



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

IZTACALA

**“ COMPARACION DE LOS EFECTOS DE ALGUNOS
GABAERGICOS EN UNA TAREA DE IGUALACION
A LA MUESTRA CON HUMANOS ”**

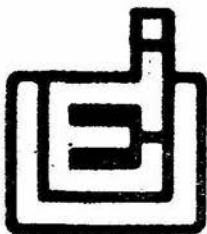
**REPORTE DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA**

P R E S E N T A N :

**VERONICA ANAYA MARTINEZ
LAURA ARCELIA JAUREGUI DEL VALLE**

LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MEXICO

MARZO DE 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.

A mis padres:

Sr. Pedro Anaya Camacho.

Sra. Felicitas Martínez Monrroy.

Por todo su amor.

Por que sin su apoyo y comprensión el camino
seria difícil.

A mis hermanos:

Ivonne, Fernando, César René y Ericka por
hacer alegres los momentos junto a ellos.

Verónica.

AGRADECIMIENTOS:

Al Maestro Javier Vila C. por que sin su guía este trabajo no hubiera sido posible.

Al Doctor Guillermo Cobos Z. por su siempre amable disposición.

A la Lic. María Luisa Cepeda I. por su asesoría.

A mis compañeros y amigos de Neurociencias.

En especial a Juan Manuel Mancilla, Verónica López, Rosario Ramírez, Alfonso Reyes, Jorge Bernal y Alicia Cruz que en todo momento estuvieron dispuestos a prestar su ayuda para la redacción e impresión de este trabajo.

A mis amigos de la Licenciatura, simplemente por serlo.

INDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCCION | .3 |
| CAPITULO I - SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y NEUROTRANSMISORES. .9 | |
| Neuronas | .9 |
| Comunicación Neuronal | .11 |
| Sinápsis. | .12 |
| Neurotransmisores | .12 |
| Receptores, Agonistas y Antagonistas. | .14 |
| Excitación e Inhibición | .14 |
| Clases de Neurotransmisores | .15 |
| CAPITULO II - FARMACOS GABAERGICOS | .18 |
| Acción de los Fármacos. | .19 |
| Interacción farmaco-receptor. | .20 |
| Fármacos Ansiolíticos | .21 |
| Antecedentes. | .21 |
| Benzodiazepinas: Uso y Efectos. | .22 |
| Diferencia entre Benzodiazepinas y otros Ansiolíticos .24 | |
| Benzodiazepinas como Gabaérgicos. | .24 |
| Estudios recientes con Benzodiazepinas. | .26 |
| CAPITULO III - EFECTOS CONDUCTUALES DE LAS BENZODIAZEPINAS .29 | |
| Efectos sobre estres inducido | .29 |
| Actividad locomotora y exploración. | .30 |
| Benzodiazepinas y Etanol. | .31 |
| Sedación. | .31 |
| Efectos sobre sueño | .32 |
| Control instrumental de la conducta | .33 |
| Memoria y Discriminación Condicional. | .34 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| CAPITULO IV - IGUALACION A LA MUESTRA. | .36 |
| Condicionamiento Animal | .39 |
| Condicionamiento Humano. | .41 |
| Análisis Interconductual. | .42 |
| Igualación a la Muestra en Farmacología Conductual Humana. | .45 |
| METODO | .48 |
| Sujetos y Aparatos. | .48 |
| Diseño. | .48 |
| Procedimiento | .49 |
| RESULTADOS | .52 |
| Aciertos Totales. | .53 |
| Aciertos por Relación | .59 |
| DISCUSION. | .71 |
| REFERENCIAS. | .77 |
| APENDICES | |

En 1985 Ribes y López proponen el análisis interconductual que se basa en jerárquias conductuales inclusivas que van de niveles de interacción física hasta llegar a niveles de funcionalidad independientes de factores situacionales. Estos autores proponen el empleo de representaciones conductuales de los segmentos de interacción del organismo individual con su medio ambiente en el estudio de la conducta.

Uno de los conceptos básicos del planteamiento de Ribes y López (op. cit.) es el desligamiento que se refiere a la respuesta del organismo ante estímulos diferentes a aquellos con los que se estableció su funcionalidad. De acuerdo a lo anterior se puede explicar la ejecución de un organismo que satisface un criterio discriminativo predeterminado en base a diferentes niveles de desligamiento funcional, dependiendo de las especificaciones morfológicas o funcionales, y del aspecto de los estímulos que esten considerando; es decir, si se consideran propiedades de instancia (características configuracionales equivalentes a una combinación singular de propiedades de estímulo), propiedades de clase (características que el objeto estímulo comparte con otros estímulos), o bien si se consideran propiedades relacionales (características estructurales o relativas entre componentes del objeto del estímulo, independientes de su valor particular).

El análisis interconductual descrito (la capacidad de desligamiento

estímulo-respuesta) y el procedimiento de igualación a la muestra se han empleado en el estudio de procesos cognitivos con humanos, así, Martínez (1990) emplea el procedimiento de igualación a la muestra de segundo orden para explorar experimentalmente la relación entre pensamiento y lenguaje. Este autor considera que dicha tarea cumple de manera satisfactoria con los requisitos metodológicos que permiten observar de forma clara y sistemática el papel de la conducta verbal en relación con sus efectos sobre la ejecución no verbal.

En el presente reporte se utilizarán en conjunción la técnica de igualación a la muestra y el análisis interconductual para medir los efectos de algunos fármacos gabaérgicos, pues se ha visto que tal técnica es sensible a la medición de diferencias interconductuales (Ribes y cols., 1988; Espinosa, 1989; Vila y cols, 1989 y Martínez, 1990).

En el procedimiento de igualación a la muestra se presenta un estímulo estandar o muestra y el sujeto escoje dentro de un grupo de otros estímulos, ya sea el más parecido, o al contrario el menos parecido (igualación simbólica).

La técnica de igualación a la muestra consiste en presentar un estímulo muestra (Em) que "señala" las propiedades discriminativas pertinentes para cada ensayo, al presentarse el estímulo muestra aparecen al mismo tiempo dos estímulos de comparación (Ec), y uno de ellos es igual al estímulo muestra, al responder ante tal estímulo es reforzado el sujeto, si responde ante otro estímulo de comparación las respuestas son extinguidas (Honing, 1980).

El procedimiento básico de igualación a la muestra ha sido modificado

en varias investigaciones, dos de las variantes más importantes son el procedimiento de discriminación condicional de primer orden -donde sólo un estímulo muestra "señala" la relación existente entre éste y los estímulos de comparación -, y procedimiento de discriminación condicional de segundo orden; consiste en introducir un estímulo que "señala" las relaciones existentes entre Ec y Em en particular, para obtener consecuencias positivas.

Siguiendo la técnica de igualación a la muestra de segundo orden Ribes y cols (1988) y Espinosa (1989) diseñan variantes en las que introducen relaciones de igualdad, diferencia y semejanza. En el caso de Espinosa (op.cit.), entre otras cosas, para buscar patrones de adquisición en el aprendizaje concurrente de relaciones múltiples entre los estímulos. Mientras Ribes y cols. (op.cit.) con el fin de probar que la discriminación condicional puede ser adquirida como tipos distintos de interacción, y esto se puede distinguir en términos de la participación relativa de la conducta verbal en el establecimiento de contingencias no directamente dependiente de las propiedades particulares de los estímulos presentes en la situación de discriminación.

Desde hace pocos años se comenzó a utilizar la igualación a la muestra en el área de farmacología conductual humana para el estudio de los efectos de los fármacos sobre la discriminación compleja, de tal forma Vila, Peñalosa, Cobos, Santiago y Duran (1989) empleando etanol y clobazam encuentran que el procedimiento descrito por Ribes y cols. (1988) es una buena técnica para evaluar los efectos conductuales de algunos depresores.

En el estudio de los depresores sobre la conducta humana se han evaluado respuestas psicomotoras y algunas tareas de tipo cognoscitivo como vigilancia y solución de problemas (Hindmarch, 1986), al presente son pocos los trabajos que han evaluado tareas específicas en donde se identifiquen claramente los componentes conductuales durante la administración del fármaco, a pesar de que dicho tema ha generado interés creciente (Gray, 1988).

Las investigaciones con fármacos depresores como diazepam, clobazam y valproato, -depresores considerados con acción sobre el ácido gamma aminobutírico (GABA), un neurotransmisor que actúa en el sistema nervioso central a nivel del sistema límbico (base y punta del lóbulo temporal y polo frontal)-; la gran mayoría estudia sólo los efectos fisiológicos en animales inferiores en la escala filogenética y con humanos (Handley y Singh, 1985; File y Pearce, 1985; Bowdler y Green, 1981 y Cook y James, 1985).

En el presente trabajo se evaluarán los efectos de algunos depresores del sistema nervioso central del grupo de los gabaérgicos : diazepam, clobazam y ácido valproico, en dosis preclínicas, para observar si dichas dosis muestran diferencias significativas en la ejecución de una tarea de discriminación condicional; diferencia que nos indique sobre los efectos de los fármacos empleados sobre algunos de los procesos cognitivos relevantes en la realización de la tarea en humanos. De tal manera que la investigación en caso de arrojar resultados significativos, de pie a la profundización del estudio de las sustancias a nivel de la curva dosis-efecto, y a la continuación del empleo de la técnica de igualación a la muestra de segundo orden como un procedimiento sensible y práctico en la investigación

conductual.

Resulta importante señalar la relevancia de los sujetos pues como señalan Ribes y cols. (1988) se ha puesto poca atención a la contribución de las dimensiones funcionales diferentes, y asociadas al factor verbal en el establecimiento de discriminación condicional en humanos.

Se emplearon fármacos del grupo de las benzodiazepinas debido a que con su advenimiento el resto de los tranquilizantes han pasado a desuso, y son de empleo clínico común. En relación con los demás ansiolíticos las benzodiazepinas producen menos efectos colaterales, menos toxicidad y menos dependencia. Su mayor concentración se obtiene de 1 a 4 horas después de haberlos ingerido (Uriarte, 1988). El sitio probable en que las benzodiazepinas llevan a cabo sus efectos ansiolíticos es el sistema límbico y, en particular, en hipocampo que esta formado por un conjunto de núcleos que yacen en la profundidad del cerebro y se ha dicho esta implicado en funciones como el control de las emociones, memoria inmediata y actividad visceral (Thompson, 1984). El mecanismo bioquímico no se ha determinado, pero existe alta probabilidad de que su efecto tenga que ver con las modificaciones del ácido gamma aminobutírico (GABA), facilitando su acción.

El objetivo de la investigación es la evaluación de factores perceptuales y verbales, de manera simultánea, relacionados con una tarea de discriminación de segundo orden, que necesariamente implica aprendizaje; cuando los sujetos se encuentran bajo el efecto de las benzodiazepinas aplicadas a dosis preclínicas con el fin de observar

la existencia o no de diferencias significativas en el aprendizaje con el uso de dosis mínimas de los fármacos utilizados. Para tal actividad se utilizó un programa de igualación a la muestra en donde se presentarán a los sujetos, que previamente se les administró el fármaco, series de ensayos compuestos de varias relaciones de identidad y diferencia -donde las propiedades físicas (percepción) de los elementos son de mayor relevancia que la conducta verbal de los sujetos-, y relaciones de similitud -en las cuales el componente verbal es más importante que las propiedades físicas de los estímulos presentados.

El reporte está compuesto por cuatro capítulos, el primero es una introducción a los aspectos fisiológicos relacionados con la función cerebral. En el segundo se hace un resumen del comportamiento y función de los fármacos empleados en la investigación, complementando por el tercero que hace referencia a investigaciones sobre aspectos conductuales causados por los fármacos benzodiazepínicos, y el cuarto en el que se habla de la técnica de igualación a la muestra que se utilizó en el procedimiento de investigación. Los capítulos posteriores hablan sobre el método, resultados y discusión.

CAPITULO I

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y NEUROTRANSMISORES

El sistema nervioso se puede dividir en dos grandes partes según su función: la regulación somática (medio externo), y la autónoma (medio interno) o vegetativa. También se puede dividir en cuanto a su localización como: sistema nervioso periférico, formado por los nervios que emergen del encefalo y médula espinal llevando la información del medio interno y externo hacia el cerebro y; sistema nervioso central que procesa la información enviada por el sistema nervioso periférico y emite las señales hacia la periferia, está constituido por la médula espinal, el tallo y el cerebro mismo.

NEURONAS:

A través del sistema nervioso central el cerebro ejerce una acción sobre los músculos para responder a los estímulos exteriores y para manifestar lo procesado en él, es el órgano más complejo en función, y esta constituido por un gran número de neuronas. Cuando la información se transmite a un músculo, la neurona que la lleva se llama motora. Al conjunto de fibras nerviosas que se unen para activar un músculo se le llama nervio motor. Las neuronas motoras permiten al cerebro relacionarse en forma activa con el medio exterior a través de los movimientos musculares (Tapia, 1987).

Las neuronas que captan la información del exterior y la transmiten al cerebro se llaman sensoriales. Sin embargo, hay algunas que pueden

activar directamente nervios motores provocando una acción muscular rápida sin esperar a que llegue la información al cerebro y luego éste transmita la orden para activar el músculo; este tipo de acción se llama refleja y permite al cuerpo protegerse de daños serios.

Las neuronas poseen múltiples ramificaciones que parten de su zona central, esta zona más voluminosa llamada cuerpo o soma puede tener diversas formas y tamaños. Las neuronas motoras tienen una larga prolongación la cual le permite llevar la información recibida hacia su destino, el nombre de tal prolongación es axón.

También existen en las neuronas muchas otras prolongaciones que parten del soma, y constituyen la parte receptora de la información de la célula, su nombre es dendrita (Ganong, 1984).

Las neuronas están organizadas en forma precisa de tal modo que mediante sus dendritas y axones forman complicadas vías o circuitos, a través de los cuales cada una de ellas se puede comunicar sólo con aquellas que forman parte de las vías o circuitos, esta precisa organización permite que distintos grupos neuronales (núcleos neuronales) en zonas específicas del cerebro se comuniquen directamente sólo con ciertos núcleos neuronales de otras regiones.

Las neuronas del cuerpo humano son de dos tipos: unas llamadas mielinadas están cubiertas por una sustancia grasa, la mielina, que funciona como aislante del axón. La mielina se encuentra distribuida por tramos separados por pequeñas distancias no cubiertas llamadas nodos de Ranvier; otras, no cubiertas por mielina se llaman no mielinadas.

COMUNICACION NEURONAL.

Otra característica de las neuronas es su propiedad bioeléctrica; a través de la superficie del axón existe una diferencia de potencial eléctrico debido a que el medio interior de la célula difiere considerablemente de los líquidos que la rodean. En la parte externa los componentes bioquímicos (Sodio, Potasio, Cloro, Calcio, etc.) le confieren una carga positiva con relación a la parte interna, debido a las cantidades de sustancia existentes en cada medio; de tal forma que las neuronas están polarizadas.

Cuando la diferencia de potencial eléctrico entre el exterior y el interior se mantiene sin grandes cambios se dice que la neurona está en reposo. Para estimular la neurona es necesario producir un cambio momentáneo, hay un límite inferior capaz de producir tal cambio al que se conoce como umbral de la neurona. Si el estímulo sobrepasa el umbral, se genera un potencial de acción, o sea un cambio de potencial eléctrico en la polaridad de la célula; entran más iones positivos al interior y salen sustancias con iones negativos invirtiéndose la polaridad interna y externa.

El potencial de acción se propaga por el axón en dos sentidos, cuando llega al cuerpo celular se pierde la información, mientras que al llegar a los puntos terminales del axón se sigue propagando; es decir, se continua invirtiendo la polaridad en las zonas contiguas (Piña, 1987).

SINAPSIS.

Hay sitios en los cuales las membranas de las neuronas involucradas en la comunicación son contiguas, dejando entre ellas un pequeño espacio. Siendo que la comunicación neuronal es eléctrica cuando la membrana de la terminal axónica está cerca de la membrana de la otra neurona la corriente eléctrica puede pasar y por consiguiente la segunda neurona se excita eléctricamente y puede a su vez transmitir esa información a las neuronas con las que se comunica. Pero la gran mayoría de los sitios en los cuales las membranas de las neuronas se comunican están separados por un espacio mayor que se llama sinápsis, y que es el sitio preciso de comunicación entre las neuronas, y el espacio entre las membranas se llama espacio sináptico.

NEUROTRANSMISORES.

El mecanismo de transducción del lenguaje neuronal consiste en que como efecto directo de la llegada del impulso eléctrico hasta la terminal del axón, ésta libera una sustancia química (neurotransmisor) al espacio sináptico a través de su membrana para alcanzar a la siguiente neurona.

A medida que el axón se aproxima al sitio de su terminación, tiene regiones dentro de las cuales se agrupan gran número de vesículas (botones), que contienen pequeñas cantidades de sustancias químicas, esta sustancia es liberada cuando los potenciales eléctricos pasan por los axones para llegar a las terminales presinápticas. Las membranas de las vesículas se fusionan con la membrana del axón, y el área de fusión se demuele liberando el contenido. Las señales químicas

permiten que las neuronas reconozcan sus blancos e ignoren a las otras neuronas de la misma región, dándose la interacción entre las células pre y post sináptica adecuadas.

Las moléculas de las membranas de las neuronas reciben el nombre de receptoras pues son capaces de aceptar otras moléculas con las características adecuadas para ser reconocidas. La existencia de mecanismos químicos en la comunicación interneuronal representa una ventaja que no podría existir con una transmisión eléctrica, ya que permite una serie de posibilidades en la regulación o control de la misma transmisión de información haciéndola modificable, maleable y plástica.

Así las moléculas secretadas por las terminales de los axones en los sitios de comunicación recorren la distancia que separa a las dos membranas de las células (espacio sináptico) en comunicación, y requiere de una molécula receptora de la segunda neurona para ser reconocida como mensajero y transmitir la información de la célula desde que fue liberada, estas moléculas mensajeros reciben el nombre de neurotransmisores (fig.1).

Las sustancias que participan como mensajeros celulares se pueden agrupar en tres clases según su naturaleza química:

- Los polipéptidos que estan formados por la unión de varios aminoácidos (unión de carbono, oxígeno, hidrogenos, nitrogeno y azufre) mediante enlaces peptidicos (carbono, oxígeno, nitrogeno).
- Los lípidos que se sintetizan en las diversas glandulas a partir del colesterol.
- Las aminas compuestos que tienen nitrogeno unido a dos hidrogenos (NH₂).

RECEPTORES, AGONISTAS Y ANTAGONISTAS.

El mensajero se concentra en las células receptoras, los receptores son moléculas capaces de reconocer e interactuar con el mensajero, son proteínas grandes con estructura tridimensional; y superficies llenas de irregularidades, en alguna parte de ésta tiene precisamente el sitio de reconocimiento al que se une el mensajero. La superficie del mensajero y la del receptor se adaptan perfectamente una a la otra, lo que es la base de la alta selectividad de los receptores.

El sitio de reconocimiento también tiene cierta flexibilidad conocida como afinidad y es una medida de la facilidad de acoplamiento entre mensajero y receptores.

Existen compuestos capaces de interactuar con el receptor y producir una respuesta en la célula conocidos como agonistas; también existen compuestos antagonistas, los cuales no tienen efecto en la célula pero tienen capacidad de interacción con el receptor, pues tienen una buena afinidad con él, inhibiendo el acoplamiento mensajero-receptor y así bloquean el efecto (García-Sainz, 1987).

El acoplamiento del transmisor con el receptor puede ser llevado a cabo en el interior de la célula (receptor interno), o en el exterior de la misma (receptor externo).

EXCITACION E INHIBICION.

Cuando la sustancia neurotransmisora entra en contacto con la membrana celular postsináptica el mensaje que lleva puede ser para que la célula propague un mensaje excitatorio al grupo de neuronas con las

que entra en contacto, y así realizar determinada función; también puede transmitir un mensaje inhibitorio, y en tal caso el grupo de neuronas interconectadas no realizan o disminuyen la rapidez de su habitual función. El aspecto que determina el tipo de mensaje (exitatorio o inhibitorio) recibido por el grupo neuronal es el del neurotransmisor liberado en la hendidura sináptica.

Cuando el transmisor se acopla con su receptor postsináptico, la sinápsis puede ser de dos tipos: el potencial sináptico exitador se debe a la depolarización de la membrana celular postsináptica que se encuentra por debajo de la vesícula activa, de tal forma que la excitabilidad de la neurona para otros estímulos está aumentada. El potencial postsináptico exitador, debido a la actividad del neurotransmisor, despolariza la membrana postsináptica permitiendo así la propagación del impulso. El potencial sináptico inhibitor se presenta cuando el neurotransmisor inhibitor se activa y se acopla con su receptor postsináptico, haciendo que la excitabilidad de la neurona a otros estímulos esté disminuida.

La acción recíproca de las influencias excitadoras e inhibitoras en las sinápsis de una red nerviosa ejercen efectos sobre la transmisión de señales; por ejemplo, nuestros músculos están ordenados en pares que se oponen uno al otro de tal forma que la excitación de un músculo está asociada en general con la inhibición del otro.

CLASES DE NEUROTRANSMISORES.

Como ya mencionamos, la señal de excitación o inhibición es transmitida a través de sustancias químicas llamadas neurotransmisores. En el organismo de los vertebrados se localizan

diversos tipos de éstas sustancias, señalaremos algunas de las más utilizadas por las neuronas.

