



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

IZTACALA

U. N. A. M.



U.N.A.M. CAMPUS  
IZTACALA

**“ AVERSION CONDICIONADA POR INHALANTES:  
BENCENO, TOLUENO Y TINER, COMO ESTIMULO  
INCONDICIONADO”**

001  
31921  
[2  
1984-1

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

MA. GUADALUPE CARPY GRAJEDA



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.

" AVERSION CONDICIONADA POR INHALANTES: BENCENO,  
TOLUENO Y TNER, COMO ESTIMULO INCONDICIONADO "

A MIS PADRES Y HERMANOS :

Con todo mi amor.



A MIS AMIGOS Y ASESORES :

Lic. Javier Vila Carranza y  
Lic. Florencio Miranda

Con agradecimiento por su valiosa ayuda  
en la realización de éste trabajo.

A MIS MAESTROS :

Alejandro Mena y  
Mercedes Ramírez

Por sus enseñanzas y consejos

A MIS AMIGOS :

Leticia Reyes y  
Javier Zamora

Por su amistad y comprensión

MIS AGRADECIMIENTOS A TODOS AQUELLOS QUE PERMITIERON

LA REALIZACION DEL PRESENTE

# I N D I C E

**IZT.** 1000243

Página

I	SOLVENTES INDUSTRIALES.....	1
II	RELACIONES ENTRE LOS SOLVENTES INDUSTRIALES Y LA CONDUCTA.....	10
	1.- Neurotoxicología.....	11
	2.- Toxicología Conductual.....	15
III	AVERSION CONDICIONADA AL SABOR: UNA ALTERNATIVA PARA EL ESTUDIO DE LOS SOLVENTES INDUSTRIALES.....	41
IV	EXPERIMENTO I.....	67
V	RESULTADOS.....	71
VI	DISCUSION.....	74
VII	EXPERIMENTO II.....	76
VIII	RESULTADOS.....	79
IX	DISCUSION.....	82
X	EXPERIMENTO III.....	84
XI	RESULTADOS.....	88
XII	DISCUSION.....	90
XIII	DISCUSION GENERAL.....	92
XIV	REFERENCIAS.....	100

" AVERSION CONDICIONADA POR INHALANTES: BENCENO, TOLUENO, Y

TINER, COMO ESTIMULO INCONDICIONADO "

R E S U M E N

La presente investigación evaluó los efectos del benceno, tolueno y tñer, administrados intraperitonealmente, analizando su papel de estímulos incondicionados bajo el paradigma de condicionamiento gustativo.

Se llevaron a cabo tres experimentos en los que se estudió el benceno, tolueno y tñer, respectivamente.

Debido a que no existen datos acerca de la dosis a emplear en administración intraperitoneal, antes de empezar los experimentos se obtuvieron las curvas dosis-respuesta y posteriormente se eligieron 3 valores de dosis para cada uno de los solventes en el cual ninguno de los sujetos murió.

En cada uno de los experimentos se llevaron a cabo 5 ensayos de condicionamiento en los cuales los sujetos estuvieron divididos en 6 grupos de 6 ratas cada uno. Las dosis de los solventes que se emplearon en todos los grupos experimentales fueron las obtenidas en la curva dosis-respuesta, así en los grupos A se dieron ensayos de sacarina con la dosis más alta del solvente; los grupos B recibieron ensayos de sacarina con la dosis intermedia del solvente; y, los grupos C recibieron ensayos de sacarina con la dosis más baja del solvente. Los grupos control recibieron ensayos de sacarina con solución salina (grupo D), sacarina con aceite de maíz Mazola (grupos F) y agua con la dosis intermedia del solvente (grupos E).

Los estímulos incondicionados fueron administrados intraperito-

Ver pag 45  
27

Proc.  
Antecede de  
Proc.

nealmente y la duración del estímulo condicionado (agua o sacarina) fue de 10 min. El intervalo entre el EC y EI fue de 5 min.

Se llevó a cabo una prueba de aversión al sabor en el cual se observó que dicha aversión fue confiablemente desarrollada por los sujetos en los tres experimentos.

Los datos fueron sometidos a un análisis estadístico de regresión lineal el cual reveló una alta correlación entre la dosis empleada de los solventes y el consumo de sacarina. Por otro lado, la prueba ANOVA reveló un efecto altamente significativo de los solventes en la ingestión de sacarina. Es decir, hubo diferencias significativas entre los grupos experimentales y los control.

Los datos también fueron analizados por medio de una prueba U de Mann-Whitney la cual reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales de mayor dosis (A y B) con el de menor dosis del solvente (C), y también se observaron diferencias significativas de los grupos experimentales con respecto a los grupos control.

Estos hallazgos muestran que los solventes industriales al ser administrados intraperitonealmente en un paradigma de aversión al sabor funcionan como estímulo incondicionado. Sin embargo, al parecer la técnica de aversión al sabor no es lo suficientemente sensible como para detectar si existen o no diferencias de los efectos farmacológicos del tolueno, benceno y tñner en el organismo.

## I.- SOLVENTES INDUSTRIALES

El abuso de drogas puede ser visto desde diferentes puntos de vista, psicológico, sociológico, médico, legal, etc. Sin embargo, una definición generalmente aceptada del abuso de drogas es la autoadministración excesiva y persistente de una droga sin que al individuo le importen los patrones médicos y culturales aceptados. El abuso de drogas es también visto como la autoadministración de una droga de tal forma que interfiera con el funcionamiento social y físico de un individuo, (Fraser, 1974 - citado por Bowman, 1977).

El abuso de drogas conduce a una dependencia física, conductual (psicológica) o ambas si estas son repetidamente autoadministradas. Se dice que existe dependencia física por la aparición de un síndrome fisiológico de retiro de la droga, generalmente después de una dosis alta o prolongada de la droga. La dependencia conductual puede ser reconocida a través de reportes verbales del individuo acerca de sus efectos subjetivos, o por la aparición de una dependencia a la droga sin que haya un síndrome de abstinencia (Bowman, 1977).

La farmacodependencia por originar modificaciones del comportamiento, provoca consecuencias físicas, sociales y económicas desfavorables y por su tendencia a extenderse al resto de la población se considera que es un grave problema de salud pública (Costero y Moguel, 1977). Las drogas o fármacos son definidas

como todas aquellas sustancias que por su naturaleza química alteran la estructura y funciones del organismo (Fernández - Guardiola, 1977).

En este estudio únicamente se revisará la literatura concier -  
niente a los solventes industriales dado que el objetivo de -  
esta investigación es evaluar las propiedades de estímulo in -  
condicionado del benceno, tolueno y tñer. } sobre

El interés en el estudio de los solventes industriales radica  
en que existen numerosos reportes que indican un incremento -  
de autoadministración de dichas sustancias entre niños ado -  
lescentes de varios países (Natera, 1977; Ikeda, 1977; Bowman  
1977), así como también informes de daños en el sistema ner -  
vioso central debidos a la exposición en ambientes industria -  
les (Couri y Abdel-Rachman, 1977, Prockop, 1977, Brućkner y -  
Peterson, 1977 a, 1977 b; Costero y Moguel, 1977).

Los solventes industriales se diferencian del resto de las -  
drogas porque no ocasionan tráfico ilegal, no existen leyes -  
que reglamenten su consumo y los consumidores son generalmen -  
te niños o adolescentes (Contreras, 1977).

Cohen (1975) ha señalado que los solventes industriales se -  
han convertido en sustancias de abuso porque resultan alta -  
mente accesibles a todos los estratos de una comunidad, son -  
baratos, su impacto se disipa con rapidez permitiendo muchas



intoxicaciones, los efectos adversos que siguen a su administración son "relativamente moderados", son legales y sus empaques son compactos. Wood y Weiss (1977) añaden una característica - más "la vía de administración ofrece ventajas al usuario-abusador; se requiere de equipo simple para lograr la autoadministración y generalmente no produce dolor".

Los informes sobre los estudios experimentales con animales de laboratorio, así como las experiencias acumuladas por muchas industrias proporcionan datos básicos acerca del riesgo relativo y el potencial peligro de salud asociado con cada solvente volátil y con otros agentes químicos empleados más a menudo. Los solventes orgánicos inhalados originan daños en los órganos hematopoyéticos, en el sistema cardiovascular, en los riñones, en el aparato respiratorio y el hígado, así como en el sistema nervioso central.

Entre los solventes de abuso se encuentran los hidrocarburos aromáticos, alifáticos y halogenados tales como el benceno, tolueno, tricloroetileno, alkanos, alkenos, etc.; éteres; alcoholes como el metílico e isopropílico; cetonas como la metil isobutil cetona, metil butil cetona; gases como el óxido nitroso, etc.

Los hidrocarburos aromáticos son una serie de compuestos cíclicos que están basados en el benceno como el principal compuesto. El petróleo y el carbón son las principales fuentes de los

hidrocarburos aromáticos los cuales son insolubles en agua pero fácilmente mezclables en otros solventes orgánicos. Estas sustancias son utilizadas individualmente como solventes y como sustratos sintéticos. Un gran número de hidrocarburos aromáticos son los mayores componentes de los hidrocarburos compuestos.

El benceno, tolueno, xileno, nafta y estireno, pertenecientes a la familia de los hidrocarburos aromáticos, son líquidos volátiles y altamente inflamables con un olor característico. Son ligeramente solubles en agua pero libremente solubles en alcohol y otros solventes orgánicos. Son sustratos en la manufactura de muchos compuestos aromáticos, tales como el solvente para cera, resinas, aceites, gomas, lacas, tinturas, etc.

Se ha encontrado que la exposición a altas concentraciones de los vapores de los hidrocarburos aromáticos puede producir irritaciones en los ojos, nariz y tracto respiratorio. La naturaleza y severidad de los síntomas dependen del tiempo y nivel de exposición. Los efectos observados en el hombre varían desde mareos y dolores de cabeza hasta fatigas, vértigos y colapsos (Gerarde, 1960 citado por Bruckner y Peterson 1977).

También se ha observado que los hidrocarburos aromáticos son sustancias que causan broncoespasmos, anormalidades cromosómicas, narcosis, formación de cataratas, anemias hemolíticas, neuropatías periféricas, etc., y que el grado de daño que puede causar el solvente está en función del tiempo y nivel de exposición.

ción del mismo (Ikeda, 1977; Bruckner y Peterson, 1977 a; Rodríguez y Lorenzana, 1977; Costero y Moguel, 1977).

Los hidrocarburos alifáticos o acíclicos se subdividen en saturados tales como las parafinas o alkanos (enlaces sencillos); y, no saturados de doble enlace (olefinas o alkenos) y de triple enlace (acetilénicos o alkinos).

Los alkanos que contienen menos de 5 átomos de carbono son gases (metano, butano, propano, etano); los que contienen de 5 a 15 átomos de carbono son líquidos (pentano-n-entadecano); y, de 16 en adelante son sólidos. Los alkanos son incoloros y generalmente sin olor, son prácticamente insolubles en agua; arden en el aire produciendo agua y anhídrido carbónico. Estos se emplean como fuentes de energía (calorífica, mecánica, etc.) como disolventes y en numerosas síntesis.

Los hidrocarburos acíclicos de doble enlace son gases o líquidos según la cantidad de átomos de carbono que contengan. Son muy empleados en la industria ya que se les considera como la más importante materia prima para la producción de compuestos alifáticos, se emplean como anestésicos en cirugía y en gran escala para la maduración de frutas.

Los hidrocarburos de triple enlace (acetilénicos) son líquidos insolubles en agua, pero se disuelven en solventes orgánicos de baja polaridad como el éter, benceno, etc. Los acetilenos ar-

den con llama luminosa produciendo elevadas temperaturas por lo que se emplean para soldar y cortar láminas de acero y como chapas de blindaje.

Se ha observado que los hidrocarburos alifáticos pueden producir narcosis y pérdida de la conciencia si son inhalados en concentraciones suficientemente altas y que una gran cantidad de estas sustancias (etano, acetileno, propano, etc.) producen fibrilación ventricular (Bruckner y Peterson, 1977). Komura (1976) realizó una investigación con conejos y encontró que el gas licuado, cuyos constituyentes fueron 5.3% de etano, 49.9% de propano y 4.3% de n-butano, produce una disminución de la presión sanguínea, braquicardia, arritmia, activación del hipotálamo anterior y de la amígdala y una hiperfunción del sistema reticular activador ascendente y del sistema de proyección talámico difuso, los cuales están implicados en el mantenimiento del estado de la conciencia.

Ahora bien, otra clase de hidrocarburos son los halogenados los cuales en su molécula tienen uno o varios átomos de halógeno, tales como el tricloroetileno, tetracloruro de carbono y triclorometano (cloroformo).

El cloroformo es un líquido de sabor dulce, olor característico, incoloro, soluble en alcohol y éter. Se utiliza en Cirugía como anestésico general, se emplea en la industria como disolvente de muchas sustancias: resinas, grasas, alcaloides, azufre,

yodo, etc. Se aprovecha extensamente en numerosas síntesis, en la industria de los plásticos y en la farmacéutica.

El tricloroetileno se emplea como desengrasante, en particular antes del electroplateado y como disolvente de barnices. El tetracloruro tiene importancia como solvente de gran potencia, no es inflamable; se emplea en extinguidores de incendios con el nombre de pireno y como materia prima en la obtención de freones (Lenz del Río, 1975).

Se han investigado, en perros anestesiados, los efectos hemodinámicos de los hidrocarburos halogenados encontrándose que el más tóxico es el tricloroetileno y el menos tóxico el cloruro de metileno. También se ha observado que la acción primaria de los solventes clorados es la depresión de la contractilidad del miocardio, lo cual reduce el gasto cardíaco y disminuye la presión arterial sistémica (Aviado, 1977).

Es bien sabido que, además de los hidrocarburos, los alcoholes, éteres y cetonas constituyen sustancias orgánicas ampliamente utilizadas para experimentar sus efectos tóxicos. Los alcoholes se emplean en la industria como anticongelantes de radiadores (metanol), en bebidas de consumo (etanol), anticongelantes de aeroplanos y automóviles, en tintal, pinturas y preparación de cosméticos (isopropílico). Los éteres han sido empleados como anestésico (éter dietílico), insecticidas (metoxicloro) y herbicidas 2, 4-D. Las cetonas también son muy utilizadas en -

la industria como la metil isobutil cetona, metil butil cetona y metil amil cetona.

En resumen, los efectos farmacológicos de los solventes industriales son falla cardíaca y depresión de la contractilidad del miocardio; daños al hígado con necrosis múltiples en el parénquima; en el riñón; además de áreas de necrosis y hemorragias se presenta albuminuria y leucocitosis; la médula ósea sufre destrucción paulatina que lleva a anemia irreversible, trombocitopenia, granulocitopenia, reducción de la fagocitosis, ausencia de anticuerpos lo que favorece las infecciones; hemorragias cutáneas y en mucosas, en los aparatos digestivo y respiratorio; bronquitis crónica que llega al edema pulmonar; y, en el sistema nervioso depresiones que pueden llegar a ocasionar estado de coma (Bruckner y Peterson, 1977; Aviado, 1977; Costero y Moguel, 1977).

Además, las mezclas de hidrocarburos aromáticos y alifáticos como la gasolina y el tñer para lacas y pinturas causan irritaciones en las mucosas, depresión del sistema nervioso central ocasionando parálisis respiratorio, irritación pulmonar y edemas en el tracto respiratorio y narcosis (Rodríguez, Lorenzana y Jiménez, 1977, Alcaraz et al., 1977).

Hasta aquí se han revisado y descrito las características de los solventes industriales y sus efectos farmacológicos. Sin embargo, las investigaciones realizadas en torno a los solventes

industriales no solo se han enfocado en sus consecuencias físicas, sino también en las alteraciones conductuales que estos provocan a quienes están expuestos a ellas. En la siguiente sección se revisará la literatura existente acerca de los efectos que tienen dichas sustancias sobre el comportamiento.

## II.- RELACIONES ENTRE LOS SOLVENTES INDUSTRIALES Y LA CONDUCTA

La exposición ocupacional y/o voluntaria a los solventes industriales que comúnmente se utilizan en la elaboración de pegamentos y pinturas, representa un problema reciente en el campo de la farmacodependencia en el que diferentes disciplinas están involucradas tratando de determinar los efectos tóxicos y conductuales de dichas sustancias.

Dentro de estas disciplinas, en la toxicología conductual y neurotoxicología existe un creciente interés por estudiar los efectos de los solventes industriales. Por un lado, la neurotoxicología está enfocada en el estudio de las condiciones y circunstancias que afectan la química del organismo y producen efectos que interfieren con la plasticidad conductual involucrada en los ajustes normales para cambios constantes en ambientes físicos y psicosociales (Russell y Singer, 1982). Mientras que la toxicología conductual, rama de la farmacología conductual, está involucrada en el estudio de los efectos de las sustancias tóxicas industriales en la conducta del organismo, utilizando conceptos y herramientas del análisis experimental de la conducta.

En esta sección revisaremos lo concerniente a las investigaciones realizadas en torno a los efectos neurotoxicológicos y conductuales de los solventes industriales benceno, tolueno y tiner.



## 1.- Neurotoxicología :

La investigación en neurotoxicología está encaminada hacia el estudio de los efectos que tienen las sustancias químicas que entran al organismo, a través de una o más vías de administración, en el ajuste normal de éste a su ambiente.

En años recientes se ha reconocido la importancia de los estudios de los efectos neuroquímicos de las drogas para la comprensión de cómo es que éstas afectan la conducta "...hay un nuevo optimismo de que las correlaciones entre variables conductuales y neuroquímicas podrán ser establecidas lo cual hará posible explicar las acciones de las drogas y formular una terapia farmacológica para los desórdenes conductuales..." (Weiss y Laties, 1969, pág. 298).

Rusell y Singer (1982), puntualizan la importancia del conocimiento acerca de los conceptos básicos y técnicos de la neuroquímica y neurofarmacología en el campo de la toxicología conductual. Los autores reconocen que los eventos bioquímicos y electrofisiológicos en el sistema nervioso están estrechamente relacionados con la conducta, lo cual tiene como consecuencia que las sustancias químicas que afectan los tejidos neuronales produzcan efectos en la conducta de los organismos.

Por un lado, plantean que la plasticidad conductual involucrada en los ajustes de los organismos a sus ambientes cambiantes es-

tá evidenciada por procesos tales como la memoria y el aprendizaje en el desarrollo de la habituación y tolerancia a las sustancias químicas. En donde definen la habituación simplemente como el decremento en la magnitud de la respuesta con administración repetida de una sustancia química. Mientras que la tolerancia la definen en términos de tres características: a) los efectos agudos iniciales, b) que desaparecen durante la exposición crónica o repetida en un nivel fijo, pero c) que pueden ser reintroducidos por un incremento en el nivel de exposición o dosis.

El desarrollo de la tolerancia tiene relevancia para la comprensión de los efectos conductuales después de la exposición a sustancias químicas y para la adicción, puesto que la atenuación de los efectos iniciales no son enteramente el resultado de las consecuencias bioquímicas de exposición per se, sino también son la consecuencia de la modificación de la conducta durante el estado de exposición.

