

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROPIEDADES DISCRIMINATIVAS DE DROGAS SEROTONERGICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN PSICOLOGIA

ANALISIS EXPERIMENTAL DE LA CONDUCTA.

P R E S E N T A

DAVID NATANAEL VELAZQUEZ MARTINEZ



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.

COMITE DE TESIS:

Dr. Arturo Bouzas R.

Mtro. Francisco Cebres R.

Dr. Victor A. Colotla E.

Dra. Xochitl Gallesos B.

Dr. Roberto A. Prado Alcalá.



A Marcela,
Rebeca y
Chiquito (s).

A mi madre,

mi hermano

y a la memoria de mi padre.

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis no habria sido elaborada sin la ayuda de:

Marcela, por su carino, colaboracion y comentarios.

Dr. Arturo Bouzas y Dr. Victor Colotla por sus comentarios, sugerencias y disponibilidad para revisar el trabajo.

Dr. Roberto Prado y Dra. Xochitl Gallesos por su confianza y disponibilidad para revisar el trabajo.

Gustavo Becha y Fernando Vazquez por la colaboracion y facilidades para escribir esta tesis.

El trabajo experimental fue en parte elaborado en el Instituto Miles de Terapeutica Experimental, agradezco a los Dres. Julian E. Villarreal y Enrique Hons las facilidades y comentarios al trabajo y a los Sres. Antonio Huerta y Luis Oliva por su colaboracion tecnica.

Este trabajo fue escrito y editado en el Departamento de Analisis Experimental de la Conducta, agradezco al Mtro. Francisco Cabrer los comentarios y facilidades para la realizacion de este trabajo.

RESUMEN.

Después de un entrenamiento apropiado, los sujetos (ratas Wistar en este estudio) pueden utilizar la administración de una droga como estímulo discriminativo para elegir apropiadamente una fuente particular de reforzamiento. Usualmente se supone que la propiedad estímulo de una droga está relacionada con su mecanismo de acción y/o sus efectos farmacológicos y que además estos son función de la dosis y tiempo que ha tenido el compuesto para llegar a su sitio de acción y producir su efecto. El objetivo del presente trabajo fue analizar estas suposiciones y aportar evidencia (consistente en generalizaciones cruzadas parciales) de que, al menos en el caso de los compuestos serotoninérgicos analizados: fenfluramina, quipazina e indorrenato, y el compuesto catecolaminérgico amfetamina, las drogas son conjuntos únicos de elementos discriminables y que algunos de estos elementos son compartidos entre las drogas de tal manera que la generalización entre ellos es función de los elementos compartidos y del conjunto total. Se analizó la posibilidad de que las propiedades estímulo estuvieran relacionadas con el mecanismo de acción serotoninérgico o con algún efecto particular (hipotensión) de las drogas; para esto se utilizaron otros compuestos serotoninérgicos (5-hidroxitriptofano, 5-metoxitriptamina, MK 212, ketanserín) y algunos compuestos hipotensores (clonidina y metildopa); también se analizó la señal discriminativa tratando de revertirla con antagonistas específicos de los diversos sistemas neuroquímicos: cinanserín, haloperidol, tolazolina, vohimbina y fluoxetina. Se encontró que en el caso de la fenfluramina su señal discriminativa está relacionada con su mecanismo de acción ya que otras drogas serotoninérgicas se generalizan con ella y su señal es revertida. En el caso de la quipazina se concluye que sus efectos probablemente estén mediados también por mecanismos serotoninérgicos. En el caso del indorrenato se determinó que sus propiedades discriminativas además de estar mediadas por mecanismos serotoninérgicos están relacionadas con su efecto hipotensor. En todos los casos menos uno, se obtuvieron generalizaciones cruzadas parciales apoyando la hipótesis formulada de que la generalización es función de los elementos compartidos y del conjunto total.

INDICE .

	Página
Introduccion.	1
Metodo.	33
Resultados.	37
Discusion.	68
Bibliografia.	72

INTRODUCCION

El area en que se enmarca la presente investigacion se denomina indistintamente DISCRIMINACION DE DROGAS, CONTROL DE ESTIMULOS INDUCIDO POR DROGAS o APRENDIZAJE DEPENDIENTE DEL ESTADO (fisiologico o farmacologico). Sin embargo, existen diferencias metodologicas, teoricas o en cuanto a implicaciones, aunque en muchos casos estas sean sutiles segun sea el titulo del area que se elige.

Se trata de un area muy reciente, en la que confluyen antecedentes, metodologias, estrategias y aproximaciones teoricas de varias disciplinas. En esta area participan predominantemente la farmacologia y la psicologia y probablemente sea la unica en la cual es evidente la transferencia de conceptos de la psicologia a otra disciplina del area biologica. Asi, en esta area es comun encontrar los terminos de estimulo, gradiente de generalizacion, discriminacion, etc., provenientes del area de control de estmulos aplicados a la descripcion de los efectos y/o caracteristicas farmacologicas.

El presente trabajo esta dividido en diversas secciones que enumeramos brevemente: iniciaremos con un panorama historico de los trabajos denominados APRENDIZAJE DEPENDIENTE DEL ESTADO, DISCRIMINACION DE DROGAS, las relaciones entre las dos areas, una definicion de procedimientos, la contribucion del area de control de estmulos, los principales objetivos y usos de la preparacion, algunos problemas contemporaneos en el area, el planteamiento de nuestro problema y objetivo, la eleccion de las drogas y sus caracteristicas farmacologicas, los objetivos e hipotesis experimentales y sus implicaciones y para finalizar una seccion en que se presenta el metodo a utilizarse y una breve descripcion del analisis y forma de presentar los resultados.

I. ASPECTOS HISTORICOS.

I.1 Aprendizaje dependiente del estado.

El primer antecedente experimental se remonta al trabajo de E. Girden y E. A. Culler publicado en 1937 en el Journal of Comparative Psychology. En este trabajo Girden y Culler observaron que los perros podian ser entrenados a emitir una respuesta de escape (esta consistia en la flexion de una pata a la presentacion de un choque electrico) en la presencia de curare y fallaban para emitir dicha respuesta en ausencia de curare; los perros entrenados sin curare y probados con curare tambien fallaban al emitir la respuesta de evitacion. Estos investigadores denominaron al hallazgo disociacion del aprendizaje (dissociation of learning) en una clara analogia con diversas manifestaciones

psiquiátricas; a este trabajo siguieron otros reportes de Girden (1942a,b,c, 1947) en esta área. Los trabajos experimentales continuaron en 1961 cuando Donald Overton publicó su disertación de tesis de doctorado. Posteriormente en 1964, ya en la Temple Univ. School of Medicine y en el Eastern Pennsylvania Psychiatric Institute, D. Overton publicó un trabajo que cambió la perspectiva del área al proponer el término de Aprendizaje Dependiente del Estado (State-dependent learning) en el cual hacía hincapié en el estado de droga (estado farmacológico) como la variable independiente crucial en el fenómeno de disociación.

Los aspectos metodológicos fundamentales quedaron establecidos paralelamente a la reactivación del área cuando en 1961 Grossman y Miller propusieron el diseño experimental, ahora clásico, en el cual utilizaron 4 grupos de sujetos, dos de estos grupos eran entrenados con placebo y los otros dos con droga, durante la fase de prueba para cada condición uno de estos grupos era evaluado bajo la condición de droga y el otro bajo la condición de placebo según el siguiente cuadro.

ENTRENAMIENTO

1. Placebo
2. Placebo

1. Droga
2. Droga

EVALUACION

1. Placebo
2. Droga

1. Placebo
2. Droga

Con la utilización de este diseño se predice que no habrá déficits en la retención cuando las condiciones de evaluación son similares al entrenamiento (placebo vs. placebo y droga vs. droga), pero en las evaluaciones no similares (placebo vs. droga y droga vs. placebo) sí habrá deficiencias en la sesión de prueba o evaluación si se presenta el fenómeno de disociación.

Mencionamos inicialmente que se había denominado disociación del aprendizaje a esta área en una clara referencia a algunas manifestaciones psiquiátricas. Estos antecedentes se encuentran en reportes clínicos de fenómenos disociativos; aunque el uso del término "disociación" es relativamente no selectivo incluye varios fenómenos entre los que se encuentran el delirio, alucinaciones, estados de fusa y personalidades múltiples. Las manifestaciones que parecen ser más análogas al fenómeno de Aprendizaje Dependiente del Estado son aquellas que involucran la disociación en paralelo. En la disociación en paralelo "...hay indicios de que dos o más memorias coexisten

simultáneamente, aunque usualmente solo una de estas está representada en la experiencia consciente" (Overton, 1978), los ejemplos clínicos incluyen personalidades múltiples, estados de fuga, y corrientes múltiples de pensamiento. Los ejemplos clínicos más comunes son precisamente las corrientes múltiples de pensamiento y los "blackouts" producidos por la ingestión asada de alcohol. En las corrientes múltiples de pensamiento subitamente se manifiesta un afecto, idea o conducta no relacionada con el pensamiento actual, de tal manera que a través de estas intromisiones el observador puede deducir la existencia de procesos de pensamiento ocurriendo simultáneamente. No todos los casos de intromisión deben ser considerados como patológicos. Este tipo de disociación ha servido para explicar diversos desordenes psicológicos; la teoría freudiana la ha utilizado para la explicación del modelo de neurosis que implica la represión (disociación) de los impulsos libidinosos de la conciencia (Overton, 1978).

Es conocido el fenómeno de que después de una borrachera en la que el sujeto se comporta agresivamente, se deprime, llora, etc., pasado el efecto del alcohol el sujeto no recuerda los actos realizados durante la borrachera. Este fenómeno también ha sido considerado entre los ejemplos de disociación, aunque también se ha propuesto que la amnesia de tales episodios puede reflejar una alteración en la consolidación de la memoria, ya que esta amnesia en la mayoría de los episodios es permanente.

I.2. Control de estímulos inducido por drogas.

Al área de control de estímulos inducido por drogas se le conoce como Discriminación de Drogas. La primera referencia del posible control ejercido por una droga como control de estímulos fue realizada por J.J. Conser en 1951 (citado en Winter, 1978). En unas ratas Conser observó que el etanol reinstalaba una conducta de aproximación al alimento después de que esta conducta había sido suprimida por la presentación contingente de choques eléctricos (conflicto de evitación-aproximación), es decir, el etanol disminuía la respuesta de evitación, aunque en otro grupo en el que se medía la tendencia de aproximación bajo la administración de placebo no había efecto alguno sobre esta respuesta. Si se compara este experimento con la metodología del paradigma de aprendizaje dependiente del estado (Grossman y Miller, 1961), observaremos que solo se realizaron los grupos placebo-placebo y placebo-droga; en lugar de interpretar sus resultados en relación con el fenómeno de disociación, Conser suscribió que sus resultados

podian deberse "...a un cambio en la situacion de estímulos...[por el cual probablemente]...un animal podria establecer una discriminacion confiable basado en la presencia o ausencia de embriaguez." (Conser, 1951, citado por Winter, 1978).

En 1958 Heistad demostro que la supresion condicionada podia ser retenida diferencialmente como funcion de la presencia o ausencia de clorpromazina dependiendo de si el entrenamiento habia sido realizado bajo la presencia de la droga o del placebo. Otro trabajo antecedente en esta area que merece la pena ser comentado es el realizado por Cook et al. (1960), quienes demostraron que las respuestas de evitacion (flexion de una pierna a la presentacion de un choque electrico) en perros podia quedar bajo el control de los cambios fisiologicos asociados con la administracion intravenosa de epinefrina, norepinefrina o acetilcolina, asi la admistracion de las drogas actuo como estímulos discriminativos para la flexion de la pierna. El siguiente trabajo experimental se debio a Stewart (1962) quien entreno a unas ratas a responder diferencialmente a la presencia o ausencia de clorpromazina.

Estos estudios tienen un antecedente en la suserencia hecha por Hull (1933, cfr. Thompson y Pickens, 1971) de que los animales podian ser entrenados a responder diferencialmente a variables fisiologicas internas sin necesidad de estimulacion exteroceptiva adicional. De hecho, Hull formulo esta hipotesis en referencia al posible control de la conducta por estados motivacionales como la privacion de comida y/o agua.

El control discriminativo ejercido por una droga puede, y es incluido en el termino de control de estímulos propuesto por Terrace (1966a) para estímulos exteroceptivos, quien lo refirio como "...el grado en el cual un valor del estímulos antecedente determina la probabilidad de ocurrencia de una respuesta condicionada. [El control de estímulos]...es medido como un cambio en la probabilidad de respuesta como resultado de un cambio en el valor del estímulos" (pp.330).

II. DEFINICION DE LOS PROCEDIMIENTOS.

Se han propuesto varias diferencias entre los procedimientos de discriminacion y disociacion, estas diferencias comunmente involucran aspectos teoricos acerca de los mecanismos involucrados. Winter (1978) propone una diferenciacion haciendo referencia unicamente a los aspectos de procedimientos o metodologicos, en esta diferenciacion propone "...el paradigma de aprendizaje dependiente de

estado como las OBSERVACIONES de un decremento en la ejecución de una tarea aprendida en la presencia de un estado farmacológico cuando la tarea es evaluada en, o bajo la presencia de otro estado, ...[en tanto que el fenómeno del]... control de estímulos inducido por drogas se referirá a la OBSERVACION de que la probabilidad de ocurrencia de una respuesta condicionada operante es alterada después del reforzamiento diferencial en la presencia de los dos estados farmacológicos." (pp.223). Como observa apropiadamente Winter, estas definiciones de aprendizaje dependiente de estado y control de estímulos inducidos por drogas no conllevan suposiciones implícitas acerca de los mecanismos de aprendizaje, receptores farmacológicos, sistemas sensoriales, o cualquier factor involucrado que pueda en última instancia proveer alguna base teórica de las observaciones conductuales.

III. RELACIONES ENTRE APRENDIZAJE DEPENDIENTE Y DISCRIMINACION DE DROGAS.

Las relaciones entre los fenómenos de aprendizaje dependiente del estado y el control discriminativo de estímulos inducido con drogas son fácilmente observables. En varias ocasiones se ha intentado explicar uno de estos fenómenos en base al otro (Belleville, 1964; Overton, 1966), y hay varios reportes en los que la terminología de ambos paradigmas se mezcla sin distinción. Así por ejemplo, los resultados de un paradigma de aprendizaje dependiente del estado fueron reportados por Pappas y Gray (1971) como: Cue Value of Dexamethone for Fear-Motivated Behavior; en tanto que el caso inverso es ejemplificado por un reporte de Stewart et al. (1967) en el cual reportan los resultados de un procedimiento de control de estímulos inducido por una droga como: State Dependent Learning Produced with Steroids.

En 1964 Overton concluyó que la disociación y la discriminación inducidas por drogas eran dos manifestaciones del mismo proceso; para integrarlos propuso que con dosis altas de la droga se puede obtener el control del estado ejercido por la droga sin el entrenamiento de discriminación; en tanto que las dosis pequeñas adquirirán control sobre la respuesta solo después de un entrenamiento prolongado de discriminación. Así, una función línea dosis-efecto relacionará al aprendizaje dependiente del estado con altas dosis, con el control discriminativo adquirido lentamente con dosis pequeñas. Esta proposición de Overton supone que las drogas tienen un efecto único de magnitud variable que produce la función dosis-efecto; tal proposición la analizaremos detalladamente.

Existen varias diferencias metodológicas entre los procedimientos de disociación y discriminación que se agrandan por la ausencia de conceptos teóricos acerca de la naturaleza del control de estímulos inducido por drogas y por la existencia de diferencias metodológicas y de los procedimientos empleados (laberintos, respuestas operantes, respuestas de evitación, de escape, etc.) en los experimentos. Aunque algunos autores lamentan la falta de uniformidad, esta misma falta de uniformidad presenta al menos una ventaja: Dado que es muy probable que el efecto farmacológico que sirve como base para la disociación o discriminación sea muy complejo y dependiente de la dosis, un consenso general para la utilización de un solo procedimiento podría servir para ocultar algunos aspectos del control de estímulos inducidos por drogas, ya que de obtenerse resultados contradictorios entre diferentes procedimientos obviarían inmediatamente al examen de las variables farmacológicas o conductuales que puedan explicar las diferencias en los resultados. En este proceso pueden encontrarse nuevas facetas de la discriminación o disociación que de otra manera permanecerían ocultas por la utilización de un solo procedimiento experimental. Sin embargo al presente, los resultados de una misma droga con diferentes procedimientos han permanecido compatibles.

Aun cuando se desconozca el mecanismo exacto de la discriminación de drogas o del aprendizaje dependiente de estado, se sabe que casi todas las drogas que tienen alguna acción sobre el sistema nervioso central se pueden diferenciar del placebo a través del entrenamiento de discriminación, o bien pueden producir disociación sin embargo todavía es cuestión a discusión y de trabajo experimental si únicamente las drogas con acción central son discriminables o disociables.

IV. CONTRIBUCIONES DEL AREA DE CONTROL DE ESTIMULOS.

En 1969 Kalish inicio su definicion de la generalizacion de estmulos y la discriminacion con las siguientes palabras "...la generalizacion y la discriminacion son quiza dos de los mas importantes principios que emergieron del trabajo de Pavlov y sus asociados. Los dos elementos son conceptos importantes en virtualmente todas las teorias de la conducta... y los dos se han empleado como constructos en la explicacion de conductas mas complejas tales como la conducta verbal, formacion de conceptos y la psicopatologia..." (pp. 208); nosotros agregaremos que estos elementos son de gran importancia actualmente para otra disciplina: la farmacologia, en la cual ayudan a la caracterizacion y definicion de los efectos de muchas drogas.

En 1927, Pavlov reporto que cuando una respuesta condicionada (CR) de salivacion se establecia a un estimulo condicionado (EC, en el caso del condicionamiento operante un estimulo discriminativo, ED) otros estmulos podian inducir esta salivacion. Este resultado define el fenomeno empirico de la generalizacion: a consecuencia del entrenamiento previo con un estimulo otros estmulos que nunca habian sido asociados con el reforzamiento, pueden ser capaces de inducir la respuesta. Pavlov reporto que la habilidad de los estmulos nuevos para inducir la respuesta decreciente conforme decreciente su similitud con el EC. En los estudios de discriminacion (tambien reportados por Pavlov como diferenciacion) un EC induce una respuesta como resultado del entrenamiento, en tanto que otro EC (en la misma dimension o en una dimension estimulo diferente) o su ausencia, no provoca la respuesta o provoca otra diferente. En su articulo Kalish apunta que los estudios disenados como experimentos de generalizacion implican el entrenamiento a un estimulo, seguido de la presentacion de algunos otros estmulos durante una fase de prueba y ausencia de reforzamiento diferencial durante la prueba. Por otra parte, el entrenamiento de discriminacion se caracteriza por la presentacion sucesiva o simultanea (discriminaciones sucesivas o simultaneas, cfr. Mackintosh, 1974) de estmulos correlacionados con reforzamiento diferencial cuyo proposito, en contraste con la generalizacion, es estrechar la clase de respuestas a un valor del estimulo. De esta manera el concepto de generalizacion de estmulos (concepto similar a la generalizacion primaria de Hull, 1947, cit. Kalish, 1969) asume que una clase de estmulos se condiciona a una respuesta como resultado del entrenamiento; de la misma manera en el concepto de generalizacion de respuestas se hace una suposicion similar acerca de la clase de

respuestas (gradiente de generalización de respuestas; Hull 1947, cit. Mackintosh, 1974). Con estas distinciones Kalish define la generalización de estímulos como "... un fenómeno conductual distinto de las especulaciones del proceso de generalización; que ocurre cuando las respuestas condicionadas a un estímulo también pueden ser provocadas por otros estímulos en la misma dimensión. Bajo estas circunstancias usualmente se obtiene un gradiente de respuestas en el cual la amplitud o frecuencia de las respuestas decrecen conforme incrementan las diferencias (psicológicas o físicas) entre el estímulo condicionado y los estímulos de prueba..." (pp. 209). Para obtener el gradiente usualmente se utiliza el método de contrastes (Pavlov, 1927), en el cual varios ensayos en los que se refuerza al EC se alternan con un ensayo de prueba no-reforzado en el que se presentan el estímulo generalizado y se obtiene el gradiente analizando la fuerza de la respuesta condicionada (latencia, frecuencia, resistencia a la extinción, etc.). Usualmente los estímulos de prueba son presentados en orden aleatorio y se forma un gradiente por la combinación de los resultados de varias pruebas a cada estímulo.

La hipótesis sugerida por Pavlov para explicar la generalización fue la irradiación de la excitación sobre la corteza cerebral. Actualmente esta hipótesis no es tomada en cuenta y ha sido objeto de varias críticas (Konorski, 1948) que desembocaron en el problema de si el fenómeno empírico se debe a un proceso de generalización o es consecuencia de una falla en la discriminación. La primera hipótesis fue sugerida por Hull (1943, cit. Kalish, 1969) quien consideró a la generalización de estímulos primaria como el crecimiento o incremento de la fuerza del hábito a los estímulos periféricos (pp. 216) y utilizó a la diferencia mínima perceptible como parámetro en la ecuación para describir el gradiente de generalización; así supuso que la excitación estaba conectada con una zona considerable de estímulos durante el condicionamiento, pero que el grado de esta conexión, que se refleja en la forma del gradiente, también es afectada por la discriminabilidad de la dimensión estímulo. Este postulado enfrenta el problema de que la discriminabilidad solo puede ser deducida de las respuestas de los sujetos después de las pruebas.

La segunda posición es ejemplificada por Lashley y Wade (1946, cit. Kalish, 1969) quienes cuestionaron la explicación propuesta por Hull proponiendo alternativamente que los gradientes de generalización representaban discriminaciones imperfectas debido a alguna falla de la asociación de los EC con el reforzador, de tal manera que el gradiente de respuestas se formaría hasta que un organismo tuviese experiencia con la dimensión estímulo a través de

actos de comparación) para solucionar el problema de la comparación durante el entrenamiento o en las pruebas con un solo estímulo; Lashley propuso a un evento neural (trazo o huella) como una necesidad lógica que substituyera la ausencia de un estímulo de comparación. Esta posición es difícil de rebatir; sin embargo, ya Pavlov (1927) había notado que los estímulos novedosos en su primera presentación evocaban una CR pequeña o nula que incrementaba con las presentaciones sucesivas; Pavlov sugirió que este fenómeno era similar al de inhibición externa con estímulos novedosos, de tal manera que si el estímulo es considerado novedoso por el sujeto, significa que el sujeto lo discrimina del EC y a pesar de esto generaliza sus respuestas a este estímulo en ensayos posteriores. Mas tarde se argumentó que aunque los sujetos puedan responder en un test de generalización a los estímulos que en condiciones apropiadas pueden discriminar del EC (o ED) esta generalización puede reflejar el grado en que los sujetos pueden discriminar de hecho el estímulo prueba de los estímulos asociados con el reforzador durante el entrenamiento puesto que cualquier situación estímulo puede ser considerada desde diferentes aspectos, o bien, puede ser representada como consistiendo de un gran número de elementos no todos los cuales han sido asociados con el reforzador por parte del sujeto; es decir, el conjunto de estímulos asociados por el sujeto con el reforzamiento puede no ser el mismo que el conjunto manipulado por el experimentador (cfr. Mackintosh, 1974, pp. 487). Este punto de vista, según Mackintosh puede reconciliar las diferencias aparentes entre Pavlov y Lashley y Wade. Según esta sugerencia, formulada originalmente por Bush y Mosteller (1951) y Atkinson y Estes (1963) citados por Mackintosh (1974), los sujetos responderán en un test de generalización conforme el grado en que los estímulos prueba contengan elementos que se sobrelapan con aquellos contenidos por el EC (o ED) durante el entrenamiento. Mas exactamente la probabilidad de una respuesta en un test de generalización será función de la proporción de elementos en el test los cuales han formado parte del conjunto de elementos presentes durante el entrenamiento y han sido asociados con el reforzador. Esta proposición revive algunas de las primeras especulaciones no neurológicas referentes al proceso de generalización que involucraban el punto de vista de que el gradiente de generalización es el resultado de las conexiones asociativas formadas durante el condicionamiento con los elementos del EC, comunes al EC y a los estímulos de prueba (Thorndike, 1913; Guthrie, 1930, 1935, citados por Kalish, 1969).