ACETILCOLINA - La acetilcolina es un agente transmisor general de impulsos aferentes; es decir, los que van desde la periferia hasta las neuronas del sistema nervioso central. Es también el agente transmisor de las fibras musculares esqueléticas y las terminaciones del sistema nervioso para-simpático, y es considerado como de acción facilitadora.

GLICINA - Es un aminoácido presente en todos los tejidos, se ha propuesto como transmisor en la médula espinal. La concentración de glicina es de tres a siete veces mayor en la médula espinal y el bulbo raquídeo, especialmente en las regiones cervical y lumbar de la médula espinal, las cuales representan sitios de mayor actividad motora relacionada con las extremidades y la presencia de gran número de interneuronas y contactos sinápticos, y su acción es inhibitoria.

ACIDO GLUTAMICO Y ASPARTICO - La mayor parte de la actividad excitatoria del cerebro corresponde a aminoácidos, de los cuales los ácidos glutámico y aspártico son los más viables. Con el desarrollo de la técnica se logró demostrar que el glutamato tiene un poderoso efecto excitador sobre la mayor parte de las neuronas del sistema nervioso central, lo que sugiere que los ácidos glutámico y aspártico podrían ser los neurotransmisores excitadores primarios en este tejido.

SEROTONINA - Es un transmisor de algunas neuronas del sistema nervioso central. Esta molécula afecta neuronas relacionadas con aspectos de la conducta como apetito, agresión, sueño, actividad sexual y otras. Su efecto es de excitación.

TAURINA - Se encuentra en concentraciones muy elevadas en la mayoría de los tejidos excitables: músculo (estriado, liso y cardiaco), glándulas de secreción pancreas, bazo y en otros como el riñon, leucocitos y plaquetas. La distribución de la taurina en las diversas regiones del sistema nervioso es heterogénea, los niveles más elevados se encuentran en el cuerpo estriado, el hipocampo, el bulbo olfatorio y la retina. En interneuronas y motoneuronas de la médula espinal muestra un potente efecto inhibitorio.

ACIDO GAMMA-AMINO BUTIRICO (GABA) - Es el principal transmisor inhibitor del sistema nervioso, se halla distribuido ubicuamente en el sistema nervioso central de mamíferos, y virtualmente todas las neuronas del sistema nervioso central son inhibidas por este aminoácido, que viene a ser empleado en cerca de la mitad de las terminaciones sinápticas de algunas regiones cerebrales. La más alta concentración de GABA se encuentra en el globus pallidus y en la sustancia nigra; además su acción de tipo inhibitor en muchas vías neuronales parece desempeñar un papel de enorme importancia en la regulación de su actividad eléctrica. Mediante este mecanismo participa de modo muy importante en la regulación de una serie de funciones generales del sistema nervioso, como la actividad motora y su coordinación, la secreción de ciertas hormonas hipofisarias o el mantenimiento de un adecuado equilibrio emocional o intelectual (Pasantes y Aréchiga, 1983 e Iversen, 1982).

Durante el desarrollo del presente reporte haremos referencia al GABA debido a que las benzodiazepinas son GABA miméticas.

CAPITULO II

FARMACOS GABAERGICOS

Uno de los destinos de los fármacos en el cuerpo es su sitio de acción, para que este sea alcanzado en la mayor parte de los fármacos debe entrar a la circulación sanguínea. Si se deposita en alguna de las posibles vías de entrada al organismo, se lleva a cabo el proceso denominado absorción, esto es, el paso desde los sitios de depósito hasta las circulaciones sanguíneas y linfáticas a través de las barreras biológicas que se encuentran de por medio.

Las posibles vías de entrada de los fármacos, o vías de administración, se pueden agrupar en dos grandes divisiones: enterales y parentales. Cuando se habla de las enterales (enteron: intestino) se hace referencia al depósito de un fármaco a lo largo del tubo digestivo. El término parental (para: al lado de) significa que el fármaco se administra de tal forma que se evita el tubo digestivo para su absorción (Vidrio y Rojas, 1987).

Puesto que para la mayoría de los fármacos su sitio de acción se encuentra alejado del lugar donde se deposita al administrarse, debe recorrer una cierta distancia dentro del organismo antes de producir su efecto. Por otro lado, el organismo no es un sistema homogéneo, sino que está constituido de diversas partes o fases separadas unas de otras por barreras que dificultan el libre paso del fármaco a través de ellas. Ya sea que estas barreras estén formadas por un tejido, como la pared de un vaso capilar o del intestino, o bien por una sola célula, el elemento fundamental que las constituye es la

membrana celular.

El proceso de translocación de un fármaco, es decir, su paso por las barreras biológicas, depende por un lado de las características de la membrana celular y, por el otro, de las propiedades fisicoquímicas del fármaco que la debe atravesar. Ambos factores determinan él o los mecanismos específicos mediante los cuales se lleva a cabo este proceso.

Una vez que ha ocurrido la absorción de un fármaco, se inicia, en virtud de las características hemodinámicas del sistema cardiovascular la distribución que lo llevará a los sitios donde ejercerá su acción. Tal distribución está determinada por varios factores importantes propios del fármaco y del organismo.

En el torrente circulatorio los fármacos se unen a proteínas del plasma, tal hecho es importante por que la fracción fijada no puede actuar y por tanto no produce un efecto farmacológico. En cambio la fracción libre difunde y llega más rápidamente a los sitios de unión, esta es la porción del fármaco responsable de la acción farmacológica.

ACCION DE LOS FARMACOS.

El sistema nervioso humano está formado por más de diez mil millones de neuronas, y como se señaló en el capítulo anterior, la comunicación entre neuronas en gran parte se establece por mediadores químicos llamados neurotransmisores (Goth, 1975). Debido a lo anterior existe un número elevado de compuestos medicamentosos que actúan sobre el sistema nervioso remediando a los mediadores químicos normales o

influyendo en su acción o metabolismo.

Los fármacos, al ser administrados, afectan la comunicación entre las neuronas en la formación del neurotransmisor, la fijación del neurotransmisor a la membrana presináptica, la liberación del neurotransmisor, su destrucción, y a nivel de los receptores postsinápticos del neurotransmisor. Como se pueden observar la transmisión celular es muy vulnerable a la acción de medicamentos, por ello existen un número y una variedad muy grande de agentes farmacológicos.

Los efectos de los fármacos se manifiestan a nivel de alteraciones bioquímicas y fisiológicas, y por la aparición o alivio de síntomas clínicos, de tal forma que los medicamentos se emplean selectivamente por su efecto (Goodman y Gilman, 1974).

INTERACCION FARMACO-RECEPTOR.

Las drogas que se ocuparon en este trabajo actúan principalmente en el sistema límbico (base y punta del lobulo temporal y polo frontal) y tienen consecuencias psicológicas por la interacción de las mismas con los receptores allí presentes.

Generalmente en la célula postsináptica existen receptores diferentes; para cada tipo de receptor en cualquiera de sus rutas fundamentales hay: 1) agonistas o estimulantes, y 2) antagonistas o bloqueantes. Los agonistas llegan al receptor y lo activan produciendo alteraciones químicas, los antagonistas van al receptor pero no lo activan.

Existen cuatro etapas teóricas en la interacción droga-receptor,

estas son: a) la droga y el receptor se asocian por las fuerzas electrostáticas y subsecuentemente se da la combinación de varias clases de vínculos químicos, b) el receptor es modificado por la actividad de la droga con sus propiedades agonistas, c) la droga se disocia del receptor, abandona la modificación y al receptor a excitar y, d) se da la regeneración del principal receptor tomando puestos (Swonger y Constantine, 1976).

FARMACOS ANSIOLITICOS.

Como ya se menciona los fármacos se emplean selectivamente por su efecto, en la actualidad el consumo de drogas ansiolíticas ha alcanzado amplias dimensiones en su utilización (Haefely, 1982; Uriarte, 1985; Craig y Stitzel, 1984), debido a los ritmos de vida que se llevan en las metropolis. En este capitulo se trato sobre fármacos ansiolíticos, y en especial del grupo de las BENZODIACEPINAS que son los medicamentos empleados en esta investigación. Los fármacos suelen clasificarse en grupos que comparten las mismas características farmacológicas, en cuanto a sus propiedades, y en su nomenclatura se describe la estructura del compuesto.

Las sustancias usadas en sujetos humanos que presentan estados de ansiedad, excitación emocional y tensión muscular son conocidos como ansiolíticos o sedantes; su efecto es él de producir relajación muscular, reducir la ansiedad y excitación; afectan el sistema nervioso central de manera reversible deprimiendolo en forma selectiva.

ANTECEDENTES

En la decada de los 50's el primer ansiolítico salio almercado y fue

acogido en forma rápida, prescribiéndose a gente que reportaba exceso de ansiedad y tensión, poco después se encuentra que el meprobamato desarrolla tolerancia y dependencia físico-psicológica. La somnolencia fue otro factor de quejas, además de la ataxia al emplearlo en altas dosis. Los ansiolíticos se convirtieron en un problema por el abuso que se hacía de ellos y el constante empleo en intentos suicidas.

En 1955 Sternbach sintetizó varios compuestos, estructuras anulares de seis miembros, con varias aminas, más tarde se investigó uno de los productos observándose que era un anillo de siete lados con efectos farmacológicos inexplicados. En 1957 se demostró que producen sedación en los ratones, y poco después se comprobó su capacidad para lograr un efecto de domesticación en animales agresivos a dosis menores que las que causan somnolencia. Fue hacia 1960 cuando se introdujeron en medicina clínica (Craig y Stitszel, 1984 y Katzung 1986).

BENZODIACEPINAS: USO Y EFECTOS.

Con el advenimiento de las benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, oxacepam, flurocepam y clorozepóxido) el resto de los tranquilizantes paso a desuso. En la actualidad son los fármacos ansiolíticos de mayor uso médico común (Uriate, 1988; Guidotti, 1982 y Haefely, 1982).

A pesar de lo extendido del uso de las benzodiazepinas se desconoce en gran parte su indicación específica. La mayoría de los médicos las prescriben como calmantes, hipnóticos o para trastornos "psicológicos" no bien entendidos ni diagnosticados. A pesar de ello, se puede decir que las indicaciones principales son: a) estados

ansiosos no psicóticos, con nerviosismo, aprehensión y agitación; b) en algunas manifestaciones somáticas de ansiedad, y ansias como producto de una alteración somática; c) en crisis fóbicas y/o de pánico; d) trastornos musculares donde se presentan espasmos; e) epilepsia; f) en síndromes de abstinencia de alcohol y otros tranquilizantes, y g) como somníferos (Uriarte, 1985 y Craing y Stitzel, 1984).

Aunque las benzodiacepinas poseen acción sedante, sólo ejercen efecto hipnótico debil, estas drogas no suprimen el sueño con las dosis utilizadas para tratar la ansiedad. Sin embargo, queda totalmente suprimido el sueño acompañado de pesadillas. Producen relajación del músculo esquelético por acción central, actúan a nivel de la médula espinal, las benzodiacepinas deprimen funciones interneuronales en la formación reticular del tallo cerebral.

Las benzodiacepinas muestran intensa acción anticonvulsiva y son eficaces para prevenir la actividad convulsionante sin afectar la aparición de descargas de espiga procedentes de focos convulsivos primarios dentro del cerebro (Katzung, 1986; Uriarte, 1985 y Craing y Stitzel, 1984).

La accesibilidad de la mayoría de las benzodiacepinas por vía oral al organismo es elevada (70 a 100 %) y su mayor concentración plasmática se obtiene de 1 a 4 horas. Una porción importante de las benzodiacepinas se unen a las proteínas plasmáticas, aproximadamente 98%, decreciendo con ello la concentración del medicamento libre y, por tanto, su nivel en el sitio de acción (neurona) así como su eliminación (riñon), prolongando además su efecto terapéutico.

DIFERENCIAS ENTRE BENZODIACEPINAS Y OTROS ANSIOLITICOS.

En relación con los demás tranquilizantes las benzodiazepinas producen menos efectos colaterales, menos toxicidad y menos dependencia física. Los sedantes-hipnóticos son los agentes que con mayor frecuencia se encuentran en situaciones deliberadas de sobredosificación , en parte a causa de su disponibilidad general como los agentes farmacológicos más prescritos. Por lo general, las benzodiazepinas se consideran medicamentos "seguros" ya que tienen curvas aplanadas de dosis-respuesta. Estudios epistemológicos acerca de la frecuencia de muertes relacionadas con los medicamentos apoyan esta suposición, por ejemplo, 0.3 muertes por millón de tabletas de Diazepam prescritas contra 11.6 muertes por millón de cápsulas de secobarbital (Katzung, 1986).

Las benzodiazepinas se diferencian de los otros psicofármacos por lo siguiente (Randall, 1974; en Uriarte, 1985):

- Disminuyen la agresión en los animales, sin producir sedación.
 - Reducen la capacidad del animal para mantener el condicionamiento aversivo.
 - Tienen un efecto "deshinibidor".
 - Tienen pocos efectos sobre alucinaciones e ideas delirantes.
- sus efectos secundarios más comunes son depresión del sistema nervioso central, somnolencia, letargo, menos tolerancia e irregularidades menstruales.

BENZODIACEPINAS COMO GABAERGICOS.

El sitio probable en donde las benzodiazepinas llevan a cabo su

efecto ansiolítico es el sistema límbico y, en particular el hipocampo. Recientemente se ha sugerido que las benzodiazepinas ejercen una acción primaria sobre mecanismos relacionados con el GABA, sin embargo, todavía no se poseen datos de las características moleculares de la interacción. Un intento de explicación de cómo el GABA interviene en la acción de las benzodiazepinas propone que las benzodiazepinas facilitan la transmisión mediada por el GABA, el concepto de que las benzodiazepinas pueden ejercer una acción primaria sobre las neuronas que contienen GABA está apoyada por pruebas psicofarmacológicas, electrofisiológicas y bioquímicas. Experimentos de la acción a nivel sináptico con las benzodiazepinas han mostrado que estos agentes potencian la inhibición presináptica en los sitios donde actúa el GABA como neurotransmisor inhibitor, incluyendo la corteza cerebral, sustancia nigra, hipocampo y cerebelo. Estas acciones son relativamente específicas, ya que ocurren a concentraciones que tienen escaso efecto sobre las acciones de otros neurotransmisores como glicina, noradrenalina y serotonina (Katzung, 1986; Craing y Stitzel, 1984 y Guidotti, 1982).

Hasta el momento no se ha podido clasificar adecuadamente a las benzodiazepinas según correspondan sus propiedades terapéuticas. El ácido valproico es otra sustancia farmacológica que tiene acción sobre el GABA y su efecto es similar al de las benzodiazepinas.

La administración del ácido valproico puede originar aumentos relativamente pequeños de GABA en el cerebro. Ello depende de la capacidad que posee el ácido valproico para inhibir la enzima aminotransferasa de GABA (GABA-T) en el cerebro, lo que implica la acumulación de elevadas cantidades de este neurotransmisor. En

animales de experimentación parece existir cierta correlación entre el aumento de GABA en el cerebro después de administrar ácido valproico y la protección contra convulsiones provocadas experimentalmente, pero esta correlación todavía no se ha establecido en el hombre.

El ácido valproico se absorbe mejor por el aparato digestivo, los niveles plasmáticos más elevados se encuentran de una a cinco horas después de la ingestión; se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 90%.

Aunque el ácido valproico tiene efectos ansiolíticos, su uso más común es como anticonvulsionante.

Como ya se señaló los fármacos ansiolíticos son de empleo generalizado debido a que el estrés es un problema actual, en base a esto se han realizado debates en los que se propone sustituir las drogas por métodos de aprendizaje adecuados, que resuelvan los problemas de adaptación a las diferentes situaciones de tensión y conflicto de las personas normales; pero por el momento no existe una terapia adecuada y accesible que esté al alcance de la enorme cantidad de personas con síntomas tensionales, la terapia más barata y eficaz es el uso de fármacos.

ESTUDIOS RECIENTES CON BENZODIACEPINAS.

Con respecto a las benzodiazepinas, los esfuerzos actuales están enfocados a la identificación de sustancias endógenas que interactúan con los receptores de las benzodiazepinas. Entre estos compuestos de origen natural están las carbolinas, que pueden antagonizar la unión de benzodiazepinas a sus receptores e invertir sus efectos sedantes

(Brown y Johnson, 1981 y Brown y Martin, 1982). De igual importancia es la identificación de moléculas endógenas que actúen como agonistas de los receptores benzodiazepínicos y que pueden funcionar como mediadores naturales de las reacciones ansiolíticas (Simmonds, 1981; Mohler y Richard, 1981; Brown y Johnson, 1981; Cowen y cols., 1982; Little y Nutt, 1982; Olsen y Wong, 1984; Little, 1984; Jackson y Sewel, 1985; Little, y cols., 1984a; 1986a; 1986b; y, Wong y Woodruff, 1987). Otro factor de investigación son los sitios donde se unen las benzodiazepinas con sus receptores postsinápticos, investigación básica que permiten conocer y aclarar aspectos relacionados con el funcionamiento de estos fármacos (Doble y cols. , 1981; Little y cols., 1984b y Bowdler y Green, 1985), así como su acción sobre el GABA (Simmonds, 1981; Mitchell y Wilson, 1984; y Little, y cols., 1984c).

Además de las revisiones donde se investiga como grupo a las benzodiazepinas, hay algunos reportes en los que se hace referencia a un fármaco en particular, pero siguiendo las mismas líneas de investigación; por ejemplo con Diazepam se investiga sobre su interacción con el GABA (Wali, 1981 y, Lummis y cols., 1986), y su efecto cuando se aplica con otros fármacos (Mantegazza y cols., 1982). Con Clobazam se estudia el grado de tolerancia a efectos convulsivos (Feely y cols. 1985); y con ácido valproico su relación con las catecolaminas (Dawson y Dewhurst, 1982).

Como se puede observar la investigación en relación a los fármacos utilizados en el presente reporte esta enfocada a aspectos neurofarmacomorfológicos, incluso cuando se investiga estrés (File y cols. 1980; File y Pellow, 1984a; 1984b). Son pocos los reportes donde

se investiga en relación a aspectos psicofarmacológicos (Golombok y Lanbder, 1984, y Poling y cols. 1985). Este hecho resulta de interes debido a que los fármacos ansiolíticos se emplean clínicamente cuando el paciente presenta conductas psicológicas alteradas (Uriarte, 1985 y Craing y Stitzel, 1984), por lo que se esperaría hubiera mayor peso para investigar las alteraiones y/o cambios que producen a éste nivel. Cabe señalar que uno de los objetivos es hacer una correlación entre los fármacos empleados (Diazepam, Clobazam y Acido Valproico) y las posibles alteraciones que causan en factores perceptuales y verbales implícitos en una tarea de igualación a la muestra de segundo orden.

CAPITULO III

EFFECTOS CONDUCTUALES DE LAS BENZODIAZEPINAS

Como se señaló en el capítulo anterior, a pesar del extendido uso de las benzodiazepinas, en gran parte se desconoce su indicación específica; se prescriben como calmantes, hipnóticos o para trastornos "psicológicos"; esto debido a que como señala Haefely (1982), en farmacología conductual los estudios son, en su mayoría, extremadamente laborioso, precisan mucho tiempo y proporcionan pocos resultados en comparación, por ejemplo con neuroquímicos. La conducta es influida de forma más importante que otras funciones fisiológicas, por los antecedentes del sujeto (factores genéticos, de alojamiento, etc.), el investigador (manipulación, diseño de los experimentos, etc.) y el ambiente.

EFFECTOS SOBRE ESTRES INDUCIDO.

La acción más importante que diferencia a las benzodiazepinas de otros fármacos en las observaciones conductuales con animales, es el incremento de las respuestas conductuales que son deprimidas por castigo o miedo condicionado, el procedimiento más común consiste en aparear comida con descargas eléctricas, de tal forma que el animal no puede evitar la descarga que se aplica a razón fija o variable (p.e. Izenwasser y cols., 1989), o diferentes intervalos (Rovati y cols., 1990). Una vez que se han establecido patrones de conducta se aplica el fármaco benzodiazepínico y se observa a los sujetos. Se ha encontrado que las benzodiazepinas, en este caso el clordiazepóxido,

diazepam y clorazepam, aumentan la tasa de respuestas debido a su acción ansiolítica.

Otro procedimiento utilizado en las investigaciones sobre los efectos de las benzodiazepinas en el estrés consisten en exponer a los sujetos a cambios bruscos de temperatura, variaciones de 4 a 22 grados centígrados, y así inducir la formación de úlceras para posteriormente aplicar antagonistas benzodiazepínicos como FG7142 (Trullas y cols., 1987) u hormonas relacionadas con comglatirotropina obteniéndose disminución en los efectos del estrés, que en el caso de Trullas y cols (op. cit.) se relaciona con la activación del sistema nervioso simpático, por su efecto antagonista sobre los receptores benzodiazepínicos.

ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y EXPLORACION.

En la investigación de los efectos de las benzodiazepinas resulta de especial interés su acción sobre las conductas innatas, con el objetivo de observar dichas conductas Gruen (1990) registró la actividad motora y exploratoria de las ratas adultas expuestas a diazepam en un período perinatal (60 a 90 días de edad), sus resultados reportan la disminución de la conducta exploratoria relacionada con los efectos de diazepam sobre el ciclo de la dopamina mesolímbica.