Por otro lado, mencionan que la toxicología conductual está involucrada cuando aparecen signos de efectos adversos en la conducta los cuales interfieren con la capacidad de los organismos para cubrir con las demandas de ambientes físicos y/o psicosociales. De ahí, que una de las principales tareas del neurotoxicólogo sea describir los límites dentro de los cuales la conducta funciona normalmente, llamado Umbral Límite.

Dentro de esta área de investigación los solventes industriales

han recibido especial atención por constituir un peligro para quienes están expuestos a ellas por largos períodos de tiempo.

Entre los solventes más comúnmente utilizados como drogas de abuso se encuentran el tñer, benceno, cemento y la gasolina. El tñer es una mezcla de hidrocarburos aromáticos y alifáticos cuyos principales componentes son: benceno (25%), tolueno (50%), alcohol metílico (15%), hexano (7%) y cetonas (3%).

En estudios referentes a intoxicaciones accidentales, ocurridas en la industria, se ha encontrado que este solvente tiene efectos narcóticos ya que las personas no responden a estímulos dolorosos y pierden la conciencia, cuadro semejante al de la anestesia quirúrgica. En las etapas iniciales de su administración produce hiperactividad, aumento de respuestas al ambiente, alucinaciones e incrementos de la excitabilidad en la formación reticular. Al continuar la inhalación se bloquea la actividad motora y las respuestas al ambiente (Guzmán Flores, 1975; Prockop, 1977).

Puesto que se considera que el tñer, benceno y tolueno (principales componentes del tñer) son carcinógenos y venenosos para la salud los cuales producen neuropatías, han sido sujetos de numerosa investigación acerca de sus efectos tóxicos y sobre el sistema nervioso central, por medio de modelos animales.

Alcaráz, García-Castells y Guzmán-Flores (1977) reportaron un

estudio en el cual los cambios electro-encefalográficos durante la inhalación del tiner estuvieron relacionados a diversos estados conductuales en gatos. Señalan que el tiner no puede ser clasificado como un agente anestésico por el solo hecho de provocar pérdida de la conciencia o del reflejo de enderezamiento. Por el contrario, sugieren que su efecto sobre el sistema nervioso central es predominantemente excitatorio y que por ello produce hipertonia, crisis tónicas y mioclónicas. Por lo mismo argumentan que considerar al tiner como anestésico sería peligroso en el caso de pretender contrarrestar su su puesta acción anéstesica mediante la administración de estimulantes del sistema nervioso central.

Por otro lado, sugieren que la acción neurotóxica de dicho solvente está estrechamente relacionada con trastornos de conducta tales como depresión, agresividad, etc., y que se requerirá de su administración repetida por períodos prolongados, ya que en las intoxicaciones aisladas y agudas aparentemente no quedan secuelas conductuales tanto en el hombre como en los animales.

Ahora bien, parece ser que el tolueno produce efectos reversibles en el sistema nervioso central cuando la dosis no es a altos niveles y por períodos prolongados. Sin embargo, se ha notado que el S.N.C. es más sensible a los efectos del tolueno, sobre todo en altas dosis, tales como incoordinación, ataxia y en algunos casos muerte. En el hombre se han obser-

vado vértigos, exhilaración y confusión en exposiciones bajas agudas (Benignus, 1981).

El autor antes citado menciona que el tolueno en niveles bajos (400-800 ppm) y de corta duración (1hr) de exposición, el efecto es "excitatorio" sobre el S.N.C. mientras que en altas concentraciones (1150-4600 ppm) y por períodos prolongados (4 hrs.) es "depresivo". Aunque menciona que no es claro por qué ocurre esto y qué variables controlan el umbral y forma de U invertida en la curva respuesta-concentración.

En suma, las investigaciones neurotoxicológicas acerca de los solventes industriales tienen gran relevancia para la comprensión de cómo es que afectan la conducta de los organismos expuestos a ellas.

## 2.- TOXICOLOGIA CONDUCTUAL :

La toxicología conductual es una rama de la farmacología conductual que se ha venido desarrollando dadas las necesidades planteadas por el alto grado de desarrollo industrial en el cual se ha observado que el empleo de sustancias tóxicas provoca daños severos a los trabajadores que están expuestos a ellas.

La toxicología conductual está enfocada en el estudio de los efectos de las sustancias tóxicas industriales en la conducta

de los organismos. Ha centrado su interés en el estudio del -  
envenenamiento provocado por metales pesados como el plomo, -  
manganeso y metilmercurio, así como también en el estudio de -  
las intoxicaciones causadas por los solventes industriales.

En esta sección revisaremos las aproximaciones de la investigaci  
ción conductual relacionadas con los problemas de la inhalación  
de los solventes de abuso, particularmente los modelos de la -  
investigación animal encaminados a la caracterización de los -  
efectos conductuales de la inhalación del tñer y sus principal  
es componentes benceno y tolueno.

La investigación conductual de los efectos de los solventes indi  
ustriales en la conducta de los organismos generalmente ha -  
utilizado técnicas derivadas del condicionamiento operante. -  
Weiss y Laties (1969) han revisado algunos estudios de la toxil  
cología industrial que muestran que las técnicas de condicio-  
namiento operante pueden resultar útiles en el estudio de los  
efectos de los gases en la conducta y las propiedades de estí-  
mulo que estos pudieran tener sobre la conducta.

Ciertas variables y mecanismos conductuales básicos parecen -  
ser importantes en la toxicología conductual. La manipulación  
y estudio de estas variables tales como el grado de control -  
ejercido por el programa, las propiedades de estímulo reforzante  
e incondicionado de los solventes puede pro-  
veer la base para identificar los neuromecanismos relacionados

con el abuso de los solventes industriales (Evans y Weiss 1978).

En la toxicología se ha puesto especial interés al estudio de las propiedades reforzantes de los solventes y los determinantes de la dependencia a las drogas. Otra clase de cuestiones es la relacionada a las alteraciones de la conducta provocadas por la inhalación de los solventes, es lo que se ha llamado intoxicación conductual por los solventes.

Bowman (1977) ha dicho que la investigación conductual de los solventes está organizada hacia tres metas principales :

- a) Determinar los efectos conductuales implicados en la autoadministración de los solventes.
- b) Determinar los cambios conductuales agudos o reversibles que acompañan y ayudan a definir el estado de intoxicación por el abuso de solventes.
- c) Determinar si existen efectos conductuales prolongados o irreversibles que podrían persistir después con la intoxicación de los solventes.

El estudio de la dependencia física y conductual es el problema central del control y tratamiento de aquellos que están expuestos a los solventes. Por analogía con los paradigmas de aprendizaje puede hacerse la distinción entre dos estados de dependencia a la droga: adquisición y mantenimiento (Bowman, 1976).

Por un lado, la autoadministración de solventes por sus efectos en el S.N.C. parece ser un factor de primordial importancia para los problemas de salud relacionados con la exposición a dichas sustancias. Mientras que, por otro lado, permiten evaluar las propiedades de estímulo reforzante de los solventes industriales.

La autoadministración de drogas es un fenómeno bien conocido (Schuster y Thompson, 1969; Thompson y Pickens, 1969). Se ha aceptado que las propiedades reforzantes de una droga están relacionadas con su potencial de abuso (Thompson, 1977). El problema es determinar experimentalmente las variables biológicas y ambientales que controlan la tendencia a que las drogas sean autoadministradas, los patrones resultantes de la autoadministración y las consecuencias fisiológicas y conductuales de la autoadministración crónica (Schuster, 1969).

Los estudios acerca de la autoadministración de solventes, y de otras drogas, pretenden descubrir cuáles son los factores involucrados en la adquisición y mantenimiento, patrones temporales y dosis de aquellos.

Yanagita, Takahashi y Funamoto (1970) en un estudio preliminar acerca de la autoadministración de los solventes encontraron que los monos ejecutaban una respuesta operante para autoadministrarse infusiones nasales de éter, cloroformo y tiner. Los autores suponen que las propiedades reforzantes de los inhalan



tes están relacionados con su potencial de abuso.

En un estudio Wood y Weiss (1977) evaluaron las propiedades de estímulo reforzante del óxido nitroso y tolueno. En esta investigación se utilizaron monos ardilla que fueron colocados en una silla para primates y se les puso un casco cilíndrico en la cabeza por medio del cual se les administró gas.

La autoadministración del óxido nitroso se estableció mediante la asociación periódica de la iluminación de un botón con la entrega del gas. Se observó que conforme incrementaba el requerimiento de la razón incrementaban las respuestas que consistían en apretar el botón iluminado. También se observó que el aumento en la concentración del óxido nitroso incrementó el control ejercido por el programa de reforzamiento.

La tasa de respuestas y reforzamiento que comúnmente se relacionan con la magnitud del evento de reforzamiento en forma de U invertida, como ocurre con una gran variedad de drogas (Schuster, 1969) y con algunas otras sustancias volátiles (Geller, Kaplan y Rowlands, 1977; Glowa, 1981) no fue observada en la manipulación de la magnitud del reforzamiento con el óxido nitroso.

En este estudio se observó que el aumento en la tasa de respuestas y reforzamiento estaba en función del incremento de concentración del óxido nitroso; dentro de las concentraciones

del óxido nitroso. No se observaron disminuciones en las tasas.

Los autores suponen que la discordancia de dicho efecto con otras sustancias se atribuye a la baja potencia del óxido nitroso como anestésico.

Basados en esta suposición cuando los autores utilizaron tolueno, considerado como un agente que posee propiedades anestésicas y potencial de abuso superiores al óxido nitroso se encontró que los inhalantes con gran potencial de abuso se autoadministran a tasas mayores en concentraciones bajas y de corta duración pero conforme incrementa la concentración y duración de dichas sustancias las tasas decrecientan (efecto de U invertida). Además se observó que los inhalantes que poseen altas propiedades anestésicas se autoadministran a tasas menores los agentes de baja potencia anestésica.

Estos datos indican que el tolueno puede ser un estímulo reforzante más potente que el óxido nitroso. Wood y Weiss (1977) propusieron que es posible determinar un valor límite de auto-administración abajo del cual la concentración del disolvente no actuará como estímulo reforzante. De acuerdo a ellos la estimación de este parámetro resulta útil para la regulación de los niveles máximos permisibles para las exposiciones ocupacionales; para evitar que los trabajadores aprendan accidentalmente una dependencia a la inhalación a través de las exposiciones al disolvente.

En dichos estudios se mostró que los factores de inducción y mantenimiento de la autoadministración pueden estar conceptualmente relacionados con las propiedades de estímulo reforzante de los disolventes. Parece ser que los disolventes tienen la característica de estímulo reforzante dado que se observó que los monos aumentaban la tasa de respuestas a la palanca y se encontró una disminución cuando se suspendía la entrega de los disolventes. Wood y Weiss (1977) sugieren que se puede desarrollar y utilizar el modelo de autoadministración de disolventes en monos para establecer parámetros precisos de dosis de la autoadministración de disolventes, lo cual permitirá comparar la potencia de dichas sustancias y tal vez descubrir sus características tales como, la liposolubilidad, la cual puede constituir uno de los factores determinantes de los parámetros de dosificación.

Sin embargo, la literatura existente acerca de la autoadministración de disolventes es escasa, no se han ideado modelos que permitan la determinación de los niveles de exposición requeridos para mantener la autoadministración de dichas sustancias. Además no se sabe en qué forma los valores límites de la autoadministración se correlacionan con los valores que afectan la conducta.

Bowman (1976) propone la utilización de procedimientos tales como, el entrenamiento de sujetos en dos cámaras experimentales en el cual se registre la frecuencia de entrada y duración en

la cámara que contenga vapores de una sustancia volátil que revele el desarrollo y mantenimiento de dicha sustancia y; la adición de disolventes aversivos al disolvente para decrementar la dependencia a estos. De acuerdo a él, tales hallazgos pueden ofrecer un apoyo a las formulaciones teóricas para la comprensión de cuáles son los determinantes de la dependencia a los disolventes.

Por otro lado, resulta interesante la sugerencia de Wood y Weiss (1977) de que es posible que la dependencia potencial de los disolventes pueda estar relacionada a sus propiedades anestésicas. Una característica de muchos anestésicos que no ha sido enfatizada es la producción de un estado de excitación que ocurre en dosis bajas del anestésico, o antes del inicio de los efectos depresivos en dosis más altas del anestésico. Parece probable que los mecanismos neuronales inhibitorios son suprimidos por dosis bajas del anestésico, por esto los mecanismos excitatorios normalmente son mantenidos por sistemas inhibitorios. Conforme la dosis del anestésico incrementa, los sistemas excitatorios son suprimidos y el estado de depresión de anestesia ocurre.

Varios efectos psicológicos de los solventes volátiles reportados en la literatura clínica, (Fernández-Guardiola, 1977) implican un aspecto anestésico que incluye excitación, pérdida de controles inhibitorios y acciones depresivas. No es claro si los disolventes son inhalados por sus efectos excitantes o por

sus efectos "depresivos", o ambos. Las teorías interesadas - con los determinantes de la dependencia a los disolventes beneficiará el conocimiento en este punto. Una atracción por los inhalantes puede ser que la misma substancia "eleva" y "baja" y el usuario solo necesita nivelar su inhalación para obtener excitación o depresión según sus necesidades. La rapidez de absorción de los inhalantes, y la latencia corta para la acción en el S.N.C., indica que tal nivelación conductual es posible (Bowman, 1976).

Dado que los sujetos están expuestos a los vapores de los solventes por alguna razón (autoadministración ocupacional o accidental) la cuestión de los efectos tóxicos llega a ser pertinente.

El toxicólogo conductual ha diseñado estrategias para el estudio de la intoxicación; a) el empleo de la intoxicación aguda y crónica, y; b) la manipulación de las variables conductuales que pueden modular los efectos de los disolventes.

Por un lado, el estudio de la intoxicación aguda permite conocer los efectos conductuales de los disolventes y que en ciertas ocasiones las administraciones repetidas eventualmente producen una pérdida de efectos medibles. La intoxicación aguda ocurre solo cuando el disolvente está presente en el cuerpo y desaparece cuando el disolvente es eliminado por el mismo.

Por otro lado, resulta útil definir la toxicidad acumulativa - para referirse a la aparición de signos tóxicos solo después - de la exposición crónica o repetida a los inhalantes. El en - fásis en el perfil tóxico de una droga no puede ser estableci - do simplemente por unas pocas exposiciones a dichas substan - cias. Desde luego, que la exposición crónica puede producir - síntomas secundarios a la acción de la droga (p. ej. síntomas mediados por desnutrición, perturbaciones en el sueño, etc.). La intoxicación crónica representa daño al sujeto la cual per - siste desde que el solvente es desechado y en el que resultan alteraciones metabólicas o morfológicas a largo plazo.

Existen varios estudios que utilizando diferentes programas de reforzamiento han evaluado los efectos agudos de los solventes industriales. Uno de los primeros estudios que han utilizado técnicas operantes en la evaluación de los efectos de los sol - ventos en la conducta es el de Geller, Kaplan, Rowlands (1977). Ellos realizaron un experimento para evaluar los efectos de - las cetonas sobre el S.N.C. mediante la aplicación de técnicas operantes. La metil isobutil cetona (MIBC) y la metil etil ce - tona (MEC) administradas en forma inhalada en diferentes dosis un programa de reforzamiento de intervalo variable de 2 minu - tos.

Se encontró un aumento en la tasa de respuestas en todas las - dosis, 24 a 800 ppm para la MEC y para la MIBC 25ppm. Este - efecto se mantuvo hasta cinco días después de la exposición a

los solventes recuperándose el nivel de línea base hasta el séptimo día.

En un segundo experimento en el que se utilizó un procedimiento de igualación a la muestra demorada con mandriles, se observó que la tarea de discriminación no estuvo afectada por la exposición a 20 y 40 ppm de la MEC. Sin embargo, se notó una disminución de respuestas "extra" durante el período de demora. En cambio en 50 y 80 ppm de MIBC se observó un aumento de las respuestas "extra" durante el intervalo de demora. Los autores argumentaron que los aumentos o disminuciones en las respuestas "extra" pueden ser tomados como indicadores de alteraciones en los niveles de ansiedad del animal.

Geller, Hartman, Randle y Gause (1979) en otro estudio entrenaron a 3 ratas bajo un programa múltiple RF IF y expuesta a 1/2, 1, 2, y 4 hrs. de tolueno. Las sesiones estuvieron separadas por 3 semanas, sin embargo no se reportaron el orden de exposición del solvente. Se observó que en la sesión de 1 hr. de exposición las tasas de respuestas de ambos componentes incrementaron. No obstante, en la sesión de 4 hrs. todos los sujetos mostraron un decremento en la tasa de respuestas en el componente de RF y dos de ellos en el componente de IF.

Estos datos proveen evidencia de la función de U invertida de los efectos concentración y/o tiempo de exposición. Aunque el número de sujetos empleados fue muy pequeño, razón por el cual



fueron considerados los datos como preliminares.

Weiss y Wood (1979) reportaron los datos obtenidos de 2 pichones entrenados bajo un programa de reforzamiento de número con secutivo fijo. La ejecución fue evaluada después de haber terminado la exposición de 4 hrs. al disolvente (tolueno), en dosis de 0, 400, 800, 1600 y 3200 ppm. En este experimento se observó un incremento en la tasa de respuestas comenzando en 400 ppm logrando un máximo en 800 ppm; pero dicha tasa de respuestas decreció en la dosis de 1600 ppm llegando casi a cero en 3200 ppm. Dichos datos mostraron una función de U invertida en la curva efecto - concentración.

Otros dos estudios han reportado el efecto de U invertida en la curva efecto-concentración. Uno de ellos es el realizado por Moser y Balster (1981) en el cual examinaron los efectos de la exposición repetida y de corta duración de concentraciones altas del tolueno en la curva respuesta-concentración por los efectos de dicho solvente en las respuestas operantes. Los autores realizaron este experimento basados en la suposición de que los estudios de exposiciones repetidas y de corta duración a concentraciones relativamente altas serán útiles para evaluar los efectos conductuales del disolvente en los usuarios crónicos.

Los sujetos fueron entrenados en un programa RDB 10" en la línea base. En la fase experimental los sujetos fueron expuestos



a 30 min. de inhalaciones de tolueno en concentraciones de - 200, 400, 800, 1600, 3200 y 6400 ppm. en orden ascendente dos veces por semana; y a sesiones operantes de 15 min. durante - toda la semana. Después que se determinó la curva efecto-concentración los sujetos fueron sometidos a un régimen de exposición crónica al tolueno en 6000 ppm. por 30 min. Al final de esta fase se dieron 3 sesiones más pero sin exposición al tolueno.

En este experimento se observó, antes y después de la exposición crónica, una curva bifásica efecto-concentración en la - tasa de respuestas en concentraciones bajas e intermedias y - decrementos en la dosis de 6400 ppm. Hubo un decremento en - la tasa de reforzamiento dependiente de la concentración durante ambas determinaciones pre y post-crónica. Cuando los - sujetos fueron expuestos a 6000 ppm de tolueno la tasa de respuestas fue variable. No hubo evidencia de tolerancia en los efectos en la tasa de reforzamiento. Tres días después de - discontinuar las exposiciones repetidas, la tasa de respuestas y reforzamiento volvieron al nivel de la línea base, sin indicar efectos residuales o permanentes al tolueno.

