



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA.

**EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DISCRIMINATIVAS  
DE LA ANFETAMINA CON EL CONDICIONAMIENTO  
AVERSIVO A LOS SABORES (CAS).**

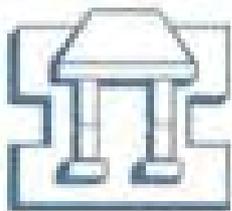
T E S I S

Que para obtener el grado de  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTAN:

EDITH ISAURA CAVITA GONZÁLEZ  
MARÍA DEL CARMEN VELÁZQUEZ GONZÁLEZ

2001-2004



COMISIÓN DICATAMINADORA

FLORENCIO MIRANDA HERRERA  
AIDA IVONNE BARRIENTOS NORIEGA  
ANGELA HERMOSILLLO GARCÍA



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:

Por el gran esfuerzo realizado, por la única finalidad de echar andar mis primeros pasos hacia el difícil camino de la vida, gracias por el apoyo incondicional y desinteresado que siempre me brindaron, así mismo gracias por los sacrificios, los consejos y las palabras de aliento y motivación que nunca me hicieron falta.

A mi padre por la confianza, el esfuerzo y la tenacidad que siempre me transmitió para alcanzar cada una de las metas que me proponía, sin duda siempre sentí su presencia y apoyo, gracias por ser un modelo excelente y siempre mostrarme el camino aun a pesar de que a veces parecía tan nublado, siempre estuviste pendiente de cada uno de mis pasos eso me hacía no dudar y ser siempre constante.

A mi madre que sin duda fue y es un gran ejemplo de perfección y lucha por conseguir y hacer las cosas lo mejor posible, gracias por el gran apoyo y por estar siempre dispuesta a escucharme, aconsejarme y encaminarme en todo momento.

Gracias a los dos, por que por ustedes puedo ver realizado uno de los mas grandes sueños en la vida de cualquier ser humano, ser profesionista, pero lo mas importante es que ustedes son parte de este sueño que a cada momento se vuelve realidad, ya que me han dado la oportunidad de obtener algo que aunque el tiempo siga transcurriendo y todo sea consumido el conocimiento siempre prevalecerá y siempre estará conmigo, esa poderosa herramienta que te hace crecer, madurar y cambiar tu vida se los debo solo a ustedes y a su gran esfuerzo.

*Su hija que los ama y admira. Edith Cavita.*

Cuando sientas tu herida sangrar, cuando  
sientas tu voz sollozar, cuenta conmigo.

Carlos Puebla

A MI MADRE: Norma González de la Lastra

Gracias por el apoyo, la educación, confianza y todo lo que me  
has dado, pero sobre todo gracias por luchar por mi y por darme  
todo el amor que puede caber en tu corazón, te admiro, te  
respeto y mas que cualquier cosa en esta vida te amo.

A MI TIA: Lilia González de la Lastra

Con todo mi amor te agradezco todo lo que me has dado, amor,  
apoyo, cariño y muchas cosas mas, no por obligación, solo por  
amor y entrega incondicional, tu lo sabes, te admiro y te amo.

Si te quiero es porque sos mi amor, mi  
cómplice y todo y en la calle codo a codo  
somos mucho mas que dos.

Mario Bennedeti

Ma. Del Carmen Velázquez González

Florencio Miranda Herrera:

Gracias por el tiempo, la dedicación, la paciencia y la dirección en este trabajo.

Gracias por permitirnos ser parte de su equipo y enseñarnos muchas cosas que no se aprenden en un salón de clases. Gracias por su amistad.  
Con admiración y respeto.

Edith Cavita González  
Ma. Del Carmen Velásquez González

## INDICE

Índice.....	iv
Resumen.....	v
Introducción.....	1

### CAPITULO I

1.1 Generalidades de la cocaína y la anfetamina.....	3
1.2 Descripción de la cocaína y anfetamina: efectos y mecanismos de acción .....	6
1.2.1. Efectos de la Cocaína.....	6
1.2.2. Efectos de la Anfetamina.....	6
1.2.3. Mecanismo de acción de la cocaína y la anfetamina.....	7

### CAPITULO II

2.1 Discriminación de Drogas.....	14
2.2 Utilización de la cocaína como droga de entrenamiento.....	22
2.3 Propiedades discriminativas de la cocaína, regulación por la dopamina (DA) .....	27
2.3.1 Neurotransmisión DA regulada por la neurotransmisión serotoninérgica (5-HT).....	28
2.4 Planteamiento del problema.....	29
2.4.1 Objetivo General.....	30

### CAPÍTULO III

3.1 Metodología.....	31
3.1.1 Sujetos.....	31
3.1.2 Aparatos y escenario experimental.....	31
3.1.3 Drogas.....	31
3.1.4 Procedimiento.....	32
3.1.5 Diseño de Investigación.....	34
3.1.6 Análisis de datos.....	34

## CAPITULO IV

4.1 Resultados.....	36
4.2. Pruebas de substitución con Anfetamina.....	39
4.2.1 Pruebas de substitución con agonistas 5 HT <sub>1B/2C</sub> . ....	41
4.2.2 Pruebas de substitución con agonistas 5 HT <sub>3</sub> . ....	47
Discusión General.....	49
Conclusiones.....	54
Referencias.....	56

## RESUMEN

Las drogas de abuso, como la anfetamina, comparten la capacidad de activar el sistema mesocorticolímbico de la dopamina. Los efectos conductuales de la anfetamina son mediados en gran medida por un aumento en la neurotransmisión de la dopamina en el Nucleo Acumbens. Sin embargo, existe evidencia de que el sistema 5-HTérgico puede regular la función de la dopamina en el sistema mesocorticolímbico.

En la presente investigación se evaluó la participación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 2c y 3 en las propiedades discriminativas de la anfetamina usando el procedimiento de CAS para entrenar la discriminación entre anfetamina y su vehículo. Se utilizaron dos grupos de ratas Wistar (n= 8) que fueron entrenadas a discriminar anfetamina de salina durante 14 ciclos de ensayo droga-ensayo salina. En el grupo D + S- la administración de anfetamina (1.0 mg./Kg.) precedió los apareamientos sacarina-LiCl. En días alternos, la administración de salina precedió los apareamientos sacarina-salina. En el grupo D - S +, las contingencias fueron invertidas. Después de que los animales aprendieron la discriminación, se llevaron a cabo pruebas de generalización con diferentes compuestos. La primera prueba se realizó con anfetamina en dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg./Kg., posteriormente se realizaron pruebas en las que la anfetamina fue substituida por los agonistas 5-HT<sub>1B</sub>/2c RU 24969, mCPP y MK212 en dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg./Kg., y el agonista 5-HT<sub>3</sub>mCPBG en dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg./Kg.

Los resultados mostraron que la anfetamina produjo un control discriminativo sobre el consumo de sacarina utilizando el CAS. La administración de los agonistas 5-HT<sub>1B</sub> como el RU 24969 y el mCPP produjeron una substitución parcial a la anfetamina. El agonista 5-HT<sub>2c</sub> MK212 también produjo una substitucion parcial a la anfetamina. La administración del agonista 5-HT<sub>3</sub> mCPBG produjo una substitución total a la anfetamina.

Los resultados demostraron que la administración de anfetamina produjo un control discriminativo sobre la preferencia a la sacarina modulado principalmente por los receptores 5-HT<sub>3</sub> y con una participación limitada de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>/2c-

**Palabras Clave: Anfetamina, receptores 5-HT, discriminación de drogas, condicionamiento aversivo a los sabores.**

## ABSTRACT

The abuse drugs, like the amphetamine, share the capacity to activate the mesocorticolimbic system of the dopamine. The behavioral effects of the amphetamine are half-full to a great extent by an increase in the neurotransmission of the dopamine in the Acumbens Nucleus. However, evidence exists of which the 5-HTergic system can regulate the function of the dopamine in the mesocorticolimbic system.

In the present study the participation of the 5-HT<sub>1B</sub>, 2c and 3 receptors was evaluated, in the discriminative properties of the amphetamine using the procedure of CTA to train the discrimination between amphetamine and its vehicle. Two groups of Wistar rats were used (n = 8) that were trained to discriminate amphetamine of salt mine during 14 cycles of saline-drug test. In group D+S- the amphetamine administration (1,0 mg./Kg.) It preceded the matings saccharin-LiCl. In alternative days, the salt mine administration preceded the matings saccharin-salt mine. In group D-S+, the contingencies were inverted. After the animals learned the discrimination, composed tests of generalization with different were carried out. The first test was made with amphetamine in dose of 0,1, 0,3 and 1,0 mg./Kg., later tests were made in which the amphetamine was replaced by the agonists 5-HT<sub>1B</sub>/2c RU 24969, mCPP and MK212 in dose of 0,1, 0,3 and 1,0 mg./Kg., and the 5-HT<sub>3</sub> agonist mCPBG in dose of 0,1, 0,3 and 1,0 mg./Kg.

The results showed that the amphetamine produced a discriminative control on the saccharin consumption using the CTA. The administration of the 5-HT<sub>1B</sub> agonists as 24969 RU and mCPP produced a partial substitution to the amphetamine. The agonist 5-HT<sub>2C</sub> MK212 also produced a partial substitution to the amphetamine. The administration of the 5-HT<sub>3</sub> agonist mCPBG produced a total substitution to the amphetamine.

The results showed that the amphetamine administration mainly produced a discriminative control on the preference to saccharin modulated by the 5-HT<sub>3</sub> receptors and with a limited participation of the 5-HT<sub>1B</sub>/2c receptors.

**Keywords: Amphetamine, 5-HT receptors, drug discrimination, conditioned taste aversion.**

## INTRODUCCIÓN

Un problema que día con día adquiere mayor relevancia social es la adicción a la cocaína, la anfetamina y derivados de ésta. Existen diversos modelos animales para evaluar el potencial adictivo y la capacidad reforzante de los fármacos; sin embargo, mientras que algunos fármacos (como los narcóticos) son muy eficientes como reforzadores para mantener una respuesta instrumental, para otros fármacos (como los alucinógenos, marihuana y alcohol) se deben de establecer condiciones de entrenamiento muy especiales para que puedan mantener la conducta instrumental. Las anfetaminas y sus derivados son un caso intermedio; no son muy eficaces para mantener la conducta instrumental (auto administración) en los animales, generan rápidamente tolerancia y su uso prolongado desarrolla cuadros psicóticos en los que alterna periodos de estimulación motora con periodos de “catatonía”. Para el tratamiento de la adicción de cocaína, anfetaminas y derivados, los antagonistas farmacológicos no son muy útiles por que su empleo prolongado genera efectos colaterales como el parkinsonismo.

A fin de desarrollar estrategias terapéuticas contra la adicción, es de gran importancia evaluar su capacidad reforzante y de recompensa; sin embargo, como las anfetaminas no son muy eficientes para ser utilizados como reforzadores y mantener una conducta instrumental, se han creado modelos alternativos, para desarrollar su capacidad reforzante. Uno de estos modelos es la preparación conocida como discriminación de drogas (DD, como comúnmente se le conoce). La correlación sistemática entre la presencia de un estímulo y la entrega de un reforzador, confiere al estímulo la propiedad de señalar la disponibilidad del reforzador y por lo tanto, controlar la probabilidad de emisión de la conducta (Kalish y Guttman, 1969). El estímulo particular que se relaciona consistentemente con la entrega del reforzador adquiere (mediante el entrenamiento) la función o propiedad de señalar (función discriminativa) la disponibilidad del reforzador, por lo que al estímulo se le denomina estímulo discriminativo (Ed, ver Skinner, 1938). En presencia del Ed la probabilidad de

emisión de la conducta es máxima y, en su ausencia, mínima. Una ventaja, es que el Ed comparte el control que ejerce sobre la conducta con otros estímulos; de gran relevancia es que el control que los otros estímulos pueden ejercer, es una función directa de la similitud que guarda con el Ed. Existe una amplia evidencia de que la mayoría de los fármacos con actividad central pueden adquirir la función discriminativa (Colpaert, 1999; Sanchez y Velázquez-Martínez, 2001). Para fines prácticos la implementación del proceso de DD permite una medición cuantitativa de las propiedades de los estímulos percibidos por un organismo; cuando se utiliza para evaluar el potencial reforzante, ofrece la posibilidad de realizar una evaluación de la intensidad del efecto farmacológico percibido por el sujeto (Orozco, 1997) y permite caracterizar los mecanismos neurales *in vivo* del fármaco que es evaluado siendo la dosis de entrenamiento del fármaco y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas las principales variables que determinan el nivel de sustitución o de antagonismo de las propiedades discriminativas de un fármaco (Miranda et al., 2001).

Recientemente, se ha observado que los efectos de la cocaína pueden ser modulados por diversos agonistas y antagonistas de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) lo cual abre una nueva posibilidad terapéutica: utilizar la modulación que ejercen los agentes 5-HT para disminuir los efectos farmacológicos y el potencial adictivo de la cocaína. Debido a que los efectos farmacológicos y conductuales de la anfetamina y la cocaína son mediados por mecanismos comunes, el proyecto general tuvo como objetivo evaluar el papel de los mecanismos 5-HT en la modulación de las propiedades discriminativas de la anfetamina.

## CAPÍTULO I

### 1.1 Generalidades de la cocaína y la anfetamina

Tanto la cocaína como la anfetamina son consideradas como drogas psicoestimulantes. Se les denomina psicoestimulantes porque elevan el nivel de "arousal" o alerta del Sistema Nervioso Central (SNC) dado que tienen una estructura química similar a ciertos neurotransmisores (Camí, 1995), por ello se considera que son simpaticomiméticos.

La importancia de los psicoestimulantes radica en que incrementan los mecanismos excitatorios del cerebro, a la vez que aumentan aquellos mecanismos responsables de la inhibición. Esto probablemente resulta en un mejoramiento en la concentración, la coordinación motora y el control de los impulsos, entre otros efectos (Colado y Lorenzo, 1995).

A continuación se describen brevemente algunas generalidades de estas dos drogas; la cocaína y la anfetamina.

La cocaína es una droga estimulante del SNC, concretamente del sistema dopaminérgico (DAérgico). Su fórmula química desarrollada es  $C_{17}H_{21}NO_4$ , mientras que su estructura química se muestra en la figura 1.

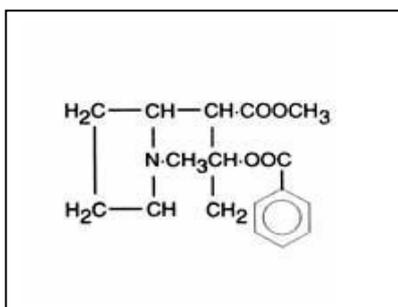


Fig.1. Estructura química de la cocaína

En 1855 fue posible aislar de las hojas de coca, un alcaloide nuevo para posteriormente, en 1859, empleando alcohol, ácido sulfúrico, bicarbonato sódico y éter, se lograra purificar este alcaloide y aislarlo directamente de las hojas de coca, así se llegó hasta el alcaloide al que se conoce desde entonces con el nombre de cocaína. Hasta mediados del siglo XIX la cocaína y sus derivados habían gozado de gran prestigio como estimulantes de uso terapéutico. Tiempo después, esos mismos beneficios comenzaron a percibirse como riesgosos y se comenzó a considerar como una amenaza a la salud mundial. Como ya se mencionó, la cocaína es un alcaloide derivado de las hojas de coca y tiene propiedades estimulantes del SNC, conocidas desde la antigüedad. Su efecto anestésico es reconocido desde hace más de tres siglos y su capacidad de producir adicción condujo a su restricción progresiva desde principios del siglo XX.