En otro estudio Toubas y cols. (1990) aplicaban un estímulo motor (metilenedato) o diazepam (1.5 mg/Kg) y colocaban a las ratas en la entrada de una caja con espejos para observar su conducta;

encontraron que el diazepam disminuyó la actividad exploratoria y las respuestas de ansiedad. Estos resultados coinciden con los reportados por Johnston y cols. (1989) quienes aplicaron pentilentetrazol a ratas para inducir temblor e hiperactividad, posteriormente se aplicó diazepam (0.5 a 2.0 mg/Kg) y se observó la disminución de los efectos del estimulante debido, probablemente, al efecto de facilitación en la transmisión mediada por el GABA que tiene el diazepam.

BENZODIACEPINAS Y ETANOL.

Wit y cols. (1989) colocaron a personas en dos cuartos, en uno de ellos había una T.V. y en el otro un bar y una mesa de juego; antes de comenzar se les daba una capsula que podía contener diazepam (25 mg) o placebo, y se observaban las actitudes de las personas. Se reporta que el diazepam produjo sedación en ambos grupos, e incremento la "euforia" en el grupo de bebedores. Estos datos coinciden con los reportados por Lister (1989), quien haciendo una revisión bibliográfica, señala que en las investigaciones con benzodiazepinas se reporta reducción en la conducta de exploración y ansiedad causada por etanol, y sin embargo, la locomoción no presenta alteraciones, los autores señalan que tal efecto puede deberse a que el etanol tiene efectos sobre los receptores GABA/benzodiazepínicos.

SEDACION.

La prescripción clínica más común de las benzodiazepinas es como ansiolítico y sedante, es el diazepam el más usado para tal efecto. Nishimura y cols. (1988) administran diazepam (0.5-1.5 mg/Kg) o Beta-carbolina a ratas que colocan en un recipiente con 15 cm. de agua y dos barras laterales marcadas a 10 cm. sobre el agua. se registrarán

las veces que el animal alcanzó la marca considerandose como escape y se midió la fuerza de nado, se encontró que el diazepam disminuyó las respuestas de ansiedad o miedo y las ratas permanecieron más tiempo dentro del agua; esta sedación debida al efecto del diazepam sobre los receptores gabaérgicos.

Por otra parte, Davidson (1990) entrenó ratas a presionar una barra para obtener comida, posteriormente les aplicó diazepam (5 mg/Kg) y apareo la entrega de comida con descargas eléctricas, el siguiente paso fue ir disminuyendo la dosis del fármaco y encontró que al hacerlo se produjo un incremento en la sensibilidad de los animales a la descarga eléctrica por efecto del síndrome de abstinencia.

También con el objetivo de observar los efectos sedantes del diazepam, Boix y cols. (1989) pusieron a ratas previamente entrenadas en una caja dividida en compartimentos, el cambio de compartimento se consideraba como escape o evitación, se les administraba el diazepam (2 y 4 mg/Kg), Seprezolam (1.25 mg/Kg) o placebo, después de un tiempo, con la habituación desaparecieron los efectos sedantes; posiblemente por que los niveles de receptores GABA-benzodiazepínicos se encuentran asociados con la manipulación habitual que produce cambios en la funcionalidad de los neurotransmisores GABA.

EFFECTOS SOBRE EL SUEÑO.

Martin y cols. (1989) aplicando Beta carbolina (antagonista benzodiazepínico) y registrando las fases del sueño mediante electrodos puestos en ratas, observaron que se presenta una demora para iniciar el sueño y se decremента la fase de sueño en la que se

presentan movimientos oculares rápidos. Datos que coinciden con la observación hecha por Katzung (1986), respecto a que las benzodiazepinas no suprimen el sueño con movimientos oculares rápidos, pero si suprimen el sueño de profundo relacionado con las pesadillas. Resultados que apoyan el efecto de las benzodiazepinas sobre el hipocampo.

CONTROL INSTRUMENTAL DE CONDUCTA.

El control instrumental de la conducta representa una manera fácil y accesible para llevar a cabo registros de la tasa de respuestas y su afectación ante la administración de un fármaco; es por ello que se encuentran estas técnicas comunmente en investigaciones psicofarmacológicas, la actividad instrumental más generalizada es la presión de una palanca para obtener comida. Así, Sanger (1986) utilizando un programa de razón fija e inyectando benzodiazepinas (diazepam o zolpidem) entrenó a las ratas a presionar una palanca para obtener comida, y una vez establecida la conducta aplicó fármacos antagonistas de las benzodiazepinas (Ro 15-1788 y CGS 8216) sucediendose un aumento en la tasa de respuestas. Con un procedimiento parecido Shepard y cols. (1990) empleando un programa de intervalo variable y entrenando a los sujetos bajo el efecto de acido valproico (200mg/Kg), una vez establecida la conducta aplicó picrotoxina (antagonista gabaérgico), resultando un incremento en el número de respuestas. Como podemos observar en general los fármacos gabaérgicos producen decremento en la tasa de respuestas cuando se emplean programas de control instrumental, debido a su efecto relajante muscular y sedante dado por su mecanismo de relación con el

neurotransmisor GABA; sin embargo, tal efecto puede ser reducido con el empleo de antagonistas benzodiazepínicos.

MEMORIA Y DISCRIMINACION CONDICIONAL.

El efecto de las benzodiazepinas sobre la memoria ha resultado de interés creciente, resientemente File y cols. (1980) entrenarón ratas a recorrer un camino en espiral hacia arriba o hacia abajo, una vez establecida la conducta se les aplicó diazepam (1 a 4 gs/Kg) encontrando un aumento en el número de errores, que los autores señalan un efecto del diazepam sobre la memoria, por su efecto sobre el hipocampo, donde probablemente se localizan los mecanismos de memoria espacial.

Con la técnica de igualación a la muestra de primer orden Roache y cols. (1990) pidieron a sujetos humanos presionar uno de dos botones ante una figura de dos que aparecían en la parte baja de un monitor y que se relacionaba con una tercera figura que se presentaba en forma simultánea en la parte alta del mismo monitor. Antes de la sesión se administraba a los sujetos triazolam, lorazepam o placebo y se registraba el número de respuestas correctas. Los resultados indican que las benzodiazepinas utilizadas a diferentes dosis (2.25-45 ug/Kg) producen un deterioro en la ejecución que implica patrones visuales.

Después de está breve revisión se observar que en la mayor parte de los reportes en donde se investigan aspectos relacionados con los efectos conductuales de las benzodiazepinas estos se centran a nivel fisiológico (receptores y neurotransmisores) y generalmente se observan conductas muy básicas como evitación, acción locomotora, exploración, etc., sobre todo por que las técnicas empleadas son

limitadas.

Este señalamiento es relevante debido a que los fármacos gabaérgicos son de empleo clínico común y son escasas las investigaciones sobre su efecto en aspectos de la conducta.

CAPITULO IV

IGUALACION A LA MUESTRA.

El término generalización de estímulos es aplicado a aspectos de discriminación de estímulos, lo que denota la conducta de observación, el condicionamiento en presencia de estímulos particulares manteniendo sus propiedades hasta el cambio de estímulos. El término "discriminación de estímulos" señala las restricciones en las contingencias de reforzamiento a aspectos definidos del estímulo, de tal manera que la conducta se controla por la ausencia o presencia de los aspectos del estímulo (Mostofsky, 1964). El aprendizaje discriminativo implica un cambio específico en la conducta de un organismo humano o infrahumano debido al contexto que lo rodea y que moldea a la vez el comportamiento. Ningún organismo se comporta de manera desorganizada sin generar relaciones con su medio ambiente, si este fuera el caso podría hablarse de una relación inadecuada o de un control de estímulos deficiente.

Para producir una discriminación que se considere importante es necesario implementar algún procedimiento especial que haga contingente y funcional el reforzamiento a una respuesta dada a uno de dos o más estímulos.

Por esto mismo, la implementación de la discriminación no contempla únicamente una presentación simplista de los estímulos, ni una restricción absoluta de las condiciones en que interactúan tanto la

presencia del estímulo, la emisión de la respuesta y las consecuencias de la misma. El aprendizaje discriminativo puede establecerse reforzando diferencialmente las respuestas de acuerdo con diferentes programas, diferentes posiciones de estímulos y aún en presencia de estímulos diferentes.

Debido a esta variedad de situaciones de estímulos y de respuestas se han definido dos clases de discriminación: discriminación simple y compleja. La discriminación simple se establece definiendo una relación directa e inequívoca con el reforzamiento y la extinción sin ser necesaria una condición precedente. Es decir, a la primera aparición de un par de estímulos (o más) se dará oportunidad a que una respuesta sea o no reforzada dependiendo del estímulo ante el cual el sujeto emita su respuesta. Se entiende que tanto el estímulo discriminativo como la respuesta han sido definidos previamente.

En el caso de la discriminación compleja o condicional, la presentación de los estímulos y la condición para el reforzamiento es en mucho diferente en comparación con la discriminación simple; es necesario un signo o segunda señal para indicar cuál de un par de estímulos discriminativos es el correcto en un ensayo dado. El sujeto no responde directamente al estímulo o señal, aunque se reconoce que dicho estímulo llega a ejercer un tipo de control que determina cuál de los dos estímulos discriminativos será el escogido. Otra función también reconocida del estímulo condicional es la de condicionar la dirección o el sentido de la reacción de los sujetos en la situación.

La igualación a la muestra es un ejemplo de discriminación condicional. En el procedimiento de igualación a la muestra se presenta un estímulo estandar o muestra y el sujeto escoje dentro de un grupo de otros estímulos, ya sea el más parecido o al contrario el menos parecido (igualación simbólica).

La técnica de igualación a la muestra consiste en presentar al sujeto un estímulo muestra (Em) que "señala" las propiedades discriminativas pertinentes para cada ensayo. Al presentarse el estímulo muestra aparecen al mismo tiempo dos estímulos de comparación (Ec), y uno de ellos es igual al estímulo muestra, al responder ante tal estímulo es reforzado el sujeto, si responde al otro Ec las respuestas son extinguidas (Honig, 1980).

En la igualación a la muestra al ser una discriminación condicional sus parámetros incluyen: 1) interrelación de estímulos estandar y estímulos de comparación, en términos del número de estímulos relacionados y de las propiedades de los estímulos específicos, 2) relaciones temporales entre el estímulo estandar y la presentación del estímulo de comparación; y 3) contingencias de reforzamiento.

Una de las variantes del procedimiento de igualación a la muestra es el reforzar las respuestas en donde Em y Ec son diferentes morfológicamente, o en donde existe una relación arbitraria entre estímulos y no a propiedades particulares, estos procedimientos permiten explorar niveles de interacción más complejos y procedimientos de desligamiento crítico evolutivo (Carter y Warner, 1978).

En el procedimiento de igualación a la muestra hay varias formas de

presentación de los estímulos muestra y de comparación, estas son:

- presentación simultánea: cuando el estímulo muestra permanece presente junto con los estímulos de comparación.
- presentación demora-cero: el estímulo muestra se retira en el momento que aparecen los estímulos de comparación.
- presentación retardada: se retira el estímulo muestra y algún tiempo después aparecen los estímulos de comparación.

Una de las variantes más empleadas en el estudio de los programas de igualación a la muestra es el tiempo de presentación entre el Em y Ec (demora). Generalmente se utiliza la igualación demorada para conocer cómo se ve afectada la tasa de respuestas al emplear el procedimiento donde se manipula el intervalo entre estímulos (Smith, 1967 y Berryman, Cumming y Nevin, 1963 en: Schoefeld, 1979).

El procedimiento básico de igualación a la muestra ha sido modificado en varias investigaciones, dos de las variantes más importantes son:

- 1.- Procedimiento de discriminación condicional de primer orden, en donde sólo un estímulo muestra "señala" la relación existente entre éste y los estímulos de comparación.
- 2.- Procedimiento de discriminación condicional de segundo orden, consiste en introducir un estímulo que "señale" las relaciones existentes entre Em y Ec en particular, para obtener consecuencias positivas. Generalmente se presentan tres opciones de Ec, un Em y un E selector.

CONDICIONAMIENTO ANIMAL.

El procedimiento de igualación a la muestra se ha demostrado tiene varias ventajas y se emplea con modelos animales (pichones y monos). Así Kamil y Sacks (1972) y Eckerman (1970) empleando procedimientos de igualación a la muestra con pichones investigan aspectos relacionados con transferencia de igualación, los primeros encuentran que para los sujetos es más rápido el aprendizaje cuando esta relacionado con color, que cuando se trata de forma. Y el segundo señala que la transferencia se facilita cuando la diferencia entre los tamaños de los estímulos es mayor.

El estudio de la atención es otro de los aspectos relacionados con mayor frecuencia a la técnica de igualación a la muestra con tal objetivo Maki y Leith (1973) entrenan pichones para igualar estímulos (líneas) con fondos de colores o fondo negro y encuentran que la duración del estímulo es más relevante que los colores o la forma. Por otra parte Eckerman y cols. (1968) encuentran que una vez establecida la respuesta de igualación los pichones requieren un tiempo mínimo de observación para obtener respuestas precisas, sin embargo, Holt y Schafer (1973) señalan que tal precisión se ve afectada si entre los ensayos se insertan intervalos diferentes de 0 segundos y a mayor intervalo entre ensayos menor precisión en las respuestas; probablemente debido a que además de la atención se hace necesaria la retención de lo observado (memoria).

La memoria es un tema que causa expectativa desde diversos puntos de vista, y en relación a su funcionalidad Boren (1973) diseña un programa donde alterna programas de intervalo fijo, intervalo variable y razón variable, con el fin de hacer más compleja la tarea para los pichones y encuentra que de las diversas combinaciones la utilización

de los tres tipos de programas combinados en forma encadenada produce un mayor número de respuestas incorrectas.

Utilizando un programa de segundo orden Fujita (1982) investigó el aprendizaje de relaciones de igualdad y diferencia, enseñando de manera independiente cada relación a monos e introduciendo pruebas de transferencia con estímulos nuevos, encontrando que los sujetos adquieren más fácilmente las relaciones de igualdad que de diferencia.

CONDICIONAMIENTO HUMANO.

Dentro de los reportes hechos con el procedimiento de igualación a la muestra hay algunos donde los sujetos son niños en edad preescolar. En 1964 Moore y Goldiamond emplean una discriminación visual con niños pequeños y encuentra que la tarea de igualación es más sencilla cuando hay señales visuales que hagan resaltar el estímulo correcto y una vez establecida la tarea se puede realizar la transferencia. Empleando niños Hively (1962) señala como la utilización de igualación a la muestra puede facilitar el aprendizaje de actividades escolares.

Pero no sólo se puede facilitar el aprendizaje de tareas de tipo escolar con la técnica de Igualación, sino que como informaron Hake, y Cols. (1973) también se puede utilizar la igualación a la muestra empleando sujetos humanos como estímulos de comparación, y establecer conductas necesarias socialmente como cooperación. Aspecto confirmado por Hake y Vukelich (1973) quienes establecen conductas de cooperación compleja en personas con retardo en el desarrollo.

ANALISIS INTERCONDUCTUAL.

En 1985 Ribes y López proponen un análisis interconductual, basado en jerarquías conductuales inclusivas que van de niveles de interacción física y biológica hasta llegar a niveles de funcionalidad independientes de factores situacionales. Estos autores sugieren el empleo de representaciones conductuales de los segmentos de interacción del organismo individual con su medio ambiente en el estudio de la conducta.

Son cuatro los factores que según estos autores confluyen en el proceso de desligamiento de la conducta: a) la diferenciación sensorial, que permite responder a los eventos en términos de su relación contextual con el medio ambiente. b) la diferenciación motriz, y en especial la capacidad de manipulación y de motricidad fina. c) la vida en grupo intraespecífico con formas interactivas de organización social; y d) la existencia de un ambiente normativo estructurado con bases en acuerdos implícitos o explícitos que trascienden las circunstancias inmediatas de la naturaleza.

Las formas de desligamiento funcional son de acuerdo con Ribes y López (op. cit.) cinco, la reacción ante objetos y estímulos en forma compartida por una situación más o menos específica constituye la primera forma de desligamiento funcional. El desligamiento se produce a medida que la nueva relación reactividad-ambiente depende en forma directa de la historia particular de interacción del organismo individual.

La segunda forma de desligamiento se da en relación con la modificación de las relaciones temporoespaciales que guardan los

eventos ambientales ante los que se responde diferencialmente, en este nivel el organismo responde consistentemente a relaciones que, en la medida en que su propia acción las altera, parecen inconsistentes; es decir, el organismo modula a la variabilidad producida en tiempo y espacio. La tercera forma de desligamiento es aquella en que la reactividad se torna autónoma con respecto a las propiedades particulares de los eventos como invariantes, aun cuando siga contextualizada por las situaciones donde ocurran los eventos, ahora con propiedades fisicoquímicas invariantes de momento a momento.

La cuarta forma de desligamiento se da como resultado de la disponibilidad de sistemas reactivos convencionales. En ella, y en la medida en que su reactividad no guarda ninguna correspondencia biológica con la situación a la que responde, el individuo puede trascender parcialmente dicha situacionalidad en términos funcionales. El individuo puede responder y producir estímulos respecto a eventos que no están en la situación, o a propiedades no aparentes en los objetos presentes. Este proceso de desligamiento se da como lenguaje entre individuos para referirse a los eventos de la realidad.

Finalmente, la quinta forma de desligamiento funcional se identifica con una total autonomía de la reactividad respecto a los eventos biológicos y fisicoquímicos. Los productos de sistemas reactivos convencionales son eventos de estímulos independientemente del sujeto que los produce, por ejemplo la escritura y el dibujo que son registros permanentes.

Como podemos observar uno de los conceptos básicos del planteamiento de Ribes y López (1985) es el desligamiento que se refiere a la

respuesta del organismo ante estímulos diferentes de aquellos con los que se estableció su funcionalidad. De acuerdo a lo anterior se puede explicar la ejecución de un organismo que satisface un criterio discriminativo predeterminado en base a diferentes niveles de desligamiento funcional, dependiendo de las especificaciones morfológicas o funcionales, y del aspecto de los estímulos que este considerando; es decir, si se consideran propiedades de instancia (características configuracionales equivalentes a una combinación singular de propiedades del estímulo), propiedades de clase (características que el objeto comparte con otros estímulos); o bien, sí se consideran propiedades relacionales (características estructurales relativas entre componentes del objeto del estímulo, independientes de su valor particular).

El análisis interconductual descrito y el procedimiento de igualación a la muestra se han empleado en el estudio de procesos cognitivos en humanos. Así, Ribes y Cols. (1988), Espinosa (1989) y Martínez (1990) diseñan variantes de la técnica de igualación a la muestra de segundo orden, donde introducen relaciones de igualdad, diferencia y semejanza. En el caso de Espinosa (op. cit.), entre otras cosas, para buscar patrones de adquisición en el aprendizaje concurrente de relaciones múltiples entre estímulos. Mientras Ribes y cols. (op. cit.) con el fin de probar que la discriminación condicional puede ser adquirida como tipos distintos de interacción, y esto se puede distinguir en términos de la participación relativa de la conducta verbal en el establecimiento de contingencias no directamente dependientes de las propiedades particulares de los estímulos presentes en la situación de discriminación, es decir,

distinguir entre la simple asociación y las equivalencias de estímulos relacionados, tomando en cuenta las dimensiones funcionales del factor verbal.

Por su parte Martínez (op.cit.) emplea el procedimiento de igualación a la muestra de segundo orden para "explorar experimentalmente la relación entre pensamiento y lenguaje" (p.20), este autor señala, entre otros argumentos, que las tareas de discriminación condicional bajo el procedimiento de igualación a la muestra han demostrado que pueden cumplir de manera satisfactoria con los requisitos metodológicos que nos permiten observar de manera más clara y sistemática el papel que juega la conducta verbal en relación con sus efectos sobre la ejecución no verbal. En este tipo de tareas la respuesta del sujeto se ve restringida por el número de opciones que el arreglo de estímulos establece; estos arreglos pueden ser manejados de acuerdo a las dimensiones que sean de interés y por lo tanto variar el grado de dificultad de la tarea propiamente dicha. De igual forma es posible establecer la correspondencia entre el reporte verbal cuando es requerido y la ejecución. Las respuestas pueden ser medidas en términos de correctas o incorrectas, aunque dicho término sólo depende de las contingencias programadas por el experimentador.

IGUALACION A LA MUESTRA EN FARMACOLOGIA CONDUCTUAL HUMANA.

A pesar de que en 1962 Fester y DeMyer utilizaron la igualación a la muestra al aplicar un fármaco, hace pocos años se comenzó a utilizar dicha técnica en el área de farmacología conductual humana. Para el estudio de los efectos de los fármacos sobre la discriminación compleja Vila, Peñalosa, Cobos, Santiago y Duran (1989) empleando

etanol y clobazam encuentran que el procedimiento descrito por Ribes y cols. (1988) es una buena técnica para evaluar los efectos conductuales de algunos depresores; y que resulta sensible a la medición de diferencias interconductuales, coincidiendo en tal aseveración con Ribes y cols. (op.cit) y Espinosa (1989).

En una investigación reciente Roache y cols. (1990) con el fin de observar los efectos de benzodicepinas sobre una tarea de igualación a la muestra colocaron a sujetos humanos frente un monitor y les pidieron presionar uno de dos botones en presencia de dos figuras que aparecían en la parte baja del monitor, una de ellas se relacionaba con una tercera figura que se presentaba en forma simultánea en la parte alta del mismo monitor. Antes de las sesiones se administraba a los sujetos triazolam, lorazepam o placebo, y se registraba el número de respuestas correctas. Los resultados indican que las benzodicepinas utilizadas a diferentes dosis (2.25-45 ug/kg) producen un deterioro en la ejecución que implica patrones visuales; y que la igualación a la muestra es sensible a las alteraciones producidas por diversas dosis.