Por el interés del presente trabajo (generalización del control de estímulos inducido por drogas) elaboraremos

en esta seccion algunos comentarios relevantes a los gradientes de generalizacion obtenidos despues de una discriminacion.

Lashley y Wade (1946, citados por Kalish, 1969) y en una version similar Hull (1952, citado por Mackintosh, 1974) postularon que si los estímulos incidentales (cualquier conjunto de estímulos diferente al conjunto de prueba, que puede controlar la conducta de los sujetos a consecuencia del entrenamiento; Mackintosh, 1974, pp. 499) adquieren una fuerza de hábito significativa incrementarían las respuestas a todos los estímulos prueba y por tanto se obtendrían gradientes de generalización planos. Ya desde 1942, Lashley y Wade (cit. Kalish, 1969) habían postulado que para transformar un gradiente plano que denota la ausencia de control de estímulos, en un gradiente empinado deben realizarse dos condiciones: 1. debe ocurrir el entrenamiento diferencial a dos valores en una dimension y 2. los sujetos deben redirigir su atención a nuevos aspectos, cualidades o atributos del complejo estímulo. Formulaciones semejantes fueron realizadas por Hull.

Ciertamente Jenkins y Harrison en 1960, encontraron que un gradiente previamente plano de un fichon cuando se utilizaba un ED auditivo continuo, se transformaba en un gradiente empinado cuando el ED auditivo se alternaba con periodos de silencio. Posteriormente varios autores demostraron que el entrenamiento diferencial transformaba gradientes planos a gradientes empinados (Heinemann y Rudolph, 1963; Boneau y Honig, 1964), aunque este entrenamiento podía ser proporcionado por la historia previa experimental o preexperimental. En este mismo sentido han sido interpretados dos resultados experimentales, a saber: el hallazgo de Peterson (1962) y de Cofoid y Honig (1961) de que la falta de exposicion de los sujetos produce gradientes planos de generalización y el hallazgo de Heinemann y Rudolph (1963) quienes mostraron que los estímulos localizados inducen un gradiente mas empinado que los estímulos difusos.

Estos estudios han reafirmado el punto de vista de que la dimension no existe para el organismo hasta que el reforzamiento diferencial dirige la atención del sujeto hacia los atributos específicos y la aleja de otros atributos. Así, la idea básica para explicar la generalización es que el reforzamiento diferencial atrae la atención lo que a su vez da lugar al control de estímulos. Esto sucede, según Lashley y Wade, debido a que el entrenamiento entre dos valores de una dimension establece el conjunto apropiado de comparación; aunque puede parecer tautológico o circular decir que la generalización (o pendiente de esta) en una dimension particular es dependiente de que los sujetos hayan asociado la ocurrencia

del reforzador precisamente con los aspectos de la situación experimental elegidos por el investigador para ser variados en las pruebas de generalización. Según Hull este fenómeno tendría su explicación porque el entrenamiento discriminativo implica el reforzamiento y no-reforzamiento de los estímulos incidentales suprimiendo así el control de estos y permitiendo que se manifieste el control adquirido por los estímulos relevantes.

De primera instancia el reforzamiento diferencial y el contraste de estímulos proporcionan una explicación del gradiente de generalización; sin embargo no explican porque aparece un gradiente ordenado, ni proveen una explicación satisfactoria de porque otros estímulos en el continuo, los cuales nunca se han involucrado en el entrenamiento, evocan las respuestas. Algunos autores (Pavlov, 1927; Spence, 1937 cit Mackintosh, 1975) han propuesto la generación de un gradiente inhibitorio en torno a un valor particular de la dimensión estímulo, de tal manera que se postula la generalización de la inhibición como explicación del decrecimiento ordenado en el gradiente de generalización; sin embargo, esta proposición al igual que la de Lashley y Wade, tiene dificultades cuando el ED y el E-delta pertenecen a dimensiones diferentes (Jenkins y Harrison, 1960), o también si los estímulos son presentados solos o en conjunto (Kalish y Haber, 1963).

La hipótesis deducible de la proposición de elementos comunes entre estímulos de prueba y estímulo de entrenamiento sostendría que el hecho de que el gradiente muestre un gradiente ordenado y progresivamente decreciente, implica que los estímulos que varían a lo largo de la dimensión examinada comparten progresivamente menos elementos en común con el conjunto del estímulo de entrenamiento, esta suposición es además compatible con la supresión de estímulos incidentales, aunque queda a discusión el mecanismo por el cual estos estímulos incidentales son suprimidos.

Según Hull (1952 cit. Mackintosh, 1974) el que se refuerce o no se refuerce un número igual de veces un estímulo incidental, resulta en cantidades iguales pero opuestas de excitación e inhibición que se cancelan entre sí, y por tanto no incrementa la fuerza de las respuestas a los estímulos prueba permitiendo que sea observable el control adquirido por los estímulos relevantes. Wagner (1969) han mostrado que esta proposición es inadecuada, que no es el hecho de que los estímulos incidentales sean parcialmente correlacionados con el reforzador, sino la presencia de otros estímulos mejor correlacionados con el reforzador lo que explica los efectos del entrenamiento de discriminación; es decir, la presencia de un mejor predictor.

del reforzador, sea este mejor predictor en la misma dimension (intradimensional) o en otras dimensiones (inter o extradimensional), es lo que causa la supresion del control por parte de los estímulos incidentales. Este punto de vista ha sido elaborado mas detenidamente para dar cuenta del efecto de ensombrecimiento y bloqueo en condicionamiento clasico (Rescorla y Wasner, 1972; Kamin, 1969).

Hasta el momento hemos examinado la posibilidad de producir un gradiente de generalizacion en torno a los estímulos relevantes (ED) utilizados en el entrenamiento, postulando que este gradiente depende del conjunto de estímulos (relevantes) presentes durante el entrenamiento y que además se presenten o sean compartidos por los estímulos prueba durante la obtencion del gradiente cuando los estímulos se varían en una sola dimension. Pero el caso complementario también ha recibido apoyo experimental ya que varios autores han mostrado que los elementos de un estímulo compuesto (definido en dos dimensiones) podrían independientemente adquirir control sobre la conducta. Así Fink y Patton (1953) encontraron que el decremento en la pendiente del gradiente de generalizacion era mayor conforme se incrementaba el número de componentes del estímulo examinado; White (1958) también encontró decrementos mayores de la pendiente cuando los estímulos se variaban en dos dimensiones y no solo en una; Butter en 1963 encontró resultados similares.

En la literatura se han reportado varios modelos que predicen el grado en que cada uno de los elementos del estímulo será asociado con el reforzador, y de esta forma se pueden elaborar algunas predicciones del grado en que cada uno de estos elementos controlara las respuestas del organismo; estos problemas se han elaborado en torno a los conceptos de estímulos relevantes y redundantes para predecir el reforzador (Kamin, 1969; Medin, 1973; Miles y Jenkins, 1973). La mayoría de los trabajos en esta area han sido integrados por los modelos de Rescorla y Wasner (1972) sobre aprendizaje asociativo y la 'hipotesis inversa' de Sutherland y Mackintosh (1971) en torno a la atencion selectiva, y reelaborada posteriormente por Mackintosh (1973). Estos modelos pueden ser resumidos diciendo que los datos obtenidos implican que la ejecucion discriminativa no está determinada simplemente por un conjunto de estímulos en un tiempo, ya que pueden ocurrir cambios en la fuerza asociativa de los estímulos aun en un solo ensayo; se puede asumir que también existe una relacion inversa entre las probabilidades momentaneas de aprender acerca de diferentes estímulos (si el cambio o fuerza asociativa de un estímulo es grande, este cambio será menor para los otros elementos del estímulo), aunque esto no puede ser adjudicado únicamente a la capacidad del sujeto, sino también a la

efectividad de los reforzadores.

Retornaremos a los trabajos de Fink y Patton (1953), White (1958) y Butter (1973) los cuales demostraron que se podían obtener gradientes más empinados por la variación del estímulo en más de una dimensión. Si consideramos que un estímulo está compuesto de varios elementos y que las respuestas a un estímulo prueba dependen del número de elementos que este estímulo tenga en común con el estímulo de entrenamiento, entonces podremos hacer algunas predicciones sobre la forma del gradiente de generalización. Si en una prueba de generalización mantenemos a todos los elementos menos uno constantes, se generará un gradiente de generalización ordenado en torno a la dimensión que estamos variando; sin embargo, si variamos dos elementos al mismo tiempo, el gradiente generado será diferente del obtenido inicialmente y será alguna función de la fuerza asociativa de los dos estímulos, combinada de alguna manera particular. Tenemos bases para suponer que esta predicción es correcta: por una parte están los trabajos recién mencionados y por otra parte los gradientes de generalización obtenidos después de una discriminación. Si nosotros no estamos seguros del número o dimensión de los elementos (como en el caso de los estímulos interoceptivos inducidos por las drogas) no podemos hacer predicciones exactas de los gradientes de generalización, sin embargo si suponemos que otra droga tendrá un conjunto de elementos sobrelapado parcialmente con la droga de entrenamiento, y que dos drogas cualquiera difieren en al menos un elemento entre sí, y consideramos además a cada droga como una dimensión estímulo entonces podemos suponer que se generaran gradientes diferentes en cada dimensión dependiendo del número de elementos que compartan con el estímulo de entrenamiento. Las hipótesis y predicciones serán desarrolladas en la sección de objetivos e hipótesis.

Para finalizar esta sección presentaremos algunas consideraciones sobre la tarea discriminativa que hemos elegido entrenar. Siguiendo la distinción de Mackintosh (1974 pp. 543) entre discriminaciones sucesivas (emite/no emite la respuesta) y condicionales sucesivas (están disponibles dos respuestas en cada ensayo y solo una de las dos es reforzada en presencia de un estímulo y la otra es reforzada en presencia de otro estímulo), la tarea entrenada por nosotros debe ser considerada como discriminación condicional sucesiva (Palanca de droga reforzada (PD+), palanca de salina no-reforzada (PS-) con la droga; PD- con solución salina, PS+ con solución salina). La solución de la tarea por parte de los sujetos puede describirse en dos formas: selección de respuestas o aproximación de estímulos. Se ha sugerido que los sujetos pueden solucionar las discriminaciones condicionales

sucesivas (DCS) utilizando dos estrategias: aproximándose al estímulo compuesto apropiado o aprendiendo a seleccionar la respuesta apropiada. Estas soluciones las realiza el sujeto dependiendo de si las características de los estímulos permiten el contacto con el sujeto; en este caso los sujetos resolverán la discriminación prefiriendo una estrategia de aproximación a estímulos, por lo cual las discriminaciones simultáneas son más fáciles para los sujetos. Por otra parte si los sujetos eligen una estrategia de selección de respuesta las tareas sucesivas son más fáciles (Mackintosh, 1974 pp. 546) aunque tienen restricciones impuestas por la localización y discriminabilidad de los estímulos. En el caso de las DCS aparentemente los sujetos siguen una estrategia de aproximación a los estímulos cuando estos están localizados, pero cuando no son localizados o la fuente de estimulación y el lugar de la respuesta están separados espacialmente los animales aparentemente prefieren una estrategia de selección de respuesta (Bitterman y col. 1955) aunque sea más difícil para una rata aprender este tipo de tareas y conduzca a un segundo problema: el de si los sujetos aprenden a elegir entre respuestas o lugares de respuesta.

Se ha mostrado (cfr. Mackintosh, 1974) que la respuesta a este problema depende de la existencia de señales externas o internas impuestas por el experimentador y la naturaleza propia de la respuesta. Las ratas prefieren resolver sus discriminaciones utilizando los estímulos externos relevantes y asociándolos con el lugar del reforzador; en ausencia de señales externas seleccionan una estrategia de elección de respuesta apropiada dependiendo de sus señales propioceptivas; el sobreentrenamiento tiene como efecto incrementar la probabilidad de la selección de esta estrategia (Hicks, 1964; Mackintosh, 1965b).

De los estudios mencionados anteriormente se deduce que la tarea entrenada por nosotros hace hincapié en las estrategias de selección de respuesta contra las estrategias de selección de estímulos o de lugares. Las tareas de DCS también hacen hincapié en una discriminación de estímulos absoluta más que relacional (Mackintosh, 1974; Marsh, 1967a; Sachs, 1969) puesto que los ED están desfasados temporalmente y minimizan la posibilidad de que los sujetos establezcan correlaciones entre los ED droga-salina.

Según los datos mencionados anteriormente relevantes a la naturaleza de la tarea, la estrategia de respuesta de los sujetos y las condiciones establecidas por nuestro procedimiento experimental, es de esperar que en el presente trabajo se aumente al máximo el control interoceptivo de las respuestas por los estímulos propioceptivos y suponemos que de esta manera que la estrategia y emisión de respuestas será mejor controlada por nuestros estímulos discriminativos; por otra parte suponemos que de esta manera se disminuirá el control que los estímulos exteroceptivos puedan ejercer.

V. USOS Y CARACTERISTICAS DE LA PREPARACION.

Un proposito importante en la investigacion farmacologica es el comparar los efectos de diferentes drogas, tales comparaciones son especialmente importantes cuando se investigan los efectos de nuevas drogas con objeto de establecer su clasificacion y su potencia en relacion con otras drogas las cuales tienen el mismo efecto. Pero tambien existe el caso en que tenemos una droga con algun efecto ya conocido pero que ademas, tiene otros efectos considerados secundarios (efectos colaterales); sin que necesariamente estos efectos tendan que ser producidos por el mismo mecanismo de accion del efecto principal. En este caso se tiene una situacion paralela al caso en que se evaluan nuevas drogas, dado que en un caso y en otro se trata de definir y delimitar el status de los nuevos efectos (efectos colaterales) dentro del marco general farmacologico.

El cumplimiento de este proposito tiene como beneficio el conocer precisamente los efectos colaterales y por tanto, prevenir o controlar tales efectos durante el uso terapeutico de la droga, y al mismo tiempo a traves de esta evaluacion posibilitar el desarrollo de nuevos compuestos en los que tales efectos sean minimos. Al mismo tiempo que se realiza el estudio de los efectos colaterales se puede considerar a los compuestos en estudio como herramientas heurísticas de ayuda para la comprension de las bases farmacologicas de estos procesos y consecuentemente posibilitar el desarrollo de estructuras farmacologicas de uso en otras areas de la terapeutica.

Para la implementacion de estos propositos, las substancias con uso terapeutico conocido o aun en desarrollo experimental son de gran utilidad. Sin embargo, tomando en cuenta que aunque conozcamos el mecanismo de accion de algun efecto farmacologico, los efectos colaterales no necesariamente dependen del mismo mecanismo de accion sino que tales efectos pueden depender de otros mecanismos neuroquimicos en la caracterizacion farmacologica de los efectos colaterales se deben emplear antagonistas, precursores, bloqueadores de sintesis o de recaptura, inhibidores de los sistemas enzimaticos, etc., de diferentes sistemas neuroquimicos.

Las drogas tienen efectos multiples de tal manera que la clasificacion depende de la funcion que se mide en cada test particular. La estrategia para abordar tal problema puede basicamente ser de dos formas: la primera es la utilizacion de test especificos pre-establecidos los cuales se usan para identificar el efecto de drogas nuevas comparando la magnitud del efecto o la pendiente y lugar de

la curva dosis-efecto y así establecer su similitud con otras drogas las cuales tienen el mismo efecto en el mismo test. Una limitación de este tipo de estratagemas es que los tests pueden medir funciones complejas ya que drogas diferentes pueden tener un mismo efecto por mecanismos diferentes. En lugar de medir el efecto de la droga en una función particular, una forma alternativa de investigación es considerar a la droga en sí misma como la condición medida por el test. Este es el propósito de la presente preparación experimental. En esta preparación el animal es entrenado a emitir respuestas diferenciales en base a su condición de droga. En estos casos se considera a las condiciones de droga como situaciones estímulo o estímulos discriminativos; la medida de la conducta dependerá del estado de droga percibido por el sujeto; tests con nuevas drogas determinan si estas condiciones de droga pueden ser clasificadas como similares o disimilares al efecto de las drogas utilizadas durante el entrenamiento. Tests con varias dosis de la misma droga miden la potencia relativa de las drogas que provocan la misma respuesta.

Al considerar a los estados de droga como estímulos nos basamos en que todos los estímulos tienen algún grado de distintividad y fuerza. El atributo de distintividad usualmente es enfatizado cuando se describen las variaciones ambientales las cuales son percibidas a través de las diferentes modalidades sensoriales (vista, tacto, audición, etc). El atributo de la fuerza se enfatiza cuando se describe la efectividad de los estímulos para causar cambios fisiológicos o conductuales.

Como se entrena a los sujetos a emitir respuestas diferenciales en base a las características estímulo de la condición de droga, en esta preparación se enfatiza el estudio de la distintividad de los efectos de estas. Durante el entrenamiento una respuesta particular es reforzada en la presencia de un estímulo particular, en tanto que otra respuesta alternativa es premiada o castigada en presencia de un estímulo diferente; cuando el sujeto elige apropiadamente la respuesta teniendo en consideración la situación estímulo-droga en la que se encuentra se denomina discriminación; así esta requiere la capacidad de elegir entre respuestas alternativas y diferenciar entre estímulos. En el caso de las drogas asumimos que la situación droga-estímulo, a través de la respuesta diferencial de los receptores transmitida a, o producida en el sistema nervioso central, provee las bases inmediatas de los estímulos discriminativos que dirigen la conducta de elección; de esta manera, el aprendizaje de discriminación puede ser considerado como un método para medir la habilidad individual y de percibir las diferencias entre los estímulos, sean estos externos o internos.

La propiedad de distintividad de una droga esta definida por multiples factores relacionados con los efectos diversos y diferentes mecanismos de accion que cada droga tiene; al comparar los compuestos la similitud de estos sera funcion del numero de factores compartidos, ya que considerando el caso de dos drogas parte de estos factores estaran presentes en ambas drogas y parte de los factores no seran comunes entre las drogas; asi asumimos que la similitud juzgada por los sujetos dependera de los factores comunes entre las drogas y tal similitud sera reflejada en la conducta de eleccion de los sujetos.

La investigacion realizada en este campo se ha concentrado principalmente en el estudio de las propiedades discriminativas de los narcoticos y drogas de abuso como el LSD, anfetamina, mescalina, barbituricos, etc., en donde esta preparacion ha demostrado el gran valor heuristico que tiene para la clasificacion y sistematizacion de nuevos compuestos (Barry, 1974; Lal et al, 1977). Con las drogas del tipo que nos ocuparemos se han realizado pocos estudios y solo se han utilizado como drogas de prueba en animales entrenados con otras drogas.

Hemos comentado algunos usos y tentativas que se han hecho de esta preparacion, sin embargo para evaluar si esta preparacion responde a las aspiraciones de los investigadores es necesario evaluar diversos aspectos y las relaciones cuantitativas que se pueden obtener a partir de esta preparacion.

VI. ASPECTOS METODOLOGICOS Y PROBLEMAS CONTEMPORANEOS.

En esta seccion revisaremos algunas cuestiones metodologicas que plantean problemas que requieren soluciones y que al mismo tiempo contribuyen a una mejor comprension de los fenomenos.

La primera cuestion que abordaremos es en cuanto a la tarea a utilizar para entrenar la discriminacion. Como mencionamos en la seccion de aspectos historicos de esta introduccion, las tareas que fueron inicialmente elegidas por los investigadores fueron la eleccion de un brazo de un laberinto (respuestas instrumentales positivas) o la flexion de una pata (respuestas de evitacion). Las respuestas de presion de palanca condicionadas operantemente fueron utilizadas tardiamente para evaluar el control de estmulos inducido por drogas. Los trabajos iniciales que mencionan el empleo de una tarea de eleccion entre dos palancas fueron reportados por Harris y Balster (1968) y Kubens y Barry (1969). Estos ultimos argumentaron que eligiendo un programa de reforzamiento apropiado "...la evaluacion podia ser extendida para requerir un numero substancial de presiones de palanca proporcionando asi una eleccion deliberada por

parte del animal y un rango amplio de variación cuantificable de la respuesta de elección...".

La segunda cuestión que abordaremos es sobre las respuestas que se toman en cuenta para determinar si un sujeto particular identifica correctamente la señal discriminativa inducida por una droga. Usualmente solo el primer ensayo o la conducta antes de la primera consecuencia (reforzador o evento aversivo) se utiliza para determinar la presencia del control de estímulos inducido por la droga; la ejecución en el resto de los ensayos o de la sesión no es tomada en cuenta ya que las consecuencias del primer ensayo pueden por sí mismas funcionar como estímulos discriminativos de las respuestas subsiguientes (Colzaert et al, 1976). Sin embargo existe por lo menos un trabajo (Overton, 1975) que indica que la ketamina (anestésico general) produce una alteración mayor en los ensayos de entrenamiento posteriores al primer ensayo que las alteraciones en estos ensayos producidas por el pentobarbital (sedante-hipnótico).

La tercera cuestión a la que nos abocaremos es sobre la alternancia de los estímulos discriminativos. Weiss y Heller (1969) han cuestionado el uso de la alternación sencilla (administración de solución salina-droga en días alternos) de los estímulos placebo y droga, ya que tal alternación puede servir para indicar al sujeto la respuesta apropiada en lugar de la señal inducida por la droga, y por lo tanto esta alternancia será la responsable de los cambios en la probabilidad de las respuestas. Para controlar estos factores, P. Colzaert y col. (1976) han propuesto que la alternancia entre las condiciones droga-placebo deba ser realizada aleatoriamente; en este trabajo proponen una serie de secuencias posibles para controlar los efectos de la alternación sencilla. Winter (1974) ha propuesto como método alternativo que se reviertan periódicamente en una sola sesión los apareamientos droga-elección con objeto de verificar la influencia de variables desconocidas, de tal manera de que si la conducta permanece apropiada para las condiciones entrenadas previamente (inapropiadamente para el apareamiento invertido) entonces se podrá confiar que los efectos de la droga en realidad son los responsables del control de estímulos. En nuestro trabajo seguiremos la sugerencia de Colzaert para controlar los efectos de la alternación sencilla.

El aspecto más importante es quizá el referente a las características de los resultados ya que es común esperar que una preparación determinada proporcione resultados cuantificables. De esta preparación debemos esperar un índice cuantificable de la discriminabilidad de una droga. En la farmacología la cuantificación del efecto como función de la dosis empleada es la relación fundamental

Para expresar las características de una droga, esta relación descansa en la mayoría de las ocasiones en ciertas suposiciones acerca de la interacción entre la droga y su receptor. Sin embargo, si se trata del tratamiento cuantitativo de las curvas dosis-efectos cuando el efecto es el control de estímulos inducido por una droga no hay teoría comparable con los supuestos de la farmacología molecular. En la farmacología molecular es común caracterizar una droga en términos de potencia y eficacia. La eficacia se define como la habilidad del fármaco de unirse al receptor y producir una respuesta específica, en tanto que la potencia se define como la cantidad de una droga necesaria para producir dicho efecto. En el caso de la cuantificación en el control de estímulos inducido por droga estos conceptos aparentemente pueden ser aplicados considerando la eficacia de una droga como la habilidad o carencia de esta para inducir el control discriminativo, y la potencia como la cantidad de droga que entrenada en un determinado número de sesiones alcanza algún criterio determinado. El empleo de estos conceptos en esta área no es tan fácil como en la farmacología molecular puesto que la habilidad (eficacia) para inducir el control de estímulos sigue una escala nominal. Por otra parte es imposible experimentalmente probar que una droga es incapaz de inducir el control de estímulos; de hecho en la farmacología molecular la eficacia tampoco es definida en un sentido sencillo ya que la definición hace referencia a la eficacia medida en términos del efecto máximo posible. En el caso del control de estímulos inducido por drogas la noción de efecto máximo es una noción compuesta por un criterio establecido (usualmente ocho de las diez primeras respuestas de elección) y el número de sesiones requeridas para alcanzar tal criterio expresadas como su logaritmo. Esta sugerencia ha sido elaborada por Overton (1974) y Winter (1978) quienes graficaron el logaritmo del número de sesiones para alcanzar un criterio específico contra el logaritmo de la dosis; de esta relación se desprende que conforme se incrementa la dosis se alcanza un número mínimo de sesiones para obtener el criterio de ejecución; de incrementar más la dosis aumentarían las sesiones al criterio presumiblemente debido a que aparecerían efectos tóxicos que interfieren con el control discriminativo. Como es difícil probar dosis máximas o establecer la dosis máxima libre de efectos tóxicos, se puede asumir que la mayor de las dosis evaluadas produce el efecto máximo (menor número de sesiones a criterio) y de esta forma utilizarla para describir el orden de eficacia de diferentes drogas en una escala de intervalo.