Por otra parte, las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas o adrenérgicas, de fórmula química estructural semejante a la adrenalina. Las dos anfetaminas más utilizadas, de donde derivan las más modernas drogas de este grupo son: 1º, el sulfato de d-anfetamina o d-fenil-isopropilamina (dexedrina), que corresponde al isómero dextrógiro de esta sustancia, y 2º, sulfato de anfetamina racémica (benzedrina). Su estructura química se muestra en la figura 2.

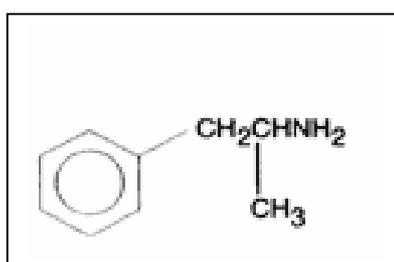


Fig.2 Estructura química de la anfetamina

La anfetamina en su estructura original, se sintetizó en 1887, aunque sus efectos psicoestimulantes no se descubrieron hasta 1933 cuando se buscaba un sustituto de la efedrina para el tratamiento del asma. Se hallaron además, otras

acciones que prometían un uso terapéutico potencial. Por otra parte, en China, desde hace más de 7,000 años, se usaba la planta ephedra, conocida como Ma Huang, por sus propiedades descongestionantes, antiasmáticas y estimulantes. A partir de la efedrina, se fabrican un sin número de derivados, el más conocido de ellos es la anfetamina. De la misma manera que la cocaína, las anfetaminas tuvieron gran éxito como drogas terapéuticas, sin embargo fue necesario controlar su distribución y su implementación debido a las propiedades adictivas de la sustancia, por lo cual el empleo de esta droga fue restringido al ámbito médico después del año de 1914. La anfetamina llegó a ser comercialmente accesible a través de recetas médicas en 1937. Debido a su capacidad de disminuir el apetito de manera significativa en casi todas las especies, encontró adeptos rápidamente como tratamiento para una serie de situaciones, incluyendo obesidad y narcolepsia. Otras situaciones donde el uso de la anfetamina ayudó, fueron en el tratamiento de la hiperactividad en los niños, la depresión y algunas clases de Parkinson. Durante 1938, la anfetamina fue un medicamento recetado comúnmente, era considerado muy seguro y fue ampliamente utilizado para una variedad de desórdenes físicos y psicológicos. Sin embargo, dentro de un breve lapso de tiempo, los médicos determinaron que la capacidad de la anfetamina para suprimir el apetito iba disminuyendo marcadamente con el uso continuo, requiriendo dosis cada vez más altas para mantener el mismo efecto en la ingestión de comida. También se hicieron visibles otros efectos secundarios no deseados que ocurren con el uso crónico y creciente, incluyendo insomnio y euforia, entre otros. Adicionalmente, cuando dosis altas de anfetaminas eran ingeridas, inhaladas o inyectadas, se producían cambios importantes en el humor, lo que explica porque la anfetamina llegó a ser una droga preferida en su abuso durante las décadas de los años 1960 y 1970. Estos efectos no deseados condujeron a su control estricto, hasta llegar a la prohibición de su uso sin un fuerte control de la misma.

## 1.2 Descripción de la cocaína y la anfetamina: efectos y mecanismo de acción.

### 1.2.1. Efectos de la Cocaína.

El abuso de la cocaína y de la anfetamina puede afectar múltiples órganos y sistemas, principalmente los sistemas cardiovascular, neurológico, psiquiátrico, respiratorio, gastrointestinal y la sexualidad (Ferry et al., 1994).

Al desarrollar estudios para evaluar los efectos tóxicos de la cocaína, se enfrenta la gran dificultad de separar aquellos producidos por la cocaína misma, de los originados por otras sustancias adicionadas durante su proceso de preparación o agregadas para incrementar la cantidad final. Los efectos de la cocaína aparecen de forma casi inmediata tras su administración, y desaparecen después de unos pocos minutos o incluso algunas horas. Cuando una persona consume una pequeña dosis de cocaína experimenta una sensación de euforia, energía y estado de alerta, especialmente en respuesta a estímulos visuales, sonoros y táctiles. La cocaína también disminuye la sensación de hambre y fatiga. Los efectos fisiológicos de la cocaína a corto plazo incluyen la constricción de los vasos sanguíneos, dilatación de las pupilas y aumento de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Cuando se consumen dosis más elevadas, los efectos de la cocaína pueden ser más intensos, pero también pueden desencadenarse comportamientos extraños y violentos, temblor, mareos y otros problemas a nivel psicológico.

El consumo de cocaína puede provocar también complicaciones cardiovasculares graves capaces de conducir a una hemorragia cerebral o un paro cardíaco (Lorenzo y Lizasoain, 2003).

### 1.2.2. Efectos de la Anfetamina.

Las anfetaminas son drogas de composiciones sintéticas que producen efectos estimulantes eufóricos similares a los de la cocaína aunque son de mayor

duración y generan menor dependencia. Algunos efectos inmediatos de su uso son: incremento en el ritmo cardiaco y pulmonar, dilatación de pupilas, reducción del apetito, sequedad en la boca, sudores, dolores de cabeza, pérdida de visión, mareos, ansiedad y angustia, así como aumento de la presión sanguínea.

De la misma manera que en el consumo de cocaína, en dosis mayores la anfetamina puede producir en el organismo aumento de la actividad física, disminución de las horas de sueño, aumento de la tensión y rigidez muscular, irritabilidad, temblores, entre otros, mientras que sus efectos a largo plazo pueden llegar a ser temblores, pérdida de coordinación motora, daño en los riñones y tejidos orgánicos, depresión, desnutrición y anorexia, esto debido a la pérdida de apetito, aumento repentino de presión sanguínea que puede producir la muerte por paro cardiaco, fiebres muy altas o insuficiencia cardiaca (Lorenzo, et al., 1998).

### 1.2.3. Mecanismo de acción de la cocaína y la anfetamina.

La anfetamina tiene un mecanismo de acción que involucra a varios neurotransmisores como son la dopamina (DA), la 5-HT, la adrenalina y la noradrenalina. A través de ellos, se intentan explicar los múltiples efectos que va a producir este compuesto. Por ejemplo, las acciones anorexígenas con utilidad terapéutica pueden ser consecuencia de dos mecanismos diferentes.

En primera instancia se da un incremento en la liberación de DA en las áreas del hipotálamo lateral que regula la sensación de apetito. Esta mayor concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica se produce por dos razones, una es por el bloqueo de la recaptura en un mecanismo similar al de la cocaína pero con un punto de fijación diferente y segundo también por aumento de liberación de DA ya que la anfetamina puede penetrar en la neurona y desplazar la DA de sus depósitos citoplasmáticos no granulares, con la consiguiente baja del neurotransmisor (Martin y Lorenzo, 2003).

En segundo lugar se da una inhibición en la recaptura de 5-HT por desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico, siendo capaz de liberar 5-HT de sus depósitos intracelulares así como de activar receptores del subtipo 5HT<sub>1A</sub>. Esta implicación de la 5-HT en el apetito se hace evidente en los antidepresivos como la Fluoxetina, que presentan anorexia como efecto secundario (Flórez, 1999).

Por otra parte, existen algunas drogas semejantes que parecen ser el resultado de un mecanismo mixto, similar al que se propone para las anorexígenas, en el que interviene una liberación de DA en numerosas áreas cerebrales, como la corteza motora, el hipotálamo, el sistema límbico, y la inhibición de la recaptura de 5-HT. Para las anfetaminas alucinógenas se ha comprobado la existencia de una afinidad relativamente elevada por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que sería mucho menor para derivados del tipo MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina o éxtasis) y que coincide con el mecanismo propuesto para alucinógenos clásicos como el LSD (Dietilamida del Acido Lisérgico) (Camí, 1995).

De la misma manera que la anfetamina, la cocaína provoca el bloqueo de la recaptura presináptica de DA y aumenta la liberación de precursores de neurotransmisores de la sinapsis (comunicación entre neuronas).

El impedir la recaptura hace que sustancias como la noradrenalina sigan actuando en lugar de recuperarse hacia su lugar de depósito (vesícula presináptica). El uso crónico produce la depleción de neurotransmisores (noradrenalina) y una hipersensibilización de los receptores post-sinápticos para los neurotransmisores. Es decir, se produce disminución de neurotransmisores y una reacción anómala de los receptores post-sinápticos.

Los neurotransmisores sobre los que actúan tanto la anfetamina como la cocaína se encargan, cada uno, de aspectos específicos sobre el organismo.

Además de lo anterior, las drogas del tipo de los psicoestimulantes como la cocaína y la anfetamina resultan ser poderosos reforzadores, incluso bajo un consumo limitado o restringido sin dependencia, por ejemplo, como lo menciona Koob (1992), en un estudio en el que intentaba investigar sobre las propiedades de algunas drogas, las ratas dieron aproximadamente 150 respuestas para recibir una inyección de cocaína de 0.75 mg. Estos resultados indicaron que este tipo de drogas poseen propiedades reforzantes o de recompensa.

Tanto los reforzadores naturales como la comida, el agua y el sexo, entre otros, como la administración de drogas adictivas, estimulan el sistema de recompensa del cerebro al aumentar los niveles extracelulares de DA en el núcleo acumbens (NAC). El sistema de recompensa del cerebro está constituido por varias estructuras. Sin embargo, el componente central es una vía neuronal que interconecta estructuras de la parte media del cerebro (hipotálamo, área tegmental ventral ATV) con estructuras en la parte frontal del cerebro (corteza frontal y sistema límbico). Una parte clave para los efectos reforzantes o de recompensa de las drogas adictivas es la vía mesocorticolímbica (ver fig. 3) (Spangel y Weiss, 1999). Esta vía está constituida por los cuerpos de neuronas dopaminérgicas del ATV que proyectan axones al NAC, un núcleo que pertenece al sistema límbico. El sistema límbico es una red de estructuras asociadas al control de las emociones, la recompensa, el reforzamiento, la conducta y la memoria. La vía mesocorticolímbica también conecta el ATV con la corteza frontal. Las neuronas que se originan en el ATV liberan DA para regular la actividad de las células en el NAC y la corteza prefrontal. Otros componentes del sistema de recompensa del cerebro incluyen las conexiones del NAC con otras estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo. Adicionalmente, la actividad de las neuronas del ATV es regulada por axones provenientes del NAC (Koob, 1992).

En la siguiente figura se muestran algunos de los componentes del sistema mesocorticolímbico, ATV y el NAC, estos dos sistemas son primordiales en la explicación del proceso de adicción. La mayoría de las drogas adictivas comparten un mecanismo de acción común; el incremento de la DA en el NAC. Para entender lo anterior, es necesario describir el mecanismo de la neurotransmisión de la DA.

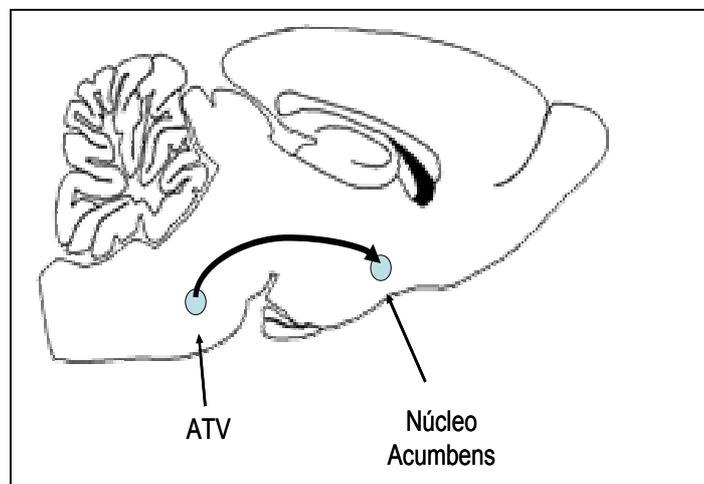


Figura 3. Esta imagen muestra algunas de las estructuras del sistema mesocorticolímbico, tal como el NAC y el ATV. La imagen corresponde al cerebro de ratona.

El NAC está relacionado con la motivación, el aprendizaje y las propiedades reforzantes de los eventos. Además de los reforzadores naturales se incluyen la mayoría de las drogas que causan adicción, tales como la cocaína y la anfetamina. Cuando el mensaje pasa del ATV al NAC se eleva la concentración de la DA, debido a que los transportadores de la recaptura de DA son bloqueados por la anfetamina y la cocaína por ello no es posible recapturar las moléculas de DA, elevándose así los niveles de la misma, así como el tiempo que permanecen estimulando esta zona.

Por otra parte, dentro del ATV se encuentra el cuerpo celular de las neuronas DAérgicas, responsables de la producción, así como de la liberación de DA en diversas estructuras límbicas. Este mecanismo de liberación de DA se da por medio de proyecciones que son enviadas del ATV hacia el NAC. En estas proyecciones viajan los impulsos eléctricos hasta las terminaciones presinápticas, donde se libera DA, mientras que en la siguiente neurona se encuentran los receptores DAérgicos que al recibir la DA crean una reacción química despolarizando la neurona y permitiendo que el mensaje pase de una a otra.

Tanto la amfetamina como la cocaína producen un aumento en la concentración de DA en las regiones presinápticas, así como en el cerebro medio, de manera específica en el NAC, al igual que los reforzadores naturales como la comida y el sexo. De esta manera, el consumo de drogas psicoestimulantes producen en el organismo, a nivel cerebral algunos cambios en el nivel y concentración de DA. En la Fig. 4 se pueden observar paso a paso el mecanismo de acción común que sigue la DA cuando se consume alguna droga, como los psicoestimulantes.

El incremento en los niveles de concentración de DA no se dan de manera instantánea ya que al consumir una droga psicoestimulante, se producen cambios por medio de un mecanismo de acción específico, que comienza a partir de la administración de la droga.

Antes de describir el mecanismo de acción de esta drogas es necesario mencionar que la DA es un neurotransmisor de lo más comunes que se han identificado en el cerebro, implicada en varios procesos como la regulación del apetito, el deseo sexual y algunos procesos de aprendizaje y memoria (Spangel y Weiss (1999). La DA que es producida dentro del ATV, viaja a través de los microtúbulos del axón dentro del cuerpo de la neurona, estas proyecciones llegan hasta las vesículas presinápticas de la neurona y son almacenadas para la liberación y la recaptura. Una vez liberada, la DA es recapturada por las

transportadores de las terminaciones presinápticas de la neurona DAérgicas, completando así el mecanismo “natural” de acción. Diversas investigaciones neurológicas aseguran que la DA es el neurotransmisor principal implicado en el reforzamiento y el aprendizaje a nivel cerebral (Spangel y Weiss, 1999). El recorrido que sigue la DA en el cerebro, comienza dentro del ATV. Las proyecciones provenientes del ATV con dirección al NAC viaja a través de los axones y hace sinápsis con otros receptores ubicados en la superficie de recepción del NAC, al hacer contacto con estos receptores su permanencia en ellos no es muy larga, ya que los transportadores ubicados en las terminaciones presinápticas de neuronas DAérgicas en el NAC la recapturan enseguida. De esta manera la DA cumple su función normal (Ver fig. 4).