Estos resultados son de interés debido a que uno de los objetivos de la presente investigación es la evaluación simultánea de factores perceptuales y verbales implícitos en una tarea de discriminación de segundo orden, que necesariamente implica aprendizaje. cuando los sujetos se encuentran bajo los efectos de los fármacos aplicados a dosis preclínicas con el fin de observar la existencia o no existencia de diferencias significativas en el aprendizaje con el uso de fármacos ansiolíticos. Para tal actividad se

utilizó un programa de igualación a la muestra de segundo orden en donde se presentó a los sujetos, que previamente se les administró un fármaco, series de ensayos compuestos de varias relaciones de identidad, y diferencia -donde las propiedades físicas (percepción) de los elementos son de mayor relevancia que la conducta verbal del sujeto-, y relaciones de similaridad -en las cuales el componente verbal es más importante que las propiedades físicas de los estímulos presentados-.

M E T O D O

SUJETOS Y APARATOS:

Los sujetos fueron 20 estudiantes de la ENEP-Iztacala, los cuales participaron voluntariamente. A los voluntarios se les realizaron preguntas sobre sus hábitos y estado de salud, para escoger a los que gozarán de buena salud y no tenían problemas de alcohol o tranquilizantes ; sus edades fluctuarán entre los 19 y 31 años . Cabe señalar que para la realización de la presente investigación se siguieron los principios éticos establecidos por la Fundación Americana de Psicología en 1980 para regular la investigación con humanos. Los estímulos se presentaron en un monitor de 14 pulgadas, programado por una microcomputadora Commodore 64. Los sujetos tuvieron que accionar una palanca de juego para elegir la posición correcta del estímulo de comparación. Todas las respuestas se registrarán en la microcomputadora.

DISEÑO:

Se empleo un diseño de bloques al azar donde cada uno de los cuatro grupos que se formaron fueron producto del azar, para así lograr agrupaciones de sujetos homogéneos entre sí y reducir la variabilidad. Además uno de los bloques recibió placebo con el fin de que funcionara como grupo control y se redujera aún más las fuentes potenciales de variaciones extrañas. De acuerdo a lo anterior el diseño es experimental pues su objetivo es reducir al máximo la varianza, y se pueden realizar análisis estadísticos extragrupo e intragrupo que arrojen resultados confiables (Arnau, 1986).

PROCEDIMIENTO:

Los sujetos fueron asignados a cuatro grupos de cinco sujetos cada uno (ver tabla I): Grupo Control, Grupo Diazepam, Grupo Clobazam y Grupo Acido Valproico. La tarea experimental se basó en un procedimiento de igualación a la muestra de segundo orden, en donde los estímulos variaron en forma y color, presentándose 36 ensayos por sesión, cada sesión duró 10 minutos aproximadamente. Los ensayos consistieron en la presentación en pantalla de 6 estímulos, en la parte superior aparecían un par de figuras que indicaban la relación entre el estímulo muestra y el estímulo de comparación; relación que debía ser igualada por los sujetos escogiendo de entre 3 estímulos que se presentaban en la base de la pantalla, el que al unirse al estímulo selector aparecido al centro del monitor igualara la relación señalada.

Los 36 ensayos de cada sesión estuvieron compuestos de tres bloques de 12 ensayos con relaciones de identidad, diferencia y semejanza; bloques que se encontraban mezclados y cambiando de orden en cada sesión. En los ensayos de identidad (figura 2) los sujetos tuvieron que elegir el estímulo de comparación que igualara forma y color con el estímulo muestra; en los ensayos de diferencia (figura 2) el acierto se obtuvo al elegir un estímulo de comparación diferente en forma y color al estímulo de la muestra. Y en los ensayos de semejanza la respuesta correcta fue al elegir el estímulo que compartía forma o color con el estímulo de comparación, según lo requerido por el estímulo muestra.

Todos los grupos recibieron una sesión de entrenamiento a la palanca de juego, donde se les indicó como mover la palanca para registrar la respuesta que creyeran era la acertada.

PRE-ENTRENAMIENTO

En la sesión de pre-entrenamiento los sujetos tenían que elegir el estímulo de comparación correcto sin recibir consecuencias por sus respuestas durante 36 ensayos.

ENTRENAMIENTO

Posteriormente los grupos recibieron sesiones de entrenamiento en las cuales tenían que elegir un estímulo muestra, cada ensayo indicaba con un sonido distinto si la respuesta fue correcta o no, además de aparecer en pantalla la palabra "correcto" o "error", según fuera el caso. Esta condición se mantuvo hasta alcanzar el 80% de respuestas correctas durante dos sesiones consecutivas o cumpliendo 10 sesiones de entrenamiento.

Durante esta fase se administró el fármaco 3:30 horas antes de comenzar la sesión. Todas las dosis empleadas fueron menores a las dosis mínimas utilizadas clínicamente (250 mgrs., incluyendo el placebo de grupo control), y se mantuvo a los sujetos bajo observación médica.

PRUEBAS INTRA-DIMENCIONAL Y EXTRA-DIMENSIONAL:

En las dos sesiones siguientes al entrenamiento todos los sujetos realizarán sesiones de 36 ensayos cada uno, en las cuales no se dio ninguna información acerca de sus respuestas a los sujetos, y los estímulos presentados resultarán novedosos.

En la prueba intramodal los estímulos variaron en forma y color, mientras que en la prueba extramodal variaron en forma y tamaño.

POST-ENTRENAMIENTO:

En la última sesión se empleo el arreglo de estímulos presentados durante el pre-entrenamiento sin consecuencias para las respuestas de los sujetos.

Durante las sesiones se registrarón el número de aciertos y errores para cada tipo de ensayos (identidad, diferencia y semejanza). Para la contrastación de resultados se realizarón análisis de varianza y comparación de medias, estadísticos que miden e indican la existencia de diferencia significativas entre grupos.

RESULTADOS

Al observar los resultados es notorio que durante la fase de entrenamiento el grupo control obtuvo el mayor número de aciertos, seguido por los grupos diazepam y acido valproico, el grupo clobazam presentó el nivel de aciertos más bajo. Durante las pruebas intra-dimensional y extra-dimensional todos los grupos alcanzaron un mayor número de aciertos durante la fase intra-dimensional. El promedio más alto de aciertos fue para el grupo diazepam, lo siguió el grupo control, clobazam y, finalmente, el grupo acido valproico.

Durante la prueba pre-entrenamiento y post-entrenamiento todos los grupos mejoraron sus resultados en la prueba post-entrenamiento en comparación a la prueba pre-entrenamiento, con el mejor desempeño del grupo diazepam, lo siguió el grupo control y con puntajes parecidos entre sí los grupos clobazam y acido valproico.

En los resultados por relación durante todas las pruebas el mayor número de aciertos fue en la relación de identidad, después diferencia y, finalmente, semejanza. Se observa al grupo control con mayor puntaje, siguiéndole el grupo diazepam y los grupos clobazam y acido valproico tuvieron un menor número de aciertos que varió entre las pruebas y relaciones.

Para una mejor organización de datos se hará la descripción de resultados totales para cada prueba y posteriormente la descripción será por relación (identidad, diferencia y semejanza) en cada una de las pruebas.

ACIERTOS TOTALES.

Fase de Entrenamiento:

Los resultados obtenidos durante esta fase muestran variaciones pequeñas entre los cuatro grupos. Para el grupo control el promedio de respuestas correctas totales fue de 28.23, correspondiendo al 78.4% (figura 3 y tabla II), el grupo diazepam llegó a una media de 27.13 aciertos correctos por sesión, correspondiendo al 75.4%. El promedio del grupo Clobazam fue de 22.8 aciertos, equivalente al 63.3%, siendo el grupo con menor porcentaje de respuestas correctas; el promedio de aciertos del grupo ácido valproico fue de 23.45 respuestas por sesión, correspondiendo al porcentaje del 65%. Al realizar el análisis estadístico (prueba ANOVA $p > 0.5$) se encontró que no hay diferencias significativas entre los grupos.

En el grupo control el sujeto 5 obtuvo una media de 31 aciertos (ver Tabla II), siguiéndole el sujeto 3 con 30 aciertos promedio por sesión; el sujeto 2 alcanzó una media de 29.3 aciertos, el sujeto 4 realizó 26.2 aciertos y el sujeto 1 promedio 24.6 respuestas correctas durante esta fase. En el grupo diazepam el sujeto 1 promedio 31 aciertos, el sujeto 2 tuvo 27.6 respuestas correctas, mientras que los sujetos 3 y 4 se mantuvieron en el rango de 26 aciertos (26.2 y 26.6 respectivamente), y el sujeto 5 realizó 24.2 aciertos promedio por sesión.

El grupo clobazam presentó los siguientes resultados: el sujeto 5 promedió 32.6 respuestas correctas por sesión, el sujeto 4 alcanzó un promedio de 27.2 aciertos. Para el sujeto 2 el promedio de aciertos fue de 23.28, el sujeto 1 promedio 19.6 y el sujeto 3 tuvo 11.4

aciertos.

En el grupo ácido valproico el sujeto 3 promedio 27.6 respuestas correctas, los sujetos 4 y 5 promediaron 26 respuestas correctas (26.3 y 26.75 respectivamente), el sujeto 1 promedio 25.6 aciertos y el sujeto 2 10.9.

Cabe recordar que durante la fase de entrenamiento se puso como condición para poder pasar a la prueba posterior que el sujeto alcanzara un promedio del 80% o superior durante dos sesiones consecutivas, o que pasaran 10 sesiones sin que se diera el caso, respecto al número promedio de sesiones necesitado por cada grupo para cumplir el requisito el grupo ácido valproico fue el que necesitó más sesiones, el grupo que necesitó menos sesiones en promedio fue el control. El grupo ácido valproico requirió de 5.3 sesiones promedio grupal, seguido por el grupo clobazam que necesitó de 4.8 sesiones, el grupo diazepam alcanzó el requisito en un promedio de 3.4 sesiones y, el grupo control pasó a la siguiente prueba en un promedio de 2.8 sesiones (figura 4).

En el grupo ácido valproico el sujeto 3 realizó 3 sesiones en la fase de entrenamiento (tabla II), al igual que el sujeto 4, para el sujeto 5 fueron necesarias 4 sesiones, el sujeto 1 realizó 9 sesiones y el sujeto 2 empleó 10 sesiones, es decir no alcanzó el mínimo del 80% de aciertos durante dos sesiones consecutivas. Dentro del grupo clobazam el sujeto 5 necesitó de 3 sesiones, el sujeto 3 realizó 4 sesiones dentro de la fase, los sujetos 1 y 4 necesitaron de 5 sesiones cada uno, y el sujeto 2 se mantuvo en esta fase por 7 sesiones.

Para el grupo diazepam los sujetos 1, 2 y 4 requirieron de 3 sesiones para alcanzar el requisito, mientras los sujetos 3 y 5 necesitaron de 4 sesiones cada uno. En el grupo control el sujeto 3 empleo solo 2 sesiones en la fase, al igual que el sujeto 5; los sujetos 1 y 2 requirieron de 3 sesiones y el sujeto 4 necesito de 4 sesiones.

Pruebas Intra-dimensional y Extra-dimensional:

Durante el desarrollo de las pruebas intra-dimensional y extra-dimensional, que nos sirven como indicadores del grado de aprendizaje de las reglas del entrenamiento y sobre todo la extrapolación de las reglas a otros estímulos dentro y fuera de la dimensión antes empleada (en la fase entrenamiento), observamos que para todos los grupos la media obtenida durante la prueba intra-dimensional fue mayor a la obtenida en la prueba extra-dimensional (ver figura 5).

Considerando el porcentaje total durante estas pruebas el grupo diazepam obtuvo las puntuaciones más altas durante ambas pruebas, consiguió 85% de aciertos (con una media de 30.6) en la prueba intra-dimensional y, 80% (con una media de 28.8 -ver tabla III-) en la prueba extra-dimensional; lo siguió el grupo control con una media de 27.8, correspondiente al 77.2% durante la prueba intra-dimensional y 69.4% (media de 25 aciertos) durante la prueba extra-dimensional. El grupo clobazam promedió 25 aciertos, equivalentes al 69.4% durante la prueba intra-dimensional y 23.6 aciertos (65.6%) en la prueba extra-dimensional. El grupo con menos aciertos fue el grupo ácido valproico que obtuvo un porcentaje del 65% (media de 23.4) y 62.2% (media de 22.4) en las pruebas intra-dimensional y extra-dimensional

respectivamente.

En la tabla III se puede observar el desempeño del grupo control durante la prueba intra-dimensional que fue: el sujeto 4 con 30 respuestas correctas, el sujeto 5 alcanzó 27 aciertos, los sujetos 1 y 2 acertaron 28 ensayos y el sujeto 3 tuvo 26 aciertos. Este mismo grupo pero en la fase extra-dimensional realizó el sujeto 4 19 respuestas correctas, el sujeto 1 alcanzó 23 aciertos, el sujeto 3 acertó 27 respuestas, y los sujetos 2 y 5 alcanzaron 28 respuestas correctas.

El grupo diazepam presenta 24 aciertos para el sujeto 1 en la fase intra-dimensional, el sujeto 2 obtuvo 33 respuestas correctas, 30 aciertos correspondieron al sujeto 5, y los sujetos 3 y 4 alcanzaron 28 aciertos. En la fase extra-dimensional, este grupo resultó que el sujeto 1 alcanzó 34 aciertos, lo siguió el sujeto 2 con 30 y el sujeto 5 con 28, el sujeto 3 obtuvo 27 respuestas correctas y el sujeto 4 tuvo 25 aciertos. Dentro del grupo clobazam, en la fase intra-dimensional el sujeto 5 tuvo 27 aciertos, el sujeto 3 alcanzó 26 respuestas correctas, el sujeto 1 contó con 25, el sujeto 2 obtuvo 24 y el sujeto 4 acertó 23 respuestas. En la fase extra-dimensional los sujetos 4 y 5 obtuvieron 25 respuestas correctas cada uno. Los sujetos 1 y 3 alcanzaron 24 aciertos y el sujeto 2 acertó 20 ensayos. Mientras en el grupo ácido valproico, en la fase intra-dimensional el sujeto 2 obtuvo 12 respuestas correctas, el sujeto 1 alcanzó 21 aciertos, el sujeto 3 acertó 26 ensayos, con 27 respuestas correctas el sujeto 4 y el sujeto 5 alcanzó 31 aciertos. Dentro de la fase extra-dimensional, el grupo ácido valproico presenta al sujeto 4 con 26 respuestas correctas, los sujetos 1 y 3 tuvieron 24 aciertos, el sujeto 5 tuvo 23 respuestas acertadas y el sujeto 2 contó con 15 aciertos.

Pruebas Pre-entrenamiento y Post-entrenamiento:

Al observar la figura 6 notamos que todos los grupos obtuvieron más aciertos en la prueba post-entrenamiento en comparación a la prueba pre-entrenamiento, dato que es indicador del aprendizaje acaecido durante la fase de entrenamiento. Al realizar el análisis estadístico con la prueba "T" para muestras relacionadas se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$), siendo la prueba post-entrenamiento la que obtuvo mayor porcentaje de aciertos.

En la prueba pre-entrenamiento el promedio más alto correspondió al grupo control y el más bajo al grupo ácido valproico; durante la prueba post-entrenamiento el grupo diazepam tuvo el mejor desempeño, y los grupos clobazam y ácido valproico obtuvieron el puntaje más bajo (figura 6 y tabla IV).

Considerando los resultados grupales encontramos que el grupo control obtuvo una media de 14.8, equivalente al 41.1% durante la prueba pre-entrenamiento, y durante la prueba post-entrenamiento alcanzó 26.6 respuestas correctas por sujeto, lo que representa el 73.9%. En la prueba pre-entrenamiento el grupo diazepam dió una media grupal de 12.6 equivalente al 35 %, y durante la prueba post-entrenamiento la media de respuestas correctas fue de 27.8 correspondiente al 85%.

En el grupo clobazam se obtuvo una media de 12.8 que representa el 35.5% durante la prueba pre-entrenamiento, y en la prueba post-entrenamiento el promedio del grupo por sujeto fue de 24.4, siendo un porcentaje de 67.8. El grupo ácido valproico obtuvo 12 respuestas acertadas, representando un porcentaje del 33.3% en la prueba pre-

entrenamiento; en la prueba post-entrenamiento obtuvo un porcentaje de 67.8, con una media de 24.4 aciertos.

Durante la prueba pre-entrenamiento los sujetos 1, 2, 3 y 4 del grupo control obtuvieron 12 aciertos, y el sujeto 5 alcanzó 26 aciertos. En la fase post-entrenamiento el sujeto 5 acertó 32 respuestas, el sujeto 1 obtuvo 30 aciertos, el sujeto 2 alcanzó 27 ensayos correctos y el sujeto 3 contó 24 aciertos, mientras el sujeto 4 tuvo 20 respuestas correctas (ver tabla IV).

En la prueba pre-entrenamiento el grupo diazepam presenta a los sujetos 2, 3 y 4 con 12 aciertos, mientras el sujeto 1 obtuvo 13, y el sujeto 5 con 14 aciertos. En el grupo diazepam durante la prueba de post-entrenamiento el número mayor de aciertos fue para el sujeto 5 con 30, lo sigue el sujeto 4 con 29 respuestas correctas, el sujeto 1 y 2 obtuvieron 27 aciertos y el sujeto 3 con 26.

Los sujetos 3 y 4 del grupo clobazam, durante la prueba de pre-entrenamiento obtuvieron 12 respuestas correctas, mientras el sujeto 1 alcanzó 10 aciertos, el sujeto 2 obtuvo 16 respuestas correctas y el sujeto 5 presentó 14 aciertos. en la prueba post-entrenamiento el sujeto 2 obtuvo 28 respuestas correctas, el sujeto 4 alcanzó 25 aciertos, el sujeto 5 contó con 24, el sujeto 3 tuvo 23 respuestas correctas y el sujeto 1 acertó 22 ensayos.

En la prueba pre-entrenamiento el grupo ácido valproico obtuvo 12 aciertos para cada uno de sus sujetos, pero dentro de la prueba post-entrenamiento, el sujeto 4 acertó 31 ensayos, el sujeto 3 contó 28, el sujeto 5 alcanzó 27 respuestas correctas, el sujeto 1 obtuvo 24 aciertos y el sujeto 2 sólo 12 aciertos.

ACIERTOS POR RELACION.

Fase Entrenamiento:

Durante esta fase el desempeño de los grupos fue mejor en la relación de identidad, siguiendo la relación de diferencia, y la relación de semejanza con menos aciertos. Para todos los grupos la diferencia de porcentaje fue gradual, excepto para el grupo ácido valproico donde las relaciones de semejanza y diferencia presentan una caída notable en comparación a la relación de identidad. En la relación de semejanza los grupos control y clobazam obtuvieron una notoria diferencia de puntaje (es menor) con los bloques de identidad y diferencia.

Pasando a la comparación de resultados entre cada una de las relaciones observamos que en la relación de identidad el grupo control obtuvo 91% de aciertos (ver figura 7), equivalente a una media de 10.92 por sujeto (tabla V). Hay que recordar que para cada relación existían 12 ensayos en cada sesión. Los grupos diazepam y ácido valproico se mantuvieron en el porcentaje del 80% -84.8 con una media de 10.17 y 82.1 con una media de 9.86 respectivamente; en el grupo clobazam el promedio fue de 77.7% con una media de 9.36 aciertos por sujeto. Las diferencias de puntajes en esta relación no fueron significativas ($p < 0.05$).

En el grupo control los sujetos 3, 2 y 4 obtuvieron promedios de aciertos mayores de 11 por sesión (11.5, 11.3 y 11.2 respectivamente), para el sujeto 5 los aciertos fueron 12 y el sujeto

1 obtuvo 8.6 respuestas acertadas por sesión. En el grupo diazepam (tabla V) el sujeto 1 presentó 12 aciertos por sesión, el sujeto 5 promedio 10.75 respuestas correctas y los sujetos 2, 3 y 4 tuvieron 9, 9.5 y 9.6 respectivamente.

Para el grupo ácido valproico el desempeño fue el siguiente: el sujeto 1 promedió 11.44 aciertos, el sujeto 2 acertó 11 respuestas en promedio, los sujetos 4 y 5 obtuvieron 10.3 y 10.7 aciertos respectivamente, y el sujeto 2 sólo alcanzó 5.9 aciertos. Mientras el grupo clobazam muestra el sujeto 5 con 12 aciertos, el sujeto 2 con 11 y el sujeto 4 con 10 aciertos; el sujeto 3 alcanzó 8 respuestas por sesión y el sujeto 1 sólo 5.6 aciertos promedio.

En la relación de diferencia el grupo control obtuvo una media de 9.96 correspondiente al 83% de aciertos promedio por sesión (los resultados se pueden ver en la tabla V). El porcentaje menor correspondió al grupo ácido valproico con 56.8% promedio con una media de 6.81%; el grupo Diazepam promedio un 74.6% con una media de 8.95, y para el grupo clobazam la media fue de 7.42 y el porcentaje de 60. Aplicando el análisis de varianza ($p < 0.05$) y la prueba de Tukey se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos clobazam y ácido valproico, que presentaron un desempeño con pocos aciertos.