En esta preparación también hay otra forma de generar las relaciones dosis-efecto, que por cierto es la más usada por los investigadores y es la que utilizaremos en

este trabajo. En este caso la relación dosis-efecto se obtiene en sujetos en los cuales se ha establecido el control discriminativo a una dosis particular y se realizan pruebas con algunas dosis de la misma droga o de otra droga. En muchas discusiones y datos generados con esta perspectiva se asume que una dosis particular produce un estímulo específico y que, dosis mayores o menores simplemente incrementan o decrecientan la intensidad del estímulo de una forma análoga al incremento de la intensidad de estímulos luminosos o auditivos por la alteración de su frecuencia. Sin embargo este supuesto tiene dos graves problemas: el primero es que el supuesto es farmacológicamente insensado de tal manera que es probable minimizar datos relevantes del control de estímulos con estímulos compuestos o complejos, porque si se asume que una droga produce un número de efectos diferentes de significado potencial para inducir el control de estímulos, y que este número puede variar con la dosis, entonces se vuelve relevante una literatura extensa concerniente a estímulos compuestos.

En segundo lugar el supuesto de que dosis mayores o menores simplemente incrementan o decrecientan la intensidad del estímulo no toma en cuenta el hecho de que la dosis de entrenamiento es un factor significativo para determinar tanto la forma de la curva como su posición en el eje de las dosis. Esto significa que se generará una familia de curvas cada una de estas correspondiendo a una dosis particular de entrenamiento.

Respecto al segundo tipo de relación dosis-efecto se menciona que se podían realizar sesiones en las que sujetos previamente entrenados con una dosis particular de una droga fuesen evaluados con un rango de dosis de otras drogas tal como si se tratara de dosis intermedias de la droga de entrenamiento. Además de proporcionarnos una relación dosis-efecto, estas evaluaciones han sido referidas como test de transferencia, término derivado de la literatura de aprendizaje dependiente de estado en referencia a que el decremento entre condiciones de prueba y test se debe a fallas al "transferir" el aprendizaje o la memoria a la condición nueva. Alternativamente este tipo de evaluaciones también han sido referidas como test de generalización en referencia a la psicofísica tradicional. Recientemente Winter (1978) ha propuesto denominar estas evaluaciones como test cruzados o evaluaciones cruzadas para eliminar sobre-inclusiones o presupuestos introducidos subrepticamente por términos no neutrales. Utilizaremos indistintamente los términos de pruebas cruzadas y generalización de estímulos.

Cuando se analizan las pruebas de generalización puede haber dos tipos de resultados: el primero de estos resultados puede ser la comprobación de la capacidad (o

incapacidad) de una droga de inducir disociación o control de estímulos y un segundo resultado posiblemente más interesante, es la obtención de resultados intermedios; es decir, resultados en los cuales la ejecución es entre aquella lograda con la administración de la droga y la lograda por la administración del placebo. Estos resultados han tenido una repercusión diferente cuando los resultados intermedios se obtienen con la misma droga en los cuales se adjudican estos a la relación dosis-efecto, este caso significa similitud entre los estímulos, cuando estos resultados se obtienen con drogas diferentes los resultados se han denominado DISCRIMINACIÓN O DISOCIACIÓN ASIMÉTRICA. Un ejemplo en el que se reporta disociación asimétrica es el trabajo realizado por Berger y Stein en 1969 quienes se preguntaron si la escopolamina podía inducir aprendizaje dependiente del estado. Su trabajo fue realizado con ratas que eran entrenadas a beber de un tubo una solución de leche azucarada emitiendo cien lengüetazos al tubo en 50 segundos o menos; posteriormente las ratas eran divididas en dos grupos, uno administrado con placebo (solución salina) y el otro con la droga, después el tubo o bebedero era retirado y en su lugar se aplicaban choques eléctricos a las ratas (uno por segundo). Después de 7 días ambos grupos eran subdivididos y a cada subgrupo se le administraba droga o placebo, posteriormente eran colocadas en el recinto experimental y se registraba el tiempo para emitir los cien lengüetazos. Los resultados indicaron que el grupo entrenado con escopolamina y evaluado con solución salina ejecutaba más sobremente (como si no hubiesen recibido el entrenamiento con choques) que el grupo entrenado y probado con escopolamina o solución salina. Resultados similares han sido obtenidos por diversos investigadores con otras drogas, quienes han interpretado que las drogas evaluadas tienen características complejas que no son compartidas por otras drogas. Sin embargo, ha faltado trabajo experimental para definir las propiedades complejas que inducen el control de estímulo. Tampoco se sabe si esta discriminación asimétrica se debe a una mejor correlación entre cierta característica de la droga y la tarea, reforzador, o situación experimental.

VII. PROBLEMA Y OBJETIVO.

En la preparación de control de estímulos inducida por drogas se ha supuesto que algún efecto o mecanismo de acción de la droga sirve como estímulo discriminativo para que el sujeto elija correctamente la respuesta apropiada. Como puede apreciarse en la sección anterior un problema que debe ser analizado detenidamente es la suposición de la existencia de la continuidad del efecto de una droga (mayor dosis-mayor efecto). Este problema está ligado estrechamente al problema de la asociabilidad entre cierto estímulo y cierta conducta o de algún elemento del estímulo con el reforzador. Se mencionó que se denominaban discriminaciones asimétricas a las generalizaciones parciales obtenidas con drogas diferentes a la de entrenamiento; la existencia de estas discriminaciones asimétricas puede ayudarnos a evaluar la suposición de la continuidad del efecto farmacológico. De ser válida la suposición de la continuidad en la relación dosis efecto, no deberían presentarse discriminaciones asimétricas ni en el eje de las dosis ni en el eje del tiempo (tiempo entre administración y sesión); es decir el efecto incrementaría y luego decrecería conforme se lleven a cabo los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de la droga (procesos farmacocinéticos). Sin embargo, si el estímulo farmacológico no es unitario, sino que está compuesto de diversos elementos y estos están presentes en proporciones diferentes según la droga, es de suponer que al variar un conjunto determinado (dosis de una misma droga) se obtengan gradientes de generalización asimétricos. Como los gradientes asimétricos hacen referencia a la forma del gradiente de generalización y existen múltiples factores que pueden modificar esta forma, una evidencia más fuerte a favor de la suposición de que el estímulo droga es complejo o está formado de varios elementos se obtendría de la comparación de las propiedades estímulo ENTRE las drogas; es decir, entrenar diferentes drogas en varios grupos cuyos mecanismos de acción o efectos sean similares y posteriormente comparar la generalización entre estas drogas. Suponemos que si dos drogas comparten sus propiedades la generalización cruzada entre ellas será similar; si las drogas difieren en sus propiedades estímulo, la generalización cruzada será "deficiente" o parcial, es decir, con la droga A la droga B se generalizará diferente que si probamos la droga A en sujetos entrenados con la droga B.

El objetivo del presente trabajo es aportar evidencia de que la señal discriminativa de una droga es compleja o compuesta y que esta complejidad depende de la

dosis y el tiempo en que se evalúe el efecto (tiempo que ha tenido para alcanzar uno o mas sitios de acción), pero sobre todo depende del conjunto (drossa) que se evalúe. Tomaremos como evidencia a favor de este enunciado, la presencia de interacciones complejas entre las dosis, las drossas y los tiempos de administración; es decir, la evidencia será la presencia de generalizaciones cruzadas parciales cuando se realicen las pruebas correspondientes.

La predicción de las generalizaciones parciales (aun cuando sea de manera cualitativa) y su posterior comprobación, incrementan la validez y generalización de los modelos explicativos del área de control de estímulos. La explicación de la conducta es la predicción que podemos hacer de esta (cfr. Skinner, 1950); y aumenta la validez de esta explicación conforme se predicen o aplican a fenómenos diferentes de los cuales se obtuvieron los modelos explicativos.

VIII. ELECCION DEL DISEÑO EXPERIMENTAL Y DE LAS DROGAS.

Como el objetivo del presente trabajo es aportar evidencia de que la señal discriminativa de una drossa es compleja y esta evidencia consiste en la aparición de generalizaciones cruzadas parciales, se eligieron drossas con un mecanismo de acción y/o efectos similares. De entre los sistemas neuroquímicos posibles se eligieron drossas que afectan uno de estos: el serotoninérgico.

El sistema serotoninérgico se ha involucrado en el control de diversos procesos fisiológicos (regulación de la ingesta de alimento, de la presión arterial, de la termorregulación, de algunos aspectos del ciclo vigilia sueño, etc.) y en diversas patologías (depresión, esquizofrenia, alucinaciones, etc.). En el sistema nervioso central se han descrito concentraciones elevadas en los núcleos del raphe que inerva varias estructuras subcorticales y corticales; periféricamente se han descrito concentraciones elevadas en diversos órganos. En la mayoría de los casos se ha postulado que la serotonina ejerce influencias inhibitorias en las neuronas postsinápticas. Brevemente, la serotonina se sintetiza a partir del triptófano (obtenido principalmente a través de la dieta); este es hidrolizado por la hidroxilasa del triptófano para dar lugar al 5-hidroxitriptófano (5-HTP), que a su vez es descarboxilado para dar lugar a la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT). Una vez liberada es desactivada principalmente a través de dos formas: una es la eliminación del grupo amino por la monoaminoxidasa (MAO) o bien es eliminada del espacio sináptico al ser recapturada por la terminal presináptica para ser reutilizada posteriormente.

Los compuestos elegidos como drogas de entrenamiento fueron: la fenfluramina, la quipexina y el indorrenato, los cuales mimetizan directa o indirectamente los efectos de la serotonina. El mecanismo específico de cada droga será descrito en la sección de mecanismo de acción farmacológico.

Estas drogas fueron entrenadas en grupos diferentes de sujetos y posteriormente evaluadas en pruebas de generalización cruzada en todos los grupos de sujetos. Como las propiedades estímulo de las drogas pueden estar mediadas por las características del mecanismo de acción o por el efecto farmacológico que producen, se decidió analizar estas dos posibilidades.

Para analizar la primera posibilidad se realizaron pruebas de generalización con otras drogas cuyo efecto es mediado por el mismo mecanismo neuroquímico: MK 212 y 5-metoxitriptamina (agonistas), 5-hidroxitriptofano (precursor), ketanserin (antagonista con actividad específica en los receptores 5-HT₂, subtipo de los receptores serotoninérgicos postsinápticos); o bien se intentó modificar la señal discriminativa con el pretratamiento de drogas que afectan este sistema: fluoxetina (inhibidor de la recaptura) y cinanserin (antagonista postsináptico). Se utilizaron algunos antagonistas de otros sistemas neuroquímicos (haloperidol, antagonista dopaminérgico; tolazolina, antagonista adrenérgico) con objeto de analizar la especificidad de los efectos.

Para analizar la segunda posibilidad, que los efectos de las drogas medien la señal discriminativa y tomando en cuenta que solo una de estas drogas (el indorrenato) posee efectos antihipertensivos, se utilizaron drogas (metildopa, clonidina y ketanserin) que producen un efecto similar a través de mecanismos de acción diferentes. Suponiendo que la señal discriminativa está mediada por el efecto hipotensor es de esperar que drogas que produzcan efectos similares se generalicen con la señal del indorrenato y que no se generalicen con drogas que no producen el efecto hipotensor.

Las razones específicas para elegir estas drogas se presentan a continuación. En primer lugar, se han caracterizado estas drogas como estimulantes de los receptores serotoninérgicos (ver sección de características farmacológicas) y se han relacionado con agentes tales como el LSD 25, mescalina, ditran, peyote, etc., es decir drogas conocidas por sus propiedades alucinógenas. De hecho hay reportes clínicos de que la fenfluramina en dosis altas ocasionalmente produce alucinaciones en pacientes humanos (AMA, 1980); de la quipexina y el MK 212 no existe información comparable porque no son drogas que se utilicen en la terapéutica; el indorrenato es una droga la cual se encuentra en su fase de farmacología clínica, por lo cual

tempoco se tiene informacion disponible. Esta relacion con asentes alucinogenos es interesante ya que posteriormente (en otros trabajos) podriamos analizar los mecanismos fisiologicos que pudiesen ser la base que utiliza el sujeto para realizar la discriminacion. Concretamente, pueden estar involucradas la via visual, la corteza visual, o la corteza de asociacion visual en las alucinaciones, o bien podrian participar algunas otras estructuras que diversos investigadores han propuesto. De ser este el caso, se podria registrar la actividad electrica de nuestras neuronas, la actividad unitaria de algunas de ellas, alterar su conductividad, etc. para dilucidar si estos procesos pueden estar involucrados con los procesos de discriminacion de drogas. Por el momento y para el presente trabajo, nos concretaremos a utilizar estas drogas como herramientas metodologicas para la investigacion del problema enunciado en la seccion VII de esta introduccion.

En segundo lugar elegimos estas drogas ya que parte de estos datos fueron obtenidos durante mi estancia en el Instituto Miles de Terapeutica Experimental de los Laboratorios Miles de Mexico y en la Seccion de Terapeutica Experimental del Departamento de Farmacologia del Centro de Investigacion y Estudios Avanzados del IPN, en una serie de trabajos realizados con el Dr. J.E. Villarreal y la Mtra. M. Valencia, donde el interes de las investigaciones de esa epoca se centraba sobre uno de estos compuestos: el indorrenato, cuyo mecanismo de accion se ha postulado como serotoninergico, especificamente sobre receptores 5-HT₁ (como se detallara en la seccion de mecanismo de accion farmacologica). Asi la utilizacion de la fenfluramina, quizazina y MK 212 tenia como intencion la comparacion de drogas conocidas como serotoninergicas con la droga en estudio y permitirnos ademas discernir que tipos de receptores serotoninergicos estaran involucrados en el control de estmulos de estas drogas.

IX. MECANISMO DE ACCION FARMACOLOGICA.

En esta seccion describiremos brevemente las caracteristicas farmacologicas de las drogas que utilizaremos.

En primer lugar mencionaremos a la fenfluramina. Esta droga es comunmente utilizada en el tratamiento de la obesidad por su actividad anorexigenica. Se ha postulado que su principal mecanismo de accion es el actuar como un asente indirecto que entra a la terminal nerviosa liberando y desalentado la 5-hidroxitriptamina (serotonina; 5-HT) endosena e inhibiendo su recaptura por la terminacion

nerviosa presináptica del espacio sináptico (Coste et al. 1971; Kannengiesser et al. 1976; Knapp y Mendell, 1976; Steranka y Sanders-Busch, 1979). La depleción de la 5-HT cerebral produce que los niveles de 5-HT se mantengan bajos por varias horas (Clineschmidt et al. 1976), y a dosis muy altas mantiene bajos los niveles de 5-HT hasta por varios días (Steranka y Sanders-Busch, 1979). Este efecto depletor es prevenido por la administración previa de fluoxetina que es un inhibidor específico de la recaptura de 5-HT y que previene la captura de la fenfluramina por las terminales nerviosas (Steranka y Sanders-Busch, 1979). Sin embargo no se puede desechar la posibilidad de una estimulación directa en los receptores postsinápticos de serotonina (Clineschmidt y Bunting, 1980) como lo demuestra la administración de los antagonistas de la serotonina: metisergida, metergolina y cinanserin, los cuales decrecientan el efecto anoréxico de la fenfluramina (Clineschmidt et al. 1974). El efecto anoréxico de la fenfluramina también es reducido por el pretratamiento con aloroxipiramina que es un inhibidor de la recaptura de serotonina (Jespersen y Scheel-Kruser, 1973). El efecto inicial anoréxico inmediatamente después de su administración y luego su prolongado efecto se han explicado el primero como una acción directa en los receptores a la serotonina, y el efecto prolongado como consecuencia de la depleción de la serotonina cerebral y la formación del metabolito activo nor-fenfluramina (Blundell y Campbell, 1975; Blundell et al. 1975; Broeckamp et al. 1975).

A pesar de que existe evidencia que favorece la postulación del mecanismo de acción como serotoninérgico, la reducción de serotonina cerebral mediante la aplicación de las neurotoxinas 5,6-dihidroxitriptamina intraventricularmente (Sesrue et al. 1975) y para-clorofenilamina (Clineschmidt et al. 1978; Dehault et al. 1975), no han tenido resultados consistentes (Clineschmidt y Bunting, 1980).

La administración de antagonistas alfa adrenérgicos fentolamina, piperoxan, yohimbina y tolazolina, así como los beta adrenérgicos propranolol, pindol y dicloroisoproterenol (Clineschmidt y Bunting, 1980; Schmitt, 1973) y de los antagonistas dopaminérgicos haloperidol (Clineschmidt et al. 1974), y pimozide (Kruk et al. 1976) no modifican el efecto anoréxico de la fenfluramina; así el mecanismo de acción de esta droga parece estar circunscrito a los mecanismos serotoninérgicos.

Se ha descrito que la quipazina tiene actividad central y periférica como un agonista de la serotonina. La evidencia fisiológica que se ha obtenido es que mimetiza la administración de serotonina en preparaciones *in vitro* e *in vivo* (Hons y Perdo, 1966; Hons et al. 1969). Otros

efectos descritos, como la hiperactividad (Green et al, 1976), conducta estereotipada (Costel y Naylor, 1975), efecto antinociceptivo (Samanin et al, 1976), movimientos de cabeza (Malick et al, 1977) y anorexia (Samanin et al, 1977) sugieren que su acción primaria es sobre receptores postsinápticos a la serotonina; además se ha descrito que sus efectos conductuales gruesos son semejantes a la administración del 5-hidroxitriptofano, precursor de la serotonina, en ratos (Hong et al, 1969; Rodríguez et al, 1973). Farmacológicamente se ha descrito que los antagonistas clásicos de la serotonina como la metisergida (efectos en músculo liso, Hong et al, 1969), ciproheptadina (algunos efectos conductuales en ratos, Hong et al, 1969) y el cinanserin y la metergalina (efecto antinociceptivo, Rodríguez et al, 1973; Samanin et al, 1977), revierten los efectos de la quipazina. También se han propuesto otras formas en las cuales la quipazina influye sobre los mecanismos serotoninérgicos, estas incluyen la inhibición de la recaptura de serotonina (Fuller et al, 1976; Green et al, 1976; Hamon et al, 1976; Jacobi y Poulakos, 1977) y la alteración del metabolismo de la serotonina como resultado de la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO) predominantemente como inhibidor MAO tipo A (Fuller et al, 1976; Green et al, 1976). Se ha descrito que la quipazina también estimula los receptores dopaminérgicos (Grabowska et al, 1974; Lanslais y Gabaz, 1977) e inhibe la degradación oxidativa de la dopamina (Green et al, 1976; Medon et al, 1973).

Existen algunos datos obtenidos con la quipazina que indican que este compuesto puede ser de gran ayuda para distinguir algunos subtipos de receptores serotoninérgicos. Se ha descrito que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de la serotonina decrementa la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respuesta presión a la oclusión bilateral de las carótidas (Bhargava y Tansri, 1959), debido a que la serotonina no cruza la barrera hematoencefálica, la administración sistémica de esta droga no muestra estos efectos, pero la administración intravenosa de su precursor 5-hidroxitriptofano decrementa la presión arterial en ratos (Flores y Armiño, 1974) y perros (Antonaccio y Robson, 1973) tratados previamente con algún inhibidor de la MAO. A pesar de que la quipazina mimetiza muchos de los efectos centrales y periféricos de la serotonina y que además inhibe la conjugación de la 3H-serotonina con las membranas de las neuronas in vitro y decrementa el recambio de la serotonina in vivo (Fuller et al, 1978; Grabowska et al, 1974), lo cual ha sido interpretado como una acción agonista de la quipazina en los receptores serotoninérgicos, la quipazina administrada i.c.v. no presenta efectos cardiovasculares significativos, sino que además, esta administración produce

una inhibición parcial del efecto hipotensivo de la serotonina i.v. (Nava Felix y Hons, 1979). Una implicación importante de estos resultados podría ser "...que los receptores centrales de la serotonina que producen la hipotensión probablemente sean diferentes no solo en los receptores periféricos, sino además de otros receptores serotoninérgicos centrales que median funciones distintas..." (Hons, 1981). Esta proposición tiene evidencia adicional en el hecho de que el antagónico serotoninérgico clásico metisergida no antagónica la hipotensión inducida por la serotonina (Nava Felix y Hons, 1979). Una posible explicación sugerida por Hons (1981) es que la quipazina es capaz de combinarse con los receptores serotoninérgicos centrales involucrados en la respuesta hipotensora de serotonina, pero que en estos sitios la quipazina carece de actividad intrínseca y por tanto se comporta como antagónico. Esta proposición es compatible con la hipótesis de Peroutka y Snider (1979) sobre la existencia de dos receptores serotoninérgicos: 5-HT₁ (que se liga solo a la serotonina) y 5-HT₂ (que están localizados en la corteza cerebral y que se ligan específicamente con los antagónicos serotoninérgicos y con drogas del tipo del LSD), de tal manera que la quipazina puede ser un elemento muy útil para distinguir estos tipos de receptores y determinar cual o cuales median las respuestas discriminativas de nuestro interés.

Un compuesto desarrollado actualmente por Merck, Sharp & Dome, Co., es el denominado MK 212 (6-cloro-2-(10-piperazinil)-pirazina), caracterizado como antagónico serotoninérgico estructuralmente relacionado con la quipazina (Clineschmidt et al. 1977; Clineschmidt y McGuffin, 1978; Clineschmidt, 1979), causa anorexia dependiente de la dosis empleada (Clineschmidt et al. 1978), aunque tal efecto es de corta duración. El efecto anoréxico del MK 212 es antagónico por el cinanserin, la metisergida y la ciproheptadina, antagónicos clásicos de la serotonina con acción central y periférica; sin embargo, el antagónico serotoninérgico xilamida, el cual tiene acción periférica, no antagónica el efecto del MK 212 (Clineschmidt et al. 1978). En apoyo a la presunta acción serotoninérgica del MK 212, citaremos que se ha descrito que la reducción de la serotonina cerebral por la inyección intracerebral de 5,6-dihidroxitriptamina o la lesión de los núcleos mediales del rafe, decrementan la anorexia inducida por el MK 212 (Clineschmidt et al. 1978). El antagónico dopaminérgico haloperidol no modifica el efecto anoréxico del MK 212 (Clineschmidt et al. 1978). De esta manera la evidencia presentada hasta el momento hace suponer que el efecto anoréxico del MK 212 involucra un mecanismo serotoninérgico y que esta propiedad depende parcialmente de la integridad del

sistema serotoninérgico. Es conveniente mencionar que falta evidencia de la selectividad de su mecanismo de acción puesto que no se han probado antasonistas alfa adrenérgicos, beta adrenérgicos, o algunos otros antasonistas dopaminérgicos más selectivos. También hay que mencionar que falta evidencia para determinar si el MK 212 actúa directamente en los receptores serotoninérgicos o indirectamente causando la liberación de la serotonina intraneural o inhibiendo la recaptura de serotonina.