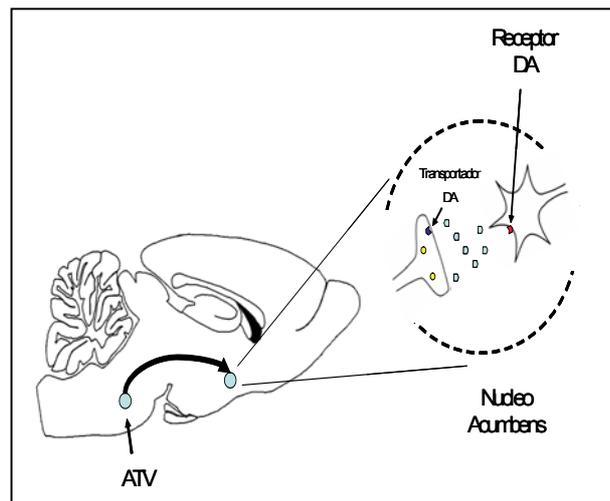


Fig. 4. Esta imagen muestra de manera ampliada el NAC y el proceso de liberación de la DA e inhibición de la recaptura (ver texto).

El efecto que producen la cocaína y la anfetamina consiste en bloquear los transportadores de la recaptura de la DA, produciendo altas concentraciones de la misma, así como su permanencia duradera en el NAC. Estos efectos conducen a la estimulación prolongada de los receptores DAérgicos en neuronas postsinápticas en el NAC. Esta excitación de las neuronas en el NAC conduce

eventualmente a conductas complejas como tolerancia, dependencia, sensibilización y deseo por la droga.

Estas propiedades de la cocaína y la anfetamina han sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo y dentro de los descubrimientos que se han hecho se encontró la importante propiedad farmacológica que tienen muchas drogas para servir como estímulos discriminativos. Durante los últimos 30 años se han desarrollado y perfeccionado diversos métodos para estudiar estas propiedades discriminativas con animales de laboratorio. Gracias a estos procedimientos se ha comprobado en numerosos estudios que las drogas adictivas poseen propiedades farmacológicas muy semejantes, una de esas propiedades son los efectos a nivel fisiológico y psicológico. Las técnicas que se ha utilizado tradicionalmente para estudiar estas propiedades de las drogas, son la electrofisiología y la bioquímica cerebral, sin embargo existe un procedimiento que se ha resultado ser eficaz y con un alto grado de efectividad para estos fines. Nos referimos al procedimiento de DD, del cual hablaremos con mayor detalle en el siguiente capítulo.

## CAPITULO II

### 2.1 Discriminación de Drogas

Muchas drogas poseen una propiedad farmacológica muy importante que es la de funcionar como estímulos discriminativos. Durante los últimos años se han desarrollado y mejorado diversos métodos para estudiar las propiedades discriminativas de las drogas en animales de laboratorio. En dichos procedimientos, los animales son entrenados para dar una respuesta determinada como por ejemplo presionar la palanca izquierda dentro de una caja de condicionamiento operante después de la administración de un fármaco o fármaco de entrenamiento y dar una respuesta diferente, por ejemplo, presionar la palanca derecha después de la administración de un placebo, como las inyecciones de salina. Una vez que los animales han aprendido a discriminar, es posible evaluar los efectos de otras drogas para determinar si estos fármacos tienen las mismas propiedades del fármaco de entrenamiento (Colpaert, 1987).

Una representación grafica de las contingencias conductuales mencionadas arriba, se muestra en la figura 5. Se puede observar que la respuesta A es reforzada sistemáticamente cuando el animal está bajo los efectos del fármaco X y no es reforzada en ausencia de los efectos del mismo, es decir, en presencia del vehículo que se utilizó para la droga. Los resultados de este procedimiento muestran un aumento en la probabilidad de la respuesta A en presencia del fármaco X. Cuando el sujeto emite la respuesta bajo el control de su estado farmacológico, entonces es posible asegurar que el fármaco X tiene propiedades discriminativas o que el fármaco ejerce un control de estímulos.

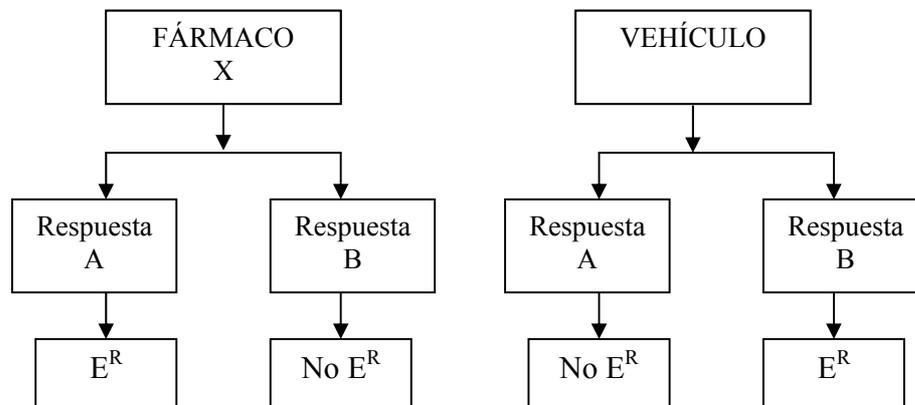


Figura 5. Representación de las contingencias en el entrenamiento discriminativo en el cual  $E^R$  = estímulo reforzante

Después de un entrenamiento constante, se llevan a cabo pruebas de generalización, en las cuales son evaluadas diferentes dosis del fármaco X o de entrenamiento o diferentes dosis del fármaco de prueba, las cuales substituyen al fármaco de entrenamiento en su dosis de original. Al observar los resultados de estas pruebas, es posible observar que la elección del operando depende directamente de la similitud entre el fármaco de prueba y el fármaco de entrenamiento. Un resumen de este procedimiento se muestra en la tabla 1. El procedimiento de DD se ha utilizado de forma amplia y segura para el conocimiento e investigación de nuevos fármacos con potencial terapéutico, así como para evaluar y determinar su potencial adictivo ya que con ayuda de antagonistas y agonistas específicos ha sido posible determinar el mecanismo de acción con el cual los fármacos establecen su control discriminativo (Barry, 1974). Así mismo, el procedimiento de DD ha demostrado ser una herramienta importante y valiosa para evaluar la manera en cómo las drogas actúan sobre diversos tipos y subtipos de receptores a nivel cerebral. Como ya se mencionó, con el uso de pruebas apropiadas en la substitución de una droga de entrenamiento, es posible con la DD hacer comparaciones exactas entre diversas drogas así como para investigar su mecanismo de acción, ya que este paradigma

ha demostrado ser un método altamente sensible y específico dentro del campo de la neurofarmacología y que proporciona datos a nivel cuantitativo y cualitativo.

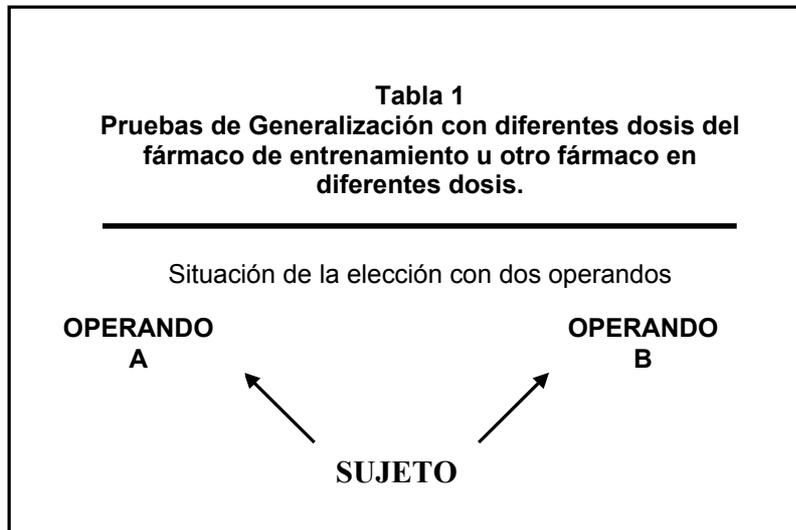


Tabla 1. La elección del operando es una función directa de la similitud entre el fármaco de prueba y el fármaco de entrenamiento. A mayor similitud, mayor número de respuestas en el operando A, a menor similitud mayor respuestas en el operando B.

En un experimento típico de DD, Glennon (1986), evaluó las propiedades discriminativas del 8-OH-DPAT (8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin) y el subtipo de receptor 5-HT que median estas propiedades. El 8-OH-DPAT es un compuesto que tiene un alto grado de compatibilidad con el subtipo de receptor 5-HT<sub>1A</sub> y baja compatibilidad con los subtipos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2</sub>. Su experimento consistió en entrenar a 11 ratas a presionar una de las palancas para obtener comida bajo un programa IF15 segundos. Dentro de una cámara de condicionamiento operante equipada con dos palancas, a 6 sujetos les fueron reforzadas las respuestas en la palanca derecha después de la administración de 0.2 mg/kg de 8-OH- DPAT. En sesiones alternas, las respuestas dadas en la palanca izquierda se reforzaron después de la administración de salina, mientras

que para los sujetos restantes las contingencias de reforzamiento fueron invertidas.

Una vez que este entrenamiento de discriminación entre 8-OH-DPAT y salina quedó perfectamente establecido se aplicaron pruebas de generalización con diferentes dosis de 8-OH-DPAT y diversos agonistas TFMPP (3-fluor-metilfenilpiperazina), DOM (2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine), 5-OMeDMT, Fenfluramina, 8-OH-DBAT, 8-OH-DEAT, 8-OMe-DPAT, mientras que los antagonistas utilizados fueron la ketanserina, espiperona y propanodol. En las pruebas de generalización, los antagonistas se administraron antes de las inyecciones de 0.2 mg/kg de 8-OH-DPAT.

Los resultados que arrojó el estudio de Glennon, demostraron que los animales aprendieron la discriminación de 8-OH-DPAT-salina. Mientras que los resultados de las pruebas de generalización mostraron que las dosis más bajas de 8-OH-DPAT provocaron una baja de las respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT.

Los compuestos agonistas TFMM, DOM y 5-OMe-DMT, por su parte produjeron un máximo de 34% de respuestas apropiadas de 8-OH-DPAT, mientras que la fenfluramina y la 8-OH-DBAT produjeron respuestas apropiadas a la salina. La 8-OH-DEAT y 8-OMe-DPAT produjeron respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT. Los resultados de las pruebas de generalización con antagonistas más 8-OH-DPAT, demostraron que ni la katanserina, ni la espiperona, ni el propanol atenuaron las respuestas apropiadas a 8-OH-DPAT.

Este tipo de investigaciones muestra la utilidad del procedimiento de DD con las técnicas operantes para valorar si dos fármacos comparten propiedades farmacológicas afines. Sin embargo, estas funciones discriminativas de los fármacos podrían explicarse también con el concepto de “ocasión setting” (OS), traducido al español “establecimiento de ocasión”.

Este concepto de OS fue utilizado inicialmente por Skinner (1938) observando que en muchas ocasiones las respuestas dadas por los sujetos eran reforzadas sólo en ambientes específicos. De esta manera, utilizando las señales medioambientales, los organismos pueden discriminar los escenarios en los cuales sus respuestas pueden ser reforzadas de aquellos en los cuales no lo serán.

Skinner llamó a este estímulo, que determina o establece la ocasión, estímulo discriminativo, cuya función es regular las respuestas de un organismo, es decir, que cuando está presente el estímulo discriminativo las respuestas son reforzadas y cuando está ausente no lo son. Por otra parte, varias investigaciones han señalado que dentro del condicionamiento pavloviano algunos estímulos parecen regular las respuestas condicionadas (RC) inducidas por los estímulos condicionados (EC). Las primeras investigaciones que fueron realizadas en este campo fueron llevadas a cabo por Ross y Holland (1981) quienes manejaron varios experimentos con el objetivo de evaluar los procesos de discriminaciones positivas en el condicionamiento apetitivo (AB+, A-), en los cuales, un estímulo compuesto por dos elementos (AB) es reforzado, sin embargo, uno de los elementos (A) cuando es presentado de forma aislada no es reforzado. Este procedimiento puede llamarse una discriminación condicional en el cual el elemento A es apareado con el B, y por lo tanto, el primero depende de la presencia del segundo.

Una de las evidencias que dejaron estos estudios fue que cualquier estímulo que preceda a otro estímulo en un procedimiento de condicionamiento pavloviano puede adquirir funciones de indicador de ocasión. Es en este sentido que la evaluación de OS ofrece una explicación del papel que desempeña el contexto en situaciones de aprendizaje, es decir, si el contexto precede a una presentación de un EC moderado, el contexto puede asumir la función de indicador de ocasión. Bolles (1967) colaboró con evidencia al demostrar que

cuando un EC fue entrenado en un contexto y después extinguido en uno diferente, el regreso al contexto original reimplantó las respuestas condicionadas.

Si concordamos con estas ideas, entonces podemos decir que el proceso de DD sería semejante a los procedimientos de OS propuestos por Ross y Holland (1981).

La suposición de que los efectos de las drogas puedan adquirir funciones discriminativas proviene de que las drogas poseen las características de un estímulo moderado. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que los efectos de las drogas pueden adquirir funciones de contexto más que de estímulos moderados ya que estos efectos son estímulos difusos y constantes durante ciertos periodos de tiempo de manera equivalente a la presencia de un contexto en los de condicionamiento pavloviano (Vila, 1992). Visto de esta forma, la DD podría ser una situación donde los estímulos ambientales interoceptivos regulan las respuestas de un sujeto sometido a este procedimiento.

Sin embargo es necesario hacer notar que en los procesos de DD se puede demostrar que la posibilidad de que un animal de una respuesta, es una función del parecido de un fármaco de prueba al fármaco de entrenamiento cumpliendo con las características de un estímulo discriminativo, como por ejemplo, la dosis, el tiempo de administración, el tipo de droga, etc.

A pesar de que los procedimientos de DD resultan muy útiles al ser utilizados con técnicas de tipo operante, cuentan con la desventaja de que el tiempo necesario para entrenar a los sujetos puede durar hasta meses para lograr que la discriminación se establezca de manera estable. Sin embargo, existen medios alternativos que se han propuesto como alternativa a los medios operantes. Este es el caso del condicionamiento aversivo a los sabores (CAS) y su utilización como una línea base conductual para lograr el aprendizaje de la DD.