Dentro de esta relación en el grupo control los sujetos 2, 3 y 4 se mantuvieron en el rango de 11 aciertos (11.3, 11.5 y 11.2 respectivamente), el sujeto 5 obtuvo 12 aciertos y el sujeto 1 sólo 8.6 en promedio. En el grupo diazepam el sujeto 3 obtuvo 10 aciertos, los sujetos 1 y 2 contaron con 9.3, el sujeto 4 alcanzó 8.6

aciertos , y el sujeto 5 obtuvo 7.25. Para el grupo acido valproico los sujetos 1 y 3 obtuvieron 8 aciertos, el sujeto 4 estuvo en el rango de 11 aciertos, el sujeto 5 con 5.75 y el sujeto 2 sólo alcanzó 0.5 aciertos. Finalmente, en el grupo clobazam el sujeto 5 obtuvo 12 aciertos, el sujeto 4 contó con 10.2, el sujeto 1 con 6.4 aciertos, el sujeto 2 obtuvo 5.5 y el sujeto 3 con 4 respuestas correctas por sesión.

Dentro de la relación de semejanza el grupo con mayor porcentaje de respuestas correctas fue el que estuvo bajo dosis de Diazepam con 69.5% y una media de 8.35, y el mínimo del grupo clobazam con 41.8% (una media de 5.02). El grupo control alcanzó el 60.9% con una media de 7.31 y el grupo acido valproico con una media de 6.53 obtuvo un porcentaje del 54.4% de aciertos. Con la aplicación del ANOVA y la prueba de Tukey se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre el grupo diazepam y el grupo clobazam, el grupo clobazam obtuvo un rendimiento más bajo.

El grupo diazepam obtuvo los siguientes resultados individuales: el sujeto 1 con 10 aciertos, el sujeto 4 con 9.3 y el sujeto 2 con 9 aciertos; los sujetos 3 y 5 obtuvieron 6.7 respuestas correctas. En el grupo control el sujeto 5 promedio 8.5 aciertos, los sujetos 2, 3 y 4 contarán con 7 aciertos y el sujeto 1 presentó 6.3 respuestas correctas por sesión.

Para el grupo acido valproico el sujeto 3 tuvo 8 aciertos, los sujetos 1 y 5 se encontrarán en el promedio de 7 aciertos (7.4 y 7.75 respectivamente), el sujeto 4 tuvo 5 aciertos y el sujeto 2 quedó con 4.5 aciertos. Mientras que para el grupo clobazam el sujeto 2 tuvo 5.4

respuestas correctas, el sujeto 4 presentó 7.2 aciertos , el sujeto 1 mostró 5.4 ensayos acertados por sesión y los sujetos 3 y 5 se quedarón con 3 aciertos cada uno.

Pruebas Intra-dimensional y Extra-dimensional:

Al comparar el desempeño de las pruebas Intra-dimensional y extra-dimensional por relación encontramos que en semejanza los grupos acido valproico y control obtuvieron mayor puntuación en la prueba intra-dimensional y el grupo clobazam mejoró su desempeño en la prueba prueba extra-dimensional. En la relación de diferencia todos los grupos tuvieron mejor puntuación en la prueba extra-dimensional, y por el contrario en la relación de semejanza la puntuación bajo para todos los grupos en la prueba extra-dimensional.

En la prueba intra-dimensional todos los grupos obtuvieron el mejor desempeño en la relación de identidad, siguiendo la relación de semejanza y, finalmente, la relación de diferencia, excepto para el grupo bajo dosis de clobazam donde fue mejor el desempeño en la relación de diferencia en comparación a la relación de semejanza.

Durante la prueba extra-dimensional para todos los grupos el número de aciertos más alto se presentó en la relación de identidad, siguiendo la relación de diferencia, y al final la relación de semejanza. En el grupo clobazam es notoria la diferencia de puntuación en la relación de semejanza, al compararla con las otras dos relaciones; para el grupo acido valproico resulta importante la diferencia de aciertos que fue grande para la relación de identidad y pequeño para los bloques de diferencia y semejanza.

Durante la relación de identidad los grupos control, diazepam y ácido valproico llegaron al 100 de aciertos con una media de 12 aciertos cada uno (ver tabla VI y figura 8), mientras el grupo clobazam alcanzó un promedio de 90% de respuestas correctas con una media de 10.8 aciertos, esto es la prueba intra-dimensional. En la prueba extra-dimensional en la misma relación de identidad los grupos diazepam y clobazam obtuvieron una media de 12 aciertos y un porcentaje del 100% (tabla VII y figura 9), mientras los grupos control y ácido valproico llegaron al promedio del 93.3% con una media de 11.2 aciertos cada uno.

En la prueba intra-dimensional, durante la relación de identidad los 5 sujetos de los grupos control, diazepam y ácido valproico obtuvieron 12 respuestas correctas, en el grupo clobazam los sujetos 1, 2 y 5 obtuvieron 12 aciertos; el sujeto 3 obtuvo 10 y el sujeto 4 llegó a 8 respuestas correctas. Dentro de esta misma relación (identidad) pero en la fase extra-dimensional los grupos diazepam y clobazam presentan a sus 5 sujetos con 12 aciertos cada uno, en el grupo ácido valproico los sujetos 2, 3 y 4 tienen 12 aciertos y los sujetos 1 y 5 llegaron a 10 respuestas correctas. En el grupo control los sujetos 1, 2, 3 y 5 con 12 aciertos y el sujeto 4 con 10 respuestas correctas.

En la relación de diferencia durante la prueba intra-dimensional el grupo diazepam obtuvo el mejor porcentaje con 68.8% y una media de 8.2 aciertos por sesión, el grupo control alcanzó una media de 8 aciertos por sesión que correspondió al 65%, el grupo clobazam quedó con 58.3% promedio con una media de 7 aciertos, para el grupo ácido valproico la media fue de 5.2, siendo la más baja, y equivalente al 43.3%. Para la prueba extra-dimensional el grupo diazepam obtuvo el

porcentaje promedio más alto con 76.6%, correspondiendo una media de 9.6, la media menor fue de 5.6 y correspondió al grupo ácido valproico con 47% de aciertos. El grupo clobazam alcanzó el 73.3% con una media de 8.83 y el grupo control 66.7% promedio con una media de 8 aciertos.

Los resultados individuales por grupo durante la prueba extra-dimensional en la relación de diferencia fue para el grupo diazepam; el sujeto 1 contó con 11 aciertos (ver tabla VII) el sujeto 2 con 10 aciertos, el sujeto 3 con 9 aciertos, y los sujetos 4 y 5 con 8 cada uno. En el grupo clobazam el sujeto 4 tuvo 11 ensayos acertados, los sujetos 1 y 2 acertaron 10, el sujeto 5 tuvo 9 respuestas correctas y el sujeto 2 acertó 4 ensayos. En el grupo control el sujeto 2 alcanzó 10 aciertos, el sujeto 3 realizó 9 y el sujeto 4 presenta 8 respuestas correctas; el sujeto 5 alcanzó 7 aciertos y el sujeto 1 quedó con 6. Para el grupo ácido valproico el sujeto 4 tuvo 9 ensayos correctos, el sujeto 5 acertó 7 ocasiones, los sujetos 1 y 3 presentan 6 aciertos cada uno, mientras el sujeto 2 no acertó ningún ensayo.

Dentro de la misma relación de diferencia pero en la prueba intra-dimensional (tabla VI) en el grupo control los sujetos 1, 3, 4 y 5 contarán con 8 aciertos y el sujeto 2 con 7 ensayos correctos. En el grupo diazepam el sujeto 2 tuvo 12 aciertos, el sujeto 3 presentó 8 respuestas correctas, el sujeto 5 con 9 respuestas acertadas, y los sujetos 1 y 4 con 6 cada uno de ellos. Para el grupo clobazam los sujetos 3, 4 y 5 llegarán a 8 aciertos, el sujeto 1 contó con 6 y el sujeto 2 con 5 respuestas correctas. En el grupo ácido valproico el sujeto 4 obtuvo 8 aciertos, el sujeto 3 con 6 respuestas acertadas, el sujeto 1 con 4, el sujeto 5 presentó 3 aciertos y el sujeto 2 ninguno.

Durante el bloque de semejanza en la fase intra-dimensional el promedio mayor fue de 86.7% con una media de 10.4 correspondiendo al grupo Diazepam, la media del grupo control fue de 8 y correspondió al 66.7%; el grupo acido valproico promedio un porcentaje del 55% con una media de 6.6 y el grupo clobazam obtuvo el 51.7% con su media de 6.2 (tabla VI). En la prueba extra-dimensional el grupo diazepam obtuvo un porcentaje del 63.3 correspondiente a una media de 7.6 aciertos, el grupo Control quedo con una media de 6.8 equivalente al 56.7%. Mientras el grupo acido valproico obtuvo el porcentaje de 43.3 y una media de 5.2, el grupo clobazam presentó 28.3% de aciertos con la media de 3.4.

En los resultados individuales durante la prueba intra-dimensional en la relación de semejanza el grupo diazepam presenta a los sujetos 1 y 5 con 12 aciertos, los sujetos 2 y 4 con 10 respuestas correctas y el sujeto 3 con 8 ensayos acertados. En el grupo Control el sujeto 4 tuvo 10 aciertos, el sujeto 2 con 9, el sujeto 1 con 8 respuestas correctas, el sujeto 5 con 7 aciertos y el sujeto 3 con 6 aciertos. En el grupo acido valproico el sujeto 5 alcanzó 10 ensayos correctos, el sujeto 3 con 8 aciertos, sujeto 4 con 7, el sujeto 1 con 5 respuestas correctas y el sujeto 2 con sólo 3 aciertos; en el grupo clobazam el sujeto 2 presenta 8 aciertos, los sujetos 1 y 5 con 7 respuestas correctas, el sujeto 3 con 6 y el sujeto 4 con 3 aciertos.

Durante la prueba extra-dimensional en el grupo diazepam el sujeto 1 obtuvo 11 aciertos, el sujeto 3 con 6, los sujetos 2 y 5 alcanzarón 8 respuestas correctas y el sujeto 4 quedó con 5. Para el grupo control el sujeto 1 contó con 10 aciertos, el sujeto 5 con 7, los sujetos 2 y

4 presentan 6 aciertos cada uno y el sujeto 3 con 5. Mientras el grupo ácido valproico muestra 8 aciertos para el sujeto 1, 7 para el sujeto 3, el sujeto 5 con 6 respuestas correctas, el sujeto 4 con 5 y el sujeto 2 con cero aciertos. En el grupo clobazam el sujeto 4 alcanzó 6 ensayos correctos, los sujetos 3 y 5 cuentan 4 aciertos, el sujeto 1 con 2 y el sujeto 2 con un sólo acierto.

Pruebas Pre-entrenamiento y Post-entrenamiento:

Al hacer las comparaciones entre las pruebas pre-entrenamiento y post-entrenamiento se nota que en la relación de Identidad los grupos control, diazepam y ácido valproico tuvieron mejor desempeño en la prueba pre-entrenamiento, mientras que el grupo clobazam, dentro de la misma relación, presenta mejor puntuación en la prueba post-entrenamiento. En la relación de diferencia todos los grupos mejoraron su puntaje en la prueba post-entrenamiento, al igual que en la relación de semejanza.

Para todos los grupos el desempeño en las relaciones de diferencia y semejanza mejoró en la prueba post-entrenamiento y la relación de identidad, a excepción del grupo clobazam, bajo el rendimiento durante la prueba post-entrenamiento.

En la relación de identidad durante la prueba de pre-entrenamiento (figura 10) el grupo control obtuvo una media de 12 aciertos (tabla VIII) correspondiendo al 100% de aciertos, seguido por el grupo ácido valproico con el 97% promedio de aciertos y una media de 11.6; el grupo diazepam contó con una media de 11.4 correspondiendo al porcentaje del 91.7. El grupo con menor puntuación fue el clobazam con una media de 8.8 y un porcentaje de aciertos del 73.3. En la misma

relación, pero en la prueba de post-entrenamiento el grupo clobazam promedio 11.4 aciertos con un porcentaje del 95%, el grupo diazepam con el 90% de aciertos y una media de 10.8, lo siguió el grupo control con una media de 10.4, correspondiente al 86.7% y, finalmente, el grupo ácido valproico con 5.2 aciertos por sujeto y el porcentaje de 43.3%.

Durante la fase pre-entrenamiento en la relación de identidad, el grupo control llegaba 12 aciertos para cada uno de sus 5 sujetos, el grupo diazepam muestra (tabla VIII) a los sujetos 1, 2, 3 y 4 con 12 respuestas correctas y al sujeto 5 con 9 aciertos. En el grupo ácido valproico los sujetos 1, 2, 4 y 5 acertaron los 12 ensayos y el sujeto 3 sólo 10 de ellos. Para el grupo clobazam los sujetos 3 y 5 muestran 12 aciertos, el sujeto 2 obtuvo 11 respuestas correctas, el sujeto 4 contó con 5 y el sujeto 1 con 4 ensayos correctos.

En la misma relación, pero en la prueba post-entrenamiento, en el grupo clobazam los sujetos 2, 3 y 5 acertaron 12 respuestas, el sujeto 1 acertó 11 ensayos y el sujeto 4 contó con 10 respuestas correctas. El grupo diazepam obtuvo 12 aciertos para los sujetos 4 y 5, los sujetos 2 y 3 con 11, y el sujeto 1 presentó 8 ensayos correctos. En el grupo control los sujetos 1 y 5 alcanzaron 12 aciertos, el sujeto 2 contó con 11, el sujeto 3 con 10 y el sujeto 4 con 7 respuestas correctas. Mientras el grupo ácido valproico presentó 7 aciertos para los sujetos 1, 3 y 4; el sujeto 5 obtuvo 5 respuestas correctas y el sujeto 2 no tuvo aciertos.

Dentro de la relación de diferencia (figura 11) en la prueba pre-entrenamiento el grupo clobazam obtuvo un porcentaje promedio de 33.4%

con una media de 2.4 aciertos. La media para el grupo control fue de 1.8 correspondiendo al 15% de aciertos; en el grupo acido valproico el porcentaje fue de 1.6 con una media de 0.2 aciertos por sujeto. En la prueba de post-entrenamiento (tabla IX) se observa al grupo control con una media de 10.2 aciertos y un porcentaje del 85%; el grupo diazepam obtuvo un porcentaje del 83.3% correspondiente a una media de 10, en el grupo Clobazam la media fue de 6.6 aciertos equivalentes a un porcentaje del 55%; y el grupo Acido Valproico con 70% equivalente a 8.4 aciertos promedio.

En los resultados individuales de esta relación encontramos que en la prueba pre-entrenamiento el grupo clobazam presenta al sujeto 1 con 5 aciertos, el sujeto 2 con 3, el sujeto 4 con 4 respuestas correctas, y los sujetos 3 y 5 sin aciertos. En el grupo control el sujeto 5 obtuvo 9 aciertos, los otros cuatro sujetos no presentan respuestas correctas; en el grupo acido valproico sólo el sujeto 3 tuvo 1 ensayo acertado, los demás sujetos no tuvieron aciertos, en el grupo diazepam no hubo ensayos acertados.

En la prueba post-entrenamiento en el grupo control el sujeto 3 tiene 12 aciertos, los sujetos 1 y 5 con 11 respuestas correctas, el sujeto 2 con 10 y el sujeto 4 con sólo 7 ensayos acertados; en el grupo diazepam el sujeto 5 tuvo 12 aciertos, el sujeto 2 con 11, 10 aciertos para el sujeto 3, el sujeto 4 con 8 ensayos correctos, y el sujeto 1 con 9. Para el grupo acido valproico el sujeto 4 tuvo 12 aciertos, el sujeto 1 con 11, el 5 con 10, el sujeto 3 con 9 respuestas correctas y el sujeto 2 sin aciertos. En el grupo clobazam los sujetos 2, 3 y 4 tuvieron 7 aciertos cada uno, y los sujetos 1 y 5

cuentan con 6 ensayos correctos.

En la relación de semejanza, durante la prueba pre-entrenamiento el valor más alto correspondió al grupo clobazam con una media equivalente en porcentaje al 15% (figura 12 y tabla VIII), le siguieron los grupos diazepam con una media de 1.2 y un porcentaje de 10% y control con 1 acierto por sujeto y un porcentaje del 8.3%. El grupo clobazam tuvo el desempeño más pobre con 0.2 aciertos por sujeto con un porcentaje de 1.6%. En la prueba post-entrenamiento (tabla IX) el grupo diazepam obtuvo un porcentaje del 58.3% con una media grupal de 7, los grupos clobazam y control se mantuvieron en el rango del 50% de aciertos (51.6 con una media de 6.2 y 50% con una media de 6, respectivamente). En el grupo ácido valproico el valor de la media grupal fue de 5.2 equivalente al 43.3% de aciertos.

En los resultados individuales observamos que en la prueba pre-entrenamiento el grupo control obtuvo sólo 5 aciertos del sujeto 5 (ver tabla VIII) , el grupo diazepam presenta al sujeto 5 con 5 respuestas correctas y al sujeto 1 con 1 acierto, los demás sujetos no obtuvieron aciertos. En el grupo ácido valproico sólo el sujeto 3 alcanzó 1 acierto; para clobazam el sujeto 4 presenta 3 respuestas correctas, el sujeto 3 no tuvo aciertos y los sujetos 1, 2 y 5 alcanzaron 2 ensayos acertados. Durante la prueba post-entrenamiento, dentro de la relación de semejanza , el grupo diazepam obtuvo 10 aciertos con el sujeto 1, el sujeto 4 contó con 9, el sujeto 5 llegó a 6 y los sujetos 2 y 3 con 5 respuestas correctas. En el grupo clobazam los sujetos 2 y 4 presentan 8 aciertos cada uno; el sujeto 5 con 6, el sujeto 1 cuenta con 5 ensayos correctos y el sujeto 3 con 4. Mientras en el grupo Control el sujeto 5 realizó 9 aciertos, el sujeto 1 hizo

7, los sujetos 2 y 4 con 6 ensayos correctos y el 5 y 3 con 2. En el grupo acido valproico los sujetos 1, 3 y 4 acertaron 7 ensayos, el sujeto 5 acertó 5 y el sujeto 2 no tuvo ninguno.

DISCUSION

A través de los resultados arrojados por la investigación se encontró que para los cuatro grupos, en la ejecución de la tarea de igualación a la muestra de segundo orden el mayor número de aciertos fue en la relación de identidad siguiendo diferencia y finalmente semejanza. Haciendo referencia a este hecho debemos citar la propuesta de Ribes y López (1985) aludiendo al desligamiento funcional que el sujeto puede tener al responder ante estímulos diferentes a aquellos con los cuales se estableció la funcionalidad del acto. Desligamiento que tiene entre sus niveles las propiedades relacionadas directamente al estímulo, las propiedades compartidas entre los objetos y otros estímulos, y las propiedades de relación; y cada nivel se puede enlazar con sus diferentes tipos de interacción distinguibles por la participación relativa de la conducta verbal que funciona en el estableciendo de contingencias no directamente dependientes de las propiedades particulares de los estímulos presentes (Ribes, Peñalosa, Moreno, Cepeda y Hickman; 1988).

Desligamiento que se puede medir, como señala Martínez (1990), a partir del número de aciertos de los sujetos y, dada la implicación de un desligamiento más complejo resulta con menos aciertos la relación de semejanza permitiendo observar de manera clara y sistemática el papel de la conducta verbal en relación con sus efectos sobre la ejecución.

Es sencillo deducir que la solución de una tarea se ve dificultada por el nivel de desligamiento necesarios para responder correctamente, y que en el caso de las relaciones de identidad,

diferencia y semejanza las dos primeras se pueden identificar basandose en una observación de las propiedades físicas de los estímulos de comparación. Mientras para la relación de semejanza es necesario hacer una relación más atenta de las propiedades involucradas entre los estímulos de comparación, pues cabe señalar que fueron dos las dimensiones utilizadas durante el entrenamiento: forma y color, por tanto los sujetos necesitaban mayor apoyo del componente verbal implícito para determinar el tipo de interacción entre las propiedades compartidas por los estímulos presentados. Efecto esperado ya que Fujita (1982) encuentra que los sujetos adquieren en un intervalo menor de tiempo las relaciones de igualdad a las de diferencia; por otro lado Moore y Goldiamond (1964) reportan que la discriminación condicional visual hace más sencilla la tarea.

Durante la fase de entrenamiento para el grupo control la caída en el número de aciertos fue poca y gradual en las relaciones de semejanza y diferencia, mientras para el grupo Diazepam las diferencias en aciertos para cada relación es menor en comparación a los otros grupos. Es de llamar la atención como para el grupo Clobazam las diferencias de puntaje por fase son marcadas y en el grupo Acido Valproico la diferencia es notoria entre la relación de identidad y diferencia-semejanza, en estas dos últimas mantuvieron puntuaciones parecidas.