Al igual que Wood y Weiss (1977), los autores suponen que, a groso modo, en 1600 ppm los sujetos estaban en un estado de - intoxicación, en 3200 ppm. mostraron ataxia y muchos de ellos estuvieron anestesiados en 6400 ppm cuando fueron retirados - de la cámara de exposición.

En el otro estudio en el que se ha observado el efecto de U invertida, Glowa (1981) evaluó algunos efectos conductuales de diferentes concentraciones y duraciones de exposición en ratones con exposiciones repetidas al tolueno. Las sesiones consistieron de 8 ciclos consecutivos de IF 60 más un tiempo fuera (TF) de 5" (esto se llamó serie) separados por un TF 25". Una sesión consistió de la presentación de 9 series. La tasa de respuestas en la primer serie no fue tabulada, la 2a. y 3a. serie fueron utilizadas como control, y; de la 4a. a la 9a. se describieron los efectos del tolueno después de 25 min. a través de 4 hrs. de exposición. Seis sujetos fueron estudiados en 500 y 1000 ppm y 5 sujetos en 2000 ppm. Los resultados se pueden resumir como sigue :

- a) La exposición repetida a 500 ppm de tolueno tuvo poco efecto en la tasa de respuestas en cualquier día. Es decir, no se observaron cambios entre la tasa de respuestas control y ésta.
- b) La exposición inicial a 1000 ppm incrementó la tasa de respuestas a aproximadamente 2 veces de los valores de la control a través de las sesiones.
- c) Con exposiciones a 2000 ppm el tolueno incrementó la tasa de respuestas después de los primeros minutos de exposición en los primeros dos días pero decrementó en las subsecuentes series.

El autor concluye que las comparaciones entre las exposiciones agudas y subagudas y la consistencia del efecto a través de los días de exposición subagudas sugieren que si los efectos conductuales del tolueno cambian con la exposición repetida, los períodos de exposición más largos requieren sean estudiados. Por otro lado, parece ser que el efecto conductual de las diferentes dosis empleadas está estrechamente relacionado con el tiempo y nivel de tolueno alcanzado en la sangre.

Estos estudios han confirmado que el incremento en la tasa de respuestas puede resultar de la exposición al tolueno y también han demostrado una relación entre los efectos conductuales del tolueno y las concentraciones (efecto de U invertida). Sin embargo, existen hallazgos (Colotla y col. 1979, 1980) que parecen contradecir este efecto.

Colotla, Bautista, Lorenzana-Jiménez y Rodríguez (1979) realizaron un experimento en el cual extendieron previos hallazgos (Colotla y col. 1978; Colotla, 1978) de que los efectos del tñner parecen ser dependientes del programa, en el cual las respuestas bajo un programa de razón fija fueron más sensibles que la ejecución bajo un RDB cuando las ratas fueron entrenadas en un múltiple RF RDB con diferentes dosis; y que los efectos de dicho solvente parecen ser dependientes de la tasa cuando fueron entrenadas en un IF. Los autores en este experimento utilizaron tolueno en vez de tñner bajo un pro

grama múltiple RF10 RDB20".

En las sesiones de línea base 5 ratas fueron entrenadas a un programa múltiple en el cual los componentes RF y RDB estuvieron separados por un tiempo fuera de 60" un tono durante el RDB sirvió de estímulo discriminativo. Una vez logrados los criterios de estabilidad, los animales fueron expuestos a las sesiones experimentales en las cuales cada sesión con una dosis de tolueno (574, 1148, 2296 ppm) fueron seguidas por una sesión sin el solvente para evaluar la recuperación conductual. Cabe aclarar, que si la ejecución del animal durante esta sesión no volvía al nivel de línea base éste no era expuesto a sesiones con tolueno hasta que se lograra el criterio. Por otro lado, como un procedimiento control los sujetos fueron sometidos a sesiones en el cual el procedimiento descrito fue repetido pero sustituyendo el disolvente por agua.

En dicho experimento se observó un decremento de respuestas en el componente de razón fija y un incremento en la tasa de respuestas en el RDB. También se encontró un incremento en la frecuencia de respuestas durante los períodos de tiempo fuera con las dosis más altas. Además se observó que el programa RF fué mas sensible a los efectos del tolueno que el RDB.

Los mismos autores en un segundo experimento evaluaron los

efectos de la inhalación crónica en la adquisición de una discriminación temporal. Tres grupos de ratas fueron expuestas a 50000 ppm de tñner en períodos de 10 min. dos veces diarias durante 4, 8 ó 16 semanas respectivamente. Después de este período las ratas fueron expuestas a un procedimiento de automoldeamiento y entonces fueron colocadas en un RDB 20" durante 30 sesiones de 30 min. El hallazgo principal fué que las ratas sujetas a una inhalación crónica de tñner mostraron un daño en la adquisición de la discriminación temporal comparado al de sus contrapartes control quienes no fueron sometidos a la inhalación del tñner. El daño fué más evidente en el grupo que recibió un período más extenso de inhalación al tñner.

Los autores al contrastar los resultados del primer experimento con el estudio de Geller y col. (1977) argumentan que a diferencia de este no se observó una persistencia en los cambios en la tasa de respuestas debido a que el solvente y programa de reforzamiento empleados no fueron los mismos.

En el segundo experimento concluyen que los efectos agudos del solvente en la conducta controlada por el programa parecen ser dependientes de la tasa, similar a la reportada con anfetaminas (Shuster, 1969) y otras substancias. Hallazgo que co -

loca al tolueno entre las sustancias que interactúan con la -  
tasa conductual empleada como línea base.

En otra investigación Colotla, Lorenzana-Jimenez y Rodríguez -  
(1980) evaluaron los efectos conductuales de la exposición a -  
inhalaciones de tñer. En un primer experimento evaluaron los  
efectos agudos del tñer exponiendo a ratas a inhalaciones del  
tñer a diferentes dosis cuando ejecutaban respuestas operan -  
tes bajo un programa múltiple RF9 RDB 20". Encontraron que el  
componente de RF fue más sensible al tñer en todas las dosis  
(0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 ml.) que el componente RDB. Fue evidente  
que la exposición al solvente diferencialmente afectó la eje -  
cución mantenida por los dos programas. La tasa de reforza -  
miento estuvo más afectada por las dosis más altas del tñer -  
durante la RF que durante el RDB. Por otro lado, la recupera -  
ción conductual fue más rápida para el RDB que para el RF.

Los autores para evaluar los resultados obtenidos en el experi -  
mento anterior contra las concentraciones de tñer en la sangre  
a diferentes tiempos de exposición sometieron a 100 ratas a -  
dosis, una sola vez, de 1, 2 y 4 ml. y en diferentes períodos  
3.45, 7.5, 15, 30 y 60 min., bajo un programa múltiple RF RDB.

A diferencia de Glowa (1981) en este estudio fue evidente que  
las concentraciones en la sangre no tienen una relación clara  
con el efecto conductual, puesto que la ejecución del RDB no -  
cambió significativamente a través de la sesión, mientras que

las respuestas en el RF fueron substancialmente disminuidas - desde el comienzo de la sesión experimental.

En un segundo experimento se evaluó el efecto de diferentes - dosis de tñer sobre la conducta controlada por un IF 1 min. Las dosis empleadas fueron las mismas (0.5, 1, 2 y 4 ml.). Un sujeto fue expuesto dos veces a 0.5 ml. y 3 veces a las demás. Mientras que otro sujeto fue expuesto 3 veces a cada una de - las dosis. Se observó que conforme la dosis incrementó hubo un aumento en la tasa total de respuestas, este efecto pare - ció ser dependiente de la tasa. Es decir, las tasas bajas de respuestas al comienzo del intervalo fueron incrementadas pos - teriormente, mientras que las tasas altas de respuestas al - finalizar el intervalo, en algunos casos, no fueron alteradas y en otros se encontró un decremento.

En otro experimento evaluaron los efectos crónicos del tñer en la actividad locomotora y en la conducta operante. Un gru - po de sujetos fue expuesto a 50000 ppm de tñer durante 4 se - manas (A), otro grupo durante 8 semanas (B), y 3 grupos a 16 semanas (C, D y E).

Los animales del grupo D y E fueron empleados para evaluar - los cambios locomotora: alteraciones en el desarrollo corpo - ral y morfológicas causadas por la inhalación crónica. Estos cambios fueron evaluados en una caja de actividad espontánea por períodos de 30 min. La inhalación crónica del tñer cau -

só un decremento en la actividad locomotora que fué consistente después de la 5a. semana de inhalación. Este efecto persistió cuatro semanas después de que el tratamiento fue discontinuado.

Los sujetos de los grupos A, B y C fueron expuestos a una situación de automoldeamiento y después entrenados a un RDB 20" con entrega de agua durante 30 sesiones de 1/2 hr. se observó que la ejecución de los animales experimentales y control no fue significativamente diferente. Sin embargo, es interesante que las ratas sujetas a inhalación de tñner por 16 semanas tuvieron una ejecución considerablemente más baja que las con trol.

Los resultados de los primeros experimentos confirmaron previos hallazgos (Colotla y col. 1978a; 1978b; 1979) en el cual se observó que los efectos del tñner en la conducta operante fueron dependientes del programa y de la tasa de respuestas. Los efectos conductuales de la exposición crónica al solvente fueron interesantes. Los autores decremantan que el aumento en la actividad locomotora es sugestiva de una disfunción cerebral asociada a la inhalación repetida del solvente, principalmente a causa de la persistencia del nivel de alteración conductual por algunas semanas después del tratamiento. Por otro lado, mencionan que la exposición prolongada al tñner puede causar deficiencia irreversible en el aprendizaje. Y que la relación entre daño y aprendizaje, posible lesión cerebral y



exposición crónica necesita más investigación.

Por otro lado, también se han investigado, aunque escasamente, las funciones de estímulo discriminativo de algunas sustancias tóxicas, tales como el alcohol y el opio, adquiridas sobre la conducta de los organismos, lo cual permitirá conocer los efectos producidos por sustancias químicas industriales son generalizables a otra.

Por ejemplo, algunos experimentos (Schuster y Thompson, 1969 y Clouet e Iwatsubo, 1975) han mostrado que :

- a) Las ratas entrenadas en una tarea de dos palancas con alcohol contra placebo dieron la respuesta a la palanca de alcohol cuando fueron probadas con pentobarbital.
- b) Las ratas entrenadas en tareas similares a discriminar pentobarbital de placebo dieron ya sea la respuesta de "pentobarbital" o "placebo" cuando fueron probadas con alcohol, dependiendo del reforzador.
- c) A las ratas se les enseñó a usar una de las dos palancas cuando fueron tratadas con pentobarbital y a usar la otra cuando fueron tratadas con alcohol, dieron la misma tasa de respuestas en ambas palancas.

La conclusión que se derivó de estos estudios fue que las pro-

piedades de estímulo de los dos agentes tienen algún elemento en común, pero al mismo tiempo que los dos estados son discriminables uno de otro.

Tomando en cuenta los datos de discriminación convencional se puede mostrar que las respuestas pueden llegar a estar bajo control de uno o más tipos de estímulo dependiendo de las características de la tarea. Colpaert en 1976 (citado por Freeman, 1976) entrenó a las ratas a seleccionar una de dos palancas para recibir comida cuando se les inyectó opio y a presionar otra cuando se les inyectó una sustancia vehículo de las drogas. Se realizó una prueba de generalización en la cual se emplearon pruebas con una serie de drogas relacionadas al opio.

Colpaert (1976) se refirió a estos resultados, prueba de generalización, como la "señal narcótica" y argumentó que las drogas que producen estados internos discriminables para el sujeto pueden ser drogas que producen un gran potencial de dependencia de acuerdo a sus efectos.

En suma, la mayor o menor discriminabilidad de un estado de droga, tanto como las mayores o menores analogías entre dos estados de droga (incluyendo diferentes dosis de la misma droga), tienen relevancia en el análisis del fenómeno de abuso y deberá darse mayor atención a la evaluación de los efectos y efectos colaterales de los cambios de tratamiento.

Ahora bien, las propiedades de estímulo incondicionado de varios agentes no tienen menor importancia que las de estímulo reforzante y discriminativo, ya que estos también pueden funcionar como aversivos. El estudio de las propiedades aversivas de los solventes puede ser útil para evitar no solo la dependencia a estos sino también excesiva inhalación adventicia el uso ocupacional de los volátiles. Sin embargo, no hay estudios sistemáticos en la aversión de los solventes, pero existe una variedad de procedimientos posibles en animales para evaluar las propiedades aversivas, entre ellos se encuentra la aversión condicionada al sabor.

Además de las pruebas tradicionales llevadas con paradigmas de rechazo-preferencia, reciente investigación ha incrementado utilizando el paradigma así llamado por García (1966), aversión condicionada a sabores. En los últimos años el estudio de la aversión condicionada a sabores ha llegado a ser una de las áreas más prominentes para la comprensión de cómo es que aprenden los organismos. El procedimiento mediante el cual se produce dicha aversión consiste en presentarles alguna sustancia con algún sabor característico (EC) y entonces aparearla con alguna otra sustancia que produzca enfermedad (EI) tal como náusea, vómito o malestar gastrointestinal (García y Koelling, 1966).

En realidad cuando señales particulares están asociadas con alguna experiencia de malestar o enfermedad causadas por al -

gún agente físico o químico, pueden adquirir propiedades aversivas similares a aquellas de un estímulo condicionado convencional en el paradigma clásico de la respuesta emocional condicionada. Además la aversión condicionada puede desarrollarse a pesar de las demoras EC - EI mucho más largas que aquellas - que permiten el condicionamiento clásico de miedo con señales exteroceptivas convencionales y estímulo incondicionado convencional (Capell y LeBlanc, 1973; García y Revusky, 1974).

Actualmente este fenómeno constituye una importante herramienta para el estudio de los efectos y el control que ejercen sobre la conducta los fármacos (Capell y LeBlanc, 1971; Capell y LeBlanc, 1973, Capell y LeBlanc, 1977; Nachman y Ashe, 1973; Vila y Colotla, 1980).

Finalmente, algunas drogas pueden ser más complejas con respecto a la inducción de autoadministración y aversiones en dosis similares, sino también a sus influencias en propiedades negativamente reforzantes de otros agentes. Por ejemplo, se ha encontrado que la chloropromazina atenúa aversiones condicionadas inducidas ya sea por anfetaminas o litio (Capell y LeBlanc, 1972; Capell y LeBlanc, 1973) el cual está de acuerdo con las propiedades anticastigantes mediadas en pruebas convencionales.

Capell y LeBlanc (1971) demostraron que mientras que con otras técnicas de autoadministración de drogas se han evaluado sus efectos reforzantes, el paradigma de aversión condicionada a -

sabores permite la posibilidad de evaluar sus efectos aversivos. Encuentran que se puede producir aversión al sabor con una sola administración intraperitoneal de dosis de anfentamina y mezcalina. Además se observó una mayor aversión al sabor con dosis más altas.

Los mismos autores en 1973 mostraron que la comprensión de la situación aversiva de las drogas conlleva al entendimiento del mecanismo por el cual dichas substancias actúan como reforzadores. Además mostraron que la aversión a la sacarina puede ser producida por una dosis o más de morfina, alcohol o chlor-diazepóxido, pero que la prueba de aversión al sabor es insuficiente para establecer la intoxicación conductual de una dosis particular.

**IZT!** 1000243

Los hallazgos derivados de la aversión condicionada a sabores en el estudio de las propiedades de los fármacos se circunscriben en cuatro puntos principales :

- 1) La vía de administración
- 2) La dosis empleada
- 3) La preexposición a alguna droga
- 4) Duración del efecto de la droga en el organismo.



Dentro de este campo de aplicación se han investigado las propiedades de estímulo de los solventes industriales administrados en forma inhalada (Vila y Colotla, 1980; Vila y Colotla, -

1981).

Vila y Colotla (1980) realizaron una investigación en el cual intentaron analizar el empleo de un inhalante como estímulo in condicionado en la adquisición de una aversión al sabor y comprobar la posibilidad de utilizar la aversión condicionada como preparación conductual en el estudio de los inhalantes. Da do que no se desarrolló aversión al sabor los autores supusieron que existe una limitación en cuanto a la vía de administra ción del tóxico, es decir los efectos del tñer en forma inhalada no son suficientemente fuertes para generar aversión al sabor.

Puesto que la presente investigación plantea la posibilidad de que la aversión condicionada a sabores como preparación conduc tual sea una importante herramienta en el estudio de los inhalantes, en particular tñer y sus principales componentes benceno y tolueno, ahondaremos más sobre este fenómeno en la siguiente sección.

III.- AVERSION CONDICIONADA AL SABOR: UNA ALTERNATIVA PARA *mediante un suceso*  
EL ESTUDIO DE LOS SOLVENTES INDUSTRIALES. *toxic.*

En el capítulo anterior se mencionó que en la toxicología conductual el uso de modelos de investigación animal deberá de determinar los factores involucrados en la autoadministración y cambios conductuales agudos y crónicos de las sustancias químicas. Por un lado, las investigaciones de autoadministración implican un procedimiento en el cual los sujetos experimentales por emitir una respuesta operante controlan la entrega de una sustancia química, tal como el tolueno, óxido nítrico, etc. (Yanagita, Takahashi, y Funamoto, 1970; Wood y Weiss, 1977), lo cual permite el estudio de la dependencia física y conductual, así como las propiedades de estímulo reforzante de los solventes industriales. Mientras que las técnicas derivadas del análisis experimental de la conducta para el estudio de los solventes industriales acerca de la intoxicación aguda y crónica consisten en elegir alguna conducta estable mantenida por algún programa de reforzamiento y después presentar algún solvente de forma tal que el animal pueda inhalarlo y observar los cambios de la conducta debidos a dicha inhalación (Colotla et al, 1979, 1980; Bautista, 1979; Geller et al, 1977).

Sin embargo, resulta igualmente importante el estudio de las funciones de estímulo condicionado e incondicionado de los sol

ventes para la comprensión de qué factores son los que determinan que sean de potencial abuso y cómo estos actúan sobre el comportamiento humano.

En esta sección se revisará el trabajo realizado en torno a las funciones de estímulo incondicionado de los solventes industriales los cuales han empleado el paradigma de aversión condicionada a sabores (Vila y Colotla, 1980; 1981). Cabe aclarar que son escasas dichas investigaciones razón por la cual en esta sección encontraremos datos acerca de la aversión condicionada al sabor con drogas psicoactivas.

El fenómeno de aversión condicionada a sabores constituye uno de los puntos centrales de interés en la teoría del aprendizaje (Logue, 1979; Revusky, 1977; García, Hankins y Rusiniak, 1974; García y Hankins, 1977). Romero y Vila (1981) sugieren que dicho fenómeno representa una alternativa en tres áreas de aplicación:

- a) Control conductual de depredadores
- b) Alcoholismo y
- c) Farmacología conductual

En años recientes un número creciente de investigaciones conductuales, utilizando el paradigma de condicionamiento gustativo, conocido con el nombre de aversión condicionada al sabor (García y Koelling, 1966), han demostrado que las drogas pue



den ser efectivas como estímulos incondicionados (Capell y LeBlanc, 1971, Capell y LeBlanc, 1973; Capell y LeBlanc, 1977, - Nachman y Ashe, 1973).