Se considera que el CAS es la evitación o la disminución en el consumo de alimento por ser apareado previamente con enfermedad (Arzate y Miranda, 1981). El CAS es establecido en animales de laboratorio, comúnmente en ratas. El procedimiento que se utiliza para establecer el CAS implica un proceso de condicionamiento clásico, es decir, se utiliza un alimento o líquido como el estímulo condicionado (EC) y se aparea con una sustancia tóxica como el estímulo incondicionado (EI), éste último, produce una sensación de náusea o vómito que causa que el animal evite la ingestión del EC en una prueba subsiguiente (García y Koelling, 1966). En la prueba se somete al animal a la elección de agua y al EC, generalmente una solución de sacarina, y se registra la preferencia por cada una de las alternativas como un índice de CAS.

Valga como ejemplo el siguiente, si a una rata se le permite consumir un estímulo alimenticio de cualquier tipo, ya sea líquido o sólido e inmediatamente se le aplica un irritante gástrico como el cloruro de litio (LiCl) que produce náuseas, posteriormente, la rata evadirá o rechazará consumir el estímulo alimenticio debido a la asociación que el animal hizo entre el alimento y las náuseas o malestares. Es precisamente, este proceso, el que se sigue para establecer CAS.

Debido a su efectividad, este procedimiento ha sido utilizado en varias investigaciones, como por ejemplo, para la evaluación de tolerancia y dependencia de las drogas, (Cappell y LeBlanc, 1977) además de ser utilizado recientemente en la investigación sobre el aprendizaje de discriminación de drogas. Los primeros experimentos que se realizaron en esta área se condujeron por Revusky, Coombes y Pohl (1982) y no mostraron mucha evidencia de haber establecido un aprendizaje de una discriminación condicional.

Sin embargo, en estudios posteriores el diseño experimental utilizado por estos autores fue simplificado, encontrando que los animales aprenden rápidamente una discriminación utilizando el procedimiento de CAS. Dentro de este procedimiento a las ratas se les priva de agua y les aplica una inyección del

fármaco A, minutos después consumieron una solución de sacarina e inmediatamente después del acceso a este líquido, se les administra una inyección de LiCl. Posteriormente, en otros ensayos, a los sujetos se les administra el vehículo del fármaco A proporcionándoles acceso a la sacarina seguido por administración de solución salina (NaCl). Una manera de representar este paradigma es la siguiente:

Fármaco A  $\longrightarrow$  Sacarina  $\longrightarrow$  LiCl  
(E<sup>d</sup>)

Fármaco B  $\longrightarrow$  Sacarina  $\longrightarrow$  NaCl  
(E<sup>delta</sup>)

En este procedimiento, la presencia de los efectos del fármaco A señala los apareamientos sacarina-LiCl, mientras que la ausencia de los efectos de este fármaco, señala los apareamientos sacarina-NaCl, y es precisamente de esta manera, que las ratas aprenden rápidamente la discriminación, evitando el consumo de sacarina después de haberles administrado el fármaco A, pero consumiendo la sacarina después de la administración del fármaco B o vehículo.

Muchos estudios han demostrado la efectividad del procedimiento del CAS y lo han ubicado como una poderosa y valiosa técnica para estudiar las propiedades de estímulos discriminativos que tienen algunas drogas, así mismo, ha demostrado por medio de muchas investigaciones ser una importante herramienta para estudiar las propiedades de estímulo de agonistas que son selectivos para los diferentes tipos de receptores, como por ejemplo, los estudios de agonistas 5-HTérgicos (Lucki, 1988, Lucki y Marcoccia, 1991), fentanil (Jaeger y Mucha, 1990), flumazenil (Rowan y Lucki, 1989), colistokinina (Melton y Riley, 1991), pentobarbital (Riley, Jeffreys, Pournaghash, Titley y Kofera, 1989), amfetamina (Herrera y Velázquez, 1997) y morfina (Martin, Gans y Van der Kooy, 1990), entre otros.

## 2. 2 Utilización de la cocaína como droga de entrenamiento

En numerosos experimentos se ha utilizado la cocaína como droga de entrenamiento ya que se ha demostrado que posee fuertes propiedades que funcionan como estímulo discriminativo, un ejemplo de esto es el estudio realizado por Malgorzata y Cunningham (2002) en el cual los sujetos fueron entrenados para discriminar cocaína de salina. A los sujetos les fue administrada una inyección intraperitoneal de cocaína (10 mg/kg) o salina (1ml/kg) 15 minutos antes de cada sesión.

Durante la fase inicial del entrenamiento solamente la palanca apropiada para el estímulo (cocaína o salina) estaba presente. El entrenamiento comenzó con un programa de RF1 y gradualmente fue incrementando hasta que todos los sujetos completaron un programa de RF20 para cada condición experimental. Para la mitad de los sujetos, la respuesta a la palanca izquierda fue reforzada después de la administración de cocaína, mientras que las respuestas a la palanca derecha fueron reforzadas después de la administración de salina. Para la otra mitad de los sujetos, las respuestas a la palanca izquierda no fueron reforzadas después de la administración de cocaína y las respuestas a la palanca derecha fueron reforzadas después de la administración de salina.

La salina y la cocaína fueron administradas de manera irregular para que no prevaleciera ninguna condición por más de tres sesiones. Cuando las respuestas correctas para cada condición llegaron al 80%, ambas palancas fueron presentadas simultáneamente en sesiones de 15 minutos. Los sujetos debían responder a la palanca correcta para obtener el reforzador.

La fase de entrenamiento continuó hasta que todos los sujetos alcanzaron por lo menos el 80% de respuestas correctas durante 10 sesiones consecutivas.

Como es posible observar, este experimento muestra que la cocaína es de gran utilidad cuando se emplea como droga de entrenamiento, sin embargo, en experimentos adicionales se ha utilizado para evaluar la participación de los mecanismos 5-HTérgicos en la neurotransmisión DAérgica.

A continuación se muestran algunos experimentos en los que la cocaína es utilizada para evaluar los mecanismos 5-HTérgicos que regulan la neurotransmisión de la DA. Por ejemplo, en un estudio realizado por Callahan y Cunningham (1995), en el que evaluaron la capacidad de los compuestos 5-TH<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> en sustituir, aumentar o bloquear los efectos de estímulo discriminativo de la cocaína. El procedimiento que se utilizó fue el de DD con técnicas operantes y consistió en 3 fases, la primera fue entrenar a las ratas por medio de un programa de RF1, la respuesta siempre producía la entrega del reforzador, en una caja de condicionamiento operante de dos palancas. Posteriormente, antes de entrar a la cámara de condicionamiento se les administró la droga (cocaína) o salina. Bajo los efectos de la cocaína, un grupo de ratas solo se le reforzaba las respuestas correctas en la palanca izquierda, mientras que para otro grupo de ratas, las respuestas correctas fueron a la palanca derecha. Las contingencias se invirtieron cuando se administraba la salina. Una vez que se estableció la discriminación cocaína-salina, se realizaron pruebas de sustitución en ambos grupos que consistieron en probar diferentes dosis de la droga de entrenamiento para evaluar si la generalización estaba en función de la dosis de la cocaína.

Posteriormente, en pruebas de sustitución, se administraron varios compuestos agonistas 5-HTérgicos, uno de ellos fue el CGS 12066B, agonista 5-TH<sub>1B</sub>, en dosis de 2 a 6 mg/kg. El resultado obtenido al administrar este compuesto fue que las respuestas fueron apropiadas a la administración de salina. Es decir, los sujetos no percibieron efectos parecidos a los de la cocaína. Incluso, al administrar la dosis máxima de 6 mg/kg de este compuesto, el porcentaje de respuesta apropiado a la cocaína aumentó como máximo a un total

de 20% de respuestas apropiadas a la cocaína, aunque este aumento no fue significativo con respecto a las dosis anteriores, con lo cual se llegó a la conclusión de que el agonista 5-TH<sub>1B</sub> CGS 12066B no sustituye la señal de la cocaína.

Otro agonista 5-TH<sub>1B</sub> de prueba fue el RU 24969 en dosis de 0.25 a 2 mg/kg. Los resultados de la administración de este compuesto fue una sustitución parcial de la señal de la cocaína, obteniendo un 70% de respuestas bajo los efectos de la droga a partir de que la dosis administrada fue de 1 mg/kg, sin embargo, cuando la dosis aumentó a 2 mg/kg, la tasa de respuesta disminuyó significativamente. Sin embargo fue posible observar que al incrementar las dosis del agonista 5-HT<sub>1B</sub> RU24969 se produjo un cambio en la actividad locomotora de los sujetos, por lo cual se cree que al alterar estas funciones los sujetos no pudieron controlar sus movimientos dando por resultado una disminución en la tasa de respuestas.

Por otra parte, los agonistas 5-HT<sub>1B/2C</sub> mCPP y TFMPP en dosis de 0.25 a 2 mg/kg y 0.125 a 2 mg/kg, respectivamente, mostraron como resultado máximo un 40% de respuestas correctas a la cocaína, esto demuestra que no sustituye la señal de la cocaína completamente. Cuando fueron administrados los agonistas 5-HT<sub>2C</sub> ( $\pm$ ) DOB y MK 212, las ratas respondieron por debajo del 20% quedando claro su limitada participación en la modulación de la señal discriminativa de la cocaína.

Tradicionalmente, los estudios realizados para evaluar la capacidad de sustitución de algunos agonistas 5-HT<sub>1B</sub> con respecto a las propiedades de estímulo discriminativo de la cocaína se realizaban administrando los compuestos de manera sistémica. Sin embargo, recientemente se han realizado estudios que han utilizado y explorado la administración "*in situ*", es decir, que el compuesto se administra precisamente en el área que se desea evaluar. Por ejemplo, en un estudio realizado por Malgorzata, et al., (2002), en el que fue evaluada la

participación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en la discriminación cocaína-salina, se administraron los compuestos directamente en el ATV, para determinar su participación en la señal discriminativa de la cocaína. Para dicho estudio se probaron dos compuestos un agonista (CP 93129) y un antagonista (GR 55562) 5-HT<sub>1B</sub>.

El procedimiento consistió en 3 fases, primero se entrenaron a los sujetos a discriminar 10 gm/kg de cocaína de salina. En las sesiones de entrenamiento se administró cocaína o salina de forma aleatoria para evitar que los animales aprendieran los días en que una u otra sustancia era administrada. Posterior a la administración de cocaína se les ponía en una caja operante con dos palancas y se les reforzaba la respuesta de la palanca izquierda que era la que indicaba que estaban bajo los efectos de la droga, una vez que el 80% de los animales dio respuestas correctas y que alcanzaron una ejecución estable bajo el programa RF20. La siguiente fase consistió en la colocación de una cánula *in situ* en el ATV. Posteriormente, se les administró el antagonista 5-HT<sub>1B</sub> GR 55562 seguido por la administración de cocaína. Los resultados de este procedimiento mostraron que el antagonista atenuó los efectos de la cocaína. Es decir, fue posible observar que mientras la dosis del antagonista aumentaba, las respuestas asociadas a la cocaína disminuían.

Al administrar el agonista 5-HT<sub>1B</sub> CP 93129 se mostró lo contrario, ya que éste compuesto aumentó la discriminabilidad de la señal de la cocaína; mientras se aumentaba la dosis del agonista, las respuestas asociadas a la cocaína aumentaban, esto quiere decir que el agonista aumentó la señal discriminativa de la cocaína en un 80%.

Con este estudio se confirma que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> participan en la modulación al sistema de la DA. Por un lado, los agonistas 5-HT<sub>1B</sub> aumentaron la señal discriminativa de la cocaína y los antagonista provocaron una disminución

en la cantidad de repuestas apropiadas a la cocaína cuando se administraron antes de la misma.

Además de la participación del ATV en la discriminación cocaína-salina también se ha considerado al NAC para la administración local o "*in situ*". Esta estructura localizada en el sistema mesocorticolímbico también juega un papel modulador en el sistema de la DA. En un estudio realizado por Malgorzata y Cunningham (2002) se evaluó la eficacia del agonista 5-HT<sub>2C</sub> MK 212 y los antagonistas 5-HT<sub>2C</sub> RO 60-0175 y RS 102221, y su probable modulación en las propiedades discriminativas de la cocaína.

El procedimiento utilizado consistió en entrenar a los sujetos a discriminar 10 mg/kg de cocaína de salina. La fase experimental se llevo a cabo en una caja operante de dos palancas. Cuando todos los animales cumplieron con el rango de respuestas correctas se procedió a las pruebas de sustitución. Se evaluaron diferentes dosis del agonista 5-HT<sub>2C</sub> MK 212 y los antagonistas 5-HT<sub>2C</sub> RO 60-0175 y RS 102221, los cuales se administraron a través de una cánula implantada en el cerebro que conducía directamente hasta el NAC. Una vez que se administró la cocaína, inmediatamente se administro el agonista 5-HT<sub>2C</sub> MK 212.

Los resultados demostraron que, al ser aplicada la microinfusión del agonista 5-HT<sub>2C</sub> MK 212 en combinación con la administración de cocaína en dosis de 1.25 y 2.5 mg/kg, se produjo un porcentaje de 58% y 75% de respuestas asociadas a la palanca de la droga respectivamente, comparado con la administración de cocaína en combinación con salina, donde la tasa de respuestas fue de solo un 13% y 45% de respuestas correctas.

En cuanto a los resultados con el antagonista RO 60-0175 se encontró que al ser administrada una dosis de cocaína de 0.625 y 1.25 mg/kg se produjo entre un 45% y 75 % respectivamente de respuestas correctas a la cocaína. Al ser

aplicada la infusión del antagonista 5-HT<sub>2C</sub> RO 60-0175 previo a la administración de cocaína, el antagonista produjo un 11% y 13% de respuestas correctas a la droga, demostrando que el antagonista efectivamente produjo una disminución en la tasa de respuestas.

### 2.3 Propiedades discriminativas de la cocaína reguladas por la dopamina (DA).

En algunos experimentos donde se evaluó el papel de la cocaína sobre el sistema DAérgico, se reportó que la cocaína era la responsable de la regulación en los cambios de los niveles de concentración de DA dentro del NAC tras la auto administración a los sujetos.

En diversos estudios se ha demostrado que los animales que reciben una administración de cocaína se observa un rápido incremento en la neurotransmisión DAérgica debido a que la cocaína interfiere con el funcionamiento del transportador de la DA, tanto a nivel membranar como a nivel de las vesículas sinápticas. Como consecuencia de lo anterior se observa un incremento de la estimulación DAérgica en áreas límbicas del cerebro. Estas últimas son las que regulan las propiedades adictivas y de recompensa de los psicoestimulantes tales como la anfetamina y la cocaína. (Koob, 1992).

A lo largo de mucho tiempo se han realizado diversas investigaciones en torno a las propiedades reforzantes y discriminativas de la cocaína. Dichos estudios se llevan a cabo mediante el proceso de DD. Los mecanismos neuronales han demostrado que la cocaína posee propiedades interoceptivas que son mediadas por el sistema de la DA, particularmente por los receptores D1 y D2 (Callahan et al., 1997; Callahan y Cunningham, 1995; Ferry et al., 1994) ya que este neurotransmisor está involucrado en el abuso de la cocaína, así mismo se ha demostrado que la cocaína tiene cierta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1B/2C/3</sub> (Callahan y Cunningham, 1995).