Para explicar las variaciones en el número de aciertos entre grupos hay que hacer referencia al probable efecto diferencial de los fármacos empleados para cada grupo. En el grupo Control se aplicó un placebo sin efecto físico alguno, de tal forma que las diferencias en aciertos por relación se deben a las características de la misma

relación, es decir, su grado de dificultad y los repertorios necesarios puestos en juego, de ahí que los aciertos obtenidos cambien poco entre relaciones y sean graduales como era de esperarse. Para el grupo Diazepam las diferencias de aciertos entre relaciones fueron mínimas, aun al compararlo con el grupo Control, este resultado puede estar relacionado con la acción del fármaco, es decir, la dosis empleada (250 mg) no tiene efecto selectivo sobre los repertorios de discriminación necesarios para el buen desarrollo de la actividad (factores perceptuales o componentes verbales según sea el caso). No hay que olvidar que las pruebas se aplicaron con una sola dosis y hace falta un estudio curva dosis -respuesta para corroborar los supuestos planteados.

Para el grupo bajo dosis de Clobazam la diferencia marcada entre relaciones puede deberse a las propias características de la tarea, y explicarse debido a que en las relaciones de identidad la discriminación de la igualdad es sólo visual, al igual que en diferencias, pero en esta la dificultad se incrementa por el conocimiento previo de la relación de identidad, que en todos los grupos fue la primera relación igualada. En la relación de semejanza además de la identificación visual, que también sería más lenta por el conocimiento previo de las otras dos relaciones, entra en juego la relación verbal implícita que el sujeto emplee. Además se puede relacionar, o ser la causa de la reducción de la precisión en ejecuciones que implican patrones visuales encontrada por Roache, Cherek, Spiga, Bennett, Cowan y Yingling (1990) cuando se aplican Benzodiazepinas. El efecto contrario entre Diazepam y Clobazam puede ser explicado a través de los descubrimientos donde se hace referencia

a la acción selectiva de depresión sobre el sistema nerviosos central por efecto del aumento del GABA cerebral que presentan las benzodicepinas (Uriarte, 1985; Craing y Stitzel, 1984) y que no se ha podido determinar con precisión para cada tipo individual. Podemos dejar como hipótesis, para investigaciones posteriores, que a la misma dosis el Clobazam presenta efectos más marcados que el Diazepam.

En el grupo bajo dosis de Acido Valproico las relaciones donde el componente verbal implícito es de mayor relevancia (semejanza) se observa una baja en el número de aciertos , hecho que nos lleva a pensar que igual al grupo Clobazam, en el grupo Acido Valproico los resultados están producidos por las características señaladas para cada tipo de relación, también se ha encontrado disminuye la precisión en tareas de discriminación condicional por su efecto sobre la memoria ya que afecta el tallo cerebral e hipocampo zonas de la corteza cerebral donde se localizan los centros que regulan tales actividades (Karas y cols., 1986).

Haciendo referencia a la cantidad de aciertos totales durante la fase de entrenamiento sabemos que la diferencia de aciertos para cada grupo no es significativa, sin embargo, se observa una relación inversamente proporcional entre el número de sesiones requeridas por grupo para pasar a la prueba posterior (intra-dimensional) y los aciertos obtenidos en promedio, hecho que nos refiere a la dificultad relativa de cada grupo para aprender las reglas del procedimiento.

Hay que señalar como las distintas pruebas tratan de hacer más notorio el grado de desligamiento alcanzado por los sujetos de cada grupo, de tal forma que las pruebas Intra-dimensional y Extra-

dimensional nos dan información sobre el nivel alcanzado por cada sujeto pues al emplear nuevas dimensiones para obtener respuestas acertadas se incrementa la dificultad para aplicar los repertorios adquiridos, resultando ambas pruebas apropiadas para medir la consistencia del aprendizaje.

En las pruebas intra-dimensional y extra-dimensional observamos que los grupos se mantuvieron en la misma posición entre grupos, lo que nos indica que ambas pruebas cumplieron con su cometido de medir la habilidad de los sujetos para extrapolar las reglas (igualar semejanza, diferencia o identidad) a estímulos dentro y fuera de las dimensiones utilizadas en la fase de entrenamiento. Durante la prueba intra-dimensional los aciertos fueron más numerosos, debido a la dificultad que en la prueba extra-dimensional hay para extrapolar las reglas a estímulos diferentes cuando los estímulos están fuera de las dimensiones con las cuales se aprendió la tarea (Ribes y López, 1985).

Al comparar las pruebas intra y extra-dimensional con la fase de entrenamiento los cambios en aciertos fueron mínimos en totales y por relación, por tanto no hubo diferencias importantes en el aprendizaje después de la fase de entrenamiento; y las variaciones pueden ser consecuencia de los cambios en los estímulos utilizados, como señala Boren (1973), la combinación de programas (en este caso estímulos) produce incremento en el número de respuestas incorrectas.

Haciendo la comparación entre pruebas de pre-entrenamiento y post-entrenamiento se encontraron cambios significativos entre ellas y los aciertos en cada una, lo cual nos habla de la adquisición de

conocimientos durante el intervalo entre una y otra prueba. Los aciertos por grupo y relación durante la prueba post-entrenamiento en comparación a la fase de entrenamiento no muestra grandes diferencias, sin embargo, la diferencia significativa en aciertos entre la prueba intra-dimensional y extra-dimensional y las posiciones de los grupos nos refieren al efecto diferencial de los fármacos sobre los repertorios empleados en la tarea de igualación a la muestra de segundo orden, que probablemente en estudios posteriores se pueda aclarar.

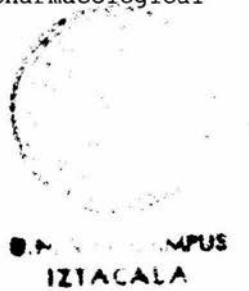
Finalmente, hay que resaltar la utilidad e importancia que puede tener la igualación a la muestra como técnica sensible a aspectos implícitos en discriminación condicional, y que dada su estructura permite hacer modificaciones para evitar variables extrañas lo más posible. Entre las mejoras que sería prudente realizar se encuentra la creación de ensayos con mayor dificultad, donde se resalten las diferencias de repertorio para la discriminación de cada bloque (identidad, diferencia y semejanza); y utilizando estímulos no comunes para disminuir las posibilidades de experiencia previa. También resultaría útil el diseño de pruebas de apoyo, como cuestionarios, que midan las habilidades verbales del sujeto que están relacionadas con la actividad a desempeñar, permitiendo un control más estricto de las variaciones del aprendizaje que se puedan presentar en los sujetos.

REFERENCIAS

- 1.- American Psychological Fundation Contributors American Psyc
hologist, Vol.36, No.6, 631-638.
- 2.-Antelman,S.,Kocan,D.,Edwards,d. y Knopf,S.(1989) Anticonvulsants
and other effects of Diazepam grown whit time after a single
treatment.Pharmacology Biochemistry and Behavior.,33,1,31-39.
- 3.-Arnau,J. (1986)Diseños exprimentales en psicología y
educación. Trillas, México, vol.1.
- 4.-Boix,F,. Teruel,A. y Tobeña,A. (1989) The anxiolitic action of
benzodiacepines is not present in handling-habituated rats.
Pharmacology Biochemistry and Behavior., 31,3,541-546.
- 5.-Boren,M.C. (1973) Fixed ratio and variable ratio schedules of
brief stimuli in second order schedules of matching to sample.
Journal Experiental and Behavior.20,2,219-233.
- 6.-Bowdler,J. y Green, A. (1986) Rat brain benzodiacepine
receptor number and GABA concentration followin a seizure.
British Journal of Pharmacology , vol.-16,p.814-816.
- 7.-Brown, Ch. y Johnson, A. (1981) Ethyl B-carboline-3-
carboxilate reverses the effect of benzodiacepines in a test for
detecting anxiolytic activity.British Journal of Pharmacology. 43P.
- 8.-Brown, Ch. y Martin, L. (1982) Photoaffinity labelling of the
benzodiacepine receptor does not acclude the BCCE binding site.
British Journal of Pharmacology. 312P.
- 9.-Carter,D.E. y Warner,T. (1978) Complex learning and
reinforcement processing bi pigeon: a critical analysis. Journal
Experiental and Behavior. 29,565-601.

- 10.-Cook, P. y James, I. (1985) The effect of age on the acute response to Diazepam. British Journal of Pharmacology, vol.-16, p.135-136.
- 11.-Cowen, P., Little, H. y Nutt, D. (1982) Functional interactions of benzodiazepine antagonist. British Journal of Pharmacology, 87P.
- 12.-Craing, Ch. y Stitzel, R. (1984) Farmacología Médica. Interamericana, México.
- 13.-Davidson, T. (1990) Discontinuation of Diazepam and sensitivity to a shock signal: Fear conditioning prior to drug treatment. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 36,3,691-694.
- 14.-Dawson, C. y Dewhurst, D. (1982) The effect of valproic acid and Diazepam on catechol induced spontaneous convulsions. British Journal Pharmacology. 451P.
- 15.-Doble, A., Iversen, L. y Martin, I. (1981) The Benzodiazepine binding site: One receptor or two?. British Journal and Pharmacology. 42P.
- 16.-Eckerman, D. (1970) Generalization and response mediation of a conditional discrimination. Journal Experimental and Behavior. 13,301-316.
- 17.-Eckerman, D., Lanson, R. y Cumming, W. (1968) Acquisition and maintenance of matching without a required observing response. Journal Experimental and Behavior, 11,435-441.
- 18.-Espinosa, Z.M. (1989) Efectos del tipo de estímulos de segundo orden en transferencia relacional, entrenada con dos métodos de discriminación condicional con humanos. U.N.A.M. / E.N.E.P.-I, Tesis.

- 19.-Feely, M., Gent, J., Haing, J. y Mehtal, A. (1985) A comparison of toleranse to the anticonvulsant effects of clobazam and its N/desmethyl metabolite in mice. British Journal and Pharmacology., 359P.
- 20.-Ferster, C. y DeMyer, M. (1962) Increased performance an autistic child with prochloperazine administration. Journal Experimental and Behavior.
- 21.-File, A. y Pearce, J. (1985) Benzodiacepines reduce gastric ulcers induced in rats by stress. Brithish Journal Pharmacology., vol.74,p.279-303.
- 22.-File, S., Mabbutt, P. y Pearce, E. (1980) A comparision of the effects of Diazepam and scopolamine in two positively reinforced learnings tasks. Pharmacology Biochemisty and Behavior., 37,4, 587-592.
- 23.-File, S. y Pellow, S. (1984)a Effects of two ligands for peripheral benzodiacepine biding sites on anxiety and stress in rat. British Journal Pharmacology. 104P.
- 24.-File, S. y Pellow, S. (1984)b The benzodiacepine receptor antagonist Ro 15-1788 has anxiogenic activity in four animal test of anxiety. British Journal Pharmacology., 103P.
- 25.-Fujita, K. (1982) An analysis of stimulus control in two color matching to sample behavior of japanese monkeys. Japanese Psycyhological Research. vol.-24,3,124-135.
- 26.-Ganong (1984) Fisiología Médica. El Manual Moderno, México.
- 27.-García-Sainz, J. (1987)Hormonas:mensajeros químicos y comunicación celular. Fondo de Cultura Económica. México.
- 28.-Golombok, S. y Lander, M. (1984) The psychopharmacological



- effects of premapam, diazepam, and placebo in healthy human subjects. British Journal Pharmacology. , vol-18,127-136.
- 29.-Goodman y Gilman (1974) Bases Farmacológicas de la terapeutica . Ed. Interamericana, México.
- 30.-Goth, A. (1975) Farmacología Médica. Ed. Interamericana, México., caps.2 y 3.
- 31.-Gruen, R. (1990) Perinatal Diazepam exposure:alterations in exploratory behavior and mesolimbic dopamine turnover. Pharmacology Biochemistri and Behavior. 36,1,169-175.
- 32.-Guidotti, A. (1982) Mecanismos sinápticos en la acción de las benzodicepinas. En: Lipton, Killan y DiMascio Psicofarmacología. Ed.Espaxs, España, cap-122.
- 33.-Gray, J.A. (1988) Behavioral and neural-system analyses of the action of anxiolytic drugs. Pharmacology Biochemistry and Behavior. Vol.29,p.767-769.
- 34.-Guyton (1963) Fisiología Médica. Ed.Interamericana, México.
- 35.-Haefely, W. (1982) Aspectos conductuales y neurofarmacológicos de las sustancias utilizadas en la ansiedad y estados afines. En: Lipton, DiMascio y Killan Psicofarmacología. Ed. Espaxs, España, cap.-123.
- 36.-Hake, D. y Vukelich, R. (1973) Analysis of the control exerted by a complex cooperation procedure. Journal Experimental and Behavior., 19,3-16.
- 37.-Hake, D y Vukelich, R. (1972) A classification and review of cooperation procedures. Journal Experimental and Behavior., 18, 333-343.

- 38.-Hake, D. y Vukelich, R. y Kaplan, J.(1973) Audit responses maintained by acces to existing self or coactor scores during non-social, parallel work, and cooperation procedures. Journal Experimental and Behavior., 19,409-423.
- 39.-Handley, S. y Singh, L. (1981) Modulation of 5-hidroxitrtyoptamine induced heat-twitch response by drug action at GABA an related receptor. British Journal Pharmacology.,v-85, p.297-303.
- 40.-Hayes, S., Devany, J., Kohlenberg, B., Browstein, A. y Sheleby, J. (1987) Stimulus equivalence and the symbolic control of behavior. Revista Mexicana de Analisis de la Conducta.,v-13, p.361-374.
- 41.-Hively, W.(1962) Programming stimuli in matching to sample. Journal of the experimental analysis of behavior. V.5, No. 3, 279-283.
- 42.-Hilgard, E. (1983) Teorías del Aprendizaje., Trillas, México.
- 43.-Hindmarch (1986)Psychomotor function and psichoactive drugs. B.J.C.P. Prentice Hall, N.Y.
- 44.-Holt, G. y Shafer, J. (1973) Funtion of intertrial interval in matching to sample. Journal Experimental and Behavior., 19, 181-186.
- 45.-Honig, W.K. (1980) Conducta Operante. Trillas, México, p.756-759.
- 46.-Iversen, L.(1982) Psicofarmacología bioquímica del GABA. en: Lipton, Mascio y Killan. Psicofarmacología., Ed. Espaxs, España.
- 47.-Izenwasser, S., Blake, M., Goeders, E. y Dworkin,S. (1989)

- Punishment modifies the effects of chlordiazepoxide and Benzodiazepine receptors. Pharmacology Biochemistry and Behavior., 32, 3, 743-748.
- 48.-Jackson, H. y Sewell, R. (1985) Similar actions of a benzodiazepine agonist and contragonist on ingestive behavior. British Journal pharmacology., 97P.
- 49.-Johnston, A., File, S., Dingemans, J. y Aranko, K. (1989) Diazepam reverse the effects of pentylentetrazole in rat pups by acting at type 2 benzodiazepine receptors. Pharmacology Biochemistry and Behavior., 32, 3, 823-825.
- 50.-Johnson, A. y Loundon, J. (1985) Interaction of benzodiazepine receptor ligands with ethanol in rodents. British Journal of Pharmacology., 236P.
- 51.-Kamil, A. y Sacks, R. (1972) Tree configuration matching to sample in the pigeon. Journal Experimental and Behavior., 17, 483-488.
- 52.-Karas, C., Picker, M. y Poling, A. (1986) Effects of phenobarbital in combination with phenytoin or Valproic acid on the delayed-matching-to sample performance of pigeons. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 25, 4, 929-932.
- 53.-Katzung, G. (1986) Farmacología básica y clínica. El Manual Moderno, México. cap. 21.
- 54.-Kemp, J., Marschall, G., Wong, E. y Woodruff, G. (1987). The affinities, potencies and efficacies of some benzodiazepine receptor agonist, antagonists and inverse-agonist at rat hippocampal GABA-receptors. British Journal Experimental., vol.-91, 601-608.

- 55.-Laguna, J. y Piña, E. (1986) Bioquímica. Ed. La Prensa Médica Mexicana., México.
- 56.-Lister, R. (1989) Interactions of ethanol with Benzodiazepine receptor ligands in test of exploration locomotion and anxiety. Pharmacology Biochemistry and Behavior., 31, 3, 761-765.
- 57.-Little, H. (1984) the effects of benzodiazepine agonist inverse-agonist and Ro 15-1788 on the responses of the superior cervical ganglion to GABA in vitro. British Journal of Pharmacology., v-83, 57-68.
- 58.-Little, H. y Nutt, D. (1983) Benzodiazepine contragonists cause Kindling. British Journal of Pharmacology., 28P.
- 59.- Little, H., Nutt, D. y Taylor, S (1986) a The effects of drugs action at the GABA-receptor/ionophore after chemical kindling with the benzodiazepine receptor ligand FG7142 . British Journal of Pharmacology., v-88, 507-514.
- 60.- Little, H., Nutt, D. y Taylor, S. (1986)b Selective potentiation of the effects of a benzodiazepine contragonist after chronic flurazepam treatment in mice. British Journal of Pharmacology., 360P.
- 61.- Little,H., D. y Taylor,S, (1984)a The benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788, does not alleviate the ethanol withdrawal syndrome in rats. British Journal of Pharmacology., 357P.
- 62.- Little, H., Nutt,D. y Taylor,S. (1984)b Further studies on benzodiazepine receptor-mediated Kindling. British Journal of Pharmacology., 286P.
- 63.- Little, H., Nutt, D. y Taylor, S. (1984)c Kindling withy

FG7142 and benzodiazepine receptor function. British Journal of Pharmacology. 187P.

64.-Lummis, S., Nicletti,G.,Johnston,G. y Holan.G.(1986) (3H)-Diazepam binds to a peripheral type GABA-modulated benzodiazepine binding site in E. COLI. British Journal of Pharmacology. 644P.

65.-Maki, W y Leith, Ch. (1973) Shared attention in pigeons. Journal of Experimental Analysis of Behavior. 19. 354-349.

66.- Mantegazza ,P., Parenti,M;.,Tammiso,R., Vita,P., Zambotti,F. y Zonta,N.. (1982) Modification of the antinoceptive effect of morphine by centrally administered diazepam and midazolam. British Journal of Pharmacology. V-75,569-572.

67.- Martin, J., Cook,M.,Hagen,T. y Mendelsonh,W. (1989) Inhibition of sleep and Benzodiazepine receptor Bindig by a B-carboline derivative. Pharmacology Biochemistry and Behavior.,34,1,37-42.

68.- Martínez, S.F.(1990) Análisis experimental de la conducta verbal: control instruccional y conducta gobernada por reglas.Tesis, E.N.E.P-I. , U.N.A.M.

69.-Mao,C y Costa,E. (1982) Farmacología bioquímica de la transmisión GABA. en: Lipton,Mascio y Killan. Psicofarmacología Ed. Espaxs, España.

70.- Mitchell,R y Wilson,L. (1984). Selective effects of GABA on putative subtypes of benzodiazepine recptorin rat cerebellar and hipocampal membranes. British Journal of Pharmacolgy. 143P.

71.- Mohler,H. y Richards,J. (1988). Autorodaiographical of (3H)-Ro 15-1788, a selective benzodiazepine antagonist, in rat brain in vitro. Brithis Journal of Pharmacology. 813P.

- 72.-Moore,R. y Goldiamond, I.(1964) Errorless establishment of visual discrimination using fading procedures. Journal Experimental and Behavior., 7,3,269-273.
- 73.- Mostofsky,D.(1964) Stimulus generalization. Ed. Stanford University Press,; California.
- 74.- Nishimura,H., Ida,Y.Tsuda,A. y Tanaka,M. (1988) Opposite effects of Diazepam and B-CCE on immobility and Straw-Climbing behavior of rats in a modified forced-swim test.,Pharmacology Biochemistry and Behavior. 33,1, 227-231.
- 75.-Olsen,R. y Wong, E. (1984) Modulation of GABA and benzodiazepine receptor antagonist binding by barbiturates in rat cortical membranes. British Journal Pharmacology. 237P.
- 76.-Pasantes,E y Aréchiga (1983) Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas. U.N.A.M., México.
- 77.- Piña,M.(1987) Física aplicada a la medicina. Ed. Fondo de Cultura Económica. México.
- 78.-Poling,A., Picket,M.,Grossett.D. y Vander,D. (1984) Effects of Valproic acid and Ethosuximide on the responding of pigeons maintained under a multiple Fixed-ratio Fixed interval schedule of food delivery. Pharmacology Biochemistry and Behavior., V-24, 469-472.
- 79.-Ray,A.,Henke.P. y Sullivan,R. (1990) Effects of intra-amygdalar thyrotropin releasing hormone (THR) and its antagonism by atropine and Benzodiazepine during stress ulcer formation in rats., Pharmacology Biochemistry and Behavior. 36,3, 597-601.
- 80.- Ribes,E. y López, F. (1985) Teoría de la conducta.

Trillas, México.

- 81.- Ribes, E.; Peñalosa, E.; Moreno, D.; Cepeda, M.L. y Hickman, H. (1988) Perceptual, instructional and perceptual-verbal cognition variables in the performance of human subjects in complex conditional discrimination. Artículo leído en el XI Simposium "Quantitative analysis of behavior. Implicit and explicit rules in people and animals". Harvard, Mass. U.S.A., Junio.
- 82.- Roache, J., Cherek, D., Spiga, R. Bennett, K., Cowan, K. y Yingling. (1990). Benzodiazepine-Induced Impairment of matching to-sample performance in humans. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 36, 4 945-952.
- 83.- Rovati, L. Sacerdote, P., Fumagalli, P., Bianchi, M., Mantegazza, D. y Panerai, A. (1990) . Benzodiazepines and their antagonists interference with opioid-dependent stress-induced analgesia., Pharmacology Biochemistry and Behaviour. 36, 1, 123-126.
- 84.- Sanger, D. (1986) Investigation of the actions of the Benzodiazepine antagonists Ro 15-1788 and CGS 8216 using the schedule-controlled behavior of rats., Pharmacology Biochemistry and Behavior. 25, 3, 537-541.
- 85.- Schoefeld, W.N. (1979) Teoría de los programas de reforzamiento. Trillas, México. Cap.6.
- 86.- Shepard, R., Toal, L. y Leslie, J. (1990) Effects of agonists and antagonists at the GABA/benzodiazepine receptor on conditioned suppression in rats., Pharmacology Biochemistry and Behavior. 36, 1, 39-43.
- 87.- Simmonds, M. (1981) Distinction between the effects of barbitures, benzodiazepines and phenytoin on responses to GABA

activation and antagonism by bicuculline and picrotoxin. British Journal and Pharmacology. V-73, 739-747.