El indorrenato (TR 3369) es una droga desarrollada recientemente cuyo mecanismo de acción se ha postulado serotoninérgico. El compuesto se ha descrito como hipotensor (cuyo efecto es centrado medialmente y por sus características farmacológicas, se predice que será una droga muy interesante para evaluar los mecanismos serotoninérgicos centrales. Como describimos anteriormente la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de serotonina decrementa la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la oclusión bilateral de las carótidas, mientras que su administración periférica no produce estos efectos. El indorrenato mimetiza completamente estos efectos de la serotonina, de tal manera que la administración oral del compuesto a ratas hipertensas, decrementa la presión sistólica; este compuesto también decrementa la presión sistólica y diastólica en perros hipertensos renales (Hong, 1981; Hong et al. 1983; Safdi et al. 1982). El efecto parece ser específico de mecanismos serotoninérgicos, así la administración intravenosa en ratos y perros produce una hipotensión clara y duradera, decrementando la respuesta a la oclusión bilateral de las carótidas (tal como lo hace la serotonina), pero sin antasonizar las respuestas presoras a la norepinefrina; con estos datos se elimina la posibilidad de que sus efectos cardiovasculares sean mediados por un antasonismo alfa o beta adrenérgico. Como el compuesto tampoco modifica la respuesta de la membrana nictitante en ratos a la estimulación pre o postsanglionar, también se elimina la posibilidad de que este compuesto sea un agente bloqueador sanglionar o un bloqueador adrenérgico. Se ha descrito que su administración en la arteria vertebral izquierda o en el ventrículo lateral izquierdo en ratos, decrementa la presión arterial y que estas dosis administradas intravenosamente son inefectivas, lo que documenta su acción central. Para dilucidar el tipo de receptores involucrados en el efecto hipotensor del indorrenato Hong y colaboradores (1983), demostraron que ni la fentolamina, ni la yohimbina modificaban la hipotensión del indorrenato, excluyendo así la posibilidad de que su efecto fuese mediado por la estimulación de los receptores alfa adrenérgicos. Estos autores reportaron que la metisergida no antasonizaba el efecto hipotensor del

indorrenato, pero este efecto era parcialmente antagónico por la quipazina y totalmente bloqueado por la tolezolina, patrones de interacción muy parecidos a los de la serotonina. Esto sugiere que tanto el indorrenato como la serotonina posiblemente produzcan su efecto hipotensor a través de su acción en los mismos receptores; Safdy y colaboradores (1982) han propuesto que estos receptores pertenecen al tipo 5-HT₁, convirtiéndose el indorrenato de esta forma en el primer agonista descrito para estos receptores. Es evidente la utilidad de esta droga para la caracterización de receptores serotoninérgicos y la gran ayuda que nos puede brindar para dilucidar si en el control de estímulos inducido por drogas serotoninérgicas participan los dos tipos de receptores.

X. ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS EN LA PREPARACION.

Existen reportes que indican que las drogas, objeto de nuestro estudio tienen propiedades estimuladoras. La señal discriminativa de la fenfluramina ha sido poco estudiada; solo hemos encontrado un reporte en el cual la utilizan como droga de entrenamiento (Goudie, 1977) y dos reportes en los cuales la utilizan como droga de prueba (Appel et al, 1978; White et al, 1979). Goudie entreno a discriminar a ratas hembras una dosis de fenfluramina de 3.0 mg/kg treinta minutos antes de la sesión, contra la administración de solución salina en un volumen equivalente al necesario para administrar la droga. En su estudio encontro que la fenfluramina tenía propiedades discriminativas capaces de controlar la conducta de elección entre dos palancas (RF 10 en cada palanca). En un test cruzado comparo la señal discriminativa de la fenfluramina con la amfetamina y la nor-fenfluramina, encontrando que en un rango de dosis de 0.25 a 1.0 mg/kg la amfetamina no mimetiza los efectos de la fenfluramina, pero la nor-fenfluramina (1.0 o 2.0 mg/kg) mimetiza los efectos de la fenfluramina. Goudie no evaluo el gradiente de generalización de la fenfluramina (dosis menores o mayores). Appel y col. reportaron que la fenfluramina mimetizaba la señal del LSD en ratas entrenadas con esta última droga. White y colaboradores (1979) mostraron lo propio con la quipazina.

La quipazina es un compuesto que se ha utilizado como droga de entrenamiento y droga de prueba. El primer reporte en que se demostró que tenía propiedades discriminativas es que podía controlar la conducta de elección en ratas, fue realizado por White, Kuhn y Appel en

1977) estos autores entrenaron una dosis de 2.5 mg/kg, 30 minutos antes de la sesión como señal discriminativa (la discriminación fue entrenada contra solución salina). White y col. compararon el efecto de dosis menores (0.31 a 1.25 mg/kg) y evaluaron el gradiente temporal de la dosis de 2.5 mg/kg (de 5 a 240 minutos). Cuando los autores realizaron tests cruzados encontraron que ni la amfetamina (en dosis de 1.0 o 2.0 mg/kg) ni la apomorfina (0.5 o 1.0 mg/kg) mimetizaban las propiedades estímulo de la quipazina, pero en cambio encontraron que el LSD (en dosis de 0.08 y 0.10 mg/kg) sí producía una señal que se transfería completamente con la inducida por la quipazina. White y col. también encontraron que los antagónicos serotoninérgicos como la dicroheptadina (1.0 mg/kg), metisergida (1.0 mg/kg) o metiotequina (1.0 mg/kg) producen decrementos significativos en la discriminabilidad de la quipazina; en tanto que los antagónicos dopaminérgicos haloperidol (0.05 y 0.1 mg/kg) y flufenazina (1.0 mg/kg) no cambiaban el efecto de la quipazina.

En un trabajo posterior, White y colaboradores (1979) se preguntaron si la quipazina producía su efecto directamente en los receptores postsinápticos o a través de algún otro mecanismo. Como respuesta a esta pregunta, los autores describieron que la fenfluramina (1.0 mg/kg), que libera la serotonina endógena en las terminales presinápticas, producía efectos semejantes a los de la quipazina (aproximadamente en 80%); encontraron también que la pargolol (1.0 mg/kg) que depleta la serotonina cerebral debido a la inhibición de su síntesis, producía una potenciación de una dosis subumbral de la quipazina (0.25 mg/kg), y reducía la transferencia de la señal de la fenfluramina con la quipazina. Encontraron que ni los precursores de la serotonina como el 5-HTP (50.0 o 100.0 mg/kg), ni los inhibidores de la recaptura fluoxetina (10.0 mg/kg) o citalofan (2.5 mg/kg), solos o en combinación, inducían respuestas a la balanza apropiada de quipazina. También confirmaron su reporte previo en el que habían descrito que la amfetamina y la apomorfina no producían señales discriminativas similares a la quipazina, en tanto que el LSD (0.04 o 0.08 mg/kg), ditran (1.0 y 2.0 mg/kg), psilocibina (0.5 y 1.0 mg/kg) y mescalina (10.0 mg/kg) sí producían una señal semejante a la quipazina.

También se han reportado trabajos en los que se utiliza a la quipazina como droga de prueba. Diversos autores han descrito que si se aplica quipazina a ratas entrenadas a discriminar LSD de solución salina, las ratas responden a la administración de quipazina emitiendo respuestas a la balanza de droga (Appel et al, 1978; Kuhn et al, 1977).

De las otras drogas, el MK 212 y el indorrenato, no se tiene información de que se hayan utilizado como drogas de entrenamiento o prueba en esta preparación.

XI. HIPOTESIS EXPERIMENTALES.

En la sección de problema y objetivo planteamos que el interés de este trabajo era aportar evidencias de que el efecto farmacológico es complejo (al menos en las drogas que estamos estudiando), y que esta característica depende del tiempo en que se evalúe el efecto y de la dosis empleada. En esa misma sección indicamos que tomaríamos como evidencia experimental a favor de este postulado los resultados en las pruebas de generalización que demuestren generalizaciones cruzadas parciales. Una vez elaborada la sección anterior sabemos que al menos los efectos de la fenfluramina y la quipazina son discriminables de los efectos de la administración del vehículo, así que en este trabajo esperamos:

- a. Replicar los trabajos que muestran que los efectos de la fenfluramina y la quipazina son discriminables.
- b. Demostrar que estos efectos se generalizan a otras drogas serotoninérgicas.
- c. Que las otras drogas serotoninérgicas con las que se generalizan también son discriminables.
- d. Que se produzcan generalizaciones cruzadas parciales entre los efectos de estas drogas si el estímulo que inducen es complejo.
- e. Que la generalización parcial dependa de la droga, dosis y tiempo empleados en el entrenamiento.

M E T O D O

SUJETOS: Se utilizaron 16 ratas machos de la cepa Wistar con un peso de 200 a 250 gr y 90 días de edad al inicio del experimento, procedentes del bioterio de la Sección de Terapéutica Experimental, Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, alojadas en compartimientos individuales en una habitación con temperatura controlada (variación de 25 a 28 C) y ciclo luz-obscuridad de 12 hrs. con luz de 7a.m. a 7p.m. Los sujetos tuvieron acceso ilimitado al alimento todo el tiempo excepto durante la sesión experimental, pero estuvieron privados de agua por 23 horas diarias, durante una hora posterior a su sesión experimental, los sujetos tuvieron acceso al agua.

APARATOS Y MATERIALES: Se utilizaron cámaras de condicionamiento operante con piso de barrotes y cuyas paredes anterior y posterior son de acero inoxidable, y las laterales y el techo de acrílico transparente; fueron alojadas en cubículos sono-amortiguados que impiden el paso de la luz exterior. Las cámaras de condicionamiento estuvieron provistas de dos palancas, una a cada lado del bebedero que proporciona una gota de agua de 0.2cc (reforzador) en los casos especificados en 'Procedimiento'. Dos cm. por arriba de cada palanca se encontraba situado un foco de 15 wts. y en la parte superior de la pared posterior se localizaban dos focos de 15 wts cada uno que proveían la luz de la cámara experimental. La caja estaba acondicionada con un extractor-ventilador que además proporcionaba un ruido de fondo constante que enmascaraba los ruidos provenientes del exterior. Los eventos experimentales: respuestas de presión de palanca, estímulos luminosos y la presentación de reforzadores, fueron programados y registrados con equipo de estado sólido, marca Coulburn Instruments, situado en un cuarto adyacente al que se localizaban los cubículos sono-amortiguados.

PROCEDIMIENTO: Al inicio del experimento durante una semana los sujetos fueron habituados a un régimen de privación de agua durante 23 horas diarias y acceso irrestricto durante una hora. A la mitad de los sujetos se les administró la droga, y a la otra mitad se le administró solución salina, y durante el transcurso de dos sesiones se les habituó a la cámara experimental, se les entrenó a beber del bebedero de la cámara y a presionar una palanca recibiendo un reforzador por cada presión de palanca. Cuando se obtenía un reforzador las luces colocadas sobre las palancas se apagaban durante tres segundos y las presiones de cualquiera de las palancas

no tenían consecuencia alguna. Se alternó cada dos días la condición de droga o salina y la palanca apropiada para entrenar a los sujetos a presionar las palancas. La palanca de droga (PD) correcta para los animales que comenzaron el experimento con la administración de droga, fue la palanca derecha; en tanto que aquellos animales que comenzaron con la administración de solución salina tuvieron como correcta la palanca izquierda cuando se administró droga. Así en cada caso la palanca correcta con salina (PS) fue la opuesta para cada grupo. Las respuestas inapropiadas (ejemplo: respuestas a la PD cuando se administró solución salina, o las respuestas a la PS cuando se administró droga) no tenían consecuencias programadas, pero si fueron registradas. La asignación de la PS o PD para cada sujeto permaneció invariable por el resto del experimento. La alternación cada dos días de droga-PD y solución salina-PS se mantuvo durante 16 sesiones (8 para cada condición), o hasta que se obtuvo una tasa estable de respuestas (60 respuestas en un máximo de 15 minutos) bajo un programa de razón fija 1 (RF 1). Posteriormente, la alternación de las condiciones droga-salina se realizó de una forma semialeatoria con la única restricción que no permaneciera en efecto la misma condición por más de tres sesiones. Así mismo el requisito de RF se incrementó hasta que se logró una ejecución estable de RF 10 y que no fueran emitidas más de dos respuestas incorrectas antes de completar el requisito (10 respuestas en la palanca correcta) para el primer reforzador durante 5 días seguidos. Se alcanzó este criterio en 60 a 80 sesiones. Cada sesión tuvo una duración de 20 minutos y se realizaron diario excepto los domingos, ocasión en que se dio a los sujetos acceso irrestricto al agua durante una hora aproximadamente a las 10 a.m.

DROGAS DE ENTRENAMIENTO: Todas las dosis se refieren al peso de la sal. Para un grupo (cuatro animales) la droga de entrenamiento fue la fenfluramina en una dosis de 3.1 mg/kg administrada dos horas antes de la sesión. Para otro grupo (cuatro ratas) la droga de entrenamiento fue la quipazina en una dosis de 3.1 mg/kg administrada dos horas antes de la sesión. Otras cuatro ratas fueron entrenadas con indorrenato en dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg dos horas antes de la sesión. Un último grupo de ratas fue entrenado con amfetamina en dosis de 1.0 mg/kg administrada 40 minutos antes de la sesión. Las drogas fueron administradas subcutáneamente.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA: Una vez entrenados los sujetos, es decir, cuando los sujetos identificaban correctamente según el criterio establecido que se les había administrado el fármaco o el vehículo se iniciaron las sesiones de prueba con otras dosis del mismo compuesto, dosis de otros

compuestos, o el análisis farmacológico de la señal discriminativa administrando antagonistas, bloqueadores o precursores de la síntesis, etc. El criterio para iniciar una sesión de prueba fue que en por lo menos 3 sesiones consecutivas precedentes a una prueba el sujeto no hubiera emitido más de dos respuestas equivocadas por sesión. Las pruebas cruzadas fueron realizadas solo los martes o Jueves y el entrenamiento se continuó los días restantes. En el día de prueba estuvo en efecto alguna de las siguientes condiciones: a) Diferentes dosis de la misma droga (0.3, 0.58, 1.0, 1.8, 5.8 o 10.0 mg/kg) con el mismo intervalo de administración precedente a la sesión (40 minutos o 2 horas); b) Se cambió el intervalo de tiempo entre la administración y la sesión (40 minutos o 4 horas); c) Se administró ciertas dosis de otras drogas a ciertos tiempos (40 minutos, 2 o 4 horas), las drogas evaluadas en cada grupo de ratas se indican a continuación:

Entrenadas con:

FENFLURAMINA	QUIPAZINA	INDORRENATO	ANFETAMINA
--------------	-----------	-------------	------------

Evaluadas con:

Fenfluramina	Fenfluramina	Fenfluramina	Fenfluramina
Quipezina	Quipezina	Quipezina	Quipezina
Indorrenato	Indorrenato	Indorrenato	Indorrenato
Anfetamina	Anfetamina	Anfetamina	Anfetamina
MK 212	MK 212		MK212
Ketanserin	Ketanserin	Ketanserin	Ketanserin
Metildopa	Metildopa	Metildopa	Metildopa
Clonidina	Clonidina	Clonidina	Clonidina
5-Metoxi-triptamina			
5-Hidroxi-triptofan.			

o, d) La administración de alguna de las siguientes drogas 40 minutos o 2 horas antes de la administración de la dosis de entrenamiento:

Entrenadas con:

FENFLURAMINA	QUIPAZINA	ANFETAMINA
--------------	-----------	------------

Pretratadas con:

Cinanserin	Cinanserin	Cinanserin
Tolazolina	Tolazolina	Tolazolina
Haloperidol	Haloperidol	Haloperidol
Fluoxetina		Yohimbina

no tenían consecuencia alguna. Se alterno cada dos días la condición de droga o salina y la palanca apropiada para entrenar a los sujetos a presionar las palancas. La palanca de droga (PD) correcta para los animales que comenzaron el experimento con la administración de droga, fue la palanca derecha; en tanto que aquellos animales que comenzaron con la administración de solución salina tuvieron como correcta la palanca izquierda cuando se administro droga. Así en cada caso la palanca correcta con salina (PS) fue la opuesta para cada grupo. Las respuestas inapropiadas (ejemplo: respuestas a la PD cuando se administro solución salina, o las respuestas a la PS cuando se administro droga) no tenían consecuencias programadas, pero si fueron registradas. La asignación de la PS o PD para cada sujeto permaneció invariable por el resto del experimento. La alternación cada dos días de droga-PD y solución salina -PS se mantuvo durante 16 sesiones (8 para cada condición), o hasta que se obtuvo una tasa estable de respuestas (60 respuestas en un máximo de 15 minutos) bajo un programa de razón fija 1 (RF 1). Posteriormente, la alternación de las condiciones droga-salina se realizó de una forma semialeatoria con la única restricción que no permaneciera en efecto la misma condición por más de tres sesiones. Así mismo el requisito de RF se incremento hasta que se logro una ejecución estable de RF 10 y que no fueran emitidas más de dos respuestas incorrectas antes de completar el requisito (10 respuestas en la palanca correcta) para el primer reforzador durante 5 días seguidos. Se alcanzo este criterio en 60 a 80 sesiones. Cada sesión tuvo una duración de 20 minutos y se realizaron diario excepto los domingos, ocasión en que se dio a los sujetos acceso irrestricto al agua durante una hora aproximadamente a las 10 a.m.

DROGAS DE ENTRENAMIENTO: Todas las dosis se refieren al peso de la sal. Para un grupo (cuatro animales) la droga de entrenamiento fue la fenfluramina en una dosis de 3.1 mg/kg administrada dos horas antes de la sesión. Para otro grupo (cuatro ratas) la droga de entrenamiento fue la quipazina en una dosis de 3.1 mg/kg administrada dos horas antes de la sesión. Otros cuatro ratas fueron entrenadas con indorrenato en dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg dos horas antes de la sesión. Un ultimo grupo de ratas fue entrenado con amfetamina en dosis de 1.0 mg/kg administrada 40 minutos antes de la sesión. Las drogas fueron administradas subcutáneamente.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA: Una vez entrenados los sujetos, es decir, cuando los sujetos identificaban correctamente según el criterio establecido que se les había administrado el fármaco o el vehículo se iniciaron las sesiones de prueba con otras dosis del mismo compuesto, dosis de otros

compuestos, o el análisis farmacológico de la señal discriminativa administrando antagonistas, bloqueadores o precursores de la síntesis, etc. El criterio para iniciar una sesión de prueba fue que en por lo menos 3 sesiones consecutivas precedentes a una prueba el sujeto no hubiera emitido más de dos respuestas equivocadas por sesión. Las pruebas cruzadas fueron realizadas solo los martes o jueves y el entrenamiento se continuó los días restantes. En el día de prueba estuvo en efecto alguna de las siguientes condiciones: a) Diferentes dosis de la misma droga (0.3, 0.58, 1.0, 1.8, 5.8 o 10.0 mg/kg) con el mismo intervalo de administración precedente a la sesión (40 minutos o 2 horas); b) Se cambió el intervalo de tiempo entre la administración y la sesión (40 minutos o 4 horas); c) Se administró ciertas dosis de otras drogas a ciertos tiempos (40 minutos, 2 o 4 horas), las drogas evaluadas en cada grupo de ratas se indican a continuación:

Entrenadas con:

FENFLURAMINA	QUIPAZINA	INDORRENATO	ANFETAMINA
--------------	-----------	-------------	------------

Evaluadas con:

Fenfluramina	Fenfluramina	Fenfluramina	Fenfluramina
Quipezina	Quipezina	Quipezina	Quipezina
Indorrenato	Indorrenato		Indorrenato
Anfetamina	Anfetamina	Anfetamina	Anfetamina
MK 212	MK 212		MK212
Ketanserin	Ketanserin	Ketanserin	Ketanserin
Metildopa	Metildopa	Metildopa	Metildopa
Clonidina	Clonidina	Clonidina	Clonidina
5-Metoxi- triptamina			
5-Hidroxi- triptofan.			

0, d) La administración de alguna de las siguientes drogas 40 minutos o 2 horas antes de la administración de la dosis de entrenamiento:

Entrenadas con:

FENFLURAMINA	QUIPAZINA	ANFETAMINA
--------------	-----------	------------

Pretratadas con:

Cinanserin	Cinanserin	Cinanserin
Tolazolina	Tolazolina	Tolazolina
Haloperidol	Haloperidol	Haloperidol
Fluoxetina		Yohimbina

La combinacion particular de droga-dosis-tiempo fue asignada aleatoriamente a cada grupo de sujetos; las dosis y tiempos de administracion se indican en las correspondientes tablas de resultados. En la sesion de prueba se proporcionaron los reforzadores como consecuencia de las presiones de palanca en aquella en la cual el sujeto habia completado las primeras 10 respuestas, y nos referiremos a esta palanca en lo sucesivo como la palanca elevida (PE).

PROCESAMIENTO DE DATOS: Las respuestas emitidas a las dos palancas fueron registradas por separado hasta que se obtuvo el primer reforzador. Despues de obtenido el primer reforzador se registraron por separado, pero acumulativamente en cada caso, las respuestas subsecuentes en cada palanca. Para estudiar y comparar las senales discriminativas de los farmacos se tomaron en cuenta solo las presiones de palanca antes de obtener el primer reforzador y con estas se determino un INDICE DE DISCRIMINACION definido por: respuesta correctas/total de respuestas. Se obtuvo el promedio del indice de discriminacion de los sujetos que fueron sometidos a esa condicion.

DROGAS: Las drogas a evaluar seran hidrocloreto de fenfluramina (Laboratorios A. H. Robins, Co. Richmond, Virginia, USA), maleato de quipazina e indorrenato (Laboratorios Miles, Elkhart, Indiana, USA) y MK 212 (Merck, Sharp and Dome, West Point, Pa, USA).

RESULTADOS.

Los resultados que presentamos son los promedios de los índices de discriminación (I.D. = respuestas a la palanca de droga / respuestas a la palanca de droga + respuestas a la palanca de salina) de los sujetos que estuvieron en la misma condición más/menos el error estandar del grupo en cuestión. Un I.D.=0 significa que el sujeto emitió sus primeras 10 respuestas a la palanca correcta bajo la administración de salina; en tanto que un I.D.=1 significa que las respuestas fueron emitidas a la palanca correcta bajo la administración de droga.

Se examinaron varias dosis de fenfluramina administradas 40 minutos antes de la sesión con objeto de obtener el gradiente de generalización en la dimensión de dosis. Los resultados se presentan en la figura 1. La dosis de entrenamiento fue de 3.0 mg/kg; como puede observarse decrementos o incrementos en la dosis, producen decrementos en el I.D.; estos decrementos son ordenados en cuanto a la magnitud del decremento o incremento en la dosis. Con la dosis menor (0.3 mg/kg, un logaritmo menor a la dosis de entrenamiento) se obtuvo un I.D. de 0; en tanto que la dosis mayor (10.0 mg/kg, medio logaritmo por arriba de la dosis de entrenamiento) produjo un I.D. de 0.68; no se evaluaron dosis mayores debido a que estas decrecientan considerablemente la frecuencia de respuestas.

En el caso de la quipazina, no se elaboró un gradiente de generalización tan detallado como en el caso de la fenfluramina; porque en la literatura ya ha sido reportado un gradiente de generalización en la dimensión de dosis para la quipazina (White et al, 1977).

Para el indorrenato se obtuvo un gradiente de generalización en la dimensión de dosis, como puede observarse en la figura 2. Dosis medio logaritmo por arriba (17.8 mg/kg) o medio logaritmo por abajo (5.6 mg/kg) de la dosis de entrenamiento (10.0 mg/kg) no producen cambios en el valor del I.D.; una dosis de 1.0 mg/kg (un logaritmo por debajo de la dosis de entrenamiento) produce un valor de I.D. de cero. Dosis intermedias, producen valores intermedios ordenados según la magnitud del decremento en la dosis.