Pavlov (1927) fue el primer investigador que demostró que las drogas pueden funcionar como efectivos estímulos incondicionados en el paradigma de condicionamiento clásico. Recientemente una preparación de condicionamiento clásico se ha comenzado a utilizar, y es la aversión condicionada al sabor (García y Koelling, 1966). El estudio de la aversión condicionada a sabores <sup>ya que</sup> ha llegado a ser una de las áreas más prominentes para la comprensión de cómo es que aprenden los organismos. El procedimiento mediante el cual se produce dicha aversión consiste en presentarles alguna substancia con un sabor característico (EC) <sup>por</sup> y entonces aparearla con alguna otra substancia que produzca enfermedad (EI), tal como náuseas, vómito o malestar gastrointestinal.

### Resumen artículo

El fenómeno de aversión a sabores conocido anteriormente como "rechazo del cebo" (bait-shyness) es encontrado en la naturaleza por ciertas especies de animales en su búsqueda de alimento. Como por ejemplo, la mariposa monarca que tiene la capacidad de utilizar una substancia tóxica para su protección cuando es atacada por alguna ave que al ingerirla le produce alguna enfermedad o vómito sin llegar a la muerte ocasionando que ésta aprenda a rechazar a la mariposa relacionándola con características visuales.

Uno de los primeros análisis experimentales del antes llamado "rechazo del cebo", el cual requirió que señales del sabor estuvieran separadas del agente que causa la enfermedad, fué el de García, Kimeldorf y Koelling (1955). Estos investigadores expusieron a ratas a una solución de sacarina e inmediatamente después a 30 r o más de rayos X. Los animales exhibieron una aversión a la sacarina que persistió a través de muchas semanas de continuas pruebas de preferencia entre beber agua y/o sacarina.

*Después de este tiempo*

Desde ~~1955~~ las aversiones al sabor han sido producidas bajo una amplia variedad de condiciones experimentales: utilizando diferentes especies como ratas, coyotes, monos, aves, gatos, peces; se han empleado diferentes sabores como estímulo condicionado tales como la sacarina, café, jugos, leche condensada, agua con salina, animales que sirven de presa como comida; diversos agentes nocivos como estímulos incondicionados, tales como toxinas ingeridas, drogas inyectadas, rayos X, rayos gamma y solventes industriales administrados en forma inhalada o intraperitoneal.

*Fin*

*para m*

Algunos principios han sido establecidos acerca de este fenómeno. Primero, a mayor concentración del estímulo condicionado mayor es la aversión a éste inducida por la enfermedad. Segundo, dada una concentración constante del estímulo condicionado asociado con intensidades mayores del estímulo incondicionado que produce malestar mayor es la aversión al sabor. Tercero,

Udada una intensidad constantes tanto del estímulo condicionado como del incondicionado, la cantidad de aversión al sabor está inversamente relacionada al intervalo de tiempo entre - ambos estímulos (García, Hankins y Rusiniak, 1974).

Los hallazgos de la aversión condicionada a sabores se circunscribe en tres puntos principales :

- 1) La dosis empleada
- 2) La vía de administración
- 3) La pre-exposición y duración del efecto de la droga.

Uno de los puntos de interés estudiados en el campo del abuso de drogas ha sido la demostración de que drogas que en un contexto pueden tener una función reforzante en otro pueden actuar como estímulos aversivos.

Capell y LeBlanc (1971) investigaron la posibilidad de estudiar los efectos castigantes de algunas drogas por medio del paradigma de aversión condicionada a sabores. Expusieron a grupos de ratas a un procedimiento de aversión condicionada a sabores, después de haberlas sometido a un programa de privación de agua, el cual consistió de un ensayo en el que se dió acceso a una solución de sacarina durante 10 min., 5 min. más tarde se administró intraperitonealmente anfetamina o mezcalina en diferentes dosis de acuerdo al grupo. A un grupo control se le inyectó en vez de droga salina. Las dosis de

Las drogas fueron 2, 4 y 8 mg/kg de d-anfetamina; y 20, 36 y 62.4 mg/kg de mezcalina. Transcurrido un intervalo de tres días desde el ensayo de condicionamiento como prueba se les dió a beber sacarina a las ratas, en los otros dos días se les dió agua por 10 min.

Los resultados del día de prueba fueron como sigue : La ingestión de sacarina fue suprimida en todas las dosis de mezcalina y d-anfetamina, y; no hubo diferencia en el consumo de agua en los días del intervalo entre el condicionamiento y la prueba. De ahí que los efectos de la droga fueran debidos al condicionamiento aversivo al sabor específico y no a una depresión general del sabor.

Los autores concluyen que es interesante notar que la aversión condicionada al sabor se produce en dosis mucho más bajas que las necesarias para que se produzca la autoadministración. De ahí el argumento de que investigar las propiedades aversivas de las drogas psicoactivas tiene implicaciones significativas en el campo de farmacología conductual.

Capell, LeBlanc y Endrenyi (1973) han demostrado que dosis de drogas que son autoadministradas por ratas son capaces también de inducir aversiones al sabor. Los autores argumentan que teóricamente parece claro que hay una interacción entre la conducta y la acción reforzante de un gran número de drogas psicoactivas y que metodológicamente, tales hallazgos ofrecen

explicaciones alternativas para otros resultados conductuales. En su investigación trataron de demostrar que la aversión condicionada al sabor puede ser un apoyo para una explicación alternativa en términos de la toxicidad general de las drogas y no en términos de su acción farmacológica específica.

La adquisición de la aversión condicionada fué estudiada por medio de apareamientos repetidos de la droga con un estímulo gustativo. Después de 7 días de acceso al líquido restringido a 10 min. diarios, las ratas tuvieron acceso a una solución de sacarina durante 10 min. y 5 min. más tarde se les inyectó intraperitonealmente morfina, chlordiazepóxido y etanol, o bien salina para el grupo control. Se llevaron a cabo 5 sesiones diarias de apareamientos sacarina - inyección. En el día de prueba la sacarina fue presentada pero sin inyecciones. Las dosis empleadas fueron 3, 6 y 9 mg/kg de morfina y chlordiazepóxido; 300, 600, 1200 y 1.5 mg/kg de etanol, y; 1.0 mg/kg de solución salina de acuerdo al grupo.

Los resultados obtenidos revelaron que hubo un decremento muy marcado en el consumo de sacarina principalmente en las dosis más altas de la morfina y chlordiazepóxido. Mientras que en las dosis más altas de etanol fue donde se observó aversión al sabor.

En dicha investigación se confirmó que un gran número de datos en farmacología conductual están sujetos a la explicación al -

ternativa de los efectos tóxicos no específicos de las drogas. Y que el fenómeno de aversión condicionada provee una información acerca de cómo es que la clasificación conductual de una droga como estímulo reforzante puede depender de la clase de prueba que sea aplicada. Si esto es cierto entonces una comprensión completa de la situación castigante puede ayudar a la comprensión de los mecanismos por el cual las drogas actúan como estímulo reforzante (Capell, LeBlanc y Endreyi, 1973).

El hecho de que dosis comparables de una droga parezcan tener propiedades positivamente reforzantes en el contexto del paradigma de autoadministración y castigantes en la aversión condicionada al sabor ha sido considerado paradójico. La cuestión es ¿cómo es que una droga que puede ser poderoso estímulo reforzante en circunstancias apropiadas también ocasionen profunda aversión a un sabor después de solo dos o tres ensayos de condicionamiento ?.

Uno de los argumentos a este respecto es que los eventos de estímulo no tienen por qué tener las mismas consecuencias conductuales en todas las circunstancias. Es decir, que un evento que actúa como reforzador o como aversivo no necesita mostrar esta misma propiedad en todas las circunstancias posibles. En realidad las propiedades de estímulo dependen de la historia de reforzamiento, programa de reforzamiento, intensidad del estímulo, etc., en el cual son contingentes (Capell y LeBlanc, 1973, 1975 y 1977).

Otra cuestión dentro de esta supuesta paradoja son los hallazgos en los que se ha observado que las drogas han fallado en producir aversión condicionada a estímulos no gustativos como localización espacial (Martín y Elinwood, 1973), audiovisuales (García y Koelling, 1966), olfativos (Hankins, García y Rusiniak, 1973); mientras que un choque eléctrico es capaz de producir evitación a estos. Seligman (1970) argumenta que existe una especificidad de mecanismos asociativos entre varias clases de estímulos y respuestas. Hace énfasis en que las asociaciones que los organismos hacen entre respuestas y sus consecuencias dependen de la naturaleza de la respuesta y los mecanismos sensoriales empleados por la respuesta. Lo cual quiere decir que los organismos en la aversión condicionada están "preparados" a desarrollar ciertos tipos de asociaciones entre sabores y estímulos que son producidos por las drogas, pero no aquellos que son producidos por un choque eléctrico.

García, Hankins y Rusiniak (1974) mencionan que estos hallazgos violan la regla pavloviana de la equipotencialidad de estímulos condicionados la cual especifica que cualquier estímulo perceptible puede señalar a un animal que el reforzador o castigo ocurrirán. Sin embargo, de acuerdo a ellos, la rata adquiere una aversión únicamente para el sabor de la comida, no a la forma o dimensión de la comida o al plato, aunque todos estos estímulos sean perceptibles al sabor y conduzcan a



la misma relación asociativa con la enfermedad demorada (Rozin, 1977).

García, McGowna y Koelling (1968) diseñaron un experimento en el cual a las ratas se les conectó un circuito que producía un "click" cuando la lengua de la rata tocó la botella que contenía agua endulzada; así el animal tuvo dos señales un "click" y sabor que conducía al castigo, o bien un "click" y un choque eléctrico en las patas. Se observó que las ratas adquirieron aversión al sabor pero no al "click". Por otro lado, si eran castigadas con un choque aprendieron rápidamente a evitarlo retirándose hacia atrás desde que el "click" empezaba a sonar.

Capell y LeBlanc (1977) enfatizan que no es que las respuestas gobernadas por estímulos no gustativos no sean asociables con eventos inducidos por la droga porque entonces la literatura acerca de la autoadministración de drogas en animales no existiría, sino que más bien ciertos tipos de EC es más probable que provean evidencia de que los efectos de la droga sean aversivos, mientras que es más probable que otros involucren una asociación que favorezca la aproximación.

Es importante que la autoadministración de drogas y el condicionamiento gustativo difieren en que el estímulo incondicionado es electivo. En el procedimiento de autoadministración al animal se le permite ejercer control sobre la frecuencia -



y distribución de la entrega de las drogas. En cambio, el su jeto no puede hacer nada para evitar o provocar la administra ción de una droga en el paradigma de la aversión condicionada al sabor.

Es evidente que la investigación en el paradigma de condicio- namiento aversivo requiere determinar precisamente qué es lo que es condicionado. Parece probable que una forma condicio- nada de un efecto de la droga puede mediar el proceso por el cual los sabores llegan a ser evitados, sin embargo no hay es tudios de los eventos conductuales o internos que ocurren en la presencia del EC durante el condicionamiento (Capell y Le- Blanc, 1975).

Otra consideración acerca del contraste entre la autoadminis- tración de drogas y el condicionamiento gustativo es la ruta de administración empleada en ambos estudios. Las investiga- ciones realizadas en torno a la autoadministración de drogas por lo general han empleado la vía intravenosa, mientras que en el condicionamiento gustativo generalmente se ha empleado la vía intraperitoneal. Coussens en 1974 (citado por Capell et al, 1977) investigó esta diferencia en el cual la presenta- ción de sacarina fué seguida por una inyección intravenosa o intraperitoneal de 2 mg/kg de anfentamina, según el grupo. En cualquiera de los casos se observó aversión al sabor pero ma- yor cuando la ruta de administración fué intraperitoneal. La vía de administración es importante en cuanto a la duración -

ambas (Berger, Wise y Stein, 1973, citados por Capel y LeBlanc 1977); o algún mecanismo bioquímico de la droga (Carey, 1973; Goudie et al, 1975 citados por Capell y LeBlanc, 1977; Grupp, 1977). Por otro lado, se ha hecho referencia a un mecanismo no específico responsable del condicionamiento gustativo: La novedosidad de la droga.

Amit y Baum (1970) encontraron que el alcohol incrementó la resistencia a la extinción de las respuestas de evitación a un choque, en ratas. Ellos argumentaron que lo que sucede es que un estado novedoso de una droga por sí mismo es aversivo a un animal farmacológicamente ingenuo, de tal forma que aumenta su estado motivacional (miedo) que supuestamente controla las respuestas de evitación.

Capell, LeBlanc y Endrenyi (1972) investigaron los efectos de chlordiazepóxido y alcohol en la extinción de una aversión al sabor para probar la hipótesis de la novedosidad.

A 7 grupos de ratas (N=9), después de haber estado en un programa de privación de líquido, fueron expuestas a 3 ensayos de condicionamiento aversivo los cuales consistieron de un apareamiento sacarina-LiCl (0.15M); y en donde el intervalo entre estímulos fue de 5 min. y la duración del EC de 10 min. Después de esta fase se llevaron a cabo cinco ensayos de extinción con chlordiazepóxido y alcohol espaciados en intervalos de 72 hrs. Un ensayo de extinción consistió de una exposición

de 10 min. a una solución de sacarina (0.1%), 30 min. después de que se les inyectó intraperitonealmente droga o salina. A cada grupo se les administró una dosis de etanol (600, 900 ó 1200 mg/kg) o chlordiazepóxido (3.0, 4.5 ó 6.75 mg/kg). La ingestión de sacarina en los días de extinción fue calculada como una proporción de la ingestión en el día en el cual la sacarina estuvo apareada con LiCl.

En este experimento se observó que las ratas pretratadas con chlordiazepóxido bebieron más solución de sacarina que las control tratadas con salina. Las ratas pretratadas con alcohol consumieron menos sacarina que las control, pero este efecto surgió gradualmente. Un hallazgo importante fue que en dosis mayores del chlordiazepóxido hubo una mayor ingestión de sacarina. Por el contrario en dosis bajas de etanol se observó un mayor consumo de sacarina. Estos datos son inconsistentes con la hipótesis de la novedosidad. Un comentario que hacen los autores es que un rechazo de la hipótesis de la novedosidad no requiere un rechazo de la hipótesis de que un estado de droga puede tener propiedades aversivas que mantienen la conducta de evitación (en realidad hay evidencia de que tal es el caso, como el estudio de Capell y LeBlanc, 1971); lo que se rechaza es que la novedosidad de la droga sea la que produzca este efecto.

Sin embargo, existen estudios que sustentan esta hipótesis en el contexto de la aversión condicionada a sabores. Nathan y

Vogel (1975) llevaron a cabo un experimento para demostrar que las aversiones al sabor ocurren como resultado de apareamiento de sabores novedosos con tratamientos que inducen a enfermedades en las ratas. En los ensayos de condicionamiento a cada rata se le permitió completar 100 lengüetazos de leche condensada y después se les administró intraperitonealmente anfetamina (0.5, 1.0, 2.0 ó 4.0 mg/kg) o salina de acuerdo a su designación de grupo. La sesión de prueba fue conducida tres días después de los ensayos de apareamiento en el cual la droga (EI) no fue administrada, únicamente la leche condensada (EC). El tiempo para completar los 100 lengüetazos fue medido. Si una rata fallaba en completar los 100 lengüetazos al llegar a 600 seg. se les asignaba esta puntuación.

En dicho experimento se observó que el grupo control y con 0.5 mg/kg de enfetamina bebieron rápidamente (latencias cortas). Sin embargo, los grupos con 1.0, 2.0 y 4.0 mg/kg de anfetamina exhibieron tiempos significativamente prolongados de bebida comparados con el grupo control (latencias largas). Los autores argumentan que es poco probable que estos resultados reflejen una inhibición del beber por la acción directa de la anfetamina puesto que la prueba fue conducida tres días después de la administración de la droga. Que dichos resultados confirman previos hallazgos y suponen que las aversiones al sabor pueden ser inducidas con un solo apareamiento de un sabor novedoso con 1.0 mg/kg de anfetamina.

Capell y LeBlanc (1977) argumentan que es probable que los resultados de los estudios de Capell et al (1972) no afecten completamente la hipótesis de la novedosidad ya que la prueba empírica no fue definitiva y que es muy posible que los resultados con el chlordiazepóxido pueden ser complicados por la acción hiperdípica de esta droga.

Esta hipótesis es muy general y la comprensión del mecanismo (s) que inducen a aversiones al sabor todavía sea muy incipiente.

Como un fenómeno la aversión condicionada a sabores por drogas psicoactivas es de interés científico pero su valor específico como una herramienta en el estudio del abuso de drogas reside en su habilidad para evaluar problemas importantes para la comprensión de la acción de las drogas. En este aspecto, el modelo ha sido útil en el estudio de la tolerancia y dependencia - los cuales han involucrado los efectos de la preexposición de las drogas en el condicionamiento gustativo (Capell y LeBlanc 1975)

Parker et al (1973) contrastaron las propiedades de la morfina en la inducción de una aversión al sabor entre ratas que tuvieron una historia de exposición a la morfina administrada i.p. y aquellas que no tuvieron una exposición a la droga. Se observó que las ratas que carecían de historia a la droga desarrollaron fuertes aversiones al sabor cuando éste fue apareado -

con la morfina. Mientras que, en el grupo que fue retirado de un régimen crónico de administración de morfina no se observó aversión al sabor.

Los autores argumentaron que la preferencia, de los sujetos con historia a la morfina, al sabor durante apareamientos sabor-morfina pueden explicarse en base a la "reducción de una necesidad" por la morfina que fue señalada por la presentación del sabor.

En un experimento LeBlanc y Capell (1974) demostraron que el condicionamiento aversivo por una droga es atenuado por la exposición previa a esta, solo en la medida en que tal exposición sea capaz de inducir realmente a un estado de "necesidad artificial", dependencia física, que sea saciado por su subsecuente administración.

Dichos autores en un primer experimento investigaron si la dependencia a la morfina modifica el efecto castigante previamente observado en la situación gustativa y si el nivel de dependencia afecta el subsecuente condicionamiento. Tres grupos de ratas (N=30) fueron asignadas a un régimen de exposición a la morfina bajo condiciones de baja dependencia en el cual 11 días se administró salina y en los 5 días siguientes se administró morfina en una dosis que escaló de 20 a 40 mg/kg; de alta dependencia en el cual 16 días se inyectó i.p. morfina en un nivel que escaló de 20 mg/kg a 200 mg/kg; y un grupo de no de-

dependencia. En los días de condicionamiento una solución de de sacarina fue apareada a una inyección de morfina en una dosis de 20 mg/kg. La duración del EC fue de 15 min. y el intervalo entre éste y el EI fue de 5 min.; seis ensayos de condicionamiento se llevaron a cabo en un intervalo de 72 hrs. entre ellos y 42 hrs. de privación a la morfina. La morfina administrada en el programa de dependencia siguió vigente durante esta condición con la excepción de que antes de que se llevara a cabo un ensayo de condicionamiento intervino una privación a la droga de 42 hrs. Se observó que el pretratamiento con la morfina atenuó el condicionamiento de aversión al sabor. En el grupo en el que la morfina no fue administrada antes de los ensayos de condicionamiento se observó una completa aversión al sabor. Un hallazgo interesante fue que el retiro de la morfina por sí misma redujo la ingestión de sacarina aunque esta no haya sido apareada con la morfina. Según los autores este hallazgo no es sorprendente ya que se ha conocido que el retiro de la morfina suprime la ingestión de líquido. Los autores concluyeron que la acción reforzante de la morfina fue modificada por la dependencia a esta; que mientras que la morfina fue aversiva a ratas no dependientes quizás fue reforzante para ratas dependientes a la morfina.