88.-Swonger,A. y Constantine,L. (1976) Drugs and Therapy.,Ed. Little,Brown & Company.Boston.

89.-Tapia,R. (1987) Las celulas de la mente. Ed. Fondo de Cultura Econó mica. México.

90.-Thompson, R. (1984) Fundamentos de psicología fisiologica. Trillas México.

91.-Toubas,P. Abla,K., Cao,W.Logan,L. y Seale, T. (1990) Latency to enter a mirrored chamber: a novel Behavior assay for anxiolytic agents.,Pharmacology Biochemistry and Behavior. 35,1, 121-126.

92.-Trullas,R. Ginter,H. y Skolnick, P. (1987) A benzodiazepine receptor inverse agonist inhibits stress-induced ulcer formation.,Pharmacology Biochemistry and Behavior. 27,1 35-39.

93.-Uriarte,V. (1988) Neuropsicofarmacología. Trillas, México.

94.-Uriarte,V. (1985)Psicofarmacología . Trillas,México.

95.-Vidrio, H. y Rojas, J. (1987) Principios de farmacología general. S.E.P.-S.M.C.F., México.

96.-Vila,J.,Peñalosa,E., Cobos,G.,Santiago,G. y Duran,M.(1989) Efectos del etanol y clobazam en una tarea de discriminación compleja con humanos. Trabajo leído en:X Congreso de Análisis de la Conducta Hermosillo, Sonora,Marzo.

97.-Wali,A.(1981) Neuromuscular effects of diazepam interaction whit GABA and methohexitone.British Journal of Pharmacology.411P.

98.-Wit,H.,Pierri,J. Y Johanson,C,(1989) Reinforcing and

subjective effects of Diazepam in nondrug-abusing. Pharmacology Biochemistry and Behavior. Vol.31,1.

99.-Wong, E. y Woodruff, G(1987) The affinities, potencies and efficacies of some benzodiazepine-receptor agonists, antagonists and inverse-agonists at rat hippocampal GABA-A-receptors. British Journal of Pharmacology. V-91,601-608.

| Grupo\Fase | PRE-ENT | ENTRENAM | INTRA-DIM | EXTRA-DIM | POST-ENT |
|--------------|---------|----------|-----------|-----------|----------|
| CONTROL | 1 | 80% | 1 | 1 | 1 |
| DIAZEPAM | 1 | 80% | 1 | 1 | 1 |
| CLOBAZAM | 1 | 80% | 1 | 1 | 1 |
| AC.VALPROICO | 1 | 80% | 1 | 1 | 1 |

TABLA I.- Señala cada prueba por la que pasarón los sujetos de cada grupo durante la realización del experimento y el requisito para pasar a la prueba posterior.

FASE ENTRENAMIENTO

| SUJ | CONTROL | | DIAZEPAM | | CLOBAZAM | | AC. VALPROICICO | |
|-----|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------|----------|
| | R.C. | SESIONES | R.C. | SESIONES | R.C. | SESIONES | R.C. | SESIONES |
| 1 | 24.6 | 3 | 31 | 3 | 19.6 | 5 | 25.6 | 9 |
| 2 | 29.3 | 3 | 27.6 | 3 | 23.28 | 7 | 10.9 | 10 |
| 3 | 30 | 2 | 26.2 | 4 | 11.14 | 4 | 27.6 | 3 |
| 4 | 26.2 | 4 | 26.6 | 3 | 27.2 | 5 | 26.3 | 3 |
| 5 | 31 | 2 | 24.2 | 4 | 32.6 | 3 | 26.7 | 4 |
| X | 28.23 | 2.8 | 27.13 | 3.4 | 22.8 | 4.8 | 23.45 | 5.8 |
| % | 78.4 | | 75.4 | | 63.3 | | 65.1 | |

TABLA II.- Muestra el promedio de aciertos (R.C.) por cada sujeto y el número de sesiones requeridas en la fase de Entrenamiento antes de pasar a la prueba posterior. También se puede observar la media (X) grupal en respuestas correctas necesarias por sujeto y sesiones promedio, el porcentaje correspondiente a los aciertos por grupo se presenta en el último renglon (%).

PRUEBAS INTRA Y EXTRA-DIMENSIONAL

| SUJETO | CONTROL | | DIAZEPAM | | CLOBAZAM | | AC. VALPROICO | |
|--------|---------|------|----------|------|----------|------|---------------|------|
| | INT. | EXT. | INT. | EXT. | INT. | EXT. | INT. | EXT. |
| 1 | 28 | 23 | 30 | 34 | 25 | 24 | 21 | 24 |
| 2 | 28 | 28 | 34 | 30 | 24 | 20 | 12 | 15 |
| 3 | 26 | 27 | 28 | 27 | 26 | 24 | 26 | 24 |
| 4 | 30 | 19 | 28 | 25 | 23 | 25 | 27 | 26 |
| 5 | 27 | 28 | 33 | 28 | 27 | 25 | 31 | 23 |
| X | 27.8 | 25 | 30.6 | 28.8 | 25 | 23.6 | 23.4 | 22.4 |
| % | 77.2 | 69.4 | 85 | 80 | 69.4 | 65.6 | 65 | 62.2 |

TABLA III.- Muestra el número de aciertos de cada uno de los cinco sujetos de cada grupo en las pruebas Intra-dimensional (Int.) y Extra-dimensional (Ext.), así como la media (X) grupal y el porcentaje (%) correspondiente.

PRUEBAS PRE Y POST-ENTRENAMIENTO

| Sujeto | CONTROL | | DIAZEPAM | | CLOBAZAM | | AC. VALPROICO | |
|--------|---------|------|----------|------|----------|------|---------------|------|
| | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post |
| 1 | 12 | 30 | 13 | 27 | 10 | 22 | 12 | 24 |
| 2 | 12 | 27 | 12 | 27 | 16 | 28 | 12 | 12 |
| 3 | 12 | 24 | 12 | 26 | 12 | 23 | 12 | 28 |
| 4 | 12 | 20 | 12 | 29 | 12 | 25 | 12 | 31 |
| 5 | 26 | 32 | 14 | 30 | 14 | 24 | 12 | 27 |
| X | 14.8 | 26.6 | 12.6 | 27.8 | 12.8 | 24.4 | 12 | 24.4 |
| % | 41.1 | 73.9 | 35 | 85 | 35.5 | 67.8 | 33.3 | 67.8 |

TABLA IV .- Presenta el número de respuestas correctas obtenidas por cada uno de los cinco sujetos de cada grupo experimental durante las fases Pre-entrenamiento (Pre) y Post-entrenamiento (Post), además se observa la media (X) grupal y su correspondiente porcentaje (%).

FASE DE ENTRENAMIENTO

| | SUJETO | CONTROL | DIAZEPAM | CLOBAZAM | AC.VALPROICO |
|------------|--------|---------|----------|----------|--------------|
| IDENTIDAD | 1 | 8.6 | 12 | 5.6 | 11.44 |
| | 2 | 11.3 | 9 | 11 | 5.9 |
| | 3 | 11.5 | 9.5 | 8 | 11 |
| | 4 | 11.2 | 9.6 | 10 | 10.3 |
| | 5 | 12 | 10.75 | 12 | 10.7 |
| | X | 10.92 | 10.17 | 9.36 | 9.86 |
| DIFERENCIA | % | 91 | 84.75 | 77.67 | 82.16 |
| | 1 | 9.6 | 9.3 | 6.4 | 8.2 |
| | 2 | 11 | 9.6 | 5.5 | 0.5 |
| | 3 | 11.5 | 10 | 4 | 8.6 |
| | 4 | 7.2 | 8.6 | 10.2 | 11 |
| | 5 | 10.5 | 7.25 | 12 | 5.75 |
| SEMEJANZA | X | 9.96 | 8.95 | 7.42 | 6.81 |
| | % | 83 | 74.58 | 60 | 56.75 |
| | 1 | 6.3 | 10 | 5.4 | 7.4 |
| | 2 | 7 | 9 | 6.5 | 4.5 |
| | 3 | 7 | 6.7 | 3 | 8 |
| | 4 | 7.75 | 9.3 | 7.2 | 5 |
| SEMEJANZA | 5 | 8.5 | 6.75 | 3 | 7.75 |
| | X | 7.31 | 8.35 | 5.02 | 6.53 |
| | % | 60.9 | 69.58 | 41.83 | 54.54 |

TABLA V.- Muestra los resultados individuales por grupo en la Fase de Entrenamiento dentro de cada una de las relaciones (IDENTIDAD, DIFERENCIA y SEMEJANZA). Se presentan, también, la media (X) grupal y su equivalente en porcentaje (%).

PRUEBA INTRA-DIMENSIONAL

| | SUJETO | CONTROL | DIAZEPAM | CLOBAZAM | AC. VALPROICO |
|------------|--------|---------|----------|----------|---------------|
| IDENTIDAD | 1 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 3 | 12 | 12 | 10 | 12 |
| | 4 | 12 | 12 | 8 | 12 |
| | 5 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | X | 12 | 12 | 10.8 | 12 |
| | % | 100 | 100 | 90 | 100 |
| DIFERENCIA | 1 | 8 | 6 | 6 | 4 |
| | 2 | 7 | 12 | 5 | 0 |
| | 3 | 8 | 8 | 8 | 6 |
| | 4 | 8 | 6 | 8 | 8 |
| | 5 | 8 | 9 | 8 | 3 |
| | X | 7.8 | 8.2 | 7 | 5.2 |
| | % | 65 | 68.3 | 58.3 | 43.3 |
| SEMEJANZA | 1 | 8 | 12 | 7 | 5 |
| | 2 | 9 | 10 | 8 | 3 |
| | 3 | 6 | 8 | 6 | 8 |
| | 4 | 10 | 10 | 3 | 7 |
| | 5 | 7 | 12 | 7 | 10 |
| | X | 8 | 10.4 | 6.2 | 6.6 |
| | % | 66.6 | 86.7 | 51.7 | 55 |

TABLA VI.- Presenta los resultados por individuo de cada grupo en la prueba Intra-dimensional para cada una de las tres posibles relaciones (Identidad, Diferencia y Semejanza), se incluye la media (X) grupal y el porcentaje (%) respectivo.

PRUEBA EXTRA-DIMENSIONAL

| | SUJETO | CONTROL | DIAZEPAM | CLOBAZAM | AC.VALPROICO |
|------------|--------|---------|----------|----------|--------------|
| IDENTIDAD | 1 | 12 | 12 | 12 | 10 |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 4 | 8 | 12 | 12 | 12 |
| | 5 | 12 | 12 | 12 | 10 |
| | X | 11.2 | 12 | 12 | 11.2 |
| | % | 93.3 | 100 | 100 | 93.3 |
| DIFERENCIA | 1 | 6 | 11 | 10 | 6 |
| | 2 | 10 | 10 | 4 | 0 |
| | 3 | 9 | 9 | 10 | 6 |
| | 4 | 8 | 8 | 11 | 9 |
| | 5 | 7 | 8 | 9 | 7 |
| | X | 8 | 9.6 | 8.8 | 5.6 |
| | % | 66.6 | 76.7 | 73.3 | 47 |
| SEMEJANZA | 1 | 10 | 11 | 2 | 8 |
| | 2 | 6 | 8 | 1 | 0 |
| | 3 | 5 | 6 | 4 | 7 |
| | 4 | 6 | 5 | 6 | 5 |
| | 5 | 7 | 8 | 4 | 6 |
| | X | 6.8 | 7.6 | 3.4 | 5.2 |
| | % | 56.7 | 63.3 | 28.3 | 43.3 |

TABLA VII.- Muestra los resultados por sujeto de cada grupo dentro de las relaciones (Identidad, Diferencia y Semejanza) en la Prueba Extra-dimensional. Se pueden observar las medias (X) grupales y su respectivo porcentaje (%).

PRUEBA PRE-ENTRENAMIENTO

| SUJETO | CONTROL | DIAZEPAM | CLOBAZAM | AC. VALPROICO |
|--------------|---------|----------|----------|---------------|
| IDENTIDAD 1 | 12 | 12 | 4 | 12 |
| 2 | 12 | 12 | 11 | 12 |
| 3 | 12 | 12 | 12 | 10 |
| 4 | 12 | 12 | 5 | 12 |
| 5 | 12 | 9 | 12 | 12 |
| X | 12 | 11.4 | 8.8 | 11.6 |
| % | 100 | 91.7 | 73.3 | 97 |
| DIFERENCIA 1 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| 5 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| X | 1.8 | 0 | 2.4 | .2 |
| % | 15 | 0 | 33.4 | 1.6 |
| SEMEJANZA 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 5 | 5 | 5 | 2 | 0 |
| X | 1 | 1.2 | 1.8 | .2 |
| % | 8.3 | 10 | 15 | 1.6 |

TABLA VIII.- Se observan los resultados individuales por grupo en la prueba Pre-entrenamiento dentro de cada una de las relaciones (Identidad, Diferencia y Semejanza), se incluye la media grupal (X) y el porcentaje correspondiente (%).

PRUEBA POST-ENTRENAMIENTO.

| SUJETO | CONTROL | DIAZEPAM | CLOBAZAM | AC. VALPROICO |
|--------------|---------|----------|----------|---------------|
| IDENTIDAD 1 | 12 | 8 | 11 | 7 |
| 2 | 11 | 11 | 12 | 0 |
| 3 | 10 | 11 | 12 | 7 |
| 4 | 7 | 12 | 10 | 7 |
| 5 | 12 | 12 | 12 | 5 |
| X | 10.4 | 10.8 | 11.4 | 5.2 |
| % | 86.7 | 90 | 95 | 43.3 |
| DIFERENCIA 1 | 11 | 9 | 6 | 11 |
| 2 | 10 | 11 | 7 | 0 |
| 3 | 12 | 10 | 7 | 9 |
| 4 | 7 | 8 | 7 | 12 |
| 5 | 11 | 12 | 6 | 10 |
| X | 10.2 | 10 | 6.6 | 8.4 |
| % | 85 | 83.3 | 55 | 70 |
| SEMEJANZA 1 | 7 | 10 | 5 | 7 |
| 2 | 6 | 5 | 8 | 0 |
| 3 | 2 | 5 | 4 | 7 |
| 4 | 6 | 9 | 8 | 7 |
| 5 | 9 | 6 | 6 | 5 |
| X | 6 | 7 | 6.2 | 5.2 |
| % | 50 | 58.3 | 51.6 | 43.3 |

TABLA IX.-Contiene los resultados por sujeto de cada grupo dentro de las relaciones de Identidad, Diferencia y Semejanza. Además se presentan las medias (X) grupales y el equivalente en porcentaje (%).

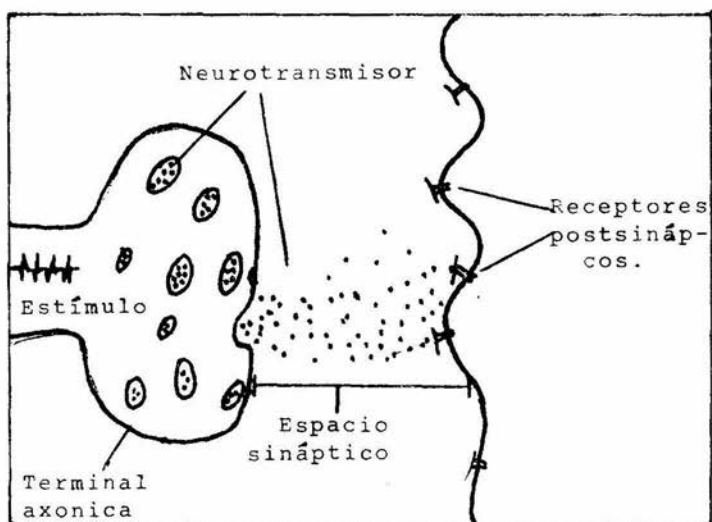


Figura 1.- Muestra la corriente eléctrica (estímulo) que libera al neurotransmisor que recorre el espacio sináptico para llevar información a la neurona postsináptica.

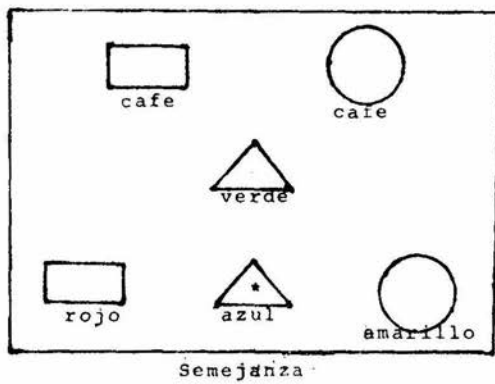
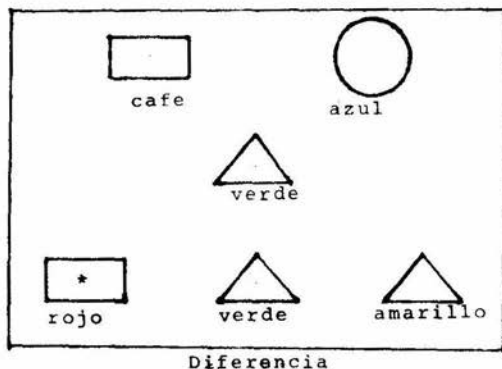
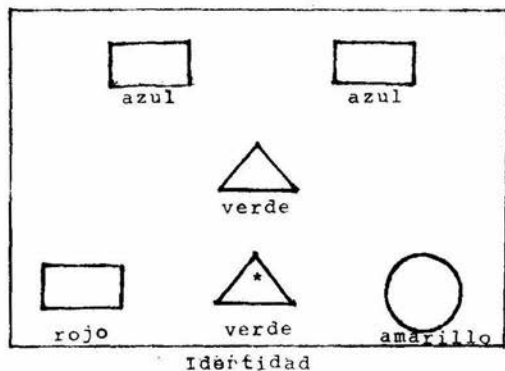


Figura 2.- Se marca con (*) el estímulo que al ser elegido para igualar a los estímulos muestra es un acierto.

ENTRENAMIENTO

ACIERTOS TOTALES

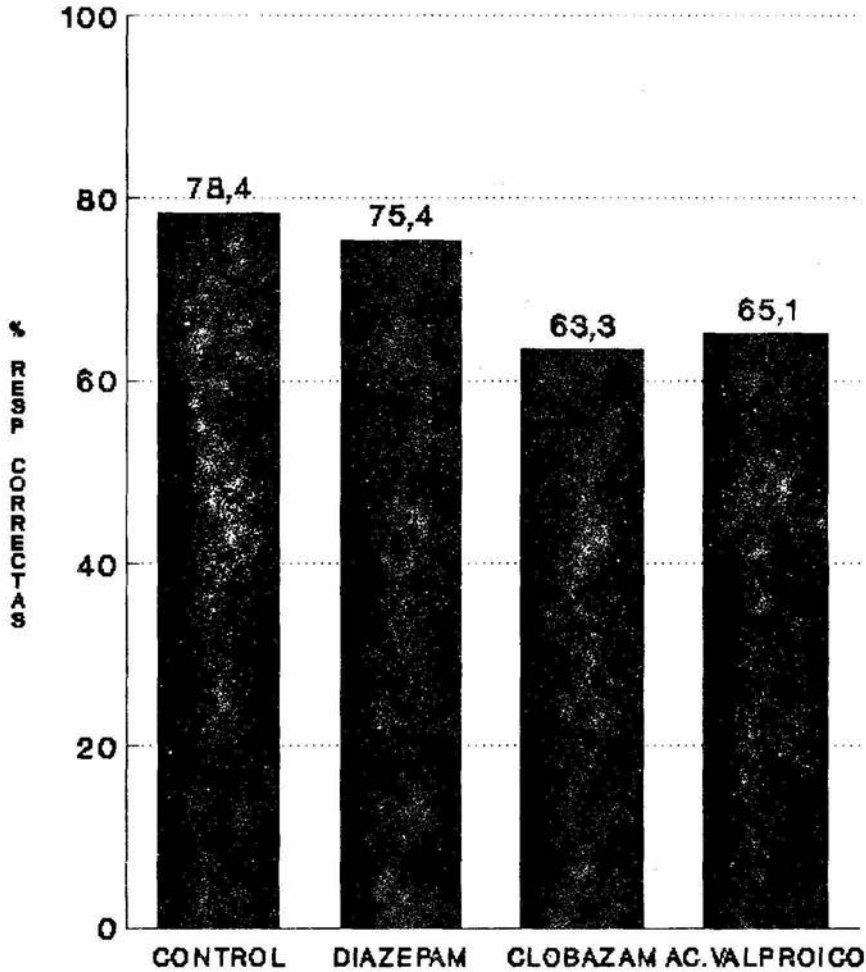


Figura 3. - Representa el porcentaje promedio de aciertos durante la fase de Entrenamiento para cada grupo.