Las drogas y dosis evaluadas en pruebas cruzadas se evaluaron con diferentes tiempos entre la administración y la sesión de prueba, es decir se realizaron tests de generalización en la dimensión de dosis, tiempo de administración y droga. La tabla 1 muestra los resultados de las pruebas de generalización realizadas en sujetos entrenados con una dosis de fenfluramina 3.0 mg/kg administrada 40 min antes de la sesión. En esta tabla se presentan drogas cuyo mecanismo de acción se ha postulado

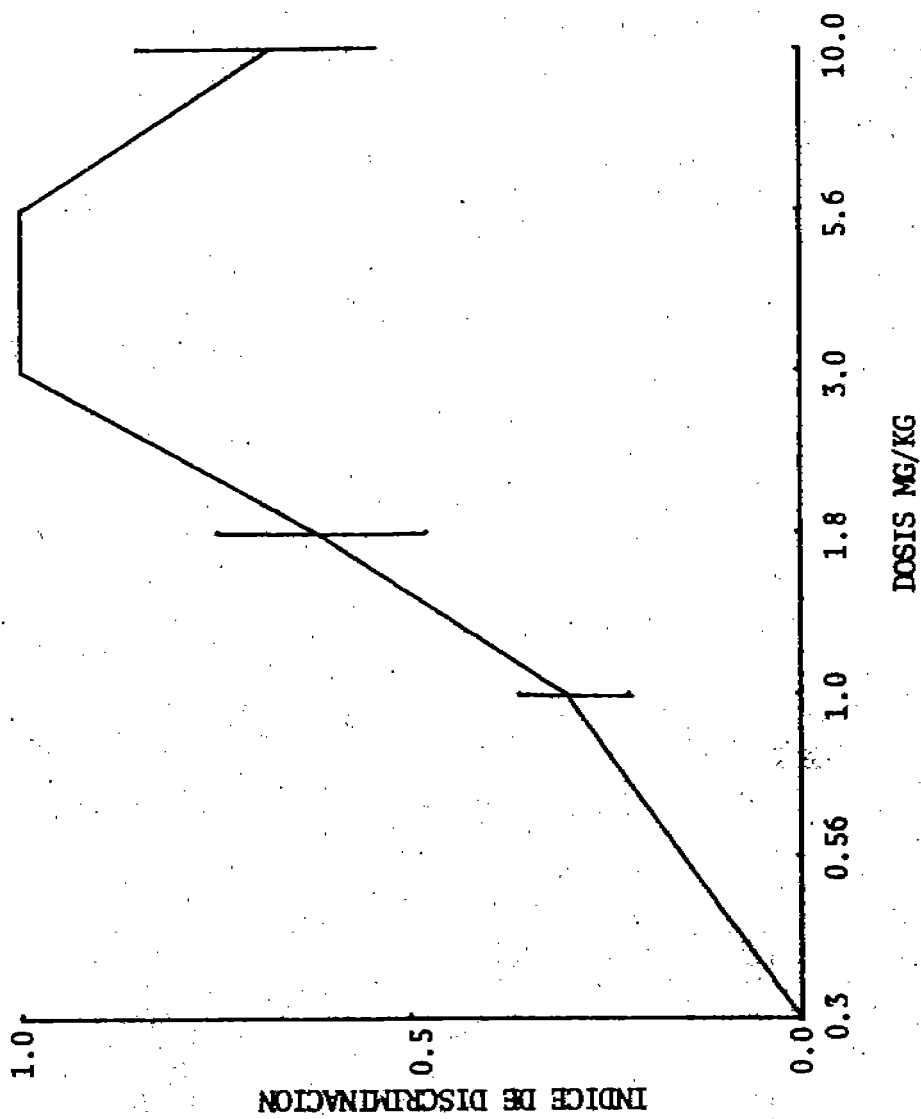


Figura 1. Gradientes de generalización en ratas entrenadas con fenfluramina 3.0 mg/kg, 40 min. y evaluadas con diferentes dosis de la misma droga.

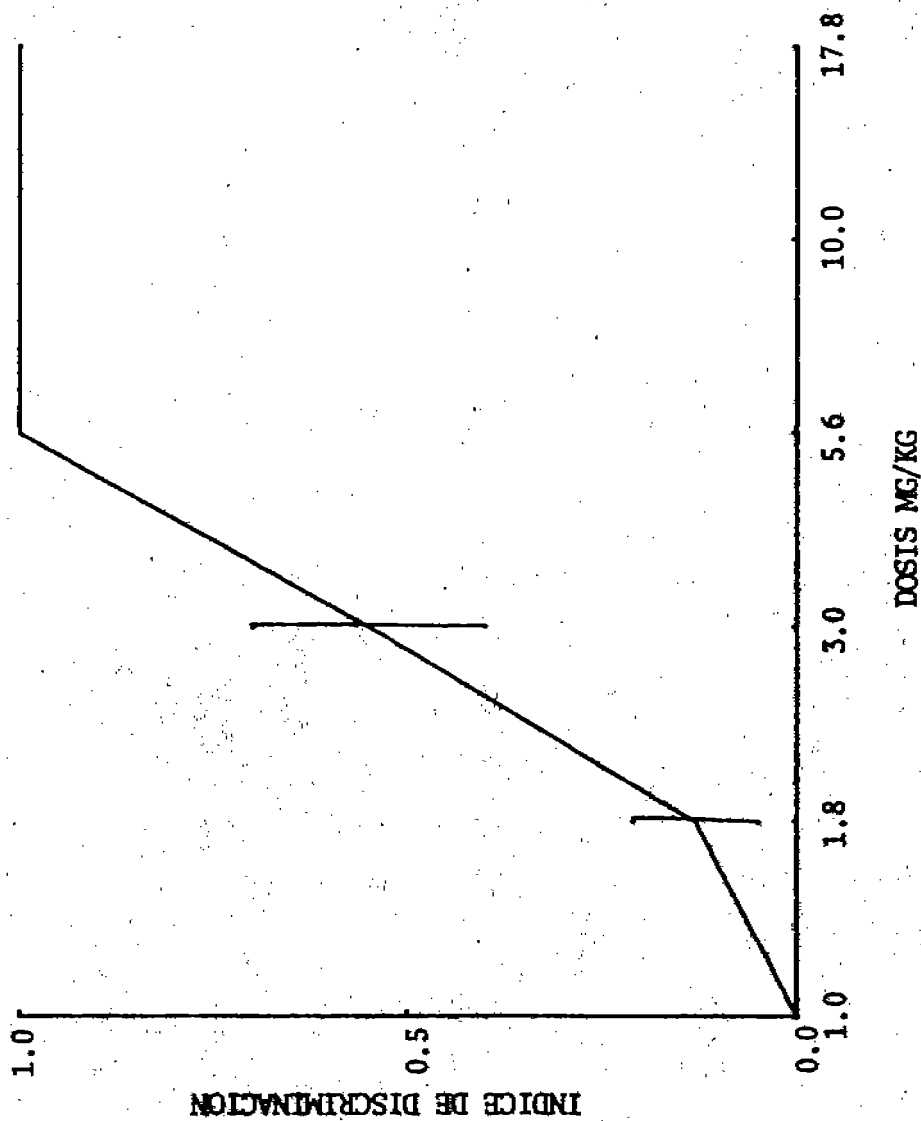


Figura 2. Gradientes de generalización en ratas entrenadas con indorrenato 10.0 mg/kg, 2 horas y evaluadas con diferentes dosis de la misma droga.

TABLA 1

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON FENFLURAMINA 3.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min.	2 hrs.	4 hrs.
Fenfluramina 1.0	0.29+/-0.08	0.33+/-0.29	0.00
Fenfluramina 3.0	1.00	0.82+/-0.02	1.00
Fenfluramina 10.0	0.68+/-0.16	0.89+/-0.10	0.50+/-0.25
Quipazina 1.0	0.19+/-0.05	0.11+/-0.05	0.00
Quipazina 3.0	0.68+/-0.16	0.36+/-0.16	0.25+/-0.17
Quipazina 10.0	0.67+/-0.29	0.92+/-0.04	0.60+0.14
Indorrenato 3.0	0.25+/-0.17	0.00	0.00
Indorrenato 10.0	0.59+/-0.26	0.61+/-0.26	0.00
Indorrenato 30.0	0.94+/-0.05	0.67+/-0.29	1.00

serotonérgico. En primer lugar se evaluó la fenfluramina misma, administrada con otros tiempos entre su administración y la sesión de prueba: 2 y 4 hrs. Como puede observarse el I.D. de una dosis de 3.0 mg/kg permanece más o menos igual a través del tiempo, dosis menores generan valores menores de I.D. en tanto que dosis mayores también generan menores I.D. Cuando se compara el control de estímulos ejercido por la fenfluramina con la señal inducida por la quipazina se observa que el mayor I.D. se obtiene a las 2 horas con 10 mg/kg (0.92) y tiempos menores o mayores con dosis menores o iguales producen decrementos en la magnitud del I.D. Comparando este control con la señal inducida por el indorrenato observamos que los mayores I.D. se obtienen con la dosis de indorrenato de 30.0 mg/kg administrada 40 min o 4 hrs antes de la sesión y que dosis menores del indorrenato producen valores intermedios del I.D. solo cuando se administra 40 min antes de la sesión.

En las tablas 2 y 3 también se compara el control ejercido por una dosis de 3.0 mg/kg de fenfluramina administrada 40 min antes de las sesiones de entrenamiento con la señal inducida por otras drogas con actividad serotonérgica. Con respecto a la tabla 2 podemos observar que el MK 212 a la dosis mayor (10.0 mg/kg) evaluada 40 min después de su administración produce un decremento en la frecuencia de respuesta que impide obtener el I.D. La misma dosis evaluada dos horas después de su administración produce un I.D. de 1.00 y una dosis menor pero evaluada 40 min después de su administración produce un I.D. de 0.90. Otras dosis y otros tiempos producen I.D. menores, así podemos observar que el MK 212 produce una señal de corta duración que puede mimetizar la señal de la droga de entrenamiento. En la misma tabla se puede observar que la 5-metoxitriptamina y el ketanserin producen I.D. iguales o cercanos a cero, es decir a ninguna dosis y tiempos evaluados mimetizan la señal de la droga de entrenamiento.

En la tabla 3 se muestra el resultado de la prueba de generalización con un precursor de la serotonina: el 5-hidroxitriptófano. Este compuesto fue evaluado 2, 4 y 6 horas después de su administración con objeto de favorecer la síntesis de la serotonina mediada por el mismo. Como puede observarse los índices de discriminación son de un valor muy pequeño, lo que significa que esta droga tampoco mimetiza la señal discriminativa inducida por la droga de entrenamiento.

En la tabla 4 se presentan los resultados de pruebas de generalización con compuestos cuyo mecanismo de acción se ha postulado adrenergico (metildopa y clonidina) y/o dopaminérgico (amfetamina). Como puede observarse solamente la metildopa evaluada 6 horas después de su administración y

TABLA 2

 PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON FENFLURAMINA 3.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min.	2 hrs.	4 hrs.
MK 212 1.0	0.37+/-0.13	0.00	0.00
MK 212 3.0	0.90+/-0.05	0.05+/-0.03	0.25+/-0.17
MK 212 10.0	*(N.R.)	1.00	0.00
5-Metoxitrip- tamina 1.0	0.00	0.08+0.07	0.00
5-Metoxitrip- tamina 3.0	0.00	0.00	0.00
5-Metoxitrip- tamina 10.0	0.00	0.19+/-0.27	0.00
Ketanserin 1.0	0.00	0.00	0.00
Ketanserin 3.0	0.00	0.00	0.00

* (N.R.) No responden.

TABLA 3

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON FENFLURAMINA 3.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
5-Hidroxi- triptofano 3.0	0.33+/-0.29	0.00	0.00
5-Hidroxi- triptofano 10.0	0.17+/-0.14	0.00	0.00
5-Hidroxi- triptofano 30.0	0.00	0.00	0.00

TABLA 4

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON FENFLURAMINA 3.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
Metildopa 10.0	0.00	0.00	0.05+/-0.06
Metildopa 30.0	0.05+/-0.06	0.00	0.00
Metildopa 100.0	0.00	0.22+/-0.31	0.38+/-0.41
	40 min	2 hrs	4 hrs
Clonidina 0.1	0.00	0.50+/-0.71	0.00
Anfetamina 1.0	0.00	0.00	0.00

la clonidina evaluada dos horas después de su administración producen valores intermedios de I.D. Esto indica que estas drogas tampoco mimetizan la señal discriminativa de la droga de entrenamiento.

En las tablas 5 y 6 se presentan los resultados de pruebas de generalización en ratas entrenadas con una dosis de 3.0 mg/kg de quipazina administrada dos horas antes de la sesión de entrenamiento. En la tabla 5 se presenta el caso de drogas cuyo mecanismo de acción se ha postulado que involucra mecanismos serotoninérgicos. En primer lugar se presenta a la quipazina la cual fue evaluada a otras dosis y a otros tiempos. Como puede observarse todas las dosis dentro de las primeras dos horas de administración mimetizan casi por completo la dosis de entrenamiento; las mismas dosis evaluadas 4 horas después de su administración producen decrementos en el valor de los I.D. La fenfluramina solo a las dosis de 3.0 mg/kg dos horas y 10.0 mg/kg 40 minutos produce señales que mimetizan a la quipazina; la dosis de 3.0 mg/kg a los 40 min y a las 4 horas produce valores intermedios de I.D. Las otras dosis y los otros tiempos producen I.D. de menor valor.

El indorrenato mimetiza la señal de la quipazina a la dosis de 30 mg/kg evaluada dos horas después de su administración; la misma dosis evaluada 40 min o 4 horas después de su administración produce menores valores de I.D. (0.75); dosis menores (3.0 y 10.0 mg/kg) no mimetizan la señal de la quipazina independientemente de cuando se evalúe la señal inducida con estas dosis.

El MK 212 mimetiza la señal de la quipazina cuando se administra a una dosis de 10.0 mg/kg dos horas antes de la sesión; si se evalúa esta dosis 40 min después de administrado el fármaco se producen decrementos en la frecuencia de respuesta que interfieren para obtener un I.D. La misma dosis evaluada 4 horas después de su administración produce un I.D. de 0.00, es decir semejante a la solución salina. Una dosis menor, de 3.0 mg/kg, del MK 212 produce un valor de I.D. de 0.75 si se evalúa esta dosis a los 40 min después de su administración. Otras dosis y otros tiempos producen valores menores de I.D.; es decir también observamos que el efecto del MK 212 es de corta duración; aunque a dosis altas es capaz de mimetizar la señal de otras drogas serotoninérgicas.

En la misma tabla se presentan los resultados de las pruebas de generalización cuando la droga de prueba es el ketanserin. Como puede observarse ninguna de las dosis evaluadas (1.0 y 3.0 mg/kg) a los tiempos examinados (40 min, 2 y 4 horas) mimetiza la señal discriminativa de la droga de entrenamiento.

En la tabla 6 se presentan los resultados de las pruebas de generalización utilizando compuestos adrenérgicos

TABLA 5

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
CON QUIPAZINA 3.0 MG/KG - 2 HORAS CUANDO SE ADMINISTRARON
LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min	2 hrs.	4 hrs.
Fenfluramina 1.0	0.25+/-0.10	0.25+/-0.17	0.50+/-0.71
Fenfluramina 3.0	0.60+/-0.10	1.0	0.83+/-0.08
Fenfluramina 10.0	1.0	0.50+/-0.19	0.14+/-0.09
Quipazina 1.0	0.96+/-0.03	1.0	0.07+/-0.05
Quipazina 3.0	0.75+/-0.17	1.0	0.14+/-0.05
Quipazina 10.0	1.0	1.0	0.86+/-0.10
Indorrenato 3.0	0.00	0.00	0.00
Indorrenato 10.0	0.25+/-0.17	0.33+/-0.29	0.25+/-0.17
Indorrenato 30.0	0.74+/-0.07	1.0	0.75+/-0.17
MK 212 1.0	0.33+/-0.26	0.00	0.50+/-0.71
MK 212 3.0	0.75+/-0.17	0.30+/-0.12	0.00
MK 212 10.0	* (N.R.)	1.0	0.00
Ketanserin 1.0	0.04+/-0.03	0.10+/-0.07	0.04+/-0.03
Ketanserin 3.0	0.00	0.00	0.02+/-0.02

* (N.R.)=No responden.

TABLA 6

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON QUIPAZINA 3.0 MG/KG - 2 HORAS CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs
Metildopa 10.0	0.00	0.02+/-0.02	0.25+/-0.17
Metildopa 30.0	0.02+/-0.02	0.06+0.04	0.00
Metildopa 100.0	0.15+/-0.06	0.24+/-0.11	0.43+/-0.17
	40 min	2 hrs	4 hrs
Clonidina 0.03	0.00	0.02+/-0.02	0.00
Clonidina 0.1	0.06+/-0.04	0.25+/-0.17	0.00

como drogas de prueba. Como puede observarse solamente la dosis de 100.00 mg/kg de metildopa administrada 6 horas antes de la sesion produce el I.D. mayor y este es solo de 0.43; la clonidina produce I.D. menores, es decir estas drogas no mimetizan la senal discriminativa de la quipazina.

Los resultados de las pruebas de generalizacion en ratas entrenadas con indorrenato a una dosis de 10.0 mg/kg administrado 2 horas antes de la sesion de entrenamiento se presentan en la tabla 7. Como puede observarse la fenfluramina a las dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg independientemente de los tiempos de evaluacion mimetiza casi por completo la senal discriminativa del indorrenato. La dosis menor de fenfluramina (1.0 mg/kg) evaluada dos horas despues de su administracion tambien mimetiza la senal del indorrenato, la misma dosis evaluada 40 min o 4 horas produce I.D. relativamente altos (0.74 y 0.67 respectivamente).

En las ratas entrenadas con indorrenato, la administracion de quipazina a cualquier dosis evaluada y a cualquier tiempo de administrada mimetiza la senal discriminativa del indorrenato.

El ketanserin a dosis de 3.0 mg/kg evaluado dos o cuatro horas despues de administrado, produce I.D. de 0.33, que aunque muy parecido al de la solucion salina, es el unico caso en que se generaliza con una droga cuyo mecanismo de accion se ha postulado serotoninergico.

En la tabla 8 se presentan los resultados de pruebas de generalizacion con drogas adrenergicas en ratas entrenadas con indorrenato. Aunque la magnitud de los I.D. no corresponde con el orden de dosis o tiempos se observa que producen I.D. que en algunos casos indican que las drogas de prueba mimetizan la senal discriminativa de la droga de entrenamiento. Asi por ejemplo, la metildopa a dosis de 10.0 y 100.0 mg/kg y la clonidina a dosis de 0.1 mg/kg producen I.D. cercanos o iguales a 1.00. En el caso de la metildopa la dosis de 100.0 mg/kg evaluada seis horas despues de su administracion produce decrementos en la frecuencia de las respuestas; este efecto no se observa en las ratas entrenadas con otras drogas serotoninergicas.

Se entreno a otro grupo de ratas (4) a discriminar la senal inducida por la administracion de amfetamina a dosis de 1.0 mg/kg 40 minutos antes de la sesion contra la administracion de solucion salina. En estas ratas se evaluo la senal que inducen dosis menores del compuesto (figura 3), como puede observarse solo a una dosis de 0.18 mg/kg produce un I.D. de 0.00, dosis intermedias y dosis mayores producen I.D. iguales o cercanos a 1.00. Como se puede observar en la tabla 9 la evaluacion de las dosis a otros tiempos induce decrementos en el valor de los I.D. Otra droga adrenergica, la clonidina, solo a dosis de 0.03 mg/kg evaluada a los 40

TABLA 7.

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON INDORRENATO 10.0 MG/KG - 2 HR CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min	2 hrs.	4 hrs.
Fenfluramina 1.0	0.74+/-0.23	1.00	0.67
Fenfluramina 3.0	0.90+/-0.08	1.00	1.00
Fenfluramina 10.0	1.00	1.00	1.00
Quipazina 1.0	1.00	1.00	1.00
Quipazina 3.0	0.86+/-0.12	1.00	1.00
Quipazina 10.0	1.00	1.00	1.00
Ketanserin 1.0	0.00	0.00	0.00
Ketanserin 3.0	0.00	0.33+/-0.29	0.33+/-0.29

TABLA 8

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON INDORRENATO 10.0 MG/KG - 2 HR CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)		ADMINISTRACION (HORAS)		
		2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
Metildopa	10.0	0.00	0.00	1.00
Metildopa	30.0	0.00	0.20+/-0.17	0.22+/-0.18
Metildopa	100.0	0.94+/-0.05	0.56+/-0.25*	1.00*
		40 min	2 hrs	4 hrs
Clonidina	0.01	0.34+/-0.05	0.03+/-0.01	0.34+/-0.04
Clonidina	0.03	0.33+/-0.29	0.35+/-0.10	0.60+/-0.06
Clonidina	0.10	0.67+/-0.10	0.90+/-0.05	0.50+/-0.11

* Disminuyeron las respuestas.

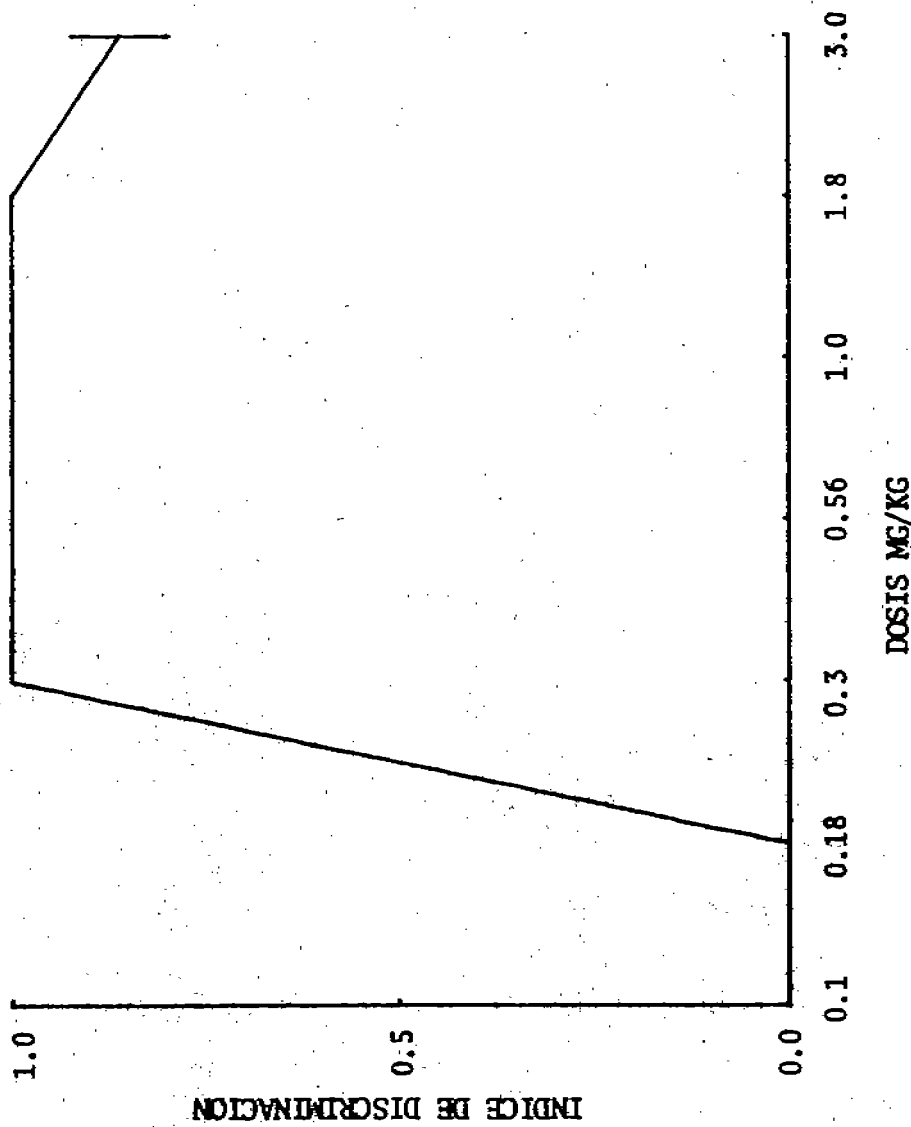


Figura 3. Gradiente de generalización en ratas entrenadas con amfetamina 1.0 mg/kg; 40 min. y evaluadas con diferentes dosis de la misma droga.