Se han realizado diversos estudios acerca del sistema DAérgico y de su presunto papel modulador en los efectos de la cocaína, asentando y probando con esto la hipótesis de que la DA juega un papel importante en el desarrollo de las adicciones. Sin embargo estos estudios no han sido suficientes para probar que el mecanismo 5-HTérgico participa directamente y de manera importante en los efectos de la administración de los estimulantes como la cocaína. La importancia de abrir esta nueva panorámica radica en que, de probar la participación del sistema de la 5-HT, se estarían vislumbrando nuevas posibilidades importantes de luchar contra las adicciones.

### 2.3.1 Neurotransmisión DA regulada por la neurotransmisión serotoninérgica

La capacidad de la cocaína para estimular la neurotransmisión de DA se ha sugerido como una hipótesis sostenida y comprobada por numerosos investigadores. Actualmente, diversas investigaciones que utilizaron el procedimiento de DD han asegurado que la actividad de la DA es regulada por la neurotransmisión del sistema 5-HTérgico, así mismo aseguran que una ruta alternativa para intervenir en los efectos adictivos, reforzantes y discriminativos de la cocaína involucra la manipulación de neuronas no DAérgicas, por lo tanto se ha planteado que las neuronas 5-HTérgicas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el núcleo de Rafé juegan un papel modulador en estos efectos.

Aunque se conocen al menos 16 subtipos de receptores para la 5-HT (Hoyer et al., 1994) solo varios de ellos podrían estar involucrados en la modulación de la DA. Una serie de estudios electrofisiológicos y conductuales ha mostrado claramente que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> juegan un papel importante en el control de la DA. (Di Matteo et al., 2001; Filip y Cunningham, 2002). De manera similar, otros estudios han reportado que la activación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> modulan las propiedades discriminativas de la cocaína (Callahan y Cunningham, 1995). Sin embargo, otros investigadores han reportado que los receptores

5-HT<sub>1A</sub> no regulan las propiedades discriminativas de los estimulantes como la cocaína (De la Garza et al., 1998).

#### 2.4 Planteamiento del problema:

Por la evidencia mostrada anteriormente, es posible sugerir que el mecanismo neurobiológico de las drogas adictivas como la cocaína y la anfetamina implica un aumento en la neurotransmisión de la DA en el sistema mesocorticolímbico que surge del ATV. Tanto la anfetamina como la cocaína se unen al transportador de la DA e inhiben la recaptura de la DA en los botones terminales que inervan al NAC, prolongando así la estimulación normal de los receptores DAérgicos en esta área (Koe, 1976; Groves y Rebec, 1976; Malgorzata y Cunningham, 2002).

A pesar de esta información, no ha sido posible contrarrestar las adicciones y los efectos de los psicoestimulantes ya que el manejo de compuestos DAérgicos no ha producido intervenciones terapéuticas exitosas debido a que los antagonistas clásicos utilizados como el haloperidol provocan parkinsonismo.

La evidencia científica señala que la 5-HT modula la actividad del sistema de DA (Saito et al., 1996). Como se mostró anteriormente, se ha reportado que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> juegan un papel modulador en esos efectos (Callahan y Cunningham, 1995). Una forma de evaluar la influencia de la 5-HT sobre el sistema de la DA es utilizar el procedimiento de DD. Este procedimiento es confiable, selectivo y sensitivo para evaluar los efectos conductuales de los psicoestimulantes (Colpaert, 1997). De esta manera el procedimiento de DD ha demostrado ser de utilidad tanto para evaluar el potencial adictivo de los fármacos así como para evaluar los mecanismos neuronales de los mismos, utilizando el mecanismo de CAS. Este procedimiento tiene algunas ventajas, por ejemplo, el aprendizaje de la discriminación fármaco-salina es más rápido, no se

requiere equipo costoso y se obtienen cambios graduados en la variable dependiente.

#### 2.4.1 Objetivo General

Por lo señalado anteriormente, el objetivo de esta investigación fue evaluar la participación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub> en las propiedades discriminativas de la anfetamina usando el procedimiento de CAS para entrenar la discriminación entre anfetamina y su vehículo. Para ello se entrenó a los sujetos experimentales a discriminar anfetamina de salina y posteriormente, en pruebas de generalización, la anfetamina se substituyó por diferentes dosis de agonistas 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

## CAPITULO III

### 3.1 Metodología

#### 3.1.1 Sujetos

Se utilizaron 20 ratas machos Wistar de aproximadamente 120 días de edad al inicio de la investigación y con un peso promedio de 200 a 250 gr. provenientes del Bioterio General de la UNAM Campus Iztacala. Las ratas fueron alojadas individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable y mantenidas en un ciclo luz-oscuridad (Luz: 8:00 a. m. - 8:00 p.m.) y a una temperatura ambiente de 23 (= 1) grados centígrados. La comida siempre estuvo disponible.

#### 3.1.2 Aparatos y escenario experimental

Se utilizaron cajas-experimentales de acero inoxidable de 30 x 20 x 20 cm. en las cuales se colocaron una o dos probetas graduadas. Las probetas fueron colocadas en el papel frontal de la caja a través de las cuales las ratas tuvieron acceso a los líquidos. Las sesiones se llevaron a cabo en un cuarto de 4 x 4 m iluminado por dos lámparas de luz fluorescente de 100 W cada una y con un ruido blanco para enmascarar ruidos.

#### 3.1.3 Drogas

Las drogas que se utilizaron en esta investigación fueron sulfato de anfetamina, los agonistas 5-HT<sub>1B</sub> 1-(3-chlorophenyl) piperazine hydrochloride (m-CPP) y 5-methoxy-3(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indole (RU 24969), así como el agonista 5-HT<sub>2C</sub> (MK212) y el agonista 5-HT<sub>3</sub> (mCPBG), que se obtuvieron de RBI-Sigma (Sigma, St. Louis, MO, EUA). Además se utilizó cloruro de litio (LiCl; Baker, Ciudad de México) y sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México). Todas las dosis de las drogas se calcularon de acuerdo al peso de la sal y se administraron intraperitonealmente en un volumen de 1.0 ml/kg excepto el LiCl

que se administró a una dosis de 2.0 ml/kg de 0.17 M. La solución con sabor fue sacarina al 0.15% (p/v) en agua destilada. La anfetamina, el mCPP, el RU 24969 y la mCPBG se administraron 30 minutos antes de iniciar las sesiones experimentales. Todas las drogas se disolvieron en solución salina.

#### 3.1.4 Procedimiento

*Habitación al consumo de agua:* A su llegada al laboratorio, a todos los sujetos les fue restringido el consumo de agua durante un período de 20 minutos al día durante 7 días.

*Habitación al consumo de sacarina:* Después de la habitación al agua, a todos los sujetos se les permitió consumir la solución de sacarina por un período de 10 minutos al día durante 2 días consecutivos.

*Adquisición de la discriminación anfetamina-salina:* Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos (n=10), el grupo D+S- y el grupo D-S+. El procedimiento para adquirir la discriminación anfetamina-salina constó de dos tipos de ensayos:

*Ensayos fármaco.* A las ratas de ambos grupos se les administró 1.0 mg/kg de anfetamina y 30 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina durante 10 minutos. Después de finalizar este período, a las ratas del grupo D+S- se les administró LiCl. A las ratas del grupo D-S+ se les administró salina.

*Ensayos salina.* A las ratas de ambos grupos se les administró salina y 30 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina durante 10 minutos. Después de finalizar este período, a las ratas del grupo D+S- les fue administrada salina. A los sujetos del grupo D-S+ se les administró LiCl.

Entre los ensayos fármaco y los ensayos salina hubo dos días de descanso, donde se les permitió el acceso al agua simple durante 30 minutos en

las cajas-hogar. El ciclo ensayo fármaco-ensayo salina fue repetido 9 ocasiones en un orden azaroso, con la restricción de que no tuvieran lugar más de dos ensayos fármaco consecutivos.

*Pruebas de generalización:* Los ensayos en estas pruebas se hicieron sobre un ciclo de 4 días. En el día 1, las ratas de ambos grupos fueron sometidas a un procedimiento similar al que fueron sometidas previamente en el ensayo fármaco. En el día 2, a los sujetos se les permitió consumir agua simple durante 30 minutos en sus cajas-hogar. El día 3 fue idéntico a los ensayos salina. El día 4 fue de prueba, la cual consistió en administrar una dosis de un fármaco de prueba. El procedimiento fue similar al utilizado en el día 1 con excepción de que fue utilizada una prueba de dos botellas. Esta prueba consistió en permitirles el acceso durante 10 minutos a dos botellas, una con agua simple y otra con sacarina. Con cada fármaco, se ajustó el tiempo entre su administración y el inicio del acceso a las dos botellas con objeto de tener el máximo efecto farmacológico, según se describe en la literatura. Los fármacos que se utilizaron en las pruebas de generalización o sustitución fueron, la anfetamina, el RU 24969, el mCPBG, el mCPP y el MK212.

#### *Variable Dependiente*

Durante las fases de adquisición de la discriminación condicionada al sabor, el consumo de sacarina en los ensayos fármaco y los ensayos salina fueron la variable dependiente. Durante las pruebas de generalización, la variable dependiente fue el índice de aversión a la sacarina durante las pruebas de dos botellas. Este índice se obtuvo con la fórmula  $A/A + B$ ; donde A fue el consumo de sacarina y B el consumo de agua. Con esta fórmula, el índice de 0.0 indicaba una fuerte aversión a la sacarina, mientras que un índice de 1.0 indicaba una fuerte preferencia por la sacarina.

#### 3.1.5 Diseño de Investigación.

En la siguiente tabla se muestra un resumen del diseño de la investigación, aquí se pueden observar los dos grupos, así como los tipos de ensayo en cada entrenamiento y las pruebas de sustitución con agonistas 5-HT<sub>1B/2C/3</sub>

**Tabla 2**

<b>Diseño de la Investigación</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Entrenamiento</b>	<b>Pruebas de sustitución</b>
D+S-	Ensayo Fármaco: Anfeta <sup>o</sup> mina-Sac-Li Ensayo Salina: Na-Sac-Na	Anfetamina, RU24969, mCPP, MK212
D-S+	Ensayo Fármaco: Anfetamina-Sac-Na Ensayo Salina: Na-Sac-Li	Anfetamina, RU24969, mCPP, MK212

Tabla 2. Sac = sacarina; Li = LiCl; Na = salina  
Dosis de entrenamiento de anfetamina: 1.0 mg/Kg. en 1 ml/Kg.  
Dosis de los fármacos de sustitución; anfetamina (0.1, 0.3 y 1.0 mg/Kg.), RU24969 (0.1, 0.3 y 1.0 mg/Kg.), mCPP (0.1, 0.3 y 1.0 mg/Kg.) y MK212 (0.1, 0.3 y 1.0 mg/Kg.)

### 3.1.6 Análisis de datos

Los datos obtenidos durante la adquisición de la discriminación fueron analizados usando una ANOVA factorial de dos vías con el tipo de ensayo (ensayo fármaco-ensayo salina) como un factor y el número de ensayo (se analizaron los últimos tres ensayos de cada condición) como segundo factor.

Los datos obtenidos en las pruebas de generalización fueron analizados usando un ANOVA factorial de dos vías con las dosis como un factor y grupos (grupo I-grupo II) como el segundo factor. Cuando los ANOVAs fueron

significativos, se llevó a cabo un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman Keuls. En todas las pruebas, el nivel de rechazo del error tipo I de 0.05.

## CAPÍTULO IV

### 4.1 Resultados

Adquisición de la discriminación. Durante la etapa en la que se entrenó a que los animales adquirieran y aprendieran la discriminación, los sujetos utilizaron la administración de anfetamina que precedía los apareamientos sacarina-LiCl (grupo D+S-) o sacarina-salina (Grupo D-S+) como una señal discriminativa, logrando de esta manera que se estableciera la discriminación. En la figura 6 se muestra el consumo de sacarina durante los ensayos droga y los ensayos de salina. Como es posible observar, en la línea base, en el primer ensayo droga y en el primer ensayo salina, el consumo de sacarina fue muy similar. En el grupo D+S- no se encontraron diferencias significativas al comparar los primeros tres ensayos mencionados ( $F[2, 21]=2.099, p>0.05$ ). Posteriormente, durante los ensayos que se administró la anfetamina seguida por los apareamientos sacarina-LiCl se produjo una reducción sistemática del consumo de sacarina en el grupo D+S-. La prueba ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas al comparar el consumo de sacarina de los últimos tres ensayos droga y los últimos tres ensayos salina, estas diferencias están relacionadas a los ensayos droga-Salina ( $F[1,42]=39.041, p<0.0001$ ), ya que para el número de ensayo ( $F[2,42]=0.244, p>0.05$ ) y la interacción tipo de ensayo y número de ensayo ( $F[2,42]=0.644, p>0.05$ ) no se encontraron diferencias significativas. La prueba de Newman Keuls reveló que cada uno de los últimos tres ensayos droga fue diferente de los tres últimos ensayos salina. En cuanto al grupo D-S+ no se obtuvieron diferencias significativas en el consumo de sacarina en la línea base, el primer ensayo droga y el primer ensayo salina ( $F [2, 21]= 1.756, p>0.05$ ). Durante los últimos tres ensayos droga, los sujetos incrementaron, o al menos mantuvieron el consumo de sacarina aún después de la administración de anfetamina, mientras que el consumo de sacarina disminuyó durante los ensayos de salina, las diferencias se deben a los ensayos droga-salina ( $F[1,42]=41.014, p<0.0001$ ) ya que las diferencias obtenidas por el número de ensayo

( $F[2,42]=0.288$ ,  $p>0.05$ ) y la interacción tipo de ensayo y número de ensayo ( $F[2,42]=0.243$ ,  $p>0.05$ ) no fueron significativas. La prueba de Newman Keuls reveló que cada uno de los últimos tres ensayos droga fueron diferentes de los tres últimos ensayos salina.