Los autores realizaron un segundo experimento para evaluar los efectos de la preexposición a la anfetamina basados en los hallazgos de autoadministración en el cual se ha observado que opera de manera diferente a la morfina ya que se han encontrado períodos de abstinencia a la anfetamina en dicho para -



digma. El procedimiento fue idéntico al experimento I con la excepción de que la preexposición duró 15 días y la dosis de la anfetamina en el grupo de dosis bajas fue de 2.0 a 4.0 mg/kg en el grupo de dosis altas de 10.0 a 20.0 mg/kg. En este experimento también se observó que la anterior exposición a la droga atenuó la aversión condicionada a sabores. En el grupo de no dependencia al que únicamente se le administró salina en la preexposición a la droga se observó una fuerte aversión al sabor. Los autores argumentan que quizás la tolerancia que se desarrolló durante la exposición crónica a las drogas sea la responsable de los datos obtenidos en estos experimentos.

En otra investigación Capell y LeBlanc (1975) argumentan que cualquiera que sea el mecanismo y cualquiera que sea la etiqueta más apropiada para este fenómeno los datos en cuestión indican la operación de algún tipo de proceso adaptativo durante el curso de exposición a la droga. Que este proceso es de particular interés en el contexto del condicionamiento gustativo, puesto que este provee un modelo para el estudio de la disposición de los organismos a las drogas como estímulos. Hacen énfasis en que el control de la conducta por las drogas es de interés central en el estudio de la dependencia a la droga, y que la modificación de este control por previa historia a la droga han sido un tema de interés atrayente.

Los autores llevaron a cabo una investigación para explorar dos cuestiones acerca de la exposición anterior a la anfetamina usando el modelo de condicionamiento gustativo. En el pri-



mer experimento se investigó el grado de preexposición de anfetamina necesaria para producir adaptación a los efectos responsables para el condicionamiento gustativo. La manipulación de la historia de exposición fue como sigue : un grupo recibió - 20 días consecutivos una inyección de anfetamina (AA20); otro grupo recibió 15 días de inyecciones con salina y 5 días de anfetamina (AA5); el grupo AA1 recibió 19 días inyecciones de salina y uno de anfetamina; y los grupos AA0, S.S y S.A. únicamente recibieron inyecciones de salina. La dosis de la droga fue de 7.5 mg/kg. Los ensayos de condicionamiento comenzaron el día 22 y fueron repetidos en intervalos de 72 hrs. hasta - que 6 ensayos fueron completados. Un ensayo de condicionamiento consistió de 15 min., de exposición a una solución de sacarina y cinco minutos después se les administró una inyección - de anfetamina en una dosis de 10 mg/kg. Se les siguió administrando la droga en los días de condicionamiento excepto en el precedente a éste, así los animales estuvieron privados de la - droga por 42 hrs. Se observó que el consumo de sacarina en - los grupos AA5, AA1 AA0 y SA fue significativamente más bajo - que el de los grupos SS y AA20. Es decir, la historia de exposición a la anfetamina atenuó la aversión pero solo en el grado en que se produjo una dependencia crónica a la droga.

Un segundo experimento examinó la persistencia de la adaptación después de cesar el tratamiento crónico con anfetamina. La - fase de exposición a la droga fue como sigue: inyecciones de salina fueron administradas durante 39 días (SA); inyecciones

de salina fueron entregadas durante 19 días seguidos por anfetamina por 19 días (AA y AA); inyecciones de salina fueron dadas por 13 días seguidos por inyecciones de anfetamina por 25 días (AA1); inyecciones de salina fueron dadas durante 7 días seguidas por inyecciones de salina fueron reanudadas durante 5 días (AA7); las inyecciones de anfetamina fueron dadas durante 26 días seguidas por inyecciones de salina durante 3 días. La dosis de anfetamina comenzó en un nivel de 10 mg/kg escalando hasta 20 mg/kg., las inyecciones fueron administradas intraperitonealmente. Los ensayos de condicionamiento fueron idénticos a los del experimento 1 con la excepción que comenzaron en el día 41, la dosis fue de 1.0 mg/kg. Durante esta fase a cada grupo se le siguió administrando salina o anfetamina según su condición de grupo. Los grupos AA14 y SA tuvieron un consumo de sacarina muy bajo en comparación a los demás grupos, en el grupo AA7 este mismo efecto fue observado en los últimos ensayos. En cambio, los grupos AS, AA y AA1 no mostraron aversión condicionada al sabor.

Los autores hacen énfasis en que la duración de la preexposición requerida para producir evidencia de atenuación del efecto de inducir aversión a la anfetamina fue consistente con la reportada para el desarrollo de tolerancia a una amplia variedad de agentes del S.N.C. Argumentan que hubo un efecto residual de exposición crónica a anfetamina, que la pérdida de este efecto fue gradual y que el curso de esta pérdida fue medible durante los días. Los resultados de la presente investigación se suman a los hallazgos que son consistentes con una

explicación en términos de la tolerancia.

Hasta aquí hemos revisado los aspectos más importantes del paradigma de aversión condicionada a sabores y sus aportaciones dentro del campo de la farmacología conductual, sin embargo, parece ser que podría resultar igualmente útil su aplicación en la rama de la toxicología conductual. Ya se mencionó, en la sección anterior, que el estudio de las propiedades de estímulo incondicionado de los solventes industriales ayudará a evitar la dependencia a ellos así como también la inhalación accidental en el uso ocupacional de dichas sustancias. Aunque no hay estudios sistemáticos en esta área de aplicación revisaremos algunos hallazgos preliminares realizados muy recientemente.

Parker, Hutchison y Riley (1982) realizaron una investigación para evaluar la viabilidad de la aversión condicionada al sabor como un índice conductual de la intoxicación de la fisostigmina, agente anticolinérgico. Estos autores argumentan que el estudio de estos agentes tiene un valor práctico porque están incluidos dentro de los insecticidas organofosforados frecuentemente utilizados en las fumigaciones forestales. En un primer experimento el único ensayo de condicionamiento consistió de 15 min. de acceso a sacarina e inmediatamente después se administró una inyección intraperitoneal de fisostigmina en 0.5, 0.25 y 0.05 mg/kg según su condición de grupo, o bien sacarina en el caso del control. Al tercer día la prueba de aver-

sión fue realizada presentando una solución de sacarina por 15 min. cada tercer día durante 4 veces. Se observó que en los primeros días de prueba el consumo de sacarina fue bajo sobre todo en las dosis de 0.50 y 0.25 mg/kg. Sin embargo, hacia el segundo día el consumo incrementó considerablemente. Una explicación a este fenómeno es que ya que solo se presentó sacarina en la prueba las ratas sedientas tenían que beber para satisfacer su sed.

En un segundo experimento se presentaron dos botellas una con agua y otra con sacarina para que la prueba fuera más sensitiva en los resultados. El ensayo de condicionamiento fue idéntico al del experimento 1 con la excepción de que se emplearon diferentes dosis de fisostigmina (0.10, 0.05, y 0.025 mg/kg). En el día de prueba fueron presentadas dos botellas una con agua y otra con sacarina y su posición fue intercambiada. Se observó una aversión a la sacarina apareada con una dosis baja 0.05 mg/kg. Sin embargo, este efecto no fue observado en 0.025 - - mg/kg.

Para medir los efectos conductuales de dicha sustancia un tercer experimento fue llevado a cabo. A 28 ratas se les inyectó 0.25, 0.05, y 0.025 mg/kg de fisostigmina, o salina de acuerdo a su condición de grupo; 30 min. después fueron colocadas en una cámara de prueba con agua disponible durante 15 min. Se observaron diferencias conductuales de decrementos de la conducta - de enderezamiento y del consumo de agua en la dosis de 0.25 mg/kg de fisostigmina. Los autores concluyen que el paradigma -

de aversión al sabor es una prueba confiable y sensitiva para determinar la dosis mínima detectable de una sustancia química. Sin embargo, argumentan que la prueba de aversión al sabor deberá incluir una serie de pruebas conductuales para medir la intoxicación provocada por sustancias químicas.

Por otro lado, Vila y Colotla (1980, 1981) han realizado una serie de investigaciones en torno a la aplicación del condicionamiento gustativo en el estudio de los solventes industriales, en particular del tñer. En 1980 realizaron una investigación en la cual intentaron analizar el empleo del tñer como estímulo incondicionado en la adquisición de la aversión al sabor y comprobar la posibilidad de utilizar la aversión condicionada como preparación conductual en el estudio de los inhalantes. En un primer experimento a dos grupos de ratas se les dieron cinco ensayos de presentación de sacarina durante 10 min. y 5 min. después fueron expuestas a 15 min. de agua ó 2 ml de tñer inhalado. La administración inhalada de las sustancias se llevó a cabo en un cubículo aislado de ruido y sin ninguna ventilación. Puesto que en ninguno de los grupos se observó aversión al sabor un segundo experimento fue realizado para determinar si el tiempo de exposición al tñer es una variable que afecta el desarrollo de una aversión al sabor.

Dos grupos de ratas fueron expuestas a cinco ensayos que consistieron de la presentación de 10 min. de sacarina y pasados

5 min. se les administró en forma inhalada 30 min. de 2 ml. de tñner o agua. Los resultados indicaron que no se desarrolló la aversión al sabor. Según los autores, estos hallazgos sugieren existe una limitación en cuanto a la vía de administración del tóxico, y que por otro lado, los efectos del tñner inhalado no son lo suficientemente fuertes como para generar aversión al sabor. Por esta razón en el tercer experimento se evaluaron los efectos de otro tóxico, cloruro de litio (LiCl) administrado intraperitonealmente. A dos grupos experimentales se les dieron tres ensayos de apareamientos sacarina 0.15M de LiCl, para un grupo, y 0.6M de LiCl para otro grupo; y a un grupo control sacarina-salina. El único grupo que desarrolló aversión a la sacarina fue el que recibió la concentración más alta de LiCl. Según los autores, estos datos sugieren que las dosis más bajas de LiCl aparentan ser similares al efecto del tñner lo cual lleva a pensar que los efectos del tñner inhalado pueden no ser lo suficientemente fuertes como para generar aversiones al sabor.

Las conclusiones derivadas de estas investigaciones es que la vía de administración del tóxico y el tiempo que dura el efecto en el organismo afecta la aversión al sabor de la sacarina; y que el empleo de tóxicos inhalados parece ser un factor responsable de que no se genere aversión al sabor.

En vista de estos hallazgos en los cuales se ha demostrado que los solventes industriales no funcionan como estímulos incondi

cionados (EI) cuando son administrados en forma inhalada y - que solo funcionan como estímulo condicionado (EC) en el presente trabajo se evalúa si el tiner y sus dos principales componentes, benceno y tolueno, funcionan como estímulo incondicionados administrados intraperitonealmente en un paradigma de aversión condicionada al sabor.

Dado que los datos arrojados por la investigación de las propiedades de estímulo incondicionado de dichas sustancias químicas ayudarán a la comprensión de la autoadministración y evitarán la dependencia e inhalación ocupacional a ellas, el propósito de este estudio es explorar si el benceno, tolueno y tiner administrados intraperitonealmente funcionan como estímulo incondicionado dentro del contexto de condicionamiento gustativo.

Se llevaron a cabo tres experimentos en los cuales se intentó evaluar las propiedades de estímulo incondicionado del benceno tolueno y tiner, respectivamente, mediante un procedimiento de aversión condicionada al sabor.

Dado que no existen datos acerca de la dosis a emplear por vía intraperitoneal, antes de comenzar los experimentos se obtuvieron las curvas dosis respuesta para determinar la dosis letal (DL50) y de ahí elegir tres valores de dosis en el cual ninguno de los sujetos muere.

Se realizó una prueba de aversión al sabor en el cual se regis

tró la cantidad de agua y sacarina consumida. Los datos fueron analizados por una prueba U. de Mann-Whitney y ANOVA.



#### IV.- EXPERIMENTO I

El objetivo del presente experimento fue evaluar las propiedades de estímulo incondicionado del tolueno administrado intraperitonealmente en un procedimiento de aversión condicionada al sabor.

Puesto que no existen datos acerca de la dosis del tolueno a emplear en forma intraperitoneal, antes de comenzar el experimento se calculó la DL 50 (dosis letal en el cual el 50% los sujetos mueren) de este solvente. La DL 50 obtenida para el tolueno fue 1.8 ml/kg y se eligieron tres valores de dosis en el cual ninguno de los sujetos murió para así poder llevar a cabo el experimento. Los valores de dosis fueron 1.175 ml/kg 0.94 ml/kg y - - 0.47 ml/kg vía intraperitoneal. El vehículo de administración fue aceite de maíz Mazola al 50%.

#### M E T O D O

##### Sujetos :

Se utilizaron 36 ratas Wistar machos, con peso de 200 a 300 gr. y de 2.5 a 3.0 meses de edad, proporcionados por la E.N.E.P.I. Los sujetos fueron alojados individualmente en cajas - hogar manteniéndose en alimentación y consumo de agua libres.

### Aparatos :

Los sujetos permanecieron alojados antes y después de los ensayos de condicionamiento, en cajas-hogar de acrílico de aproximadamente 40 x 25 cm. En un extremo de las cajas estaba colocado un recipiente que contenía comida.

### Materiales :

Se emplearon 72 botellas-bebedero, una probeta graduada de 200 ml, una solución de sacarina al 0.25% (p/v), tolueno obtenido de Baker S.A. de C.V., aceite de maíz Mazola como vehículo de administración, jeringas desechables de 1 ml. para insulina, cronómetro y una báscula.

### Procedimiento :

Los sujetos fueron divididos azarosamente en 6 grupos de 6 ratas cada uno, a los cuales se les dió una semana de adaptación al programa de privación e inmediatamente después fueron expuestos a una condición pre-entrenamiento, 5 ensayos de condicionamiento y uno de prueba.

### Adaptación al Programa de Privación :

Las ratas fueron expuestas a beber agua diariamente en los bebederos durante un período de tiempo limitado. Durante 7 días

se les presentó una botella con agua disponible (200ml) para después determinar la cantidad de líquido consumido. Para llevar un control del peso de los sujetos se les pesó diariamente antes de que se les presentara el agua.

#### Ensayos de Condicionamiento :

Se llevaron a cabo cinco ensayos consecutivos, uno cada día después de 23.5 horas de privación de agua. Los seis grupos de sujetos fueron expuestos a una condición de apareamientos sacarina tolueno/aceite de maíz al 50% ó agua-tolueno/aceite de maíz ó sacarina-aceite de maíz o sacarina-salina, de acuerdo al siguiente orden :

Grupo	Condición
<u>A</u>	<u>sacarina - 1.175 ml/kg de tolueno</u>
<u>B</u>	<u>sacarina - 0.94 ml/kg de tolueno</u>
<u>C</u>	<u>sacarina - 0.42 ml/kg de tolueno</u>
<u>D</u>	<u>sacarina - salina 2 ml/kg</u>
<u>E</u>	<u>agua - 0.94 ml/kg de tolueno</u>
<u>F</u>	<u>sacarina - aceite de maíz 2ml/kg</u>

Los sujetos tuvieron 10 min. de acceso al líquido y 5 min. más tarde se les administró una inyección intraperitoneal de tolueno, salina o aceite de maíz. La comida se retiró 10min. antes y 10min. después de los ensayos de condicionamiento para evitar

el apareamiento de la comida con la enfermedad.

Prueba de Aversión al Sabor :

La prueba consistió en presentarles a los sujetos dos botellas simultáneamente, una con 200 ml de agua y otra con 200 ml de agua con sacarina al 0.25% (p/v) durante 5 min. y después se invirtieron de posición con otros 5 min. de acceso. Se registró la cantidad de agua y sacarina consumida por los sujetos.

## V RESULTADOS

En la fig. 1 se observan diferentes grados de aversión a la sacarina en los grupos mencionados. El grupo A consumió menos sacarina (3ml) que el grupo B (9ml) y que el grupo C (28 ml), es decir a mayor dosis de tolueno mayor fue la aversión a la sacarina.

En los grupos control D y F los cuales estuvieron bajo apareamientos sacarina-salina y sacarina-aceite no se desarrolló aversión a la sacarina (58 y 60 ml. de consumo total, respectivamente).

En el grupo control E sometido a apareamientos agua-tolueno se observó que su consumo de sacarina fue menor que el de los grupos D y F (35 ml) a pesar de que nunca estuvo bajo apareamientos sacarina-tolueno. Sin embargo, el consumo de sacarina de este grupo fue mayor (35 ml) que el promedio de los grupos A, B y C (13.3ml). Este hallazgo demuestra que la aversión a la sacarina fue generada por los apareamientos de ésta con otra sustancia que produce malestar gastrointestinal, tal como el tolueno.

En la fig. 2 se presentan los datos obtenidos del análisis estadístico de regresión lineal (método de mínimos cuadrados) en el cual se observa que existe una alta correlación entre la dosis empleada y el consumo de sacarina ( $r = 0.98.$ ). Estos da

tos confirman que el grado de aversión a la sacarina estuvo estrechamente relacionada con la dosis empleada, esto es que a mayor dosis mayor aversión.

En la fig. 3 se observa que el consumo de sacarina de los grupos experimentales (A, B y C) fue considerablemente menor que el consumo de agua. A diferencia de los grupos control (D y F) cuyo consumo de sacarina fue mayor que el de agua. En el grupo E, se observa un consumo de sacarina ligeramente menor que el de agua.

La prueba de análisis de varianza reveló un efecto del tolueno altamente significativo ( $F = 7.143 > F_{0.05}(5/30)$ ) en la ingestión de sacarina. Es decir, hubo una diferencia significativa entre los grupos. Es notable en las figuras 1 y 3 que se estableció una mayor aversión en los grupos con una dosis del solvente mayor.

Un análisis estadístico para comparaciones grupo a grupo fue llevado a cabo utilizando una prueba U de Mann - Whitney. Dicha prueba reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales en cuanto al consumo de sacarina. Se observó que los grupos cuya dosis fue mayor (A y B) difirieron significativamente con el grupo de menor dosis (C).