TABLA 9

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON ANFETAMINA 1.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min.	2 hrs.	4 hrs.
Anfetamina 0.3	1.00	0.35+/-0.16	0.25+/-0.17
Anfetamina 1.0	1.0	0.79+/-0.14	0.00
Anfetamina 3.0	0.86+/-0.06	0.75+/-0.17	1.00
Clonidina 0.01	0.00	0.00	0.00
Clonidina 0.03	0.51+/-0.15	0.00	0.04+/-0.03
Clonidina 0.10	0.04+/-0.03	0.00	0.00

minutos produce un I.D. de 0.51; otras dosis y otros tiempos producen I.D. cercanos a 0.00.

En las ratas entrenadas con anfetamina (tabla 10) la administración de fenfluramina (3.0 y 10.0 mg/kg) evaluada a los 40 min después de su administración mimetiza la señal de la anfetamina; la evaluación de la fenfluramina dos o cuatro horas después de su administración produce decrementos en los I.D. La quipazina también produce valores de I.D. cercanos a 1.00 dentro de las dos primeras horas después de su administración. El indorrenato no produce I.D. cercanos a 1.0; es decir no mimetiza la señal de la anfetamina; tampoco mimetiza esta señal la administración del ketanserin.

Con objeto de examinar el posible mecanismo de acción a través del cual las drogas comentadas inducen su señal discriminativa, se realizaron algunos pretratamientos con diferentes tipos de antagonistas para determinar si estos antagonistas inducían algún cambio en el valor de los I.D. de las drogas de entrenamiento.

Para tal fin se analizaron las interacciones farmacológicas de la fenfluramina con la fluoxetina (inhibidor de la recaptura de serotonina), cinanserin (antagonista serotoninérgico), tolazolina (antagonista adrenérgico) y haloperidol (antagonista dopaminérgico). Como se observa en la tabla 11, la fluoxetina produce decrementos en el valor del I.D. de la dosis de 3.0 mg/kg de la fenfluramina; la dosis de 3.0 mg/kg de fluoxetina antes de la fenfluramina produce un I.D. de 0.33 en tanto que la dosis de 10.0 mg/kg de fluoxetina produce un I.D. de 0.15. El cinanserin a dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg treinta minutos antes de la fenfluramina no producen decrementos en la señal discriminativa de la fenfluramina. La tolazolina en dosis de 3.0 mg/kg no produce decrementos en la señal de la fenfluramina; pero una dosis de 10.0 mg/kg decreta el I.D. de la fenfluramina hasta 0.33. El haloperidol en las dosis evaluadas de 0.03 y 0.1 mg/kg administrado dos horas antes de la fenfluramina, no modifica el valor del I.D.

En las ratas entrenadas con quipazina (tabla 12), el cinanserin produce decrementos en la señal discriminativa de la quipazina; así la dosis de 10.0 mg/kg revierte completamente la señal de la quipazina. El haloperidol casi no modifica la señal de la quipazina; tampoco la modifica el pretratamiento con una dosis de 10.0 mg/kg de tolazolina.

En las ratas entrenadas con anfetamina ninguno de los antagonistas evaluados modifica la señal discriminativa de la misma. Así la tolazolina (10.0 mg/kg), la yohimbina (1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg), el haloperidol (0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg) y el cinanserin (3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) no inducen cambios en el valor de 1.00 del índice de discriminación de la dosis de 3.0 mg/kg de anfetamina (tabla 13).

TABLA 10

PROMEDIO DE INDICES DE DISCRIMINACION DE RATAS ENTRENADAS
 CON ANFETAMINA 1.0 MG/KG - 40 MIN CUANDO SE ADMINISTRARON
 LAS DROGAS Y DOSIS INDICADAS

DROGA/DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACION (HORAS)		
	40 min.	2 hrs.	4 hrs.
Fenfluramina 3.0	1.00	0.73+/-0.16	0.50+/-0.19
Fenfluramina 10.0	1.00	0.50+/-0.19	0.25+/-0.17
Quipazina 1.0	0.93+/-0.05	0.50+/-0.19	0.00
Quipazina 3.0	0.50+/-0.19	0.75+/-0.17	0.00
Indorrenato 1.0	0.00	0.00	0.00
Indorrenato 3.0	0.25+/-0.17	0.25+/-0.17	0.25+/-0.17
Indorrenato 10.0	0.44+/-0.13	0.25+/-0.17	0.25+/-0.17
Ketanserin 1.0	0.11+/-0.10	0.00	0.00
Ketanserin 3.0	0.00	0.00	0.00

TABLA 11

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN RATAS ENTRENADAS
 CON FENFLURAMINA 3.0 mg/kg 40 min.

PRETRATAMIENTO	DOSIS	ADMN.	PROMEDIO INDICE DE DISCRIMINACION
Fluoxetina	3.0	30 min	0.33+/-0.29
Fluoxetina	3.0	2 hrs	0.64+/-0.28
Fluoxetina	10.0	30 min	0.15+/-0.29
Cinanserin	3.0	30 min	1.00
Cinanserin	10.0	30 min	1.00
Tolazolina	3.0	40 min	1.00
Tolazolina	10.0	40 min	0.33+/-0.29
Haloperidol	0.03	2 hrs	1.00
Haloperidol	0.10	2 hrs	1.00

TABLA 12

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN RATAS ENTRENADAS
 CON QUIPAZINA 3.0 mg/kg 2 HORAS.

PRETRATAMIENTO	DOSIS	ADMON.	PROMEDIO INDICE DE DISCRIMINACION
Cinanserin	1.0	40 min	0.24+/-0.14
Cinanserin	3.0	40 min	0.25+/-0.17
Cinanserin	10.0	40 min	0.00
Haloperidol	0.01	2 hrs	0.75+/-0.17
Haloperidol	0.03	2 hrs	0.75+/-0.17
Haloperidol	0.10	2 hrs	1.00
Tolazolina	10.0	40 min	0.93+/-0.05

TABLA 13

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN RATAS ENTRENADAS
 CON ANFETAMINA 1.0 mg/kg 40 min.

PRETRATAMIENTO	DOSIS	ADMN.	PROMEDIO INDICE DE DISCRIMINACION
Tolazolina	10.0	40 min	1.00
Yohimbina	1.0	40 min	1.00
Yohimbina	3.0	40 min	1.00
Yohimbina	10.0	40 min	1.00
Haloperidol	0.01	2 hr	1.00
Haloperidol	0.03	2 hr	1.00
Haloperidol	0.10	2 hr	1.00
Cinanserin	3.0	40 min	1.00
Cinanserin	10.0	40 min	0.75±/-0.17
Cinanserin	30.0	40 min	1.00

DISCUSION .

Los principales resultados obtenidos en el presente estudio son: a. que las drogas de entrenamiento utilizadas son capaces de controlar la conducta de eleccion de una fuente de reforzamiento en nuestros sujetos experimentales; b. que las drogas se generalizan con drogas que tienen mecanismo de accion (fenfluramina, quipazina, indorrenato, MK 212) o efectos (indorrenato, clonidina, metildopa) similares pero no con drogas sin efecto central (ketanserin) o mecanismo de accion y/o efectos diferentes (anfetamina); c. que la senal discriminativa es farmacologicamente especifica (es revertida por antagonistas serotoninergicos); y d. el objetivo central de la tesis, que las generalizaciones cruzadas entre las drogas son parciales.

La presente discusion se centrara en torno a: I. la capacidad estimulo de las drogas (funcionar como estímulos discriminativos y generalizarse entre si); y II. las generalizaciones cruzadas parciales y el analisis farmacologico de los elementos de la senal.

I. Capacidad Estimulo de las Drogas.

La capacidad de las drogas para funcionar como estimulo discriminativo y de generalizarse esta ligada estrechamente a las cuestiones metodologicas relacionadas con la representacion del fenomeno (indice de medicion) y los factores de entrenamiento previos a la obtencion de los gradientes de generalizacion. La capacidad del control de estímulos se refleja en la pendiente del gradiente de generalizacion, por lo cual en esta seccion se discutiran los factores de que es funcion la pendiente de los gradientes.

El primer punto de las cuestiones metodologicas a discusion sera la medida (indice de discriminacion, ID) utilizada por nosotros. Los gradientes relativos ignoran amplias diferencias en la tasa total o en la probabilidad de respuesta, aun cuando en algunos casos no hay diferencias entre los gradientes relativos (aquellos basados en un ID) o absolutos (los que grafican el numero de respuestas a cada estimulo) sin embargo, en los casos en que estos gradientes se cruzan implican serias dificultades en la interpretacion principalmente en relacion a la escala de respuestas utilizada ya que se pueden generar efectos de techo (si la tasa absoluta es muy alta) o de piso (si la tasa es muy baja como en los programas DRL o se utilizan ensayos en los cuales solo se emite o no la respuesta). Elegimos un indice relativo (o ID) con objeto de hacer comparables los resultados de este trabajo con los ya reportados en la

literatura. La tarea utilizada (Programa RF) influyo tambien en esta eleccion; no utilizamos todas las respuestas de la sesion porque pueden estar contaminadas con la presencia del reforzador (o su ausencia) que puede y de hecho es utilizado por los sujetos como un ED para seguir respondiendo. Como programamos que la palanca elegida (aquella en la que el sujeto complete sus primeras diez respuestas) sea la que siga entregando los reforzadores es comun observar que despues del primer reforzador los sujetos no emitan mas presiones a la palanca no-elegida por esta razon queda un numero reducido de respuestas (19 como maximo) para evaluar la generalizacion de estímulos. De no utilizar un ID, al graficar el numero absoluto de respuestas nos proporcionaria un gradiente de generalizacion plano.

Un segundo punto de las cuestiones metodologicas es si el ID se obtiene entrenando un grupo grande de sujetos con un mismo valor de ED y luego probando individualmente a los sujetos a diferentes valores de los estímulos, o bien probando todos los sujetos a lo largo de la dimension estímulos a evaluar. Este ultimo procedimiento tiene la ventaja de que utiliza un diseno intra-sujeto, aunque por la naturaleza de nuestros estímulos (gran duracion del efecto) y de nuestra tarea consume mas tiempo; elegimos esta estrategia aunque los ID presentados son el promedio de los ID individuales que substituye parcialmente a los test repetidos con el mismo estímulo que se realizan en la mayoria de los estudios de generalizacion en los que en una misma sesion se presentan diferentes y repetidos valores de los estímulos prueba (ejem. Guttman y Kalish, 1956).

Hay que hacer notar que los gradientes obtenidos de esta forma pueden ser mas planos que los obtenidos con presentaciones repetidas de los estímulos prueba en un mismo sujeto (Guttman y Kalish, 1956; Hoffman y Fleshler, 1961; Jenkins y Harrison, 1960) y que la pendiente del gradiente depende de factores como el numero de estímulos evaluados (Marsh, 1967b; Madnick y Freedman, 1960) y la discriminabilidad de los estímulos (Ganz, 1962; Marsh, 1967b). Danahoe y col. (1970) encontraron que el gradiente es mas inclinado si se presentan los estímulos prueba en una misma sesion que si estos se presentan en sesiones sucesivas. Por todos estos datos (un estímulo por sesion, en sesiones sucesivas y solo se presenta una vez el estímulo al sujeto) es de esperar que los gradientes de generalizacion obtenidos por nosotros sean relativamente planos. Podemos argumentar que hay factores incluidos en nuestro procedimiento que pueden contrarrestar estos efectos. Estos factores pueden ser en primer lugar el entrenamiento de discriminacion, el entrenamiento prolongado a que fueron sometidos los sujetos antes de iniciar las pruebas de generalizacion y el programa de reforzamiento utilizado. Comentaremos detenidamente cada uno de estos factores.

Como expusimos en la seccion IV de la introduccion el entrenamiento discriminativo tiene como efecto reducir el control (o fuerza de asociacion) de estímulos incidentales pobremente correlacionados con el reforzador, lo que tiene como consecuencia que el control (o fuerza de asociacion) sea ejercido por el estímulo o conjunto de estímulos mejor correlacionado con el reforzador, por lo que el gradiente obtenido debe ser mas inclinado que si no hubiesemos dado el entrenamiento de discriminacion, es decir en este caso el entrenamiento incrementa el valor del estímulo droga como predictor del reforzador.

En la literatura se ha mostrado que los programas de reforzamiento utilizados durante el entrenamiento afectan la pendiente del gradiente de generalizacion, asi Harber y Kalish (1963) y Hearst y col. (1964) mostraron que en los programas de intervalo variable (IV) conforme incrementaba el valor del programa (de 15 seg a 4 min) se generaban pendientes menores; tambien encontraron que un programa de reforzamiento diferencial de tasas bajas (Hearst y col. 1964) y los de razon variable (Thomas y Switalski, 1966) generaban gradientes planos. Se ha postulado que este efecto puede deberse al control que otros estímulos pueden ejercer sobre la ejecucion; por una parte los programas pueden diferir en el grado en que pueden eliminar el control de estímulos incidentales, por otra parte los programas pueden diferir en el grado en que la ejecucion es controlada por senales internas del sujeto (estímulos incidentales internos). Sin embargo, en el mejor de los casos (de ser ciertos los efectos dependientes de los programas), esperaríamos que en el presente estudio los gradientes fuesen mas empinados; en el peor de los casos no esperaríamos efecto alguno.

En cuanto al efecto del entrenamiento prolongado Razran (1949 cit. Mackintosh 1974) y Hovland (1937d cit. Kalish 1969) encontraron que conforme se incrementaba el numero de sesiones de entrenamiento se incrementaba la pendiente de los gradientes de generalizacion. Resultados similares han sido reportados por Brown (1970) y Hearst y Koresko (1968), aunque se han reportado resultados contrarios por Marsolius (1955), Muntz (1963) y McCain y Barrett (1964). En su revision Mackintosh (1974) concluye que en estos ultimos trabajos el sobreentrenamiento puede inducir un incremento en el control de estímulos incidentales interoceptivos, razon por la cual en estos ultimos trabajos no se obtuvo un incremento en la pendiente del gradiente de generalizacion. Mackintosh concluye que el sobreentrenamiento incrementa la pendiente de los gradientes solo si tal entrenamiento produce un reforzamiento diferencial implícito o explícito respecto a los estímulos variados durante el test de generalizacion. En el presente

trabajo el sobreentrenamiento y los efectos del programa (RF) suponemos que pueden inducir una mayor relevancia de las señales internas y por lo tanto pueden facilitar la obtención de gradientes de generalización con pendientes empinadas.

La discusión de los factores metodológicos nos ha llevado a la evaluación de la pendiente del gradiente de generalización; esta cuestión es la misma de la capacidad de las drogas elegidas para controlar la conducta de elección de nuestros sujetos.

Los gradientes de generalización obtenidos por nosotros, el de la fenfluramina (figura 1) y sobre todo el del indorrenato (figura 2), así como el de la quipazina reportado por White y colaboradores (1977) son relativamente planos. Nosotros creemos que estos gradientes planos se deben a las propiedades farmacológicas de las drogas; sin embargo existen otras posibilidades de que se produzcan gradientes planos. Discutiremos primero estas últimas posibilidades.

Una posibilidad de que los gradientes de generalización obtenidos con diferentes dosis, tiempos y/o drogas sean relativamente planos, es que la salina sea considerada por el sujeto como un estímulo más válido, más saliente, o que se genere un gradiente inhibitorio en torno a la solución salina de tal manera que se reduzcan las respuestas a la palanca de droga. No hay alguna razón a priori para considerar que alguna de las dos condiciones utilizadas como ED (la solución salina o la droga) sea considerada como un estímulo más válido para predecir la presencia del reforzador cuando de hecho las dos condiciones se han correlacionado un número de veces similar con el reforzador. Tampoco hay razón para suponer que la solución salina sea un estímulo más saliente que la condición de droga; de hecho en experimentos paralelos se evaluaron los efectos de las drogas sobre un programa de intervalo fijo (Velazquez, et al. 1982) en todos los casos se encontró que las combinaciones droga-dosis-tiempo utilizadas en este experimento tenían algún efecto sobre la tasa de respuestas (inducían incrementos o decrementos); de tal manera que difícilmente se podrá argumentar que el valor cero de un estímulo (la ausencia de los efectos farmacológicos) sea más saliente que algún valor del estímulo. La posibilidad restante, la formación de un gradiente inhibitorio en torno a la solución salina, puede ser cuestionada argumentando que la solución salina no predice la ausencia del reforzador, sino que es un ED para otro tipo de respuestas (resiones a la PS); sin embargo aun suponiendo que se generase un gradiente inhibitorio en torno a la salina, debería producirse otro en torno a la condición de droga, de tal manera que la interacción de los gradientes excitatorio e inhibitorio en las condiciones de droga y salina resultarían

en gradientes empinados y no planos como los que se obtuvieron; la existencia de tales gradientes prediciría asimismo bien la asimetría de los gradientes (más adelante discutiremos esta posibilidad). Baste decir por ahora que de las condiciones de nuestro experimento no se deducen los gradientes planos encontrados ya que en nuestras condiciones experimentales existen factores que promoverían la formación de gradientes empinados.

Eliminando las posibilidades anteriores queda como explicación de los gradientes planos encontrados las propiedades mismas de las drogas. Para elaborar este argumento recurriremos a los resultados de las pruebas de generalización cruzadas con otras drogas, en particular aquellas que involucran al indorrenato.

Como podemos observar en la Tabla 1, cuando el indorrenato se administra a ratas previamente entrenadas con fenfluramina se requieren dosis altas (principalmente 30.0 mg/kg y parcialmente 10.0 mg/kg) para que su efecto mimetice la señal de la fenfluramina. Un resultado similar se deduce si observamos el efecto que tiene la administración del indorrenato en los sujetos previamente entrenados con quipazina; se requiere de una dosis alta (30.0 mg/kg) para que el indorrenato mimetice la señal de la quipazina (Tabla 5). Estos resultados contrastan con los presentados en la Figura 2, en la que se observa el gradiente plano del indorrenato en sujetos entrenados con indorrenato y los resultados presentados en la Tabla 7 en la cual se observa que la fenfluramina y en mayor proporción la quipazina, mimetizan la señal del indorrenato en sujetos entrenados con esta droga. Si observamos los resultados de las pruebas de generalización con otras drogas encontramos por ejemplo que en las ratas entrenadas con fenfluramina el ketanserín no mimetiza en absoluto a la droga de entrenamiento (Tabla 2), las ratas entrenadas con quipazina emiten algunas respuestas a la palanca de droga cuando se les administra el ketanserín (Tabla 5); y que este número de respuestas es mayor cuando el ketanserín se administra en los sujetos entrenados con indorrenato.

Resultados similares se obtienen si analizamos los resultados de las pruebas de generalización con metildopa: en tanto que esta droga no mimetiza la señal de la fenfluramina (Tabla 4) y casi no mimetiza la señal de la quipazina (Tabla 6), la dosis de 100.0 mg/kg de metildopa sí mimetiza la señal discriminativa del indorrenato. Estos resultados pueden ser explicados parcialmente suponiendo que la señal discriminativa del indorrenato no es lo suficientemente fuerte o saliente, razón por la cual otras drogas son capaces de mimetizar su señal. Tenemos evidencia de que esta suposición es válida. Realizamos un experimento piloto con el indorrenato con objeto de determinar la dosis y tiempo de

administración ya que en la literatura no existe ningún reporte en el que se le haya utilizado como droga de entrenamiento o prueba. En este experimento previo encontramos que una dosis de 3.0 mg/kg era incapaz de funcionar como ED; las ratas cometían muchos errores y los seguían cometiendo a pesar de que fueron entrenadas durante 100 sesiones (50 con droga y 50 con solución salina). En el mismo experimento encontramos que si la dosis de 10.0 mg/kg era administrada 40 minutos antes de la sesión también era incapaz de servir como ED; las ratas cometían muchos errores aun después de 100 sesiones de entrenamiento. Cambiando el tiempo de administración a dos horas encontramos que la discriminación se mejoraba y que en 40 sesiones más (20 en cada condición) los sujetos ejecutaban la discriminación en el criterio elegido (no más de 2 respuestas inapropiadas antes de obtener el primer reforzador). Con la dosis de 3.0 mg/kg a pesar de administrarse dos horas antes de la sesión, no se logró el criterio en 50 sesiones. Estos datos brindan apoyo a la explicación de que el indorrenato no es una señal muy efectiva para controlar la conducta de elección.

II. Generalizaciones Cruzadas Parciales y Análisis Farmacológico de los Elementos de la Señal.

Las generalizaciones cruzadas parciales consisten en el hallazgo de que si se entrena la discriminación contra el vehículo de dos drogas diferentes y luego se cruzan entre sí, los gradientes de generalización correspondientes son diferentes. Una explicación para el hecho de que otras drogas sean capaces de generalizar su señal a la de una droga en particular es que la señal de este compuesto está constituida por más elementos que la señal de las otras drogas, y que estos elementos son compartidos parcialmente por las drogas. Esta suposición nos lleva a considerar las generalizaciones cruzadas parciales, algunas de las cuales ya han sido presentadas en el caso del indorrenato.

Se produce una generalización cruzada parcial en el caso de la clonidina y el indorrenato (tabla 8) y de estos y la amfetamina (tabla 10). Otros casos de generalizaciones parciales son ejemplificados por los resultados de las pruebas de generalización entre la quipazina y la fenfluramina. La quipazina administrada a ratas entrenadas con fenfluramina mimetiza menos la señal discriminativa de la fenfluramina que la administración de fenfluramina a ratas entrenadas con quipazina en las cuales los ID inducidos por la administración de fenfluramina son bastante grandes. Resultados similares se obtienen cuando se comparan estas drogas con la amfetamina (aunque no fue posible evaluar muchas dosis y tiempos de la administración de

anfetamina en las ratas entrenadas con fenfluramina debido a que algunos sujetos enfermaron y murieron). En este caso la anfetamina no mimetiza la señal de la fenfluramina en las ratas entrenadas con esta droga; White y col. (1977, 1979) reportaron que la anfetamina tampoco mimetiza la señal de la quipazina en ratas entrenadas con esta droga; sin embargo observamos (tabla 10) que en ratas entrenadas con anfetamina la fenfluramina y la quipazina sí mimetizan su señal, aunque los ID obtenidos por la administración de la fenfluramina son mayores que los obtenidos con la administración de quipazina. Los casos del ketanserín y la metildopa y la fenfluramina y la quipazina han sido descritos previamente con el indorrenato. El único caso en que los gradientes de generalización obtenidos en ratas entrenadas con fenfluramina o quipazina son muy semejantes es el caso del MK 212 (Tablas 2 y 5).

Como observamos, de las pruebas de generalización examinadas, todas menos una han producido gradientes de generalización parciales. Este efecto puede ser explicado asumiendo que el efecto que sirve como ED es complejo, está constituido por varios elementos y que las drogas examinadas difieren entre sí en al menos un elemento, razón por la cual los gradientes de generalización que se producen son parciales. Sin embargo existe otra explicación posible a los gradientes de generalización parciales encontrados por nosotros; esta explicación consiste en la aparición de gradientes de generalización asimétricos, de tal manera que cuando estos gradientes son comparados dan una impresión de generalizaciones cruzadas parciales. A continuación examinaremos la posibilidad de que los gradientes asimétricos sean explicados por dos fenómenos: el desplazamiento de pico y los factores dinámicos de la intensidad del estímulo.