## ADQUISICIÓN DE LA DISCRIMINACIÓN ANFETAMINA-SALINA

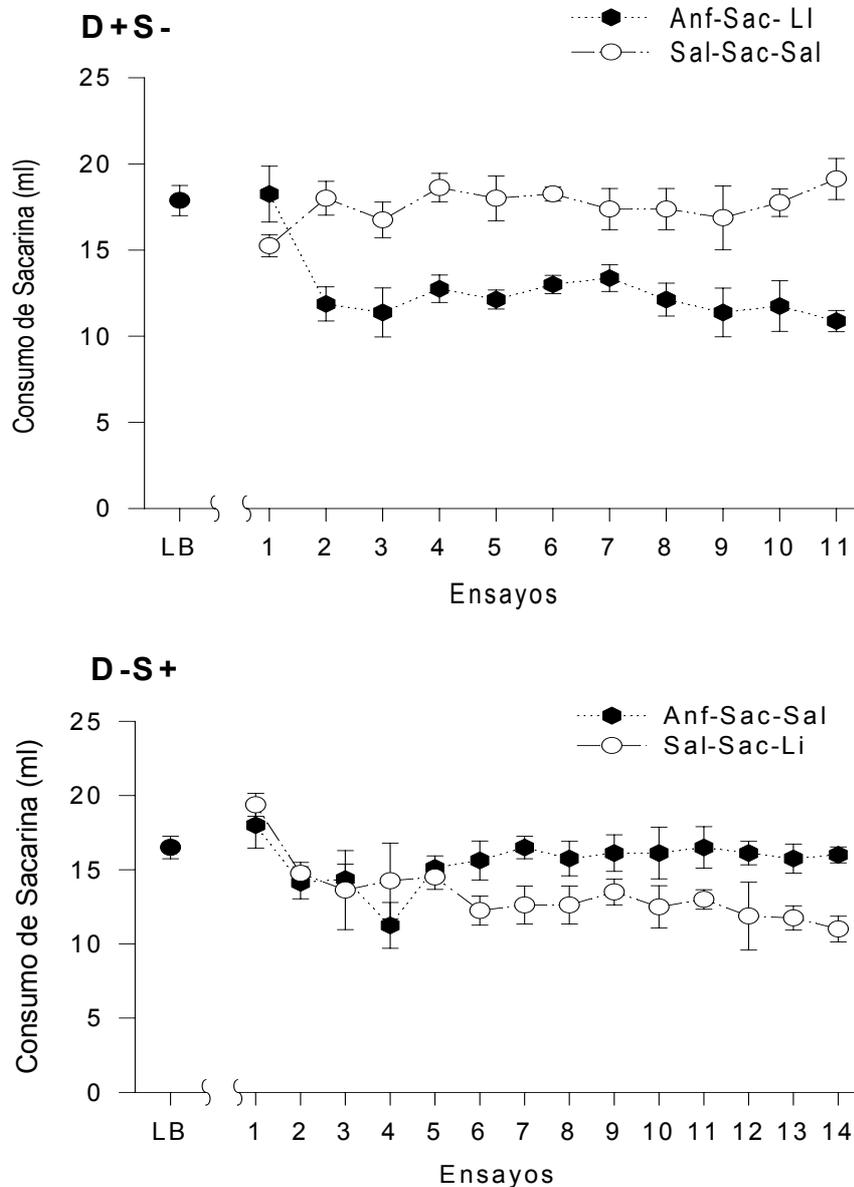


Fig. 6 Esta figura muestra la adquisición de la discriminación entre amfetamina (1.0 mg/kg.) y salina en un procedimiento de condicionamiento aversivo a los sabores. Ambos grupos aprendieron la discriminación amfetamina-salina. Cuando la amfetamina precedió los apareamientos sacarina-LiCl, se observó una reducción del consumo de sacarina (grupo D+S-). Sin embargo, cuando la amfetamina precedió los apareamientos sacarina-salina, el consumo de sacarina se mantuvo estable (grupo D-S+).

#### 4.2. Pruebas de sustitución con Anfetamina.

La figura 7 muestra los resultados de las pruebas de sustitución con anfetamina. Como se puede observar en las gráficas superiores, las diferentes dosis de anfetamina evaluadas en las pruebas de dos botellas produjeron una sustitución que dependió de la dosis. Al aplicar el ANOVA de una vía se encontraron diferencias significativas entre las diferentes dosis de anfetamina en el grupo D+S- ( $F [4,35]=12.036$ ,  $p<0.0001$ ) y en el grupo D-S+ ( $F[,35]=3.537$ ,  $p<0.01$ ). La prueba de Newman Keuls reveló que la preferencia por la sacarina durante las dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg difirió en la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento.

En cuanto a las gráficas inferiores, se muestra el consumo total de líquidos (agua+sacarina) durante las pruebas de dos botellas y es posible observar que las diferentes dosis de anfetamina no alteraron el consumo total de líquidos. Al aplicar la prueba ANOVA de una vía se encontró que no existían diferencias significativas para el consumo de sacarina después de la dosis de anfetamina en los dos grupos, D+S- ( $F [4,35]=0.769$ ,  $p>0.05$ ) y D-S+ ( $F[4,35]=1.346$ ,  $p>0.05$ ).

### Generalización con anfetamina

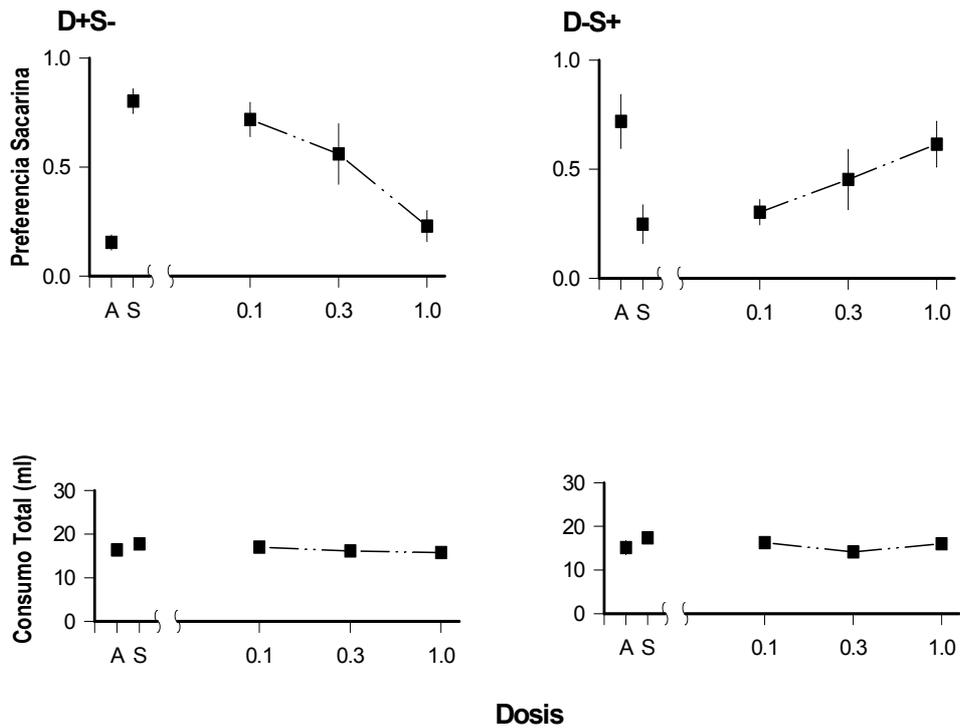


Fig. 7 Las gráficas superiores muestran que la administración de diferentes dosis de anfetamina evaluadas en las pruebas de dos botellas produjo una substitución dependiente de la dosis. Las dosis mayores de anfetamina disminuyeron la preferencia por la sacarina en el grupo D+S- mientras que en el grupo D+S+ la preferencia aumentó. Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos en las pruebas de dos botellas. Las diferentes dosis de anfetamina no alteraron el consumo total de líquidos.

#### 4.2.1 Pruebas de sustitución con agonistas 5 HT<sub>1B/2C</sub>.

En la figura 8, en la parte superior se muestran los resultados de las pruebas de sustitución con diferentes dosis del agonista RU24969. Tanto para el grupo D+S- y el grupo D-S+ al probar las diferentes dosis, se encontró que se produjo solo una sustitución parcial de la anfetamina en los sujetos, esto luego de comprobar las diferencias al aplicar la prueba estadística ANOVA de una vía, la cual indicó diferencias significativas (Grupo D+S-:  $F [4,35]=6.472$ ,  $p<0.001$  y Grupo D-S+:  $F[4,35]=3.074$ ,  $p<0.029$ ). Posteriormente al aplicar la prueba de Newman Keuls se observó que los efectos de las dosis de este agonista 5 HT<sub>1B/2C</sub> fueron diferentes de los efectos de la dosis de entrenamiento de la anfetamina.

En cuanto a las gráficas inferiores se muestra el consumo total de líquidos (agua+sacarina) durante las pruebas de dos botellas y es posible observar que las diferentes dosis del agonista RU24969 no alteraron el consumo total de líquidos. Esto fue confirmado con la prueba ANOVA de una vía que reveló que no se encontraron diferencias significativas entre el consumo de sacarina y las diferentes dosis de RU24969 para ambos grupos (D+S-  $F[4,35]=1.9.25$  , $p>0.05$ , D-S+ $[4.35]=2.459$  , $p>0.05$ ).

### Pruebas de sustitución RU24969

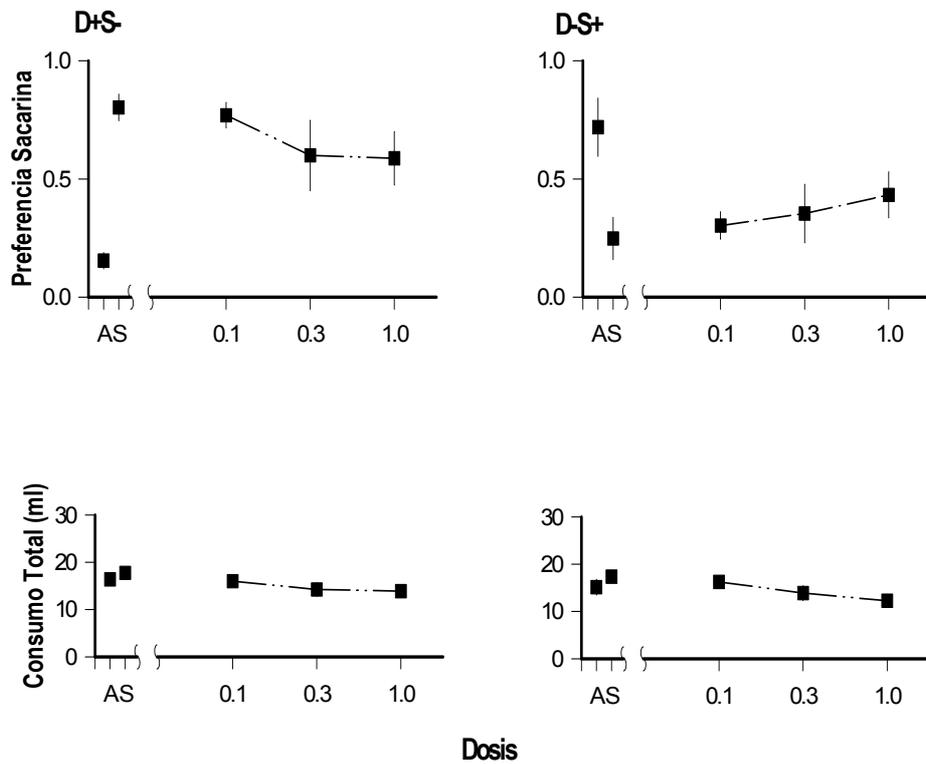


Fig. 8 Esta figura muestra los resultados de las pruebas de sustitución con el agonista 5-HT<sub>1B/2C</sub> RU24969. Las gráficas superiores muestran que las dosis más altas de RU24969 sólo produjeron una sustitución parcial de la amfetamina. Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos durante las pruebas de dos botellas. Las diferentes dosis de RU24969 no alteraron el consumo total de líquidos.

La figura 9 en su parte superior muestra los resultados obtenidos al realizar las pruebas de sustitución con el agonista 5 HT<sub>1B/2C</sub> mCPP. En el grupo D+S- y el D-S+ al probar las diferentes dosis, se encontró que se produjo solo una sustitución parcial de anfetamina en los sujetos. Al aplicar la prueba estadística ANOVA de una vía, indicó diferencias significativas (D+S-:  $F[4,35]=6.472$ ,  $p<0.001$  y Grupo D-S+:  $F[4,35]=3.074$ ,  $p<0.029$ ). Al aplicar la prueba de Newman Keuls reveló que los efectos de las dosis de este agonista 5 HT<sub>1B/2C</sub> fueron diferentes de los efectos de la dosis de entrenamiento de la anfetamina.

En cuanto a las gráficas inferiores se muestra el consumo total de líquidos (agua+sacarina) durante las pruebas de dos botellas y es posible observar que las diferentes dosis del agonista mCPP no alteraron el consumo total de líquidos. Una vez aplicada la prueba ANOVA de una vía se encontró que no existían diferencias significativas entre la preferencia de sacarina y la dosis del agonista para ambos grupos (D+S-  $F[4,35]=2.182$ ,  $p>0.05$ , D-S+  $F[4,35]=1.232$ ,  $p>0.05$ ).

### Pruebas de sustitución mCPP

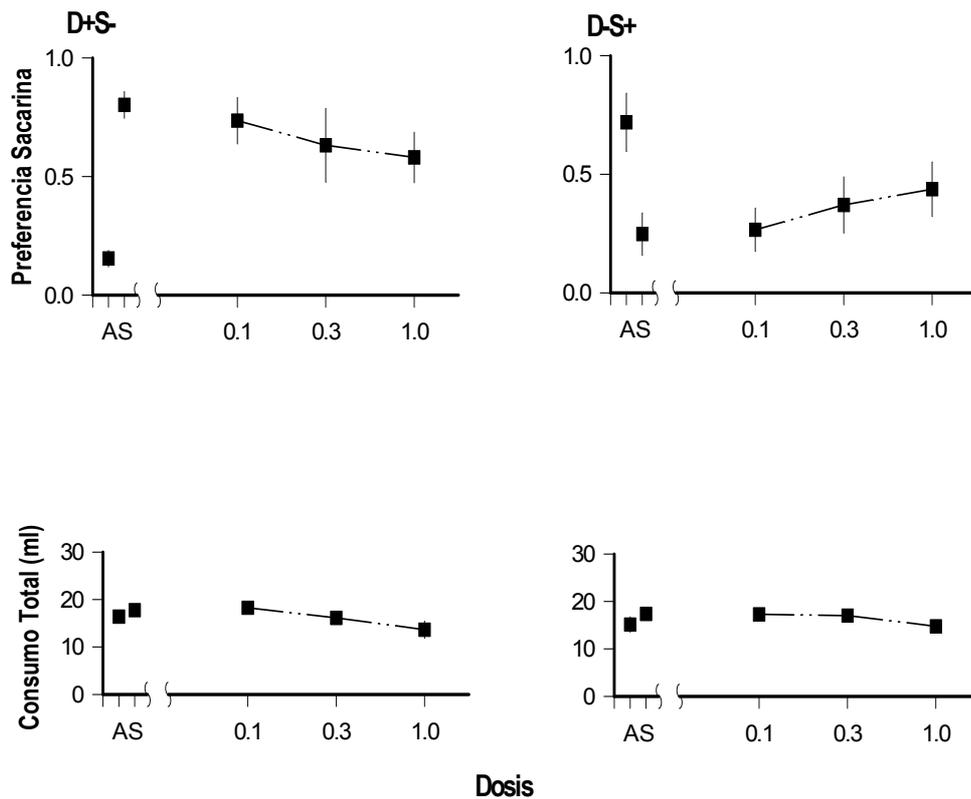


Fig.9 Esta figura muestra los resultados de las pruebas de sustitución con el agonista 5-HT<sub>1B/2C</sub> mCPP. Las gráficas superiores muestran que las dosis más altas de mCPP sólo produjeron una sustitución parcial de la amfetamina. Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos durante las pruebas de dos botellas. Las diferentes dosis de mCPP no alteraron el consumo total de líquidos.

