6: 129-135

22.- Trost, J., y Ferraro, D., (1974), Discrimination and generalization of drug stimuli in monkeys, Neurobiology and influences on behavior, Stratton Intercontinental Medical Book, pp. 223-239

23.- Winter, J., C., (1979), Drug-Induced Stimulus Control, Psychopharmacology, 1, pp. 209-237

24.- York, J., y Bush, R., (1982), Studies on the discriminative stimulus properties of ethanol in squirrel monkeys, Psychopharmacology, 77, pp.212-216

IZT.

25.- Vila, J., (1967), Una tecnica conductual para la evaluacion de niveles de toxicidad de sustancias industriales, Trabajo presentado en el XXI Congreso Interamericano de Psicologia, La Habana, Cuba.

26.- Weissman, A., (1976), Drugs as discriminative stimuli, Pharmacology, 2, pp.1-4



U.N.A.M. CAMPUS
STAGALA