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales y control en cuanto al consumo de sa

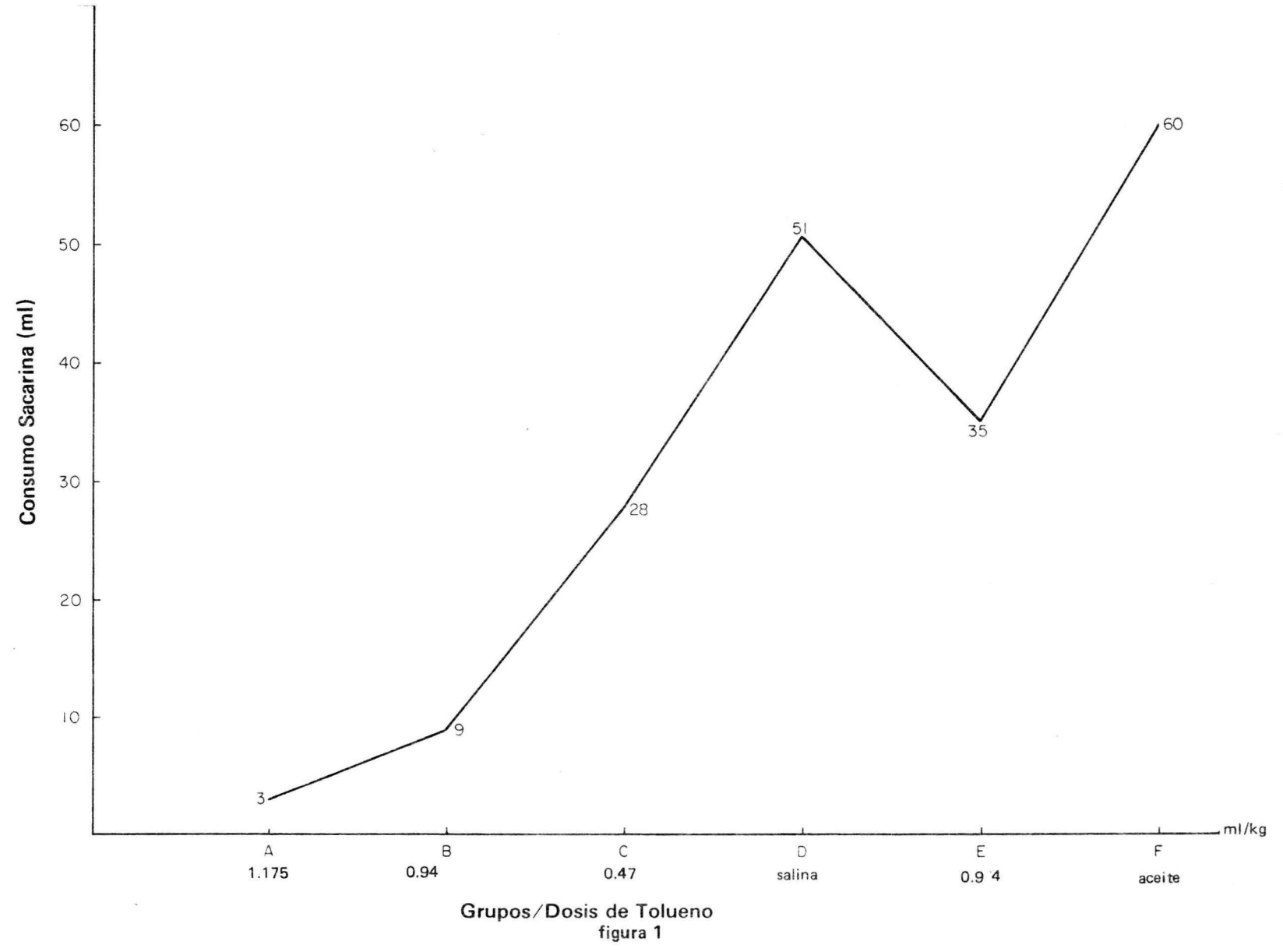
carina.

Ahora bien, dentro de los grupos control también se observaron diferencias significativas en el consumo de sacarina (E con D y F). Este efecto se debe a la introducción de una sustancia novedosa, como lo fue para el grupo E, lo cual ocasiona una - disminución del consumo del líquido (neofobia).

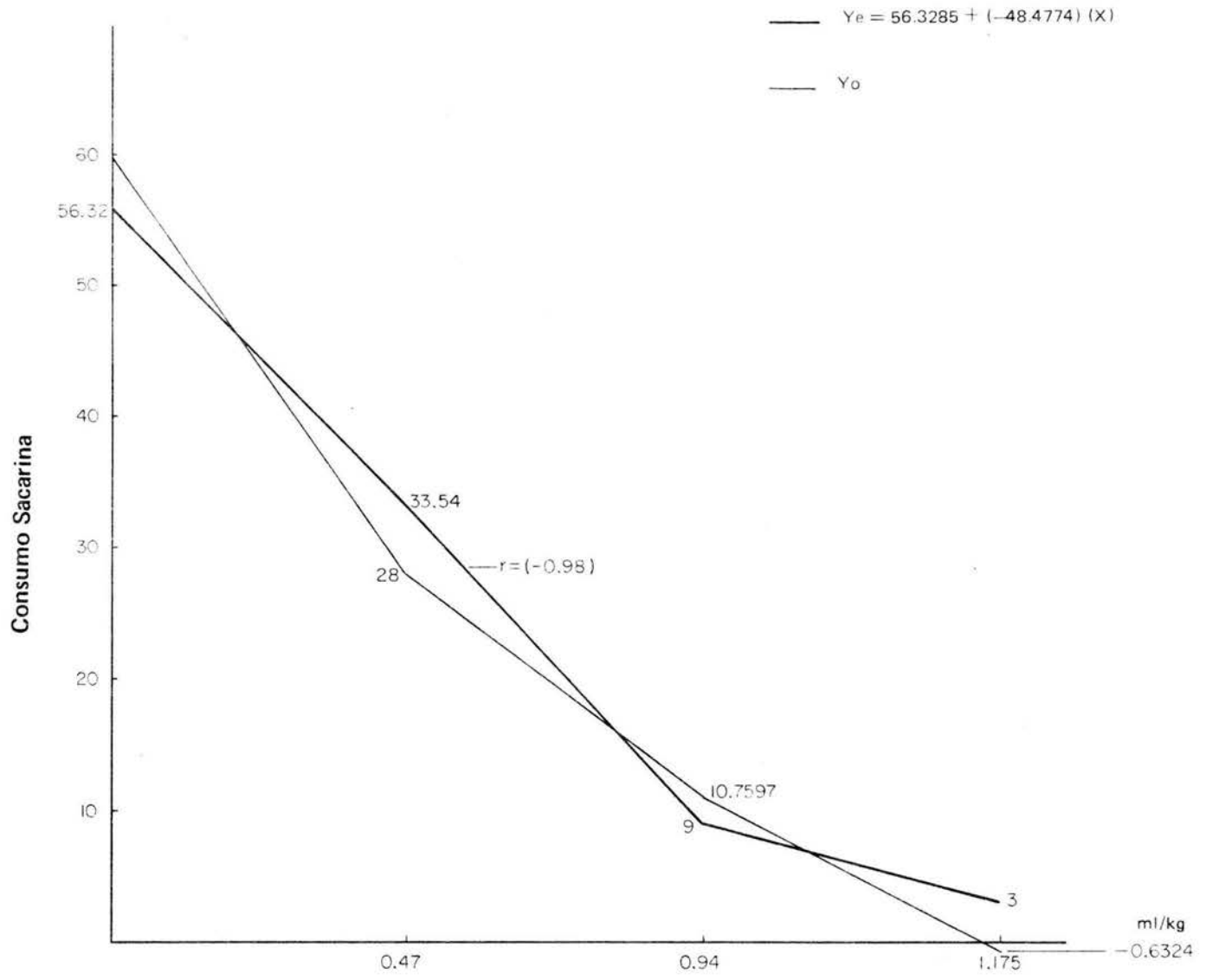
En resumen, los resultados mostraron que la aversión a la sacarina fue confiablemente desarrollada como una función de la dósis empleada y que el tolueno administrado intraperitonealmente funcionó como estímulo incondicionado.

# Experimento 1

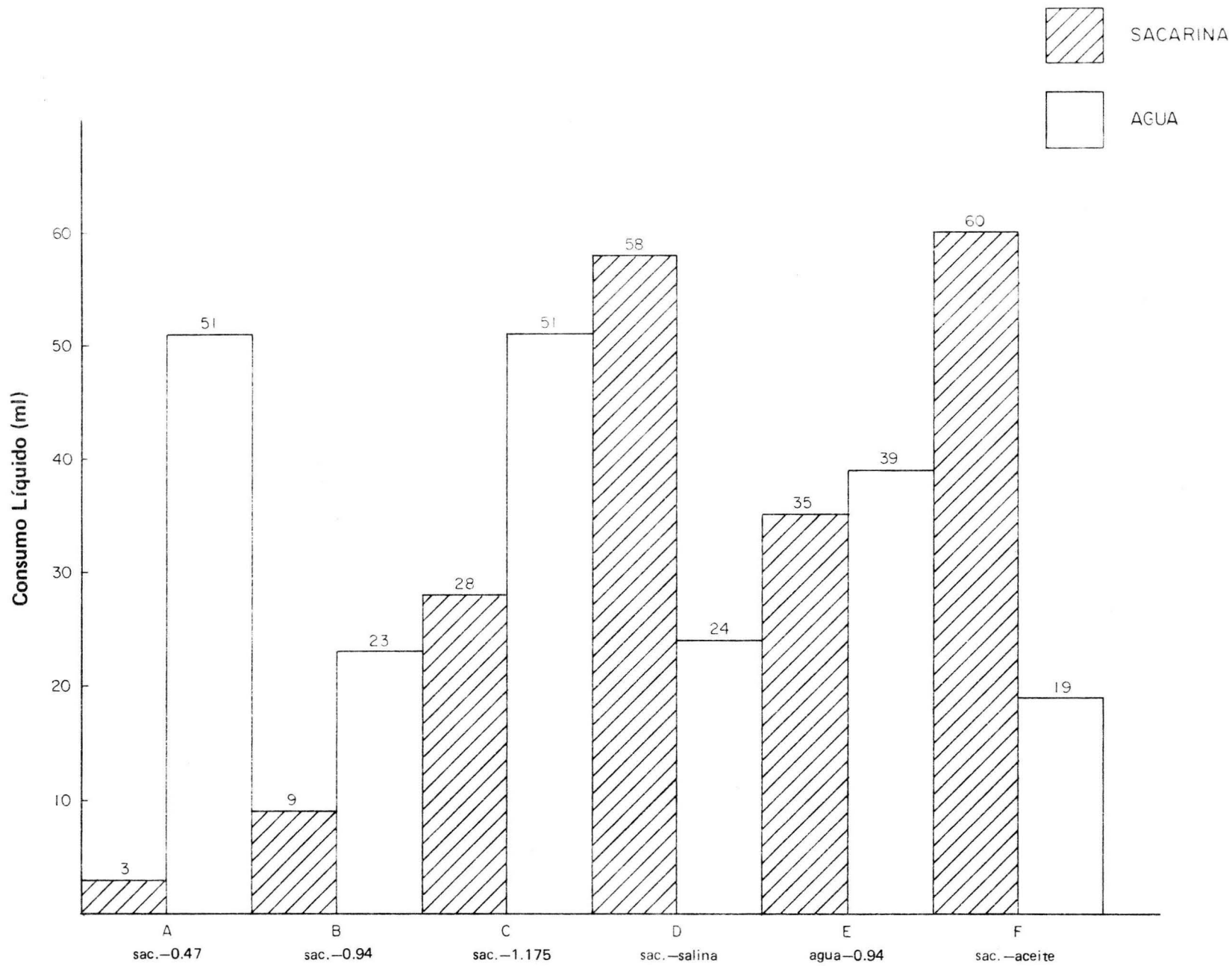
## Tolueno







Dosis de Tolueno  
figura 2



Grupos/Dosis de Tolueno  
figura 3

## VI DISCUSION

Los hallazgos del presente experimento muestran algunos puntos de interés.

La aversión a la sacarina fue confiablemente desarrollada en los grupos experimentales como una función de la dosis empleada. Es decir, a mayor dosis mayor aversión a la sacarina fue observada.

Estos hallazgos confirman que la aversión al sabor es generada por los apareamientos de una substancia con un sabor característico con otra substancia tóxica que produzca malestar al organismo (García y Koelling, 1966). Sin embargo, en este experimento no se determinó qué tipo de daño produjo el tolueno a los animales.

El análisis estadístico reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales y los control quienes no recibieron apareamientos sacarina-tolueno. Estos resultados muestran que la administración de una substancia tóxica por sí sola es insuficiente para desarrollar aversión al sabor si ésta no es precedida por un sabor característico, como en este caso la sacarina.

Por otro lado, se observó que el consumo de sacarina del grupo que recibió apareamiento de agua-tolueno fue bajo en relación -

con los otros grupos control.

Esto puede deberse a que en el día de prueba la sacarina fue un elemento novedoso que produjo alguna alteración en el consumo del líquido. A este fenómeno se le conoce como neofobia (Nachman, Rauschenberger y Ashe, 1977).

En resumen, los datos muestran que el tolueno al ser administrado intraperitonealmente funciona como un estímulo incondicionado efectivo en el paradigma de aversión condicionada al sabor. Y que el grado de aversión a la sacarina estuvo estrechamente relacionada con la dosis empleada.

## VII EXPERIMENTO II

El objetivo del presente experimento fue evaluar las propiedades de estímulo incondicionado del benceno administrado intraperitonealmente bajo un procedimiento de aversión condicionada - al sabor.

Debido a que no existen datos acerca de la dosis del benceno a emplear en forma intraperitoneal, antes de comenzar el experimento propiamente dicho se calculó la DL 50 administrado intraperitonealmente y se eligieron tres valores de dosis en el - cual ninguno de los sujetos moría. La DL 50 obtenida para el benceno fue 1.75 ml/kg y los valores elegidos para el experimento fueron 1.0, 0.75 y 0.5 ml/kg vía intraperitoneal.

El vehículo de administración para el benceno fue aceite de - maíz Mazola al 50%.

### M E T O D O

#### Sujetos :

Se utilizaron 36 ratas machos Wistar proporcionados por la E.N. E.P.I. los sujetos tuvieron un peso de 200 a 300 gr y de 2.5 a 3.0 meses de edad y fueron alojados individualmente en cajas - hogar mantenidos en alimentación libre.

Aparatos :

Los mismos que en el experimento I.

Materiales :

Los mismos que en el experimento I.

Procedimiento :

Los sujetos fueron divididos azarosamente en 6 grupos de 6 ratas cada uno a los cuales se les dió una semana de adaptación al programa de privación e inmediatamente después fueron expuestos a una condición entrenamiento, consistente de 5 ensayos de condicionamiento y uno de prueba.

Adaptación al Programa de Privación :

Las ratas fueron entrenadas a beber agua diariamente en los bebederos durante un período de tiempo limitado. Durante 7 días se les presentó una botella con agua disponible (200 ml) para después determinar la cantidad de líquido consumido. Para llevar un control del peso de los sujetos se les pesó diariamente antes de que se les presentara el agua.

Ensayos de Condicionamiento :

Se llevaron a cabo 5 ensayos de condicionamiento uno cada día

después de 23.5 hrs. de privación de agua. Los 6 grupos de sujetos fueron expuestos a 10 min. de acceso a una solución de -sacarina al 0.25% (p/v) o de agua y 5 min. más tarde se les administró una inyección intraperitoneal de benceno -aceite, o -de salina, o de aceite, de acuerdo al siguiente orden :

Grupo	Condición
<u>A</u>	<u>sacarina - benceno (1 ml/kg)</u>
<u>B</u>	<u>sacarina - benceno (0.75 ml/kg)</u>
<u>C</u>	<u>sacarina - benceno (0.5 ml/kg)</u>
<u>D</u>	<u>sacarina - salina (2 ml/kg)</u>
<u>E</u>	<u>agua - benceno (0.75 ml/kg)</u>
<u>F</u>	<u>sacarina - aceite (2 ml/kg)</u>

se retiró de los comederos 10 min. antes y 10 min. - después de los ensayos de condicionamiento para evitar el apareamiento de la comida con la enfermedad.

#### Prueba de Aversión al Sabor :

La prueba consistió en presentarles a los sujetos dos botellas simultáneamente, una con 200 ml. de agua y otra con 200 ml. de agua con sacarina al 0.25% (p/v) durante 5 min., y después se invirtieron de posición con otros 5 min. de acceso. Se registró la cantidad de agua y sacarina consumida por los sujetos.



Puesto que seis sujetos murieron al principio del experimento fue necesario descartar a otros sujetos para igualar el número de estos en todos los grupos y así poder llevar a cabo el análisis de los datos. Así tenemos que los grupos fueron  $N = 4$ .

**IZT.** 1000243

La fig. 4 muestra el desarrollo de la aversión a la sacarina posterior a los apareamientos sacarina-benceno. Se observa que en los grupos A, B y C se generó confiablemente la aversión al sabor de la sacarina como una consecuencia de los apareamientos sacarina-inyecciones intraperitoneales de benceno. El grado de aversión al sabor creció a medida que se aumentó la dosis de benceno. Esto es, el grupo A consumió menos sacarina (8ml) que el grupo B (22 ml.) y que el grupo C (26 ml.) es decir, a mayor dosis del benceno mayor fue la aversión observada.

En los grupos D y F que estuvieron bajo apareamientos sacarina salina y sacarina-aceite no se observó aversión a la sacarina. El total de consumo de sacarina en ambos grupos fue de 47 ml. y 42 ml, respectivamente. Sin embargo, en el grupo E se observó un bajo consumo de sacarina (26 ml) con relación a estos.

En la fig. 5 se muestran los datos obtenidos del ajuste de rectas (método de mínimos cuadrados) el cual confirma que el grado de aversión al sabor estuvo estrechamente relacionado con -



la dosis empleada, se encontró una fuerte correlación entre la dosis del benceno empleada y la cantidad de sacarina ingerida ( $r=-0.98$ ).

En la fig. 6 se observa que el consumo de sacarina de los grupos experimentales (A y B) fue considerablemente menor que su consumo de agua. En los grupos experimental C y control E su consumo de sacarina es ligeramente menor que el de agua. A diferencia de los grupos control D y F cuyo consumo de sacarina fue mucho mayor que el de agua.

Los datos fueron sometidos a una prueba de análisis de varianza la cual reveló un efecto altamente significativo en el consumo de sacarina entre los grupos ( $F=13.33 > F_{0.05}(3/20)$ ). - Es notable en las figuras 4 y 6 que la aversión al sabor de la sacarina fue mayor en los grupos que recibieron una mayor dosis del solvente (benceno).