La figura 10 en la parte superior muestra el consumo de sacarina en las pruebas de sustitución para el agonista 5-HT<sub>1B/2C</sub> MK212, como se muestra en la gráfica solo produjo una sustitución parcial de la anfetamina en los sujetos. La prueba ANOVA de una vía indicó diferencias significativas para ambos grupos. (Grupo D+S-:  $F[4,35]=8.407$ ,  $p<0.0001$  y Grupo D-S+:  $F[4,35]=2.860$ ,  $p<0.040$ ). La prueba de Newman Keuls reveló que los efectos de todas las dosis de agonistas 5-HT<sub>1B/2C</sub> fueron diferentes de los efectos de la dosis de entrenamiento de la anfetamina.

En cuanto a las gráficas inferiores se muestra el consumo total de líquidos (agua + sacarina) durante las pruebas de dos botellas y es posible observar que las diferentes dosis del agonista MK212 no alteraron el consumo total de líquidos. La prueba ANOVA de una vía mostró que no existen diferencias significativas en el consumo de sacarina para ambos grupos (D+S-  $F[4,35]=1.259$ ,  $p>0.05$ , D-S+  $F[4,35]=1.117$ ,  $p>0.05$ ).

### Pruebas de sustitución MK212

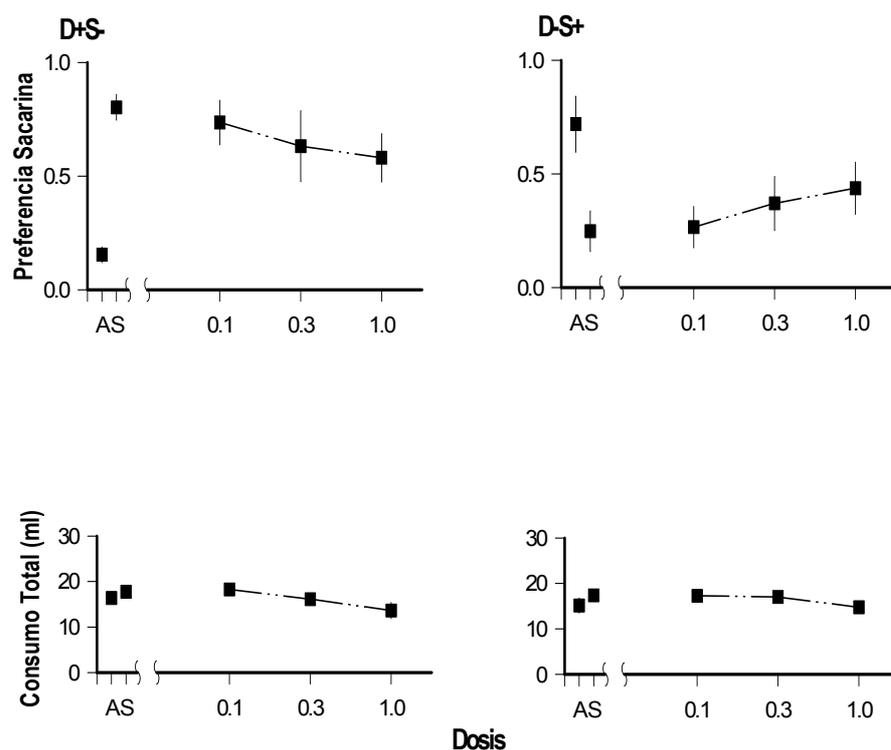


Fig. 10 Esta figura muestra los resultados de las pruebas de sustitución con el agonista 5-HT<sub>1B/2C</sub> MK212. Las gráficas superiores muestran que las dosis más altas de MK212 sólo produjeron una sustitución parcial de la anfetamina. Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos durante las pruebas de dos botellas. Las diferentes dosis de MK212 no alteraron el consumo total de líquidos.

#### 4.2.2 Pruebas de sustitución con agonistas 5 HT<sub>3</sub>.

La administración de mCPBG produjo un cambio en la preferencia de sacarina en los grupos D+S-, D-S+, lo cual demuestra que se obtuvo una sustitución total para la anfetamina (Fig. 11). La prueba ANOVA de una vía reveló diferencias significativas (Grupo D+S-:  $F[4,35]=9.978$ ,  $p<0.0001$  y Grupo D-S+:  $F[4,35]=3.876$ ,  $p<0.010$ ). La prueba de Newman Keuls reveló que para los sujetos de ambos grupos la condición de 10 mg/kg de mCPBG que fue administrada no fue diferente de la dosis de entrenamiento de anfetamina.

Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos (agua + sacarina) durante las pruebas de dos botellas. Como es posible observar, las diferentes dosis de mCPBG produjeron un cambio en el consumo total de líquidos al administrar la dosis de 1.0 mg/kg. Posteriormente al aplicar la prueba del ANOVA de una vía, se muestran diferencias significativas entre ambos grupos, esto indica que la preferencia de sacarina está en función de las dosis de entrenamiento ( $D+S-$   $F[4,35]=7.802$ ,  $p<0.05$ ,  $D-S+$   $F[4,35]=8.752$ ,  $p<0.05$ ).

### Pruebas de sustitución MCPBG

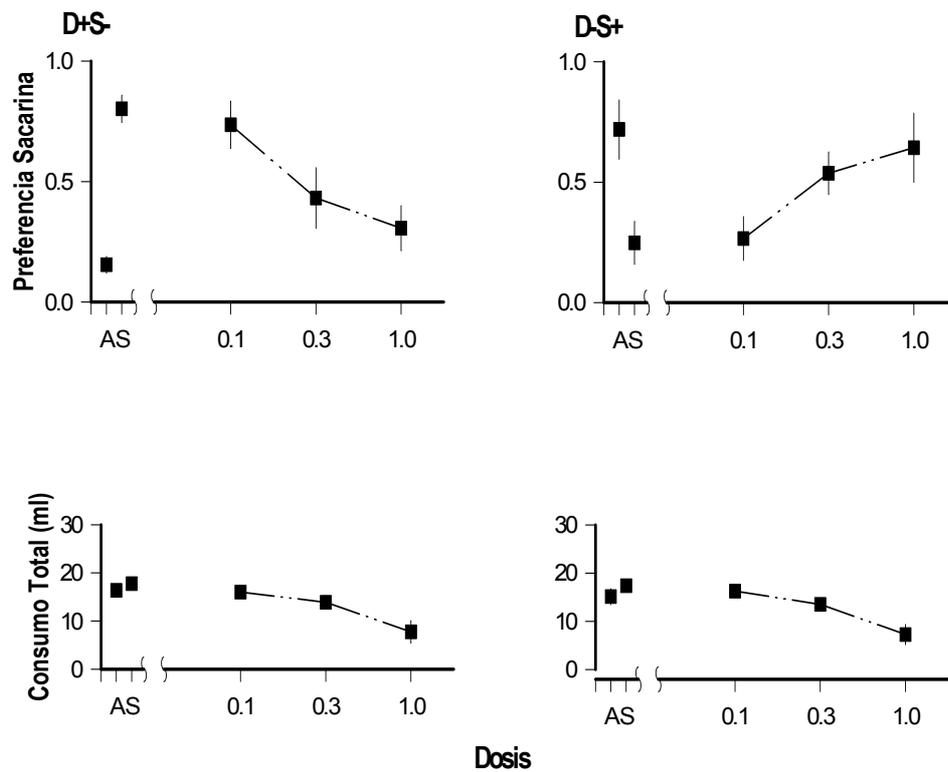


Fig. 11 Esta figura muestra los resultados de las pruebas de sustitución con el agonista 5-HT<sub>3</sub> mCPBG. Las gráficas superiores muestran que las dosis más altas de este compuesto produjeron una sustitución total de la anfetamina a diferencia de los otros agonistas. Las gráficas inferiores muestran el consumo total de líquidos durante las pruebas de dos botellas. Las diferentes dosis de mCPBG alteraron el consumo total de líquidos.

## DISCUSIÓN

### 1. Propiedades discriminativas de la Anfetamina.

En el presente experimento se entrenó a los sujetos a discriminar anfetamina de salina por medio del procedimiento del CAS y se evaluó:

- a) Si los efectos de la anfetamina adquieren propiedades discriminativas sobre el consumo de sacarina y,
- b) La participación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub> en estas propiedades.

En el caso del primer inciso, los resultados mostraron un control discriminativo de la anfetamina sobre el consumo de sacarina. Este control discriminativo fue evidente en dos condiciones. La primera condición, fue durante la fase del aprendizaje de discriminación anfetamina-salina. En el grupo D+S- la administración de anfetamina precedió los apareamientos sacarina-LiCl, por lo cual los sujetos disminuyeron el consumo de sacarina. Los resultados mostraron que esta discriminación se adquirió de forma rápida para el grupo D+S-, ya que desde la segunda sesión de entrenamiento se produjeron diferencias en el consumo de sacarina durante el ensayo droga y el ensayo salina.

Contrariamente, el grupo D-S+, en el cual la anfetamina precedió los apareamientos sacarina-salina, los sujetos aprendieron que al estar bajo los efectos de la droga debían consumir sacarina, debido a que al estar ausentes estos efectos, consumir sacarina les producía malestar, que es el caso de los ensayos salina. De esta forma, el consumo de sacarina aumentó o se mantuvo a un mismo nivel cuando la administración de anfetamina precedió los apareamientos sacarina-salina. Los resultados mostraron que para el grupo D-S+ el aprendizaje se dio en forma más lenta ya que las diferencias en el consumo de sacarina durante el ensayo droga y el ensayo salina se establecieron hasta el sexto ensayo. Esta diferencia en la velocidad de aprendizaje entre un grupo y

otro está en función de que algunas relaciones entre estímulos son más relevantes que otras debido a su significado biológico (Pearce, 1997). Así, para los sujetos fue más relevante aprender que la anfetamina señalaba que el consumo de sacarina se relacionaba con una consecuencia aversiva, que si señalaba que el consumo de sacarina no tenía ningún tipo de consecuencia.

La segunda condición se dio durante las pruebas de sustitución con diferentes dosis de anfetamina, los sujetos mostraron un control discriminativo sobre el consumo de sacarina. Este control fue una función directa de las dosis de prueba de la anfetamina. A mayor similitud entre la dosis de prueba y la dosis de entrenamiento menor preferencia por la sacarina (ver grupo D+S-) o mayor preferencia (D-S+). De esta manera, es posible afirmar que la anfetamina ejerce un control discriminativo sobre el consumo de sacarina. Diversos autores se han apoyado en este procedimiento gracias a la alta efectividad para el entrenamiento de DD. (Miranda et al., 2004; Miranda y Velázquez-Martínez, 1997; Velázquez-Martínez et al., 2004).

Estos resultados dejan ver que la utilización del procedimiento del CAS resulta efectiva para constatar que la anfetamina posee un control discriminativo sobre el consumo de sacarina para los sujetos experimentales.

## 2. Modulación de las propiedades discriminativas de la Anfetamina por los receptores 5-HT

### a) Receptores 5-HT<sub>1B</sub>

El mecanismo de las drogas adictivas como la cocaína y la anfetamina es que aumentan la neurotransmisión de la DA en el sistema mesocorticolímbico que surge del ATV. Tanto la anfetamina como la cocaína inhiben la recaptura de la DA, prolongando la estimulación normal de los receptores DAérgicos en el NAC, esta hipótesis ha sido sustentada por varios investigadores. (Koe, 1976; Groves y Rebec, 1976; Malgorzata y Cunningham, 2002).

En diversos estudios (Callahan y Cunningham, 1995, Koe, 1976, Miranda et al., 2004, Walsh y Cunningham, 1997) se ha demostrado la presunta implicación del sistema 5-HTérgico, así como sus propiedades modulatorias en la actividad del sistema DAérgico (Saito et al., 1996). Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> tienen un papel modulador en esos efectos, por lo cual, en el presente estudio en pruebas de sustitución con agonistas 5-HT<sub>1B</sub> se comprobó que algunos de ellos, tales como el RU24969 y mCPP no produjeron una sustitución total para la amfetamina, esto quiere decir que estos compuestos o no modulan las propiedades discriminativas de la amfetamina o solo lo hacen de manera parcial.

Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se encuentran en altas densidades en los ganglios basales, en el estriado y en la corteza frontal. Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> están localizados presináptica y postsinápticamente en relación a las neuronas 5-HTérgicas. En el caso de la localización presináptica estos receptores funcionan como autorreceptores en las terminales sinápticas de las neuronas 5-HTérgicas regulando la liberación de 5-HT. En el segundo caso, es decir, cuando se localizan postsinápticamente, no se localizan en neuronas 5-HTérgicas, funcionando como heterorreceptores que regulan la liberación de otros neurotransmisores como la DA, el glutamato y el GABA, entre otros. Estos receptores están relacionados negativamente a la adenilciclase a través de las proteínas G y su activación, en el caso de los autorreceptores, inhiben la liberación de 5-HT y en el caso de los heterorreceptores, su activación inhibe la liberación de otros neurotransmisores como la DA y el GABA.

De esta manera, se esperaría que la administración de agonistas 5-HT<sub>1B</sub> como el RU24969 y el mCPP en sujetos entrenados a discriminar amfetamina de salina, produjeran una sustitución dependiente de la dosis, en virtud de que los efectos conductuales de la amfetamina son mediados por un aumento de DA sináptica en el NAC. Sin embargo, los resultados obtenidos en las pruebas de

substitución con agonistas 5-HT<sub>1B</sub>, el RU 24969 y el mCPP mostraron una substitución parcial a la anfetamina, lo cual quiere decir que estos compuestos no reemplazaron completamente los efectos de estímulo discriminativo propios de la anfetamina.

Al considerar estas investigaciones y los resultados del presente estudio, se sugiere que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> tiene un papel limitado en las propiedades discriminativas de los psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína.

b) Receptores 5-HT<sub>2C</sub>

Al igual que los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, los receptores 5-HT<sub>2C</sub> están implicados en la modulación de los efectos discriminativos de la anfetamina. La subfamilia de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> están implicados en diversos desordenes conductuales tales como, la depresión, ansiedad, migraña, psicosis, entre otros. **(Hoyer et al 1994).**

En cuanto a su localización, se encuentran distribuidos en todo el cerebro, específicamente en la corteza, el sistema límbico (núcleo accumbens, hipotálamo y amígdala) y en los ganglios basales y sustancia nigra.

Algunas investigaciones sobre su localización y presunta participación en el sistema DAérgico han llegado a la conclusión que también se encuentran en niveles moderados en el ATV (Abramowki et. Al. 1995). Estos receptores se encuentran localizados principalmente en un nivel postsináptico y están acoplados positivamente a la fosfolipasa de las proteínas G. La ocupación de receptores postsinápticos produce sus efectos a través de segundos mensajeros ligados a la fosforilación de moléculas intracelulares y, en algunos casos, por acoplamiento con canales iónicos de calcio.