FASE ENTRENAMIENTO SESIONES POR GRUPO

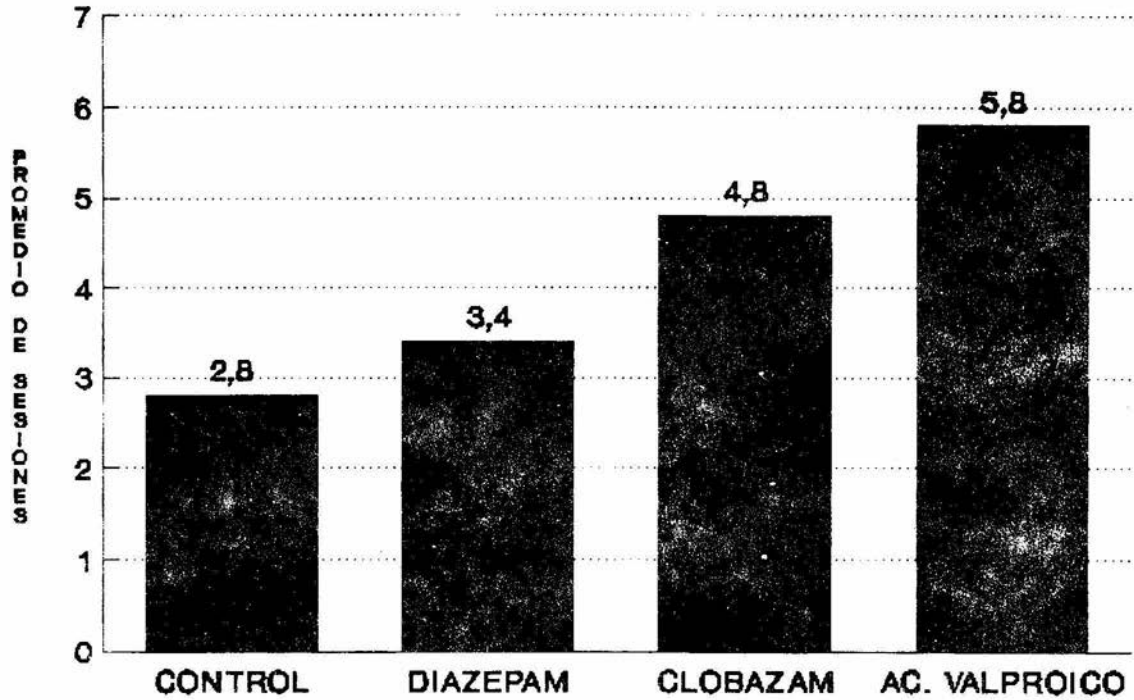


Figura 4.- Muestra el promedio de sesiones utilizadas por sujeto durante la fase de entrenamiento para poder pasar a la fase siguiente.

COMPARACION INTRA Y EXTRA DIMENSIONAL

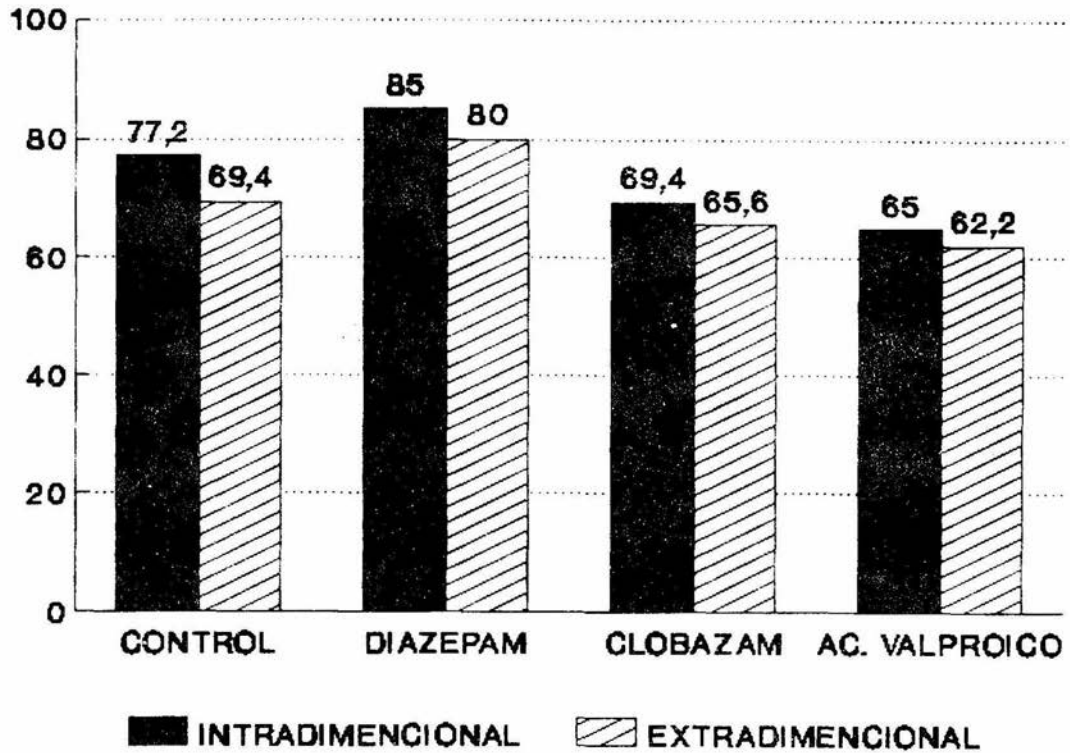


Figura 5.- Presenta el porcentaje promedio obtenido por grupo durante las pruebas intradimensional y Extradimensional.

COMPARACION PRE Y POST-ENTRENAMIENTO

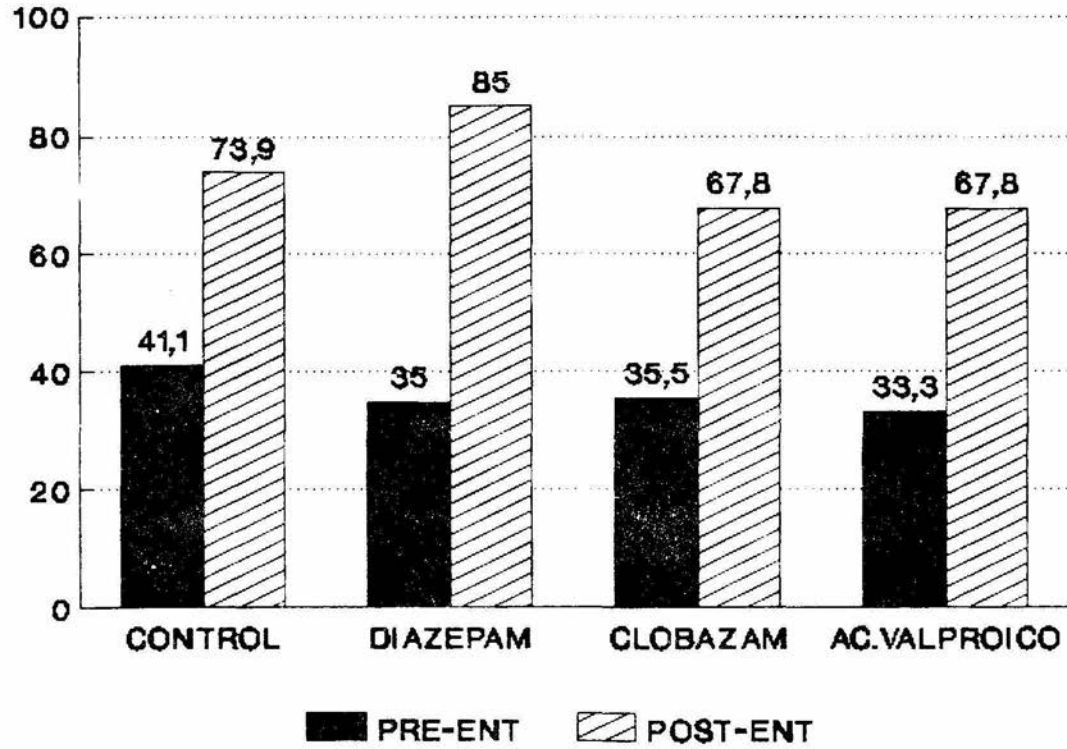


Figura 6.- Muestra la comparación de los porcentajes promedio obtenidos por cada grupo durante las pruebas de Pre-entrenamiento y Post-entrenamiento.

FASE ENTRENAMIENTO POR RELACION

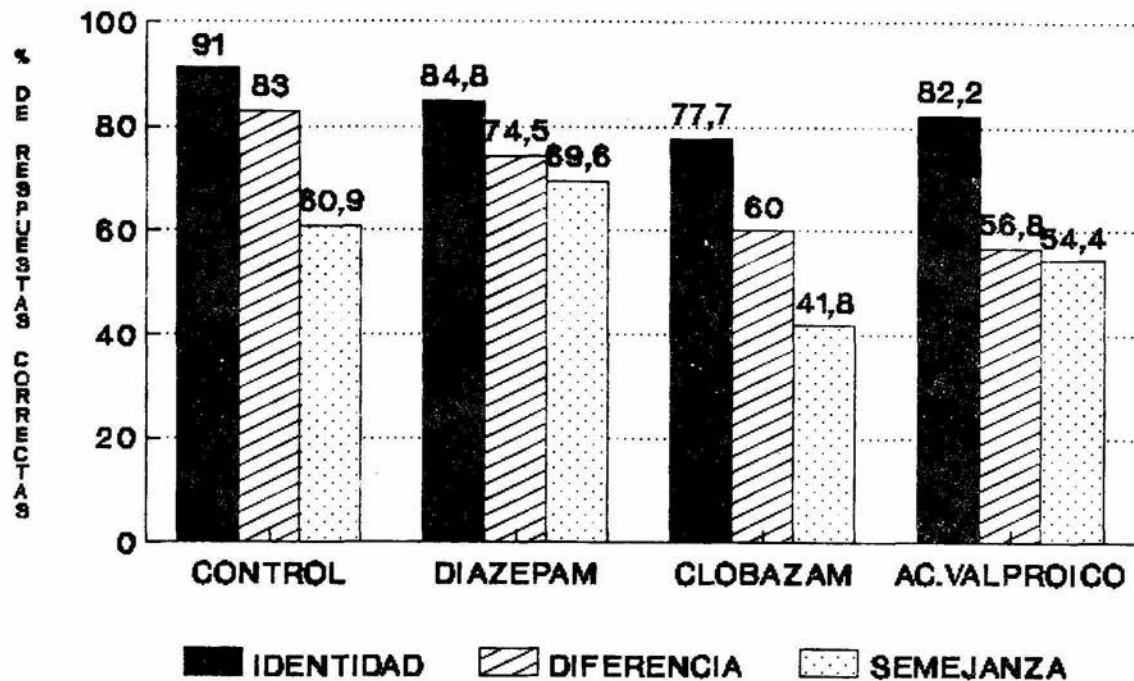


Figura 7.- Presenta el porcentaje promedio alcanzado en cada una de las relaciones durante la fase de entrenamiento.

PRUEBA INTRA-DIMENCIONAL POR RELACION

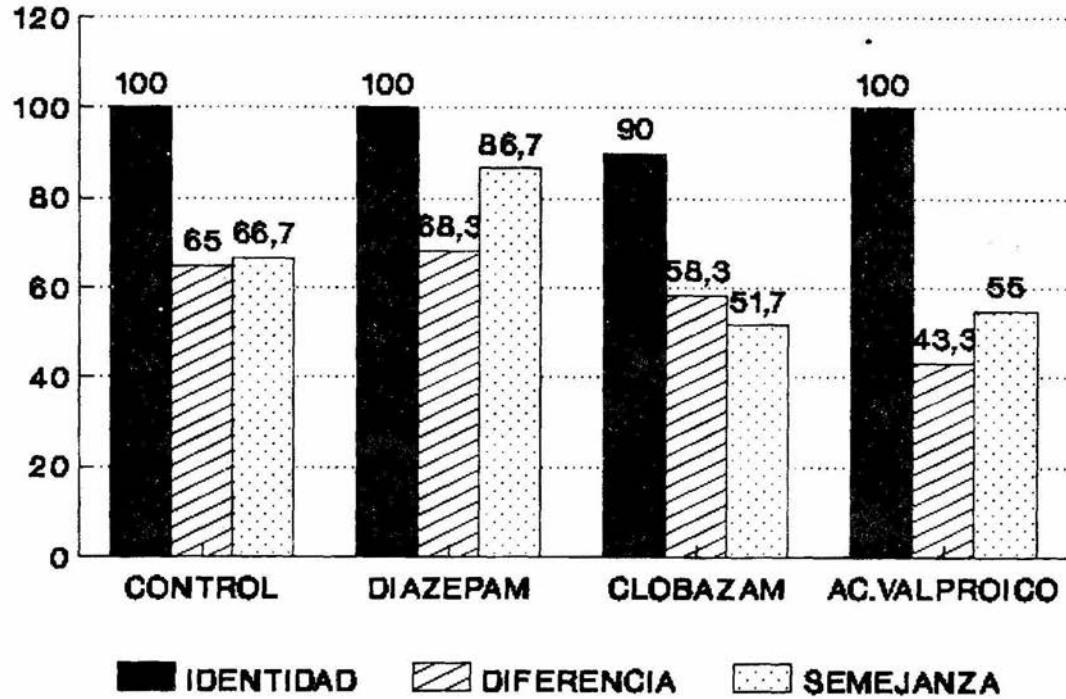
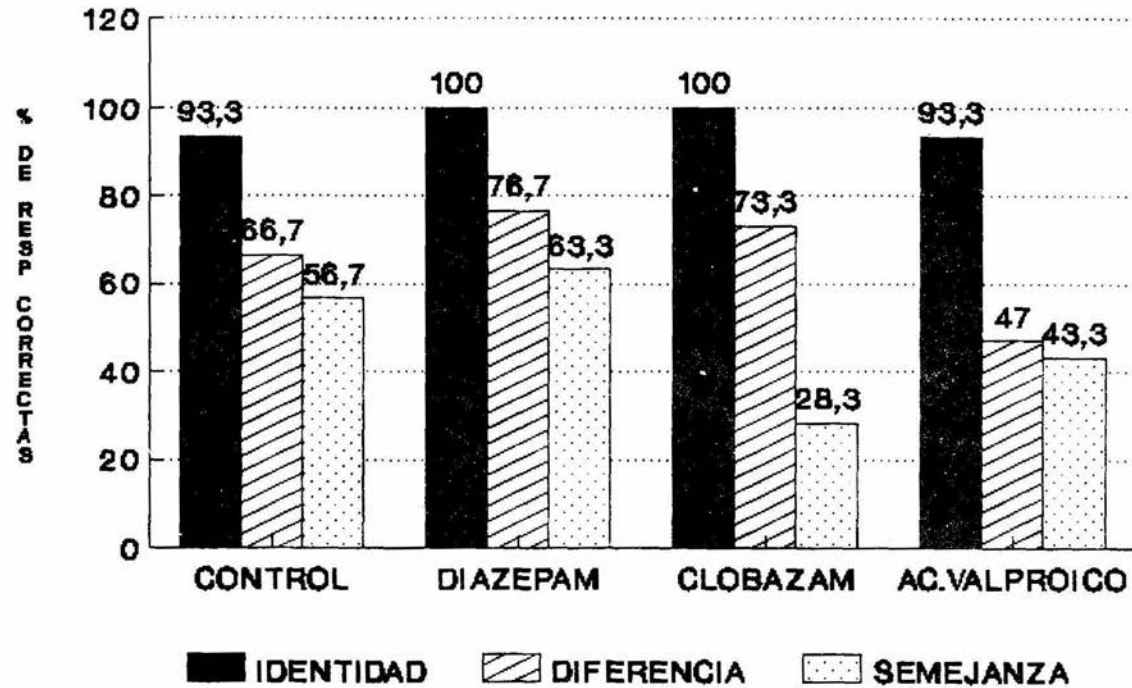


Figura 8.- Se puede observar el porcentaje promedio obtenido por cada grupo dentro del boque correspondiente en la prueba Intra-dimencional.

PRUEBA EXTRA-DIMENSIONAL POR RELACION

Figura 9.- Se puede observar el porcentaje promedio

obtenido por cada grupo dentro de cada
bloque en la prueba Extra-dimensional.



PRUEBA PRE-ENTRENAMIENTO POR RELACION

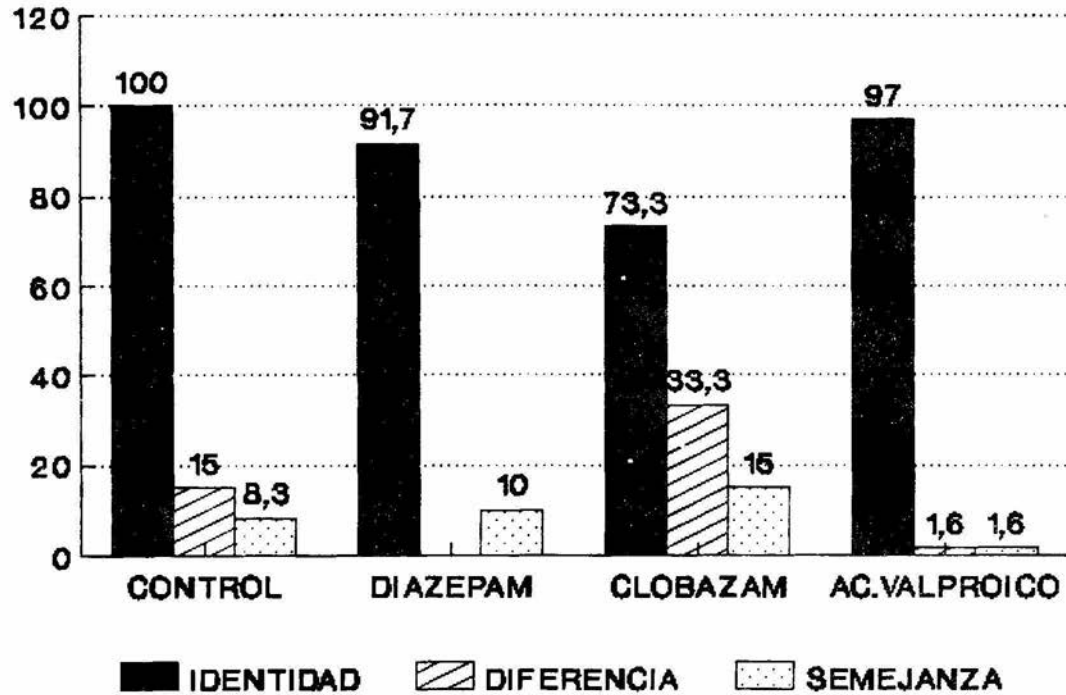


Figura 10.- Representa la comparación de porcentajes obtenidos por cada grupo en la prueba de Pre-entrenamiento.

PRUEBA POST-ENTRENAMIENTO POR RELACION

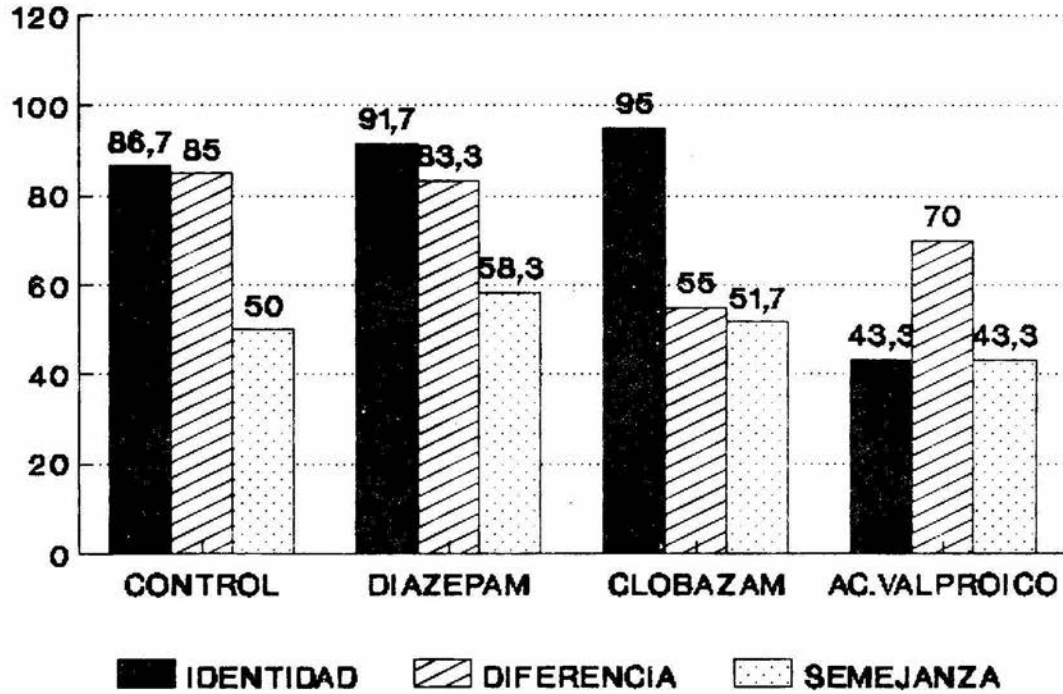


Figura 11.- Muestra la comparación de porcentajes alcanzados en cada bloque durante la prueba de Post-entrenamiento.