El entrenamiento de discriminación además de incrementar la validez de un estímulo particular como predictor del reforzador y de reducir concomitantemente la validez de los estímulos incidentales, en algunos casos tiene como consecuencia la producción de gradientes asimétricos, específicamente el desplazamiento de pico (peak shift). El cual fue observado por vez primera por Hanson (1959), el fenómeno consiste en que los sujetos emiten más respuestas a los estímulos colocados del lado del ED opuesto al E- y que en muchas ocasiones el valor máximo del gradiente no está centrado en el ED. La teoría de la interacción de gradientes excitatorios e inhibitorios tiene más éxito al predecir este fenómeno; aunque como ha señalado apropiadamente Hearst (1972) este fenómeno no depende únicamente de la interacción de los gradientes excitatorios

o inhibitorios sino tambien y muy importantemente de la forma y pendiente de estos gradientes, de tal manera que desaparece el fenomeno de desplazamiento de pico si el gradiente inhibitorio es muy espinado o muy plano.

El hecho de que las generalizaciones cruzadas parciales obtenidas por nosotros no se deban a gradientes asimetricos y estos a su vez a un efecto de desplazamiento de pico es apoyado por los siguientes hechos: Terrace (1964) encontro que el entrenamiento sin errores no produce el corrimiento de pico (confirmado posteriormente por Grusec, 1968), posteriormente Terrace (1966b) encontro que el desplazamiento de pico desaparece si se proporciona sobreentrenamiento a los sujetos. La desaparicion del desplazamiento de pico por el sobreentrenamiento puede ser explicado por cambios en los gradientes de generalizacion inhibitorios (Farthing y Hearst, 1968; Yarczower, 1970) y porque cuando las discriminaciones son eficientes los sujetos dejan de emitir respuestas inapropiadas, lo que elimina las respuestas emocionales y/o circunscribe el gradiente inhibitorio al E-delta (Mackintosh 1974 pp. 568). De esta manera en el presente trabajo el entrenamiento prolongado y la discriminacion eficiente de los sujetos restringiria o eliminaria el desplazamiento de pico por, lo cual, la posibilidad de obtener gradientes asimetricos es minima y por consiguiente no proporcionan una explicacion plausible de las generalizaciones cruzadas parciales descritas en este trabajo. Queda la posibilidad de que se puedan generar gradientes asimetricos por los factores dinamicos de la intensidad de los estímulos, y que estos a su vez expliquen las generalizaciones parciales.

Cuando la dimension estímulo es escalada en terminos de la magnitud de la energia fisica, el sujeto es entrenado con un estímulo relativamente debil y se evaluan intensidades mayores al estímulo de entrenamiento, el gradiente de generalizacion resultante es espinado del lado del estímulo de entrenamiento hacia los estímulos de intensidades decrecientes y relativamente plano en los estímulos de mayor intensidad. Este fenomeno fue denominado dinamismo de la intensidad del estímulo por Hull (1943 cit. Mackintosh 1974). Perkins y Logan (1953, 1954 cit. Kalish 1969) han postulado alternativamente, basados unicamente en los principios de discriminacion, que se genera un gradiente de excitacion en torno al valor del ED utilizado y un gradiente de inhibicion en torno a los estímulos contextuales presentes durante los intervalos entre- ensayos, de tal manera que si los estímulos de fondo estan en la misma dimension del ED pero en un punto menor del continuo o escala, el gradiente de inhibicion generado estara centrado (su maximo) en algun punto menor al ED; asi la fuerza neta excitatoria (excitacion menos inhibicion) sera menor para estímulos por

debaJo del ED y mayor para estímulos sobre el ED. Obviamente esta explicación considera al gradiente asimétrico de generalización en términos de decrementos de la respuesta a los estímulos de valor menor del ED, mas bien que como incrementos en el valor de las respuestas a los estímulos por arriba del ED. Esta proposición predice decrementos a los estímulos mayores al ED cuando los estímulos contextuales o de fondo tienen mayor intensidad que el ED (Thomas y Setzer, 1972 han obtenido datos en este sentido), pero al mismo tiempo implica que la intensidad del estímulo debe ser redefinida en términos del grado de contraste entre los estímulos positivos y negativos y que el entrenamiento de discriminación es necesario para el apareamiento del efecto dinámico de la intensidad de los estímulos.

Por las suposiciones del modelo de Perkins-Logan y las condiciones necesarias para que aparezca el efecto dinámico de la intensidad de los estímulos (no-reforzamiento en ausencia del ED), Mackintosh (1974 pp. 534) concluye que este fenómeno debe ser considerado como otra instancia de desplazamiento de pico. En el caso de los gradientes de generalización relativamente planos en la dimensión dosis con la misma droga (figuras 1, 2 y 3), esta segunda instancia de desplazamiento de pico puede explicar la magnitud de los ID para dosis altas pero no los valores respectivos con las dosis menores a la dosis de entrenamiento, además, por las razones presentadas previamente (discriminaciones eficientes y entrenamiento prolongado) es poco probable que las generalizaciones cruzadas parciales se deban a la presencia de gradientes asimétricos.

Hasta el momento hemos presentado algunos de los posibles factores que pueden explicar las generalizaciones parciales encontradas, sin embargo estos factores han sido o pueden ser, contrarrestados por algunos otros factores incluidos en nuestro procedimiento de tal manera que según los argumentos presentados hasta el momento no tenemos una explicación adecuada de las generalizaciones parciales, excepto la proposición de que los gradientes reflejan distintos conjuntos de elementos discriminables y que las drogas difieren entre si en por lo menos un elemento, lo que da como resultado la aparición de generalizaciones parciales cuando son evaluados los efectos de las drogas en pruebas cruzadas de generalización. La aparición de las generalizaciones parciales (descritas previamente) nos lleva en primer lugar a evaluar la generalización entre las drogas utilizadas y las características de los elementos estímulo de las mismas.

La evaluación de la generalización entre las drogas utilizadas implica la respuesta a las tres primeras hipótesis experimentales, a saber: a. reproducir los trabajos

que muestran que los efectos de la fenfluramina y la quipazina son discriminables, b. demostrar que estos efectos se generalizan a otras drogas serotoninergicas y c. demostrar que las otras drogas serotoninergicas con las que se generalizan tambien son discriminables. Con lo expuesto hasta el momento hemos mostrado que replicamos los trabajos en los que se demuestra que la quipazina y la fenfluramina son discriminables (grafica 1, tablas 1 y 5), que se generalizan con otras drogas serotoninergicas (tablas 1, 2, 5 y 7) y que por lo menos una de las drogas con las que se generalizan tambien es discriminable (el indorrenato, tabla 7). Asi podemos concluir que las drogas serotoninergicas utilizadas comparten propiedades estimulo que las hacen similares entre si, aunque tambien deben diferir en algunos de estos elementos ya que se producen las generalizaciones parciales comentadas; queda pues por discutir el problema de las características de los elementos estimulo de las drogas.

Se sabe que a un estimulo lo podemos definir en mas de una dimension; en el caso de los estímulos visuales por ejemplo los podemos definir en terminos de la intensidad, longitud de onda, forma, que sean difusos o localizados, etc.; en el caso de las drogas conocemos menos parametros en los que puedan ser definidas sus características: dosis, tiempo de administracion, via de administracion y tipo de la droga, pero tenemos idea de muchas mas características aunque estas no sean faciles de especificar, controlar o conocer: absorcion, distribucion, biotransformacion, eliminacion y modo de accion de la droga, procesos que ocurren en el interior del sujeto. Usualmente tendemos a pensar en las dimensiones de los estímulos que podemos manipular (dimensiones externas) e ignoramos aquellas que son dificiles (dimensiones internas). Sin embargo en el caso de las drogas, tenemos otros instrumentos que nos permiten abordar estas dimensiones, estos instrumentos son otras drogas que se sabe afectan alguno de los procesos o modos de accion a traves de los cuales se supone que actua la droga. Con esta idea fue que utilizamos algunos pretratamientos y realizamos algunas comparaciones presentadas en los resultados y que comentaremos a continuacion centrandonos en el caso de la fenfluramina y el indorrenato.

En el caso de la fenfluramina se utilizaron algunos pretratamientos con objeto de caracterizar el mecanismo de accion y a traves de este los elementos estimulo de la droga. En primer lugar observamos que la fluoxetina, inhibidor especifico de la recaptura de serotonina, y que por tanto previene que la fenfluramina deplete las terminales nerviosas de 5-HT cuando es capturada por las terminales nerviosas (Steranka y Sanders-Bush, 1979), decrementa el valor del ID de la dosis de entrenamiento de

fenfluramina; es decir, la fluoxetina previene la señal discriminativa de la fenfluramina. Esta disminución en la magnitud del ID es similar a la reducción del efecto anorexígeno de la fenfluramina por el pretratamiento con la fluoxetina, pero contrasta con el reporte (Clineschmidt et al. 1974) en el que se mostró que el antagonista serotoninérgico postsináptico cinanserin antagonizaba los efectos anoréxicos de la fenfluramina, ya que en este caso el cinanserin no reduce el valor del ID de la fenfluramina. Tomando en cuenta la posible existencia de los receptores serotoninérgicos centrales 5-HT₁ que se unen específicamente con la 3H-5-HT (Peroutka y Snyder, 1979) y no a los antagonistas de la serotonina, quipazina o LSD 25, que tienen mayor afinidad por los receptores 5-HT₂, es posible entonces explicar el efecto de la fenfluramina suponiendo que su efecto se deba a la estimulación indirecta de los receptores serotoninérgicos insensibles a los antagonistas clásicos. Esta proposición recibe apoyo al analizar los datos de la interacción entre la tolazolina y la fenfluramina. En la introducción describimos que la tolazolina antagonizaba los efectos presores de la administración intraarterial o intracerebroventricular del indorrenato, que a su vez mimetiza el patrón de efectos presores de la administración de serotonina; en el presente estudio observamos que la tolazolina decreta el valor del ID de la dosis de entrenamiento de la fenfluramina. La última interacción a comentar es la de la fenfluramina con el antagonista dopaminérgico haloperidol, el cual no modifica el valor del ID de la fenfluramina, por lo cual se puede descartar la posibilidad de que los efectos discriminativos de la fenfluramina sean mediados por el sistema dopaminérgico.

La hipótesis de que al menos parte de los efectos discriminativos de la fenfluramina estén mediados por la estimulación indirecta de los receptores 5-HT₁ encuentra algunas dificultades cuando se analizan las pruebas de generalización con drogas como el 5-hidroxitriptofano (5-HTP) o 5-metoxitriptamina (5-MeOT).

Se ha mostrado que el 5-HTP es el precursor inmediato de la 5-HT, entra al sistema nervioso central (SNC) e induce un incremento en los niveles de 5-HT (AshaJanian y Mans, 1978); en dosis de 100.0 a 200.0 mg/kg decreta la latencia del sueño y prolonga la etapa 2 de este, pero es posible observar efectos después de la administración de 30.0 mg/kg 30 o 60 minutos después de administrado el compuesto. Sin embargo, los primeros trabajos con registro de la actividad unitaria demostraron que el 5-HTP tiene poco efecto en la frecuencia de disparo de las unidades 5-HT excepto a dosis que inducen una toxicidad periférica considerable (AshaJanian et al. 1970);

en algunos trabajos recientes se ha demostrado que el 5-HTP es efectivo para decrementar la actividad de las neuronas del raphe cuando se administra conjuntamente con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (como el Ro4-4602 o la para-clorofenilalanina, PCPA) que previene la toxicidad periférica del 5-HTP (Gallager y Ashajanian, 1976; Trulson y Jacobs, 1975). En el caso del presente trabajo la descarboxilación temprana del 5-HTP, probablemente explique el efecto minúsculo observado con su administración.

La 5-MeOT es un compuesto estructuralmente muy similar a la 5-HT que se obtiene por la metilación del grupo 5-hidroxilo; se ha descrito que esta metilación reduce la potencia del compuesto respecto a la 5-HT (Krnjevic y Pillis, 1963; Briggs, 1972); reduce la potencia a la mitad pero incrementa 5 veces su duración en relación a la 5-HT (Curtis y Davis, 1962); o la reduce hasta 7 veces en comparación con la 5-HT (Chong y Pillis, 1965). Otros reportes mencionan que los efectos de la 5-MeOT son similares en potencia a la 5-HT (Bradley y Briggs, 1974) o bien que es más potente que la 5-HT (Bradley y Briggs, 1974; Marley y Vane, 1967; Takeo y Himwich, 1967). En los estudios en los que se describe que la 5-MeOT es menos potente que la 5-HT, la administración de la 5-MeOT fue realizada iontoforéticamente en el núcleo subpretectal del gato (Curtis y Davis, 1962) o en algunas neuronas corticales (Krnjevic y Pillis, 1963); en los estudios en los que se describe igual o menor potencia de la 5-MeOT respecto a la 5-HT, la administración se realizó iontoforéticamente en neuronas de la base del cerebro en gatos (Bradley y Briggs, 1974; Briggs, 1972), y en otros la administración de la 5-MeOT fue en la arteria femoral o intracarotídea en gatos (Takeo y Himwich, 1967) o intravenosamente en gatos (Marley y Vane, 1967). Probablemente las diferencias en procedimientos o sujetos expliquen las diferencias entre los trabajos respecto a la potencia de la 5-MeOT, pero todos los autores están de acuerdo que este compuesto cruza la barrera hematoencefálica a diferencia de la 5-HT que no la atraviesa (Marley y Vane, 1967; Takeo y Himwich, 1967). Aunque la 5-MeOT sufre una inactivación rápida (Takeo y Himwich, 1967) todos los autores están de acuerdo que la metilación del grupo hidroxilo de la 5-HT prolonga por lo menos cinco veces su duración respecto a la 5-HT. La 5-MeOT no produce efectos simpaticomiméticos o alucinaciones (Marley y Vane, 1967; Takeo y Himwich, 1967) y mimetiza los efectos de la administración de 5-HT por lo menos en las preparaciones reportadas.

En la literatura las dosis empleadas de 5-MeOT fluctúan de 0.25 mg/kg (Marley y Vane, 1967) a 1.0 mg/kg (Takeo y Himwich, 1967) cuando se administra intravenosamente, de tal manera que en el presente estudio

la administración subcutánea de 5-MeOT entre 1.0 y 10.0 mg/kg probablemente no pueda juzgarse como insuficiente, a pesar de esto, la 5-MeOT no imita los efectos de la fenfluramina. Probablemente el paso a través de la barrera hematoencefálica le lleve suficiente tiempo a la 5-MeOT para que gran parte de esta sea inactivada periféricamente, de tal manera que su concentración en el SNC sea insuficiente para producir una estimulación significativa de los receptores serotoninérgicos.

A pesar de estos problemas para explicar los efectos de la 5-MeOT, los resultados nos indican que el efecto de la fenfluramina se debe a su efecto sobre la transmisión sináptica de neuronas centrales y no a la estimulación directa o indirecta de receptores periféricos, ya que la 5-MeOT y el 5-HTP que también estimulan los receptores serotoninérgicos periféricos (Marley y Vane, 1967) no imitan la señal de la fenfluramina.

En el caso de la quipazina, las interacciones con el cinanserin, la tolazolina y el haloperidol nos hablan de un mecanismo de acción completamente diferente a la fenfluramina. En primer lugar observamos (tabla 12) que el cinanserin es capaz de revertir completamente la señal discriminativa de la dosis de entrenamiento de la quipazina. Como hemos indicado anteriormente, la quipazina como agonista y el cinanserin como antagonista tienen gran afinidad por los receptores 5-HT₂, lo que está de acuerdo con los reportes en los cuales se observa que el cinanserin revierte el efecto anoréxico y algunos efectos conductuales de la quipazina (Rodríguez et al. 1973; Samanin et al. 1977). En segundo lugar observamos que el antagonista dopaminérgico haloperidol modifica, aunque no en relación dosis-dependiente, la señal discriminativa de la quipazina, lo cual también está de acuerdo con la posible estimulación por parte de la quipazina de los receptores dopaminérgicos propuesta por Grabowska y col. (1974) y Lanslais y Gabay (1977). Finalmente la ausencia de efecto de la tolazolina para modificar el ID de la dosis de entrenamiento de la quipazina indica la baja afinidad que tiene por los receptores y que su mecanismo de acción es al menos, parcialmente diferente del indorrenato.

El análisis de los elementos estímulo de la fenfluramina y de la quipazina fue abordado utilizando antagonistas y precursores específicos; en el caso del indorrenato elegimos una estrategia diferente. Como se ha descrito que el indorrenato produce un efecto hipotensor en ratas y perros (Hons, 1981; Hons et al. 1983; Safdi et al. 1982) analizamos la posibilidad de que su capacidad discriminativa estuviese mediada por este efecto cardiovascular; de ser cierta esta proposición el indorrenato generalizaría su señal discriminativa con otros

compuestos que tensan efecto antihipertensivo a pesar de que este fuese logrado mediante otro mecanismo de acción. Por esta razón, utilizamos los compuestos que producen hipotensión por mecanismos catecolaminérgicos: la metildopa (Aldomet, SKF) y la clonidina (Catapresan, Boehringer Ingelheim) y el ketanserín del que se ha propuesto que produce su efecto antihipertensivo mediante mecanismos serotoninérgicos.

La metildopa es un compuesto ampliamente utilizado en la terapéutica por sus propiedades antihipertensivas, se han propuesto diversos mecanismos de acción pero el más aceptado es el que postula que su sitio de acción está en el SNC e involucra la inhibición de la descarboxilasa y la estimulación de los receptores alfa adrenérgicos centrales a través de sus metabolitos activos alfa-metilnorepinefrina o alfa-metildopamina (Scriabine, 1980). La clonidina es otro compuesto utilizado en la terapéutica, se ha postulado que su mecanismo de acción se debe a la estimulación de receptores alfa adrenérgicos centrales; como estos receptores existen tanto en la membrana postsináptica como en la membrana presináptica, se han involucrado ambos en la explicación del efecto hipotensor, sin embargo, la clonidina tiene mayor afinidad por los receptores presinápticos (alfa dos) por lo cual se supone que su efecto es mediado por la estimulación de este tipo de receptores (Kobinzer y Pichler, 1980; Hoefke, 1980). Por último el ketanserín ha sido descrito como antagonista de los receptores 5-HT₂, estructuralmente diferente a los antagonistas ya conocidos (Leysen et al. 1981; Leysen et al. 1982) el cual no atraviesa la barrera hematoencefálica (Van Neuten et al. 1981) pero posee actividad antihipertensiva (Van Neuten et al. 1981; 1982).

Aunque los compuestos antihipertensivos utilizados no agotan las posibilidades de los mecanismos de acción a través de los cuales es posible obtener el efecto, encontramos que en todos los casos en los que estos se comparan con el indorrenato son capaces de mimetizar parcialmente la señal discriminativa del indorrenato, probablemente el orden de potencia con que mimetizan la señal discriminativa del indorrenato es clonidina, metildopa y ketanserín. Es importante hacer notar que el ketanserín no tiene efectos centrales y al mismo tiempo es el que menos mimetiza la señal del indorrenato, por lo cual podemos concluir que la señal del indorrenato depende de mecanismos centrales y no periféricos. También hay que resaltar que el ketanserín y la clonidina no mimetizan las propiedades estímulo de la fenfluremina y la guipazina, compuestos que se han descrito como incapaces de producir algún efecto hipotensor.

De esta manera podemos concluir que al menos parte

de las propiedades discriminativas del indorrenato son mediadas por sus efectos hipotensores, pero otra parte de estas propiedades esta mediada por mecanismos serotoninergicos aunque queda la posibilidad de que el efecto anorexico que poseen estos compuestos (Velazquez et al. 1983) medien los resultados de las pruebas cruzadas.

Una explicacion alternativa de las generalizaciones parciales observadas podria ser la actividad diferencial de las drogas: en tanto que la droga A es mas efectiva y requiere menos dosis que la B para producir su efecto, se necesita mas dosis de la B para producir un efecto semejante a la A. Esta no es una explicacion satisfactoria de las generalizaciones parciales y se deduce de los hechos mencionados cuando se discutieron las explicaciones de los gradientes relativamente planos, en esa ocasion se menciona que en otra preparacion las dosis empleadas eran equivalentes y que con esta base fue que se eligieron las dosis utilizadas, pero el argumento mas fuerte en contra de esta posibilidad se deduce de los resultados diferenciales de las interacciones: las drogas tienen interacciones diferentes con otras drogas, lo que nos indica diferentes mecanismos de accion y a pesar de esto se generalizan entre si y con drogas comunes, lo que nos indica que el estimulo discriminativo puede ser complejo y probablemente este mediado por varios mecanismos de accion y/o efectos. Esta consideracion indica que los resultados de los estudios en esta area deben ser analizados cuidadosamente ya que la dimension estimulo es compleja y debemos analizar cuidadosamente que elementos del estimulo son los que controlan la conducta de eleccion y sobre todo, debemos considerar que la fuerza asociativa de cada uno de estos elementos puede ser diferente de los demas.

En conclusion, en el presente trabajo hemos demostrado que:

- a). Que son reproducibles los trabajos en que se muestra que los efectos de la fenfluramina, la quipazina y la amfetamina son discriminables.
- b). Que el indorrenato tambien es discriminable de la solucion salina.
- c). Que los efectos de estas drogas se generalizan con drogas cuyos mecanismos de accion son similares.
- d). Que el efecto farmacologico tambien puede ser utilizado como senal discriminativa.
- e). Que es posible revertir especificamente la senal discriminativa utilizando compuestos que se sabe antagonizan los efectos de las drogas.
- f). Que las generalizaciones cruzadas entre las drogas en la mayoria de los casos son parciales.

Estos puntos y sobre todo el ultimo, indican que la senal discriminativa de una droga es compleja y es funcion de los elementos compartidos y del conjunto total de elementos discriminables que posee la droga.

B I B L I O G R A F I A .

- Ashajanian, G.K. & Wang, R.Y. Physiology and pharmacology of central serotonergic neurons. En M.A. Lipton, A. DiMascio & K.F. Killam (Eds.), *Psychopharmacology: A Generation of progress*. New York: Raven Press, 1978, 171-183.
- Ashajanian, G.K., Foote, W.E., Sherard, M.H. Action of psychogenetic drugs on single midbrain raphe neurons. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1970, 171, 178-187.
- AMA DRUG EVALUATION. 4a. Edicion. Chicago: American Medical Association. 1980, pp. 942.
- Antonaccio, M.J., & Robson, R.D. Cardiovascular effects of 5-hydroxytryptophan in anesthetized dogs. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973, 25, 495-497.
- Appel, J.B., White, F.S., & Kuhn, D.M. The use of drugs as discriminative stimuli in behavioral pharmacodynamics. En F.C. Colpaert and J.A. Rosecrans (Eds.), *Stimulus properties of drugs: ten years of progress*. Amsterdam: North Holland, 1978, 7-30.
- Barry, H., III. Classification of drugs according to their discriminable effects in rats. *Federation Proc.* 1974, 33, 1814-1824.
- Belleville, R.E. Control of behavior by drug-produced internal stimuli. *Psychopharmacologia*, 1964, 5, 95-105.
- Berger, B., & Stein, L. Asymmetrical dissociation of learning between scopolamine and Wy 4036 a new benzodiazepine tranquilizer. *Psychopharmacologia*, 1969, 14, 351-358.
- Bhargava, K.P., & Tansri, K.K. The central vasomotor effect of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmac.* 1959, 14, 411-414.
- Bitterman, M.E., Tyler, D.W., & Elam, C.B. Simultaneous and successive discrimination under identical stimulating conditions. *Am. J. Psychol.* 1955, 68, 237-248.
- Blundell, J.E., & Campbell, D.B. The relationship between fenfluramine and norfenfluramine blood levels and anorectic activity in the rat. *Proceedings of the Brit. Pharmacol. Soc.* September, 1975.