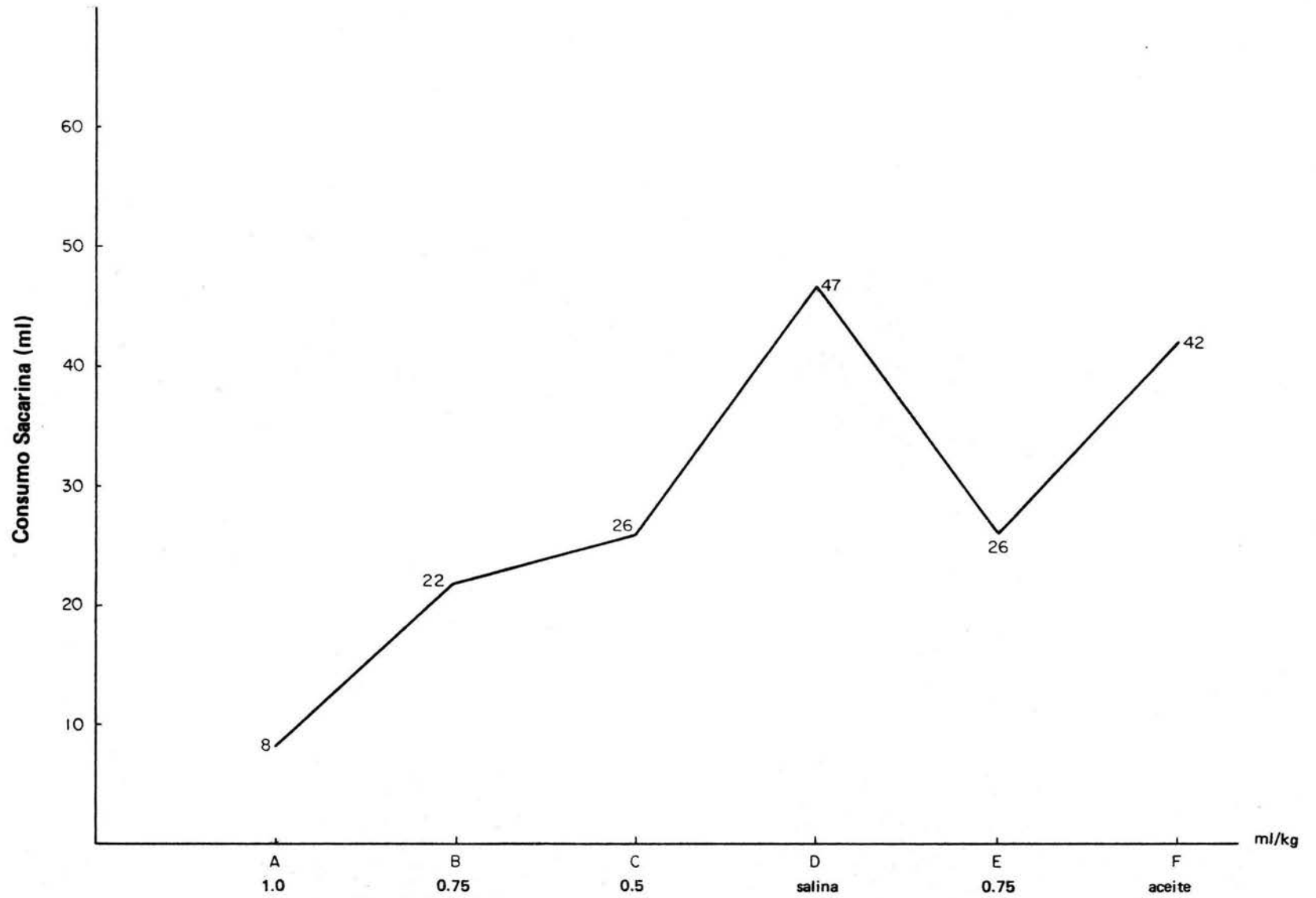
Para analizar comparaciones grupo a grupo los datos fueron tratados estadísticamente con una prueba U de Mann - Whitney. Esta prueba reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales en cuanto al consumo de sacarina. Esto es, el grupo A difirió significativamente de los grupos B y C. Otra vez, parece ser que estas diferencias fueron debidas a la dosis empleada en el cual dosis altas ocasionaron un alto grado de aversión a la sacarina.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre

los grupos experimentales y los control. El grupo A difirió - significativamente de los grupos D, E y F. A diferencia de los grupos B y C quienes difirieron significativamente de los grupos D y F.

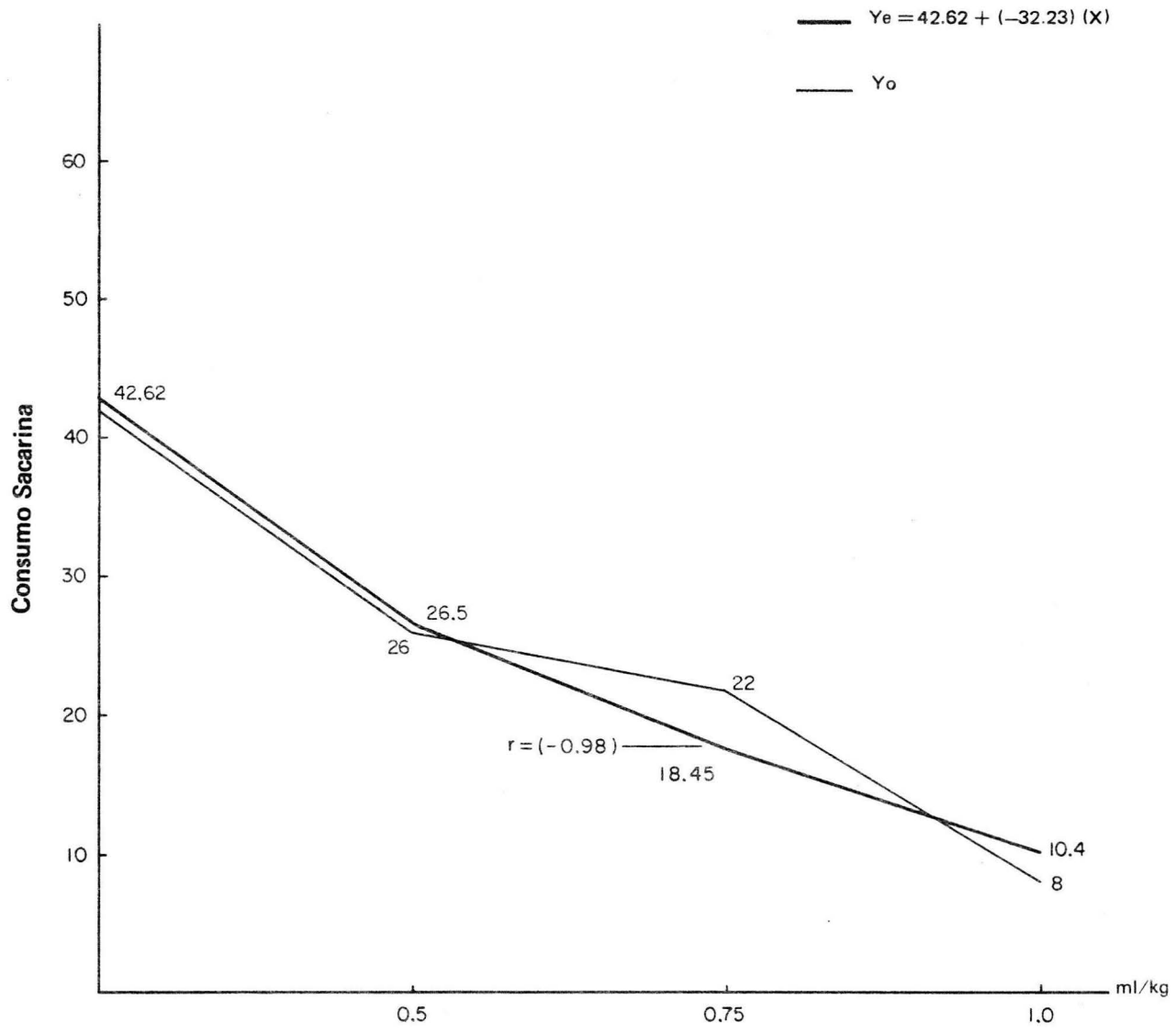
## Experimento II

### Benceno

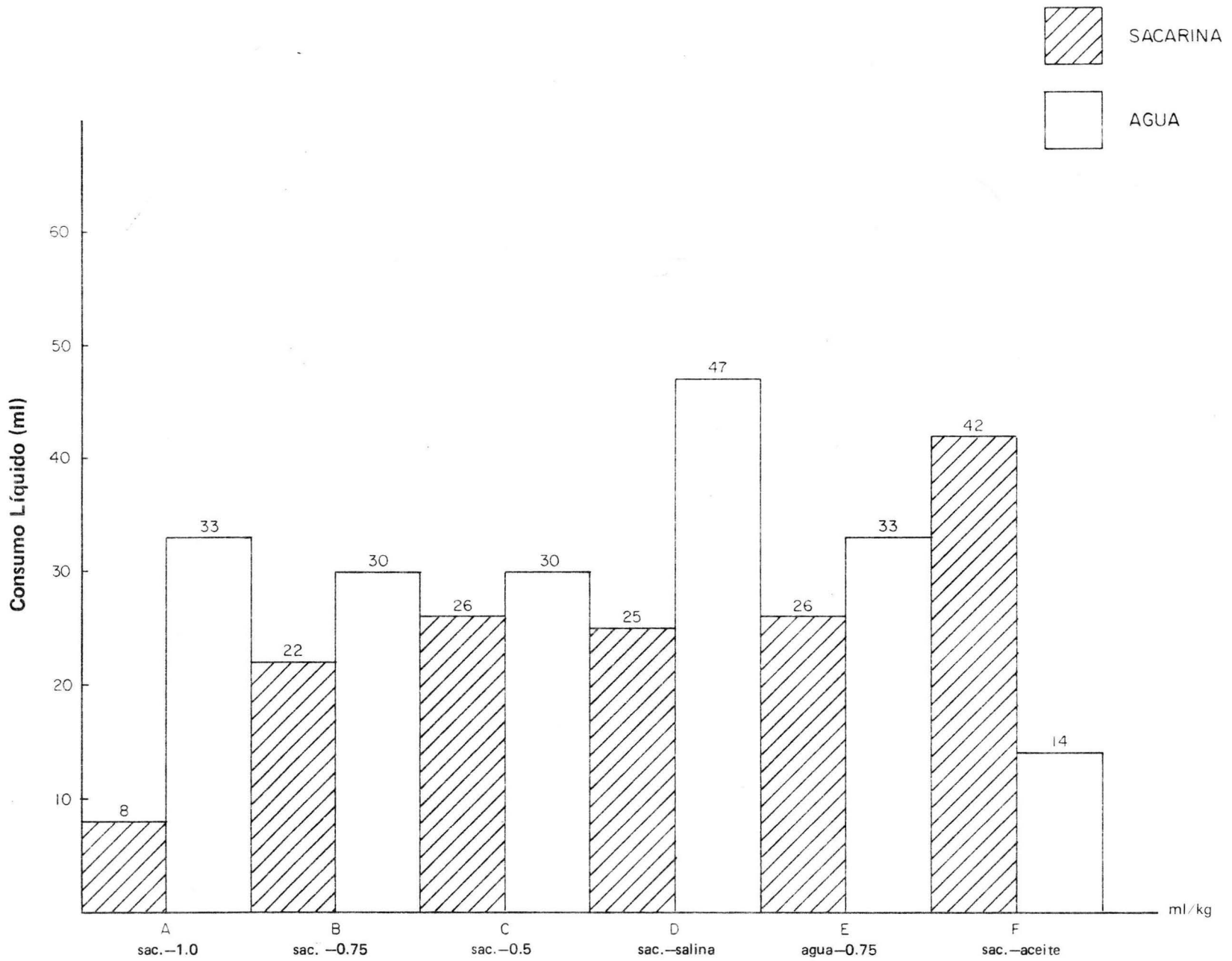


Grupos/ Dosis de Benceno

figura 4



Dosis de Benceno  
figura 5



Grupos/Dosis de Benceno

figura 6

## IX DISCUSION

En este experimento también se comprobó que el benceno funciona como un estímulo incondicionado cuando es administrado intraperitonealmente dentro del contexto de la aversión al sabor

La aversión a la sacarina fue desarrollada como consecuencia de los apareamientos sacarina-inyecciones intraperitoneales de benceno. El grado de aversión al sabor fue diferente en todos los grupos como una función de la dosis empleada.

Sin embargo, en el grupo que recibió apareamientos agua-benceno también se observó un consumo relativamente bajo de sacarina en relación a los otros grupos control. Este dato puede ser explicado en términos del fenómeno conocido como neofobia. Se ha observado que cuando se les presenta a ratas una solución o comida novedosa muestran gran resistencia a ingerir dicha substancia (Nachman, Rauschenberger y Ashe, 1977). En este caso para el grupo E la sacarina fue una substancia novedosa en el día de prueba.

No obstante, el consumo de sacarina de este grupo fue mayor (26 ml.) que el promedio de los grupos experimentales A, B y C (18.6 ml.). Estos datos muestran que la administración del benceno sin que sea precedido por un sabor característico es insuficiente para desarrollar aversión a la sacarina. De ahí que se concluya que la aversión al sabor se produce cuando es

ta substancia es seguida por algún daño ocasionado por las inyecciones intraperitoneales de benceno. Los resultados sugieren que, la aversión al sabor es un proceso asociativo.

Ahora bien, se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales y los control. Estos datos apoyan nuestra conclusión de que la aversión a la sacarina es generada solo si esta es seguida por una substancia que produzca malestar como lo fue en este caso las inyecciones intraperitoneales de benceno.

En resumen, el benceno administrado intraperitonealmente funcionó como un estímulo incondicionado efectivo el cual redujo el consumo de sacarina considerablemente como una consecuencia de los apareamientos sacarina-benceno.

## X EXPERIMENTO III

El objetivo del presente experimento fue evaluar las propiedades de estímulo incondicionado del tñer administrato intraperitonealmente en un procedimiento de aversión condicionada al sabor.

Puesto que no existen datos acerca de la d6sis del tñer a emplear antes de comenzar el experimento propiamente dicho, se calcul6 la DL 50 (d6sis letal en el cual el 50% de los sujetos muere) del solvente administrado intraperitonealmente y se eligieron 3 valores de d6sis en el cual ninguno de los sujetos moría.

La DL 50 obtenida para el tñer fue 4.25 ml/kg y los valores elegidos para el experimento fueron 1.0, 2.0 y 3.0 ml/kg vía intraperitoneal. El vehiculo de administración para el tñer fue aceite de maíz Mazola.

### M E T O D O

#### Sujetos :

Se utilizaron 36 ratas Wistar machos proporcionados por la E.N. E.P.I. Los sujetos tuvieron un peso de 200 a 300 gr y de 2.5 a 3.0 meses de edad y fueron alojados individualmente en



cajas-hogar mantenidos en alimentación libre.

Aparatos :

Los mismos que en el experimento I.

Materiales :

Los mismos que el experimento I.

Procedimiento :

Los sujetos fueron divididos azarosamente en 6 grupos de 6 ratas cada uno a los cuales se les dio una semana de adaptación al programa de privación e inmediatamente después fueron expuestos a una condición consistente de 5 ensayos de condicionamiento y uno de prueba.

Adaptación al Programa de Privación :

Las ratas fueron entrenadas a beber agua diariamente en los bebederos durante un período de tiempo limitado. Durante 7 días se les presentó una botella con agua disponible (200ml.) para después determinar la cantidad de líquido consumido. Para llevar un control del peso de los sujetos se les pesó diariamente antes de que se les presentara el agua.

### Ensayos de Condicionamiento :

Se llevaron a cabo 5 ensayos de condicionamiento uno cada día después de 23.5 horas de privación de agua. Los 6 grupos de sujetos fueron expuestos a 10 min. de acceso a una solución de sacarina al 0.25% (p/v) o de agua y 5 min. más tarde se les administró intraperitonealmente tñner-aceite de maíz al 50% o salina o aceite de maíz de acuerdo al siguiente orden:

Grupo	Condición
<u>A</u>	<u>sacarina - tñner (3.0 ml/kg)</u>
<u>B</u>	<u>sacarina - tñner (2.0 ml/kg)</u>
<u>C</u>	<u>sacarina - tñner (1.0 ml/kg)</u>
<u>D</u>	<u>sacarina - salina (2.0 ml/kg)</u>
<u>E</u>	<u>agua - tñner (2.0 ml/kg)</u>
<u>F</u>	<u>sacarina - aceite de maíz -</u> <u>(2.0 ml/kg)</u>

La comida se retiró de los comedores 10 min. antes y 10 min. después de los ensayos de condicionamiento para evitar el apareamiento de la comida con la enfermedad.

### Prueba de Aversión al Sabor :

La prueba consistió en presentarles a los sujetos dos botellas simultáneamente, una con 200 ml. de agua y otra con 200 ml. de agua con sacarina al 0.25% (p/v) durante 5 min. y después se -

invertieron de posición con otros 5 min. de acceso. Se registró la cantidad de agua y sacarina consumida por los sujetos.

## XI RESULTADOS

La fig. 7 muestra los datos de la prueba acerca de los efectos del tñer sobre el consumo de sacarina. Al igual que en los experimentos anteriores se observó que una baja ingestión de sacarina fue ocasionada por los apareamientos sacarina-tñer. Se observa que en los grupos experimentales A, B y C el grado de aversión al sabor fue diferente como una función de la dosis empleada. En el grupo A se observó un consumo de sacarina más bajo (8ml.) que en el grupo B (13ml.) y C (25 ml.), es decir a mayor dosis de tñer mayor fue la aversión al sabor.

Los grupos control D y F que estuvieron bajo apareamientos sacarina salina y sacarina-aceite, respectivamente, no desarrollaron aversión al sabor (consumo medio por grupo 50 ml.). Sin embargo, el consumo del grupo E fue menor a estos (33 ml.).

La fig. 8 muestra los datos obtenidos de la regresión lineal que apoyan el análisis hecho acerca de la fig. 7 en el cual se sugiere que el grado de aversión al sabor estuvo estrechamente relacionada con la dosis de tñer empleada. El índice de correlación obtenida entre la dosis de tñer y consumo de sacarina fue de 0.94.

En la fig. 9 se observa que el consumo de sacarina con respecto al consumo de agua en los grupos experimentales (A, B y C) fue considerablemente menor a diferencia de los grupos D, E y

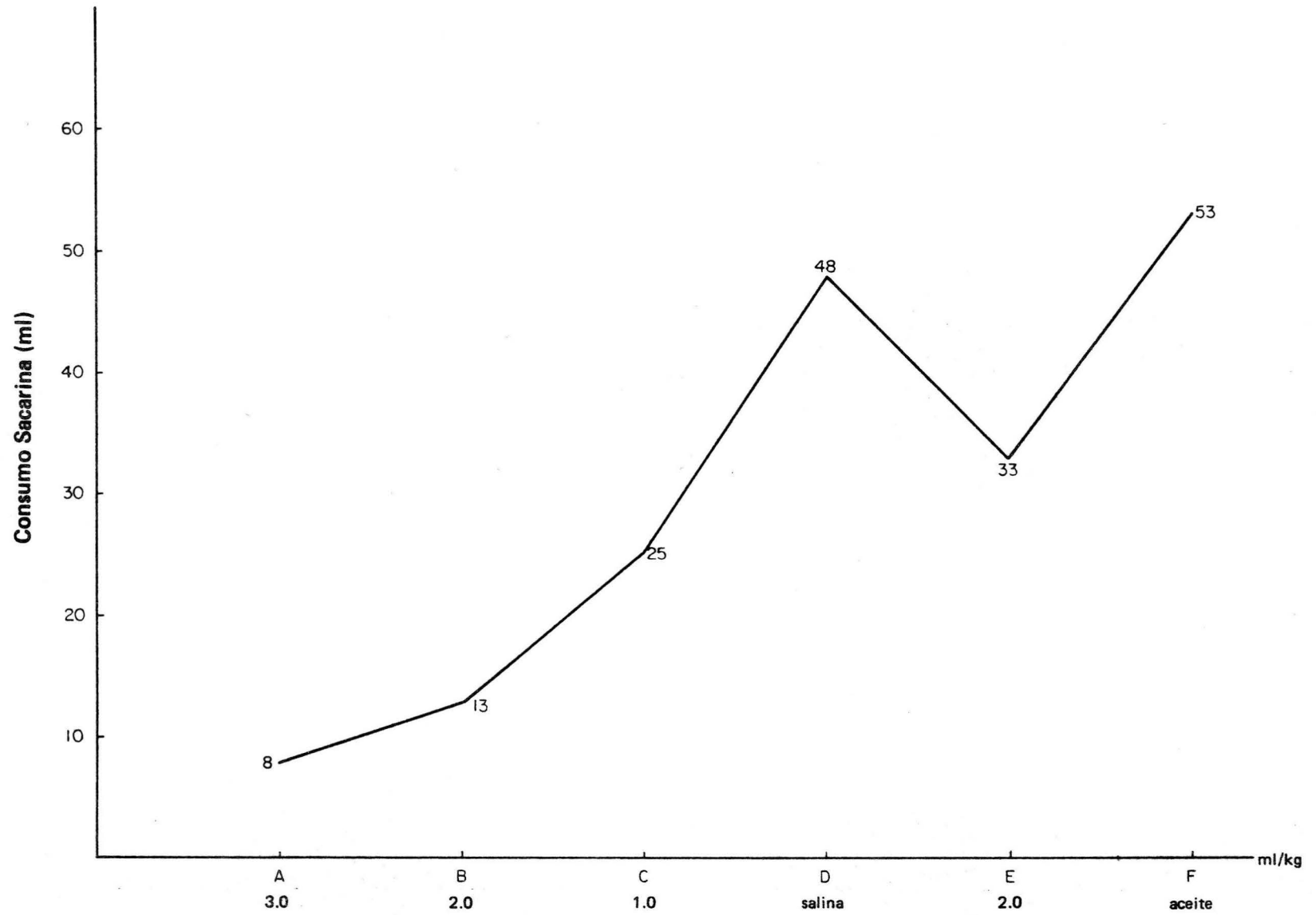
F, cuyo consumo de sacarina fue mayor que el de agua. Sin em bargo, la aversión a la sacarina fue mayor en los grupos cuya dosis de tiner fue más alta.