Algunos resultados obtenidos por Callaham y Cunningham (1995) han demostrado que la acción de diversos agonistas como el MK212, producen una substitución parcial, en ratas entrenadas a discriminar cocaína de salina. (Filip y Cunningham 2002). Así mismo, los resultados de la presente investigación no difiere de la hipótesis sostenida por dichos autores, ya que en este estudio al realizar las pruebas de substitución con el agonista 5-HT<sub>2C</sub>, MK212 en sujetos entrenados a discriminar anfetamina de salina produjo una substitución parcial de los efectos para la anfetamina, esto quiere decir que no reemplazaron completamente los efectos de la anfetamina, esta substitución parcial no depende de la dosis del compuesto. Por lo tanto, los receptores 5-HT<sub>2C</sub> estimulan parcialmente la señal discriminativa de la anfetamina, sin embargo no se descarta la presunta modulación de las propiedades discriminativas de la anfetamina de esta subfamilia de receptores.

### c) Receptores 5-HT<sub>3</sub>

El receptor 5-HT<sub>3</sub> es particular pues es el único receptor de monoaminas neurotransmisoras que se sabe está conectado a canales iónicos de Na, K y Ca operados por ligandos, Al ser activados estos receptores se produce una respuesta excitadora rápida debido a la despolarización de la neurona. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> están situados en las terminales sensitivas del nervio vago en el tracto gastrointestinal y en el cerebro (neuronas pre y postsinápticas de cortex, hipocampo, amígdala, rafe dorsal, área postrema y región límbica. En el SNC se encuentran en gran densidad en el núcleo del tracto solitario y en el área postrema. Diversos estudios han demostrado un claro papel modulador de los receptores 5-HT<sub>3</sub> sobre la actividad DAérgica mesolímbicocortical (LeMarquand, Pihl y Benkelfat, 1994). Los agonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> estimulan la liberación de DA y potencian los comportamientos relacionados con la propia dopamina. Por el contrario, los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> revierten dichos efectos. Además estos antagonistas son capaces también de revertir el efecto de otros estimulantes, indicando la posible implicación de la activación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> en los estados de hiperactividad de estos sistemas. Los antagonistas del

receptor, por otra parte, funcionan como ansiolíticos y mejoran la función cognitiva en modelos de roedores y primates (McKinzie et.al., 1998). Una utilidad potencial se ha observado con el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en el manejo de los síntomas de abstinencia de nicotina, etanol y benzodiazepinas. De esta forma, se esperaría que al ser administrados agonistas 5-HT<sub>3</sub> como el mCPBG en sujetos entrenados a discriminar anfetamina de salina, se produjera una substitución total dependiente de la dosis, en virtud de que los efectos conductuales de la anfetamina son regulados por un aumento de DA sináptica en el NAC. Al realizar las pruebas de substitución con el agonista 5-HT<sub>3</sub>, el mCPBG, los resultados mostraron una substitución total a la anfetamina, lo cual quiere decir que este compuesto reemplazó completamente los efectos de estímulo discriminativo propios de la anfetamina. Estos resultados se ven apoyados por algunos estudios que han señalado que los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> son capaces de bloquear la preferencia condicionada a la cocaína y reducen específicamente la ingesta de alcohol en roedores condicionados a preferir esta sustancia Carboni, et al. (1989), McKinzey, et al. (1998). Al considerar estas investigaciones y los resultados del presente estudio, se sugiere que los receptores 5-HT<sub>3</sub> tiene un papel modulador en las propiedades discriminativas de los psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína.

### 3. Conclusiones

Como hemos podido corroborar, el sistema mesocorticolímbico de la DA es el punto común para muchos fármacos y drogas de abuso, estas desempeñan un papel relevante en los procesos de recompensa relacionados con la aparición de conductas adictivas. La DA juega un papel relevante en este sistema de recompensa, ya que es posible modular las propiedades reforzantes, de recompensa y discriminativas de la amfetamina alterando la neurotransmisión de la DA con agonistas y antagonistas DAérgicos. Adicionalmente, se ha demostrado que existe una interacción entre las vías 5-HTérgicas y DAérgicas, ya que la 5-HT ejerce una acción moduladora sobre los mecanismos cerebrales DAérgicos. Los resultados arrojados por la presente investigación se suman a la evidencia anterior debido a que mostraron que algunos compuestos 5-HTérgicos modulan las propiedades discriminativas de la amfetamina, esto quedó demostrado en las pruebas de sustitución en las cuales la amfetamina fue sustituida por compuestos 5-HTérgicos. Se utilizaron agonistas 5-HT<sub>1B</sub> como el RU24969 y el mCPP, así como agonistas 5-HT<sub>2C</sub> como el MK212. Al realizar pruebas de sustitución para la amfetamina estos receptores sustituyeron parcialmente la señal discriminativa de la amfetamina, esto quiere decir que este tipo de agonistas solo tienen un control mínimo en cuanto a la modulación de los efectos de la amfetamina. Lo anterior sugiere que los compuestos 5-HTérgicos solo modulan parcialmente los efectos conductuales de los estimulantes como la amfetamina. Sin embargo al realizar pruebas de sustitución para la amfetamina con agonistas 5-HT<sub>3</sub> se comprobó que al utilizar el agonista 5-HT<sub>3</sub> mCPBG sustituyó totalmente los efectos producidos por la amfetamina, esto quiere decir que este receptor modula las propiedades discriminativas de la amfetamina, además de que se muestra un aparente control sobre el sistema DAérgico.

Este hallazgo es de gran relevancia ya que da paso a la exploración de nuevos horizontes en cuanto a sistemas implicados en el mecanismo de recompensa del cerebro para ciertas drogas, tal es el caso del Glutamato. Recientemente se ha sugerido que no solamente el sistema de la 5-HTérgico

modula al sistema mesocorticolímbico de la DA, sino que otro sistema de neurotransmisión cerebral también está implicado en la regulación de la DA en el NAC, este sistema es el del glutamato. Por este motivo se sugieren posibles investigaciones en cuanto a estos otros sistemas, así como ampliar la investigación original, es decir realizando pruebas de sumación con diferentes agonistas 5-HTérgicos, para reafirmar aun más la hipótesis. Así mismo, se sugiere realizar pruebas con antagonistas 5-HT<sub>1B/2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub> para confirmar los resultados obtenidos.

## BIBLIOGRAFÍA

Abramowski, D., Rigo, M., Duc, D., Hoyer, D., y Staufenbiel, M. (1995). Localization of 5-HT<sub>2C</sub> receptor protein in human and rat brain using specific antisera. **Neuropharmacology** **34**: 1635-1645.

Arzate, R. y Miranda, F. (1981). **Alteración del estímulo condicionado en el aprendizaje de aversión al sabor**. Tesis inédita. ENEP Iztacala. pp. 33-44.

Barry, H. (1974). Classification of drugs according to their discriminative effects in rats. **Federation Proceedings**. **33**: 1814-1824.

Bolles, R. C. (1967). **Theory of Motivation**. New York: Harper and Row.

Callahan, P.M. y Cunningham, K.A. (1995) Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. **J Pharmacol Exp Ther** **274**: 1414-1424.

Callahan, P.M., De la Garza, R. y Cunningham, K.A. (1997) Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by mesocorticolímbico dopamine systems. **Pharmacol Biochem Behav** **57**: 601-607.

Camí, J. (1995). **Farmacología y Toxicidad**. Barcelona. Ediciones en neurociencias. pp. 57-76

Cappell, H. y LeBlanc, A. E. (1977). Gustatory avoidance conditioning by drugs of abuse: Relationship to general issues in research on drug dependence. En: N. W. Milgram, L. Krames y T. M. Alloway (Eds.). **Food Aversion Learning**. New York: Plenum Press. pp. 133-167.

Carboni, E., Acquas, E., Leone, P. y Di Chiara, G. (1989) 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists block morphine and nicotine but not amphetamine-induced reward. **Psychopharmacology** **97**: 175-8.

Colado, M. I. Lorenzo, P. (1995). MDMA (Extasis): farmacología y toxicología. En: Bobes J, (Ed.) **Extasis: aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales**. Barcelona. Ediciones en Neurociencias. pp. 1-46

Colpaert, F.C. (1997). Drug discrimination in neurobiology. **Pharmacol Biochem Behav** **64**: 337-345.

Colpaert, F. C. (1987). Drug discrimination: Methods of manipulation, measurement, and analysis. En: Bozarth M. A. (Ed.). **Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs**. New York: Springer-Verlag. pp. 341-372.

Colpaert, F.C. (1999). Drug discrimination in neurobiology. **Pharmacol Biochem Behav** **64**: 337-345.

De la Garza, R., Callahan, P.M. y Cunningham, K. (1998). The discriminative stimulus properties of cocaine: effects of microinfusion of cocaine. A 5-T<sub>1A</sub> agonist or antagonist, into the ventral tegmental area. **Psychopharmacology** **137**: 1-6.

Di Mateo, V., Blasi, A., Di Giulio, C. y Esposito, E. (2001). Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the control of central dopamine function. **J Pharmacol Sci** **5**:229-232.

Ferry, P. Witkin, J. y Katz, J. L. (1994). Pharmacological characterization of the novel discriminative stimulus effects of a low dose of cocaine. **J Pharmacol Exp Ther.** **270**: 1041-1048

Filip, M. y Cunningham, K. (2002). Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in nucleus accumbens regulate expression of the hyperlocomotive and discriminative stimulus effects of cocaine. **Pharmacol Biochem Behav** **7**: 745-756.

Flórez, J. Armijo, J. A. y Mediavila, A. (1999). **Farmacología Humana**. Barcelona. Masson. pp. 123-136.

García, J. y Koelling, R. A. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. **Psychonomic Science** **4**: 123-124.

Glennon, R. (1986). Discriminative stimulus properties of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). **Pharmacol Biochem Behav** **25**: 135-139.

Groves, P.M. y Rebec, G.V. (1976). Biochemistry and behavior: some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. **J Psychology** **129**: 91-127.

Herrera, F. y Velásquez, M. (1997). Discriminative stimulus properties of amphetamine on a conditioned taste aversion paradigm. **Behav Pharmacol** **8**: 458-464.

Hoyer, D., Hartig, P., Clarke, y Humphrey, P. (1994). VII. International union of pharmacology classification for 5-Hidroxitriptamine (serotonin). **Pharmacol Rev** **46**: 157-203.

Jaeger, T. y Mucha, R. (1990). A taste aversion model of drug discrimination learning: Training drug and condition influence rate of learning. **Psychopharmacology 100**: 145-150.

Kalish, H. y Guttman, N. (1969). Stimulus generalization after equal training on three stimuli: a test of the summation hypothesis. **J Exp Psychol 57**: 268-272.

Koe, B. (1976). Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. **J Pharmacol Exp Ther 199**: 649-661.

Koob, G. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. **T Pharmacol Sci 13**: 177-131.

LeMarquand, D. Pihl, R. y Benkelfat, C. (1994). Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. **Biol Psychiatry 36**: 395-421.

Lorenzo, P. Bobes, J. y Colado, M. (1998). Drogas de diseño. En: Lorenzo P. (Ed.). **Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación** Madrid. Panamericana. pp. 215-230.

Lorenzo, P. y Lizasoain, I. (2003). Características farmacológicas de la drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). **Adicciones. 15**: 51-75.

Lucki, I. (1988). Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-HT agonist using conditioned taste aversion. **J Pharmacol Exp Ther 247(3)**: 1120-1127.

Lucki, I. y Marcoccia, J. (1991). Discriminated taste aversion with 5-HT<sub>1A</sub> agonist measured using saccharin preference. **Behav Pharmacol 2**: 335-344.

Malgorzata, F. y Cunningham, K.A. (2002). Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in nucleus accumbens regulate expression of the hyperlocomotive and discriminative stimulus effects of cocaine. **Pharmacol Biochem Behav** **71**: 745-756.

Martin, G., Gans, M., Van Der, y Kooy, D. (1990). Discriminative properties of morphine that modulate associations between taste and lithium chloride. **J Exp Psychol An Behav Proc** **16**: 56-68.

Martin, M. y Lorenzo, P. (2003). Conceptos fundamentales en drogodependencias. En: Lorenzo P. (Ed.). **Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación**. Madrid. Panamericana. pp. 3-26.

McKinze, D., Eha, R., Cox, R., Stewart, R., Dyr, W., Murphy, J., McBride, W. y Lumeng, L. (1998). 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism of alcohol intake: effects of drinking conditions. **Behav Pharmacol** **23**:291-98

Melton, P. y Riley, A. (1991). Acquisition of drug discrimination learning with cholecystinin. **Soci Study of Ingestive Behav**. New York.

Miranda, F., Hermosillo, A., Sánchez, H. y Velázquez-Martínez, D. N. (2004). Mecanismos no dopaminérgicos en las propiedades discriminativas de la anfetamina: efectos de agonistas serotoninérgicos. **Rev Mex Psicol**. (Enviado)

Miranda, F., Hong, E. y Velázquez-Martínez, D. (2001). Discriminative stimulus properties of indorelate in a conditioned taste aversion (CTA) paradigm. **Biochem Behav** **68**: 427-433.

Miranda, F. y Velázquez-Martínez, D. (1997). Discriminative stimulus properties of amphetamine in a conditioned taste aversion paradigm. **Behav Pharmacol**. **8**: 458-464.

Orozco, C. G. (1997). Control de estímulos por el indorrenato: generalización de estímulos con el 8-OH-DPAT. Tesis inédita. **Universidad Nacional Autónoma de México**: Facultad de Psicología.

Pearce, J. M. (1997). **Animal learning and cognition: an introduction**. East Sussex: Psychology Press

Revusky, S. Coombes, S. y Pohl, R. W. (1982). Drug states as discriminative stimuli in a flavor-aversion learning experiment. **J Physiol Psychol** **96**: 200-211.

Riley, A., Jeffreys, R., Pournaghash, S., Titley, T. y Kufera, A. (1989). Conditioned taste aversion as a behavioral baseline for drug discrimination learning: Assessment with the dipsogenic compound pentobarbital. **D Develop Res** **16**: 229-236.

Ross, R. T. y Holland, P. C. (1981). Conditioning of simultaneous and serial feature-positive discriminations. **An Learn Behav.** **9 (3)**: 293-303

Rowan, G. y Lucki, I. (1989). Discriminative stimulus properties of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. **Soci Neurosci** **15**: 414.

Saito, H. Matsumoto, M., Togashi, H. y Yoshioka, M. (1996). Functional interaction between serotonin and other neuronal system: focus on in vivo microdialysis studies. **Jpn J Pharmacol** **70**:203-225.

Sánchez, H. Velázquez-Martínez, D. (2001) Discriminative stimulus properties of indoreinate, a 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> agonist: a study in rats. **J Psychopharmacol** **15**:29-36.

Skinner, B.F. (1938). **The Behavior of Organism: An experimental analysis**. New York: Appleton- Century-Crofts.

Spanagel, R. y Weis, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. **T Neurosci 22**: 521-527.

Velázquez-Martínez, D., Cabrera, R., Sánchez, H. y Miranda, F. (2004). Role of 5-HT<sub>1B/2C</sub> receptors on the discriminative stimulus properties of amphetamine. **J Psych Neurosci 24 (2)**:122-130.

Vila, J. (1992). La aversión condicionada al sabor como un índice de las propiedades discriminativas de las drogas. **Apuntes de Psicología. 35**: 93-107

Walsh, S. y Cunningham, K.A. (1997). Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing and subjective effects of cocaine. **Phychopharmacology 130**: 41-58