- Blundell, J.E., Campbell, D.B., Lesham, M.B., & Tozer, R. Comparison of the time course of the anorectic effect of fenfluramine and amphetamine with drug levels in blood. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975, 27, 187-192.
- Boneau, C.A., & Honis, W.K. Oppose generalization gradients based upon conditional discrimination training. *J. Exp. Psychol.* 1964, 66, 89-93.
- Bradley, P.B., & Briggs, I. Further studies on the mode of action of psychotomimetic drugs: Antagonism of the excitatory actions of 5-hydroxytryptamine by methylated derivatives of tryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* 1974, 50, 345-354.
- Briggs, I. The effect of methylated tryptamine derivatives on the brain stem neurons. *Brit. J. Pharmacol.* 1972, 45, 177-178.
- Broeckamp, C.L.E., Weemans, A.J.M., & Van Rossum, J.M. Does fenfluramine act via norfenfluramine?. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975, 27, 129-130.
- Brown, B.L. Stimulus generalization in salivary conditioning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1970, 71, 467-477.
- Butter, C.M. Stimulus generalization along one and two dimensions in pigeons. *J. Exp. Psychol.* 1963, 65, 339-346.
- Chong, G.C. & Phillis, J.W. Pharmacological studies on the heart of *Tapes Watlingi*: A mollusc of the family Veneridae. *Brit. J. Pharmacol.* 1965, 25, 481-496.
- Clineschmidt, B.V. MK 212: A serotonin-like agonist in the C.N.S. *General Pharmacology.* 1979, 10, 287-290.
- Clineschmidt, B.V., & Bunting, P.R. Differential effects of pharmacological agents acting on monoaminergic systems of drug-induced anorexia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology.* 1980, 4, 327-339.
- Clineschmidt, B.V., & McGuffin, J.C. Pharmacological differentiation of the central 5-hydroxytryptamine like actions of MK 212. (6-chloro-2-(1-piperazinyl)pyrazine), *p*-methoxyamphetamine and fenfluramine in an in vivo model system. *Eur. J. Pharmacol.* 1978, 50, 369-375.

- Clineschmidt, B.V., Mc Guffin, J.C., & Pflueser, A.B.
Central serotonin-like activity of
6-chloro-2-(1-piperazinyl) pyrazine (CPP, MK 212).
Europ. J. Pharmac. 1977, 44, 65-74.
- Clineschmidt, B.V., Mc Guffin, J.C., & Werner, A.B. Role of
monoamines in the anorexigenic actions of
fenfluramine, amphetamine and
p-chloromethamphetamine. Eur. J. Pharmacol. 1974,
27, 313-323.
- Clineschmidt, B.V., Mc Guffin, J.C., Pflueser, A.B., &
Totaro, J.A. A 5-hydroxytryptamine-like model of
anorectic action for 6-chloro-2-(1-piperazinyl)-
pyrazine) MK 212. Brit. J. Pharmacol. 1978, 62,
579-589.
- Clineschmidt, B.V., Totaro, J.A., Mc Guffin, J.C., &
Pflueser, A.B. Fenfluramine: long term reduction
in brain serotonin (5-hydroxytryptamine). Eur. J.
Pharmacol. 1976, 35, 211-214.
- Cofoid, D.A., & Honis, W.K. Stimulus generalization of
imprinting. Sci. 1961, 134, 1692-1694.
- Colzaert, F.C., Niemegeers, C.J.E., & Janssen, P.A.J.
Theoretical and methodological considerations on
drug discrimination learning. Psychopharmacologia,
1976, 46, 169-177.
- Cook, L., Davidson, A., Davis, D.J., & Kelleher, R.T.
Epinephrine, norepinephrine and acetylcholine as
conditioned stimuli for avoidance behavior. Science,
1960, 131, 990-991.
- Costa, E., Brogetti, A., & Revuelta, A. Action of
fenfluramine on monoamine stores of rat tissues.
Brit. J. Pharmac. 1971, 41, 57-63.
- Costall, B., & Naylor, R.J. The role of the raphe and extra-
pyramidal nuclei in the stereotyped and circling
response to guipazine. J. Pharm. Pharmacol. 1975,
27, 368-371.
- Curtis, D.R. & Davis, R. Pharmacological studies upon
neurons of the lateral geniculate nucleus of the
cat. Brit. J. Pharmacol. 1962, 18, 217-246.

- Dehault, J., Boulanger, M., Voisin, C., Malen, C.L., & Schmitt, H. Fenfluramine and 5-hydroxytryptamine. *Drug Res.* 1975, 25, 1758-1762.
- Donahoe, J.W., McCroskey, J.H., & Richardson, W.K. Effects of context on the post discrimination gradient of stimulus generalization. *J. Exp. Psychol.* 1970, 84, 58-63.
- Farthing, G.W., & Hearst, E. Generalization gradients of inhibition after different amounts of training. *J. Exp. Anal. Behav.* 1968, 11, 743-752.
- Fink, J.B., & Patton, R.M. Decrement of a learned drinking response accompanying changes in several stimulus characteristics. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1953, 46, 23-27.
- Flores, J., & Arrijo, J.A. Effect of central inhibition of the l-tryptophan decarboxylase on the hypotensive action of 5-HT precursors in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 1974, 26, 108-110.
- Fuller, R.W., Snoddy, H.D., Berry, K.W., Rousch, B.W., Mollow, B.B., Bymaster, F.P., & Wong, D.T. The effects of quipazine on serotonin metabolism in rat brain. *Life Sci.* 1976, 18, 925-934.
- Fuller, R.W., Snoddy, H.D., Mason, N.R., & Mollow, B.B. Effect of 1-(α -tri-fluoromethylphenyl)-piperazine on 3H-serotonin binding to membranes from rat brain in vitro and on serotonin turnover in rat brain in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 1978, 52, 11-16.
- Gallager, D., & Ashajanian, G. Inhibition of firing of raphe neurons by tryptophan and 5-hydroxytryptophan. Blockade by inhibiting serotonergic synthesis with RO4-4602. *Neuropharmacol.* 1976, 15, 149-156.
- Ganz, L. Hue generalization and hue discriminability in *Macaca mulatta*. *J. Exp. Psychol.* 1962, 64, 142-150.
- Girden, E. Generalized conditioned responses under curare and erythroidine. *J. Exp. Psychol.* 1942, 31, 219-231 (a).
- Girden, E. The dissociation on blood pressure conditioned responses under erythroidine and curare. *J. Exp. Psychol.* 1942, 31, 219-231 (b).

- Girden, E. The dissociation on pupillary conditioned reflexes under erythroidine and curare. *J. Exp. Psychol.*, 1942, 31, 322-332 (c).
- Girden, E. Conditioned responses in curarized monkeys. *Amer. J. Psychol.*, 1947, 60, 571-587.
- Girden, E., & Culler, E.A. Conditioned responses in curarized striate muscle in dogs. *J. Comp. Psychol.*, 1937, 23, 261-274.
- Goudie, A.J. Discriminative stimulus properties of fenfluramine in an operant task: an analysis of its cue function. *Psychopharmacology*, 1977, 53, 97-107.
- Grabowska, M., Antkiewicz, L., & Michaluk, J. The influence of guipazine on the turnover rate of serotonin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1974, 23, 3211-3212.
- Green, A.R., Youdim, M.B.H., & Grahame-Smith, D.G. Guipazine: its effects on rat brain 5-hydroxytryptamine metabolism, monoamine oxidase activity and behavior. *Neuropharmacology*, 1976, 15, 173-179.
- Grossman, S.P., & Miller, N.E. Control for stimulus-change in the evaluation of alcohol and chlorpromazine as fear-reducing drugs. *Psychopharmacologia*, 1961, 2, 342-351.
- Grusec, T. The peak-shift in stimulus generalization: equivalent effects of errors and non-contingent shock. *J. Exp. Anal. Behav.* 1968, 11, 39-49.
- Guttman, N., & Kalish, H.I. Discriminability and stimulus generalization. *J. Exp. Psychol.* 1956, 51, 79-88.
- Hanon, M., Boursoin, S., Enjalbert, A., Bockaert, J., Heris, F., Ternaux, J., & Glowinski, J. The effects of guipazine on 5-HT metabolism in the rat brain. *Naunw. Schi. Arch. Exp. Path. Pharmac.* 1976, 294, 99-108.
- Hanson, H.M. Effects of discrimination training on stimulus generalization. *J. Exp. Psychol.* 1959, 58, 321-334.
- Harber, A., & Kalish, H.I. Prediction of discrimination from generalization after variations in schedule of reinforcement. *Sci.* 1963, 142, 412-413.

- Harris, R.T., & Balster, R.L. Discriminative control by dl-amphetamine and saline of lever choice and response patterning. *Psychon. Sci.*, 1968, 10, 105-106.
- Heinemann, E.G., & Rudolph, R.L. The effect of discriminative training on the gradient of stimulus generalization. *Am. J. Psychol.* 1963, 76, 653-658.
- Heistad, G.T. Effects of chlorpromazine and electroconvulsive shock on a conditional emotional response. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1958, 51, 209-212.
- Hearst, E. Some persistent problems in the analysis of conditioned inhibition. En R.A. Boakes, & M.S. Halliday (Eds.), *Inhibition and Learning*. London: Academic Press, 1972, 5-39.
- Hearst, E., & Koresko, M.B. Stimulus generalization and amount of prior training on variable-interval reinforcement. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1968, 66, 133-138.
- Hearst, E., Koresko, M.B., & Poppen, R. Stimulus generalization and the response-reinforcement contingency. *J. Exp. Anal. Behav.* 1964, 7, 369-380.
- Hicks, L.H. Effects of overtraining on acquisition and reversal of place and response learning. *Psychol. Report*, 1964, 15, 459-462.
- Hoefke, W. Clonidine. En A. Scriabine (Ed.), *Pharmacology of antihypertensive drugs*. New York: Raven Press, 1980, 55-78.
- Hoffman, H.S., & Fleshler, M. Stimulus factors in aversive controls: the generalization of conditioned suppression. *J. Exp. Anal. Behav.* 1961, 4, 371-381.
- Hons, E. A serotonergic antihypertensive agent. En T.P. Singer and R.N. Ondersa (eds.), *Molecular basis of drug-action*. New York: Elsevier North Holland, 1981, 247-251.
- Hons, E., & Nava-Felix, P. On the central mechanism of action of 5-methoxytryptamine- β -methylester (TR 3369), a new antihypertensive agent. 7th International Congress of Pharmacology, Paris, 1978, p. 977.

- Hons, E. & Pardo, E. G. On the pharmacology of 2-(1-piperazinyl)quinoline. *J. Pharmac. Exp. Therapeutics*, 1966, 153, 259-265.
- Hons, E., Rion, R., & Vidrio, H. Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanism of antihypertensive activity. In J. A. Bevan (Ed.), *Vascular neuroeffector mechanisms*. New York: Raven Press, 1983, 273-277.
- Hons, E., Sancilio, L.F., Vargas, R., & Pardo, E.G. Similarities between the pharmacological actions of guipazine and serotonin. *Euro. J. Pharmac.* 1969, 6, 274-280.
- Jacobi, J. H., & Poulakos, J.J. The actions of neuroleptic drugs and putative receptor antagonists on LSD and guipazine induced reductions of brain 5-HIAA concentrations. *J. Pharm. Pharmacol.* 1977, 19, 771.
- Jenkins, H.M., & Harrison, R.H. Effect of discrimination training of auditory generalization. *J. Exp. Psychol.* 1960, 59, 246-253.
- Jespersen, S., & Schael-Kruser, J. Evidence for a difference in mechanisms of action between fenfluramine and amphetamine induced anorexia. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973, 25, 49-54.
- Kalish, H.I. Stimulus generalization. In: M.H. Marx (Ed.), *Learning: processes*. London: Mc Millan, Co. 1969, 207-300.
- Kalish, H.I., & Haber, A. Generalization I. Generalization gradients from single and multiple stimulus points. II. Generalization of inhibition. *J. Exp. Psychol.* 1963, 65, 176-181.
- Kamin, L.J. Predictability, surprise, attention and conditioning. In: B.A. Campbell, & R.M. Church (Eds.), *Punishment and aversive behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts. 1969, 279-296.
- Kannensieser, M.H., Hunt, P.F., & Raynaud, J.P. Comparative actions of fenfluramine on the uptake and release of serotonin and dopamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1976, 35, 35-43.

- Knapp, S., & Mandell, A.J. Coincidence of blockade of synaptosomal 5-hydroxytryptamine uptake and decrease in tryptophan-hydroxylase activity: effects of fenfluramine. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1976, 198, 123-132.
- Kobinzer, W. & Pichler, L. Relation between central sympatho-inhibitory and peripheral pre- and post-synaptic alfa adrenoceptors as evaluated by different clonidine-like substances. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1980, 21, 315
- Konorski, J. Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge: Cambridge University Press. 1948.
- Krnjevic, K. & Phillis, J.W. Actions of certain amines on cerebral cortical neurons. *Brit. J. Pharmacol.* 1963, 20, 471-490.
- Kruk, Z.L., Smith, L.A., & Zarrindast, M.R. Antagonism of responses to anorectics by selective receptor blockers. *Brit. J. Pharmacol.* 1976, 58, 468-469.
- Kubena, R.K., & Barry, H., III. Two procedures for training differential responses in alcohol and nondrug conditions. *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 99-101.
- Kuhn, D.M., White, F.J., & Appel, J.B. Discriminative stimulus properties of hallucinogens: Behavioral assay of drug action. En H. Lal (Ed.), *Research applications of drug-induced discriminable stimuli.* New York: Plenum Pub. Corp., 1977, 137-154.
- Lal, H., Gianutsos, G., & Miskic, S. Discriminable stimuli produced by analgesics. En H. Lal (ed.), *Discriminable stimulus properties of drugs.* New York: Plenum Press. 1977, 23-46.
- Lanlais, P.J., & Gabay, S. Quipazine exacerbation of a hyperkinetic syndrome: involvement of brain dopamine and serotonin. *J. Neurosci. Res.* 1977, 3, 135.
- Leysen, J.E., Awouters, F., Kennis, L., Laudron, P.M., Vanderberk, J., & Janssen, P.A.J. Receptor binding profile of R41 468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci.* 1981, 28, 1015-1022.
- Leysen, J.E., Geerts, R., Gommeren, W., Verwilt, M., & VanGompeel, P. Regional distribution of serotonin-2 receptor binding sites in the brain and effects of neuronal lesions. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1982, 256, 301-305.

- Mackintosh, N.J. Stimulus selection: learning to ignore stimuli that predict no change in reinforcement. In R.A. Hinde, & J. Stevenson-Hinde (Eds.), *Constraints on learning*. London: Academic Press, 1973, 75-100.
- Mackintosh, N.J. *Psychology of animal learning*. London: Academic Press, 1974.
- Mackintosh, N.J. From classical conditioning to discrimination learning. In W.K. Estes (Ed.) *Handbook of learning and cognitive processes*. Vol. 1. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1975, 151-190.
- Malik, J.B., Doren, E., & Barnett, A. Quipazine induced head twitch in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1977, 6, 325-329.
- Marsolius, G. Stimulus generalization of an instrumental response as a function of the number of reinforced trials. *J. Exp. Psychol.* 1955, 49, 105-111.
- Marley, E. & Vane, J.R. Tryptamines and spinal cord reflexes in cats. *Brit. J. Pharmacol.* 1967, 31, 447-465.
- Marsh, G. Relational learning in the pigeon. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1967, 64, 519-521.(a)
- Marsh, G. Inverse relationship between discriminability and stimulus generalization as a function of number of test stimuli. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1967, 64, 284-289.(b)
- McCain, G., & Garrett, B.L. Generalization to stimuli of different brightness in three straight alley studies. *Psychol. Rep.* 1964, 15, 368-370.
- Medin, D.L. Subproblem analysis of discrimination shift learning. *Behav. Res. Meth. Instrum.* 1973, 5, 332-336.
- Mednick, S.A., & Freedman, J.L. Stimulus generalization. *Psychol. Bull.* 1960, 57, 169-200.
- Medon, F.J., Leeling, J.L., & Phillips, P.M. Influence of quipazine, a potential antiparkinsonian agent on the uptake of 3H-dopamine and 3H-serotonin into rat striatal tissue in vitro. *Life Sci.* 1973, 13, 685-691.

- Miles, C.G., & Jenkins, H.M. Overshadowing in operant conditioning as a function of discriminability. *Learning and Motivation*, 1973, 4, 11-27.
- Muntz, W.R.A. Stimulus generalization following monocular training in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1963, 56, 1003-1006.
- Nava-Felix, P., & Hons, E. Nature of central serotonin receptors mediating hypotension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1979, 1, 461-466.
- Overton, D.A. Discriminative behavior based on the presence or absence of drug effects. *Amer. Psychol.* 1961, 16, 453.
- Overton, D.A. State-dependent or 'dissociated' learning produced with pentobarbital. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, 57, 3-12.
- Overton, D.A. State-dependent learning produced by depressant and atropine-like drugs. *Psychopharmacologia*, 1966, 10, 6-31.
- Overton, D.A. Experimental methods for the study of state dependent learning. *Federation Proc.*, 1974, 33, 1800-1813.
- Overton, D.A. Comparative efficacy of various drugs in a T-maze drug discrimination task. *Neurosci. Abs.*, 1975, 1, 335.
- Overton, D.A. Major theories of state dependent learning. In B.T. Ho., D.W. Richards, III., & D.L. Chute (Eds.), *Drug discrimination and state dependent learning*. New York: Academic Press, Inc., 1978, 283-318.
- Pappas, B.A., & Gray, P. Cue value of dexamethasone for fear-motivated behavior. *Physiol. Behav.*, 1971, 6, 127-130.
- Pavlov, I.P. *Conditioned reflexes*. Oxford: Oxford University Press. Boston edition Dover. 1927.
- Peroutka, S.J., & Snyder, S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of 3H-serotonin, 3H-lysergic acid diethylamide and 3H-spiroperidol. *Molecular Pharmacol.* 1979, 16, 687.

- Peterson, N. Effect of monochromatic rearings on the control of responding by wave length. *Sci.* 1962, 136, 774-775.
- Rescorla, R.A., & Wasner, A.R. A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. En A.H. Black, & W.F. Prokasy (Eds.), *Classical conditioning II: current research and theory*. New York: Appleton Century-Crofts, 1972, 64-99.
- Rodriguez, R., Rojas-Ramirez, J.A., & Drucker-Colin, R.R. Serotonin-like actions of guipazine on the central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 1973, 24, 164-171.
- Sachs, L.D. Effects of stimulus comparison during discrimination training on subsequent transposition and generalization gradients. *Psychom. Sci.* 1969, 14, 247-248.
- Safdi, M.E., Kurchacova, E., Schut, R.N., Vidrio, H., & Hong, E. Tryptophan analogues. 1. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers. *J. Med. Chem.* 1982, 6, 723-730.
- Samanin, R., Bernasconi, S., & Quattrone, A. Antinociceptive action of guipazine: relation to central serotonergic receptor stimulation. *Psychopharmacologia.* 1976, 45, 219-222.
- Samanin, R., Bendotti, C., Candelaresi, G., & Gerattini, S. Specificity of serotonergic involvement in the decrease of food intake induced by guipazine in the rat. *Life Sci.* 1977, 21, 1259-1266.
- Schmitt, H. Influence d'agents interférant avec les catecholamines et la 5-hydroxytryptamine sur les effets anorexiques de l'amphetamine et de la fenfluramine. *J. Pharm.* 1973, 4, 285-294.
- Scriabine, A. Methyldopa. En A. Scriabine (Ed.), *Pharmacology of antihypertensive drugs*. New York: Raven Press, 1980, 43-54.
- Sesrue, M.F., Goodlet, I., & McIndewar, I. Failure of depletion of rat brain 5-hydroxytryptamine to alter fenfluramine induced anorexia. *J. Pharmacol. Pharmacol.* 1975, 27, 950-953.

- Skinner, B.F. Are theories of learning necessary?. *Psych. Rev.* 1950, 57, 193-216.
- Steranka, L.R., & Sanders-Bush, E. Long term effects of fenfluramine on central serotonergic mechanisms. *Neuropharmacol.* 1979, 18, 895-903.
- Stewart, J. Differential responses based on the psychological consequences of pharmacological agents. *Psychopharmacologia.* 1962, 3, 135-138.
- Stewart, J., Drehs, W.H., & Kaczender, E. State-dependent learning produced with steroids. *Nature.*, 1967, 216, 1223-1224.
- Sutherland, N.S. & Makintosh, N.J. Mechanisms of animal discrimination learning. New York: Academic Press, 1971.
- Takeo, Y. & Himwich, H.E. The significance of methyl groups in the electroencephalographic effects of indolealkylamines in the rabbit. *Biochem. Pharmacol.* 1967, 16, 1013-1022.
- Terrace, H.S. Wavelength generalization after discrimination learning with and without errors. *Sci.* 1964, 144, 78-80.
- Terrace, H.S. Stimulus control. In W.K. Honing (Ed.), *Operant behavior: areas of research and application.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1966, 271-344.(a)
- Terrace, H.S. Behavioral contrast and the peak-shift: effects of extended discrimination training. *J. Exp. Anal. Behav.* 1966, 9, 613-617.(b)
- Thomas, D.R., & Setzer, J. Stimulus generalization gradients for auditory intensity in rats and guinea pigs. *Psychon. Sci.* 1972, 28, 22-24.
- Thomas, D.R., & Switalski, R.W. Comparison of stimulus generalization following variable-ratio and variable-interval training. *J. Exp. Psychol.* 1966, 71, 236-240.
- Thompson, T., & Pickens, R. Interoceptive stimulus control of behavior. In T. Thompson, & R. Pickens (Eds.) *Stimulus properties of drugs.* New York: Appleton Century Crofts, 1971, 3-12.

- Trulsson, M.E., & Jacobs, B.L. Raphe neurons: depression of activity by L-5-hydroxytryptophan. *Brain Res.* 1975, 97, 350-355.
- Van Neuten, J.M., Jenssen, P.A.J., VanBeek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T.J., & VanHoute, P.M. Vascular effects of ketanserin (R41 468), a novel antagonist of the 5HT₂ serotonergic receptors. *J. Phar. Exp. Ther.* 1981, 218, 217-230.
- Van Neuten, J.M., Leysen, J.E., VanHoute, P.M. & Jenssen, P.A.J. Serotonergic responses in vascular and non-vascular tissues. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1982, 256, 331-334.
- Velazquez, D.N., Valencia, M. & Villarreal, J.E. The effects of serotonergic and adrenergic compounds on a fixed interval schedule of reinforcement in rats. *8th. Ann. Conv. Ass. Behav. Anal. Milwaukee, Wis.* 1982.
- Velazquez, D.N., Valencia, M. & Villarreal, J.E. Effects of TR3369 on food and water intake of rats. VII Congreso Nal. Farm. Pto. Vallarta, 1983
- Yarczower, M. Behavioral contrast and inhibitive stimulus control. *Psychon. Sci.* 1970, 18, 1-3.
- Wagner, A.R. Incidental stimuli and discrimination learning. En R.M. Gilbert, & N.S. Sutherland (Eds.), *Animal discrimination learning*. London: Academic Press. 1969, 83-112.
- Weiss, B., & Heller, A. Methodological problems in evaluating the role of cholinergic mechanisms in behavior. *Fed. Proc.* 1969, 28, 135-146.
- White, F.J., Appel, J.B., & Kuhn, D.M. Discriminative properties of guipazine: direct serotonergic mediation. *Neuropharmacology.* 1979, 18, 143-151.
- White, F.J., Kuhn, D.M., & Appel, J.B. Discriminative stimulus properties of guipazine. *Neuropharmacology.* 1977, 16, 827-832.
- White, S.W. Generalization of an instrumental response with variations in two attributes of the CS. *J. Exp. Psychol.* 1958, 56, 339-343.
- Winter, J.C. Hallucinogens as discriminative stimuli. 1974. *Fed. Proc.* 1974, 33, 1825-1832.

Winter, J.C. Drug induced stimulus control. In D.E. Blackman, & D.J. Sanser (Eds.), *Contemporary research in behavioral pharmacology*. New York: Plenum Press, 1978, 209-237.