Un análisis estadístico F reveló que existieron diferencias - significativas en cuanto al consumo de sacarina ( $F=9.80$ ;  $F_{0.05}(5/30)$ ). Fue evidente que la aversión a la sacarina estuvo es trechamente relacionada con la dosis empleada, es decir a ma- yor dosis mayor fue la aversión observada.

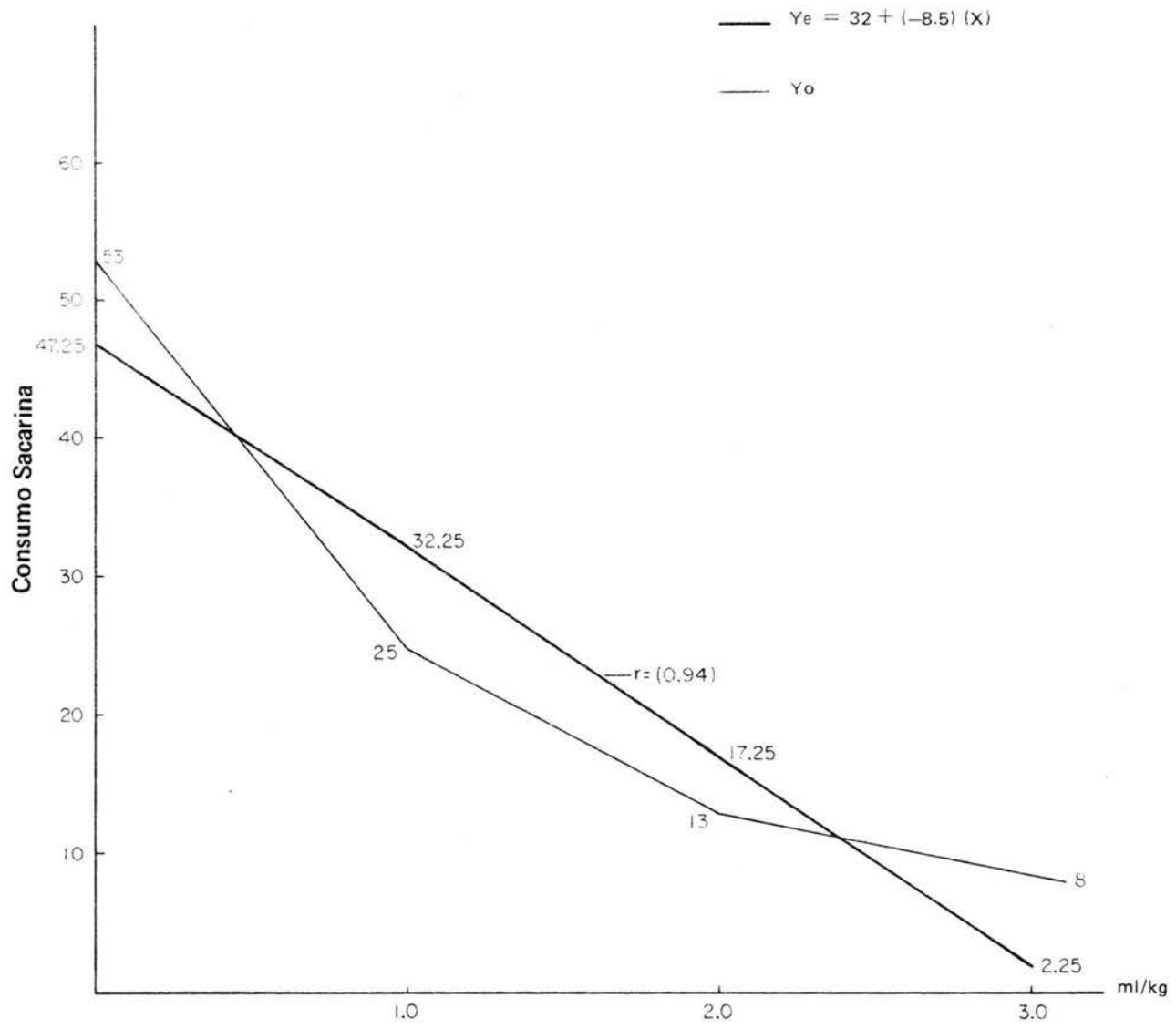
Como en los experimentos anteriores, los datos fueron sometidos a una prueba U de Mann - Whitney para observar si hubo o no diferencias significativas grupo a grupo. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales en cuanto a su consumo de sacarina, esto demuestra que el grado de aversión al sabor estuvo estrechamente relacionada con la dosis de tiner empleada.

# Experimento III

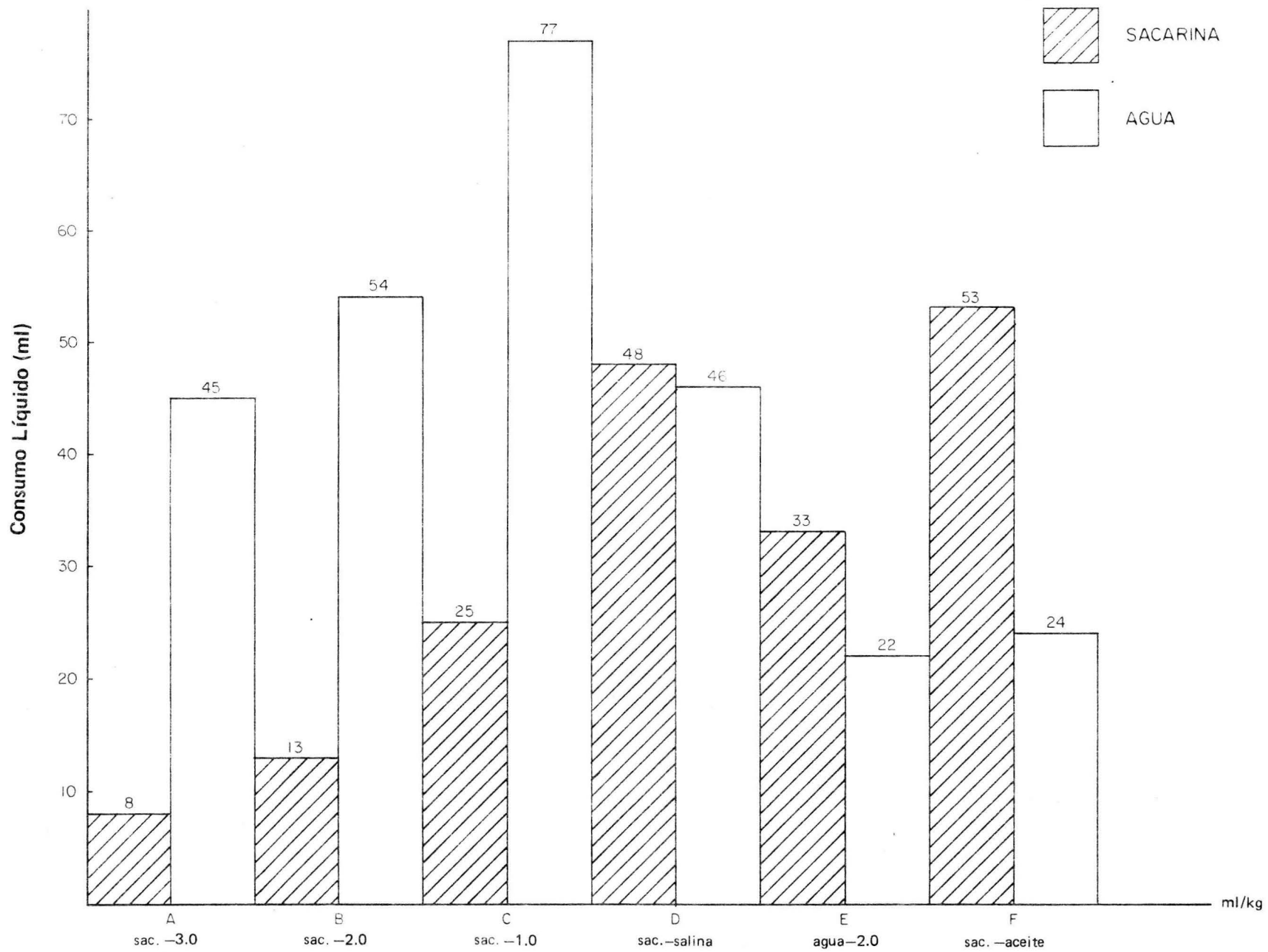
## Tiner



Grupos/Dosis de Tiner  
figura 7



Dosis de Tiner  
figura 8



Grupos/Dosis de Tiner

figura 9



Se observó que los apareamientos sacarina-tíner generaron aversión al sabor. Estos datos son consistentes con previos ha - llazgos (García y Koelling, 1966; Capell y LeBlanc, 1973) en - el cual se ha observado que la aversión al sabor se produce só lo si este último es seguido por una sustancia que produzca - enfermedad. Por eso es que los grupos D y <sup>6</sup>F cuyos sujetos fueron inyectados con sustancias no tóxicas, las cuales no producen malestar, no se desarrolló aversión a la sacarina.

El consumo de sacarina del grupo control E (33ml.) fue menor - que el de los grupos D y F a pesar de que nunca estuvo bajo - apareamientos sacarina tíner. Este efecto se debe, como se - mencionó en los experimentos de arriba, a que en la sesión de prueba la sacarina fue una sustancia novedosa que por lo mismo produce inicialmente una disminución en el consumo del líquido. Sin embargo, el consumo de sacarina del grupo E es mucho mayor que el promedio de los grupos A, B y C (15 ml). Esto demuestra que la administración de tíner sin que sea precedida por un sabor característico es insuficiente para desarrollar aversión al sabor. Es decir, la aversión a la sacarina es seguida por malestar producido por inyecciones de tíner, es un - proceso asociativo.

También se observaron diferencias significativas en el consumo de sacarina entre los grupos experimentales y los grupos con -

trol, por lo que se concluye que la aversión al sabor se produce por los apareamientos de la sacarina con una sustancia tóxica que produce malestar. Por otro lado, se observaron diferencias significativas en el grupo control E y D en el consumo de sacarina debido al efecto de neofobia.

Estos datos están en concordancia con los experimentos I y II en el que se comprobó que los solventes industriales, benceno, tolueno y en este caso tñner, funcionan como efectivos estímulos incondicionados dentro del paradigma de condicionamiento gustativo.

En resumen, estos hallazgos muestran que la aversión al sabor de la sacarina se desarrolló como consecuencia de los apareamientos sacarina tñner y que el grado de dicha aversión estuvo en función de la dosis empleada.

### XIII DISCUSION GENERAL

Los resultados de estos experimentos mostraron que la aversión a la sacarina fue confiablemente desarrollada en los grupos expuestos a apareamientos sacarina-inyecciones intraperitoneales de solvente, ya sea benceno, tolueno o tñer. Mientras que en los grupos que recibieron ensayos de apareamientos sacarina-salina y sacarina-aceite no se encontró aversión al sabor.

Estos datos son consistentes con previos hallazgos (García, Kimeldorf y Koelling, 1955; García y Koelling, 1966) en los cuales se ha observado que la aversión al sabor se produce al presentar alguna substancia con un sabor característico (EC) y entonces aparearla con alguna otra substancia que produzca enfermedad (EI), tal como náusea, vómito o malestar gastrointestinal.

Por otro lado, en todos los experimentos, en el grupo E que recibió apareamientos agua-inyecciones intraperitoneales de solvente industrial también se observó un bajo consumo de sacarina, este fenómeno es conocido como neofobia. Se ha observado que cuando se les presenta a ratas una solución o comida novedada muestran una gran resistencia para ingerir dicha substancia (Nachman, Rauschenberger y Ashe, 1977). También se ha encontrado que mientras la primer exposición a un sabor novedoso produce fuerte neofobia, en pocas exposiciones adicionales a la misma substancia este fenómeno desaparece o se atenúa y la

ingestión de ésta llega a un nivel normal (Domjan, 1977). Sin embargo, esto último no fue posible probarlo en esta investigación ya que solo se llevó a cabo un día de prueba y por lo tanto este sabor novedoso solo fue presentado una vez en el grupo E.

A pesar de que en el grupo mencionado el consumo de la sacarina fue más bajo con respecto a sus demás grupos control este fue mucho mayor que el de los grupos experimentales. Esto demuestra que para que se produzca la aversión al sabor es necesario que preceda una enfermedad provocada por una sustancia tóxica, como en este caso un solvente industrial, lo cual está en concordancia con otros estudios (Seligman, 1970; García, Hankins y Rusiniak, 1974; Nathan y Vogel, 1975; Capell y LeBlanc, 1977) que argumentan que la aversión condicionada es un proceso asociativo.

Un aspecto importante de estos hallazgos es que los efectos conductuales de los solventes industriales al ser administrados intraperitonealmente son de características aversivas en un paradigma de condicionamiento gustativo, es decir funcionan como estímulos incondicionados aversivos dentro de este contexto.

Otros estudios (Vila y Colotla, 1980; Vila y Colotla, 1981), han fallado en producir aversión al sabor cuando un solvente industrial, el tñer en este caso, fue apareado al sabor de -

la sacarina en forma inhalada. La vía de administración empleada es una variable importante que en un momento dado determina el condicionamiento gustativo, ya que no puede obtenerse con la administración inhalada.

Por un lado, cuando se administra en forma inhalada un solvente industrial, es rápidamente volatizado y el experimentador no tiene control acerca de la cantidad exacta inhalada de dicha substancia. Mientras que por otro lado, se ha observado que dependiendo de la ruta de administración utilizada es la duración del efecto lo cual tiene como consecuencia que se genere o no la aversión al sabor en diferentes grados (Coussens, 1974; Capell y LeBlanc, 1977), o bien que no se obtenga dicha aversión cuando la substancia es inhalada. En otros experimentos se ha demostrado que la inhalación a algún solvente altera la ejecución, por ejemplo el tñer, de conductas operantes mantenidas por algún programa de reforzamiento (Colotla et al, 1979; Colotla et al, 1980; Bautista, 1977; Geller, et al, 1977). Sin embargo, cuando los sujetos experimentales por emitir una respuesta operante controlan la entrega de una substancia química como el tolueno o el óxido nitroso, estos incrementan su tasa de respuestas (Yanagita, Takahashi y Funamoto, 1970; Wood y Weiss, 1977). Este incremento permite el estudio de la dependencia física y conductual así como las propiedades de estímulo reforzante de los solventes.

En la presente investigación se demostró que los solventes in-

industriales tienen propiedades aversivas en el contexto de condicionamiento gustativo. Entendiéndose esta aversión como el rechazo a ingerir, una sustancia con sabor característico aún cuando haya privación a sustancias con propiedades que ésta tenga.

Estos hallazgos demuestran que, al igual que como con otras drogas, los solventes industriales pueden tener diferentes funciones de estímulo para un organismo, así una droga que en un procedimiento puede tener propiedades reforzantes en otro tener propiedades aversivas (Capell y LeBlanc, 1977).

En estudios sobre autoadministración de solventes se ha observado un efecto de U invertida, es decir en concentraciones bajas y de corta duración incrementa la tasa de respuestas pero conforme aumenta la concentración y duración de dichas sustancias las tasas decremantan. Wood y Weiss (1977) argumentaron que este efecto se debe al potencial anestésico que tienen algunos solventes en el organismo.

En cambio, en este experimento se observó que el grado de aversión al sabor estuvo relacionada con la dosis empleada, es decir a mayor dosis mayor aversión, lo cual indica una relación lineal entre la dosis y la aversión al sabor.

En términos de Wood y Weiss (1977), el argumento acerca de los hallazgos de la presente investigación sería que el tolueno, -

benceno y tñner son solventes industriales de gran potencial - anestésico que ocasionan un estado de baja responsividad del - organismo hacia los estímulos del medio ambiente y por lo tanto un bajo consumo de líquido.

Sin embargo, parece que este no es el caso porque se observó - que conforme transcurrían los ensayos al presentarseles la botella que contenía la sacarina los sujetos se aproximaban a esta y una vez que la olfateaban se retiraban de ella. Es decir los sujetos mostraron respuestas de evitación pasiva ante la - sola presencia de la botella lo cual nos lleva a pensar que - pueden existir otros componentes de la respuesta condicionada - que la elicitan o inhiben dentro de un contexto determinado. - Cabe aclarar que sería interesante diseñar un registro que nos permita investigar cuáles son los factores que determinan el - que los sujetos respondan o no a diferentes contextos conforme incrementa la dosis de los solventes.

Hasta aquí hemos visto que los presentes hallazgos comprueban la posibilidad de emplear el benceno, tolueno y tñner como estímulos incondicionados efectivos dentro del paradigma de condicionamiento gustativo. No obstante, otro aspecto importante dentro de esta área de investigación es determinar la acción - farmacológica de cada uno de los solventes industriales sobre el organismo. Sin embargo, en estos experimentos aparentemente las aversiones generadas por dichas sustancias parecen no diferir entre sí debido a que al parecer la técnica de aversión

condicionada al sabor no es sensible para detectar diferencias farmacológicas de cada uno de los solventes.

Como se puede observar en las figuras 1 y 3 el grado de aversión generada por el tolueno en los grupos experimentales A y B parece ser ligeramente mayor que la del benceno en los mismos grupos. Sin embargo, parece no diferir la aversión con ambos solventes en el grupo C, cuya dosis fue menor. En cuanto al consumo de sacarina en los grupos control (D, E y F) se observa que es mayor en el experimento I (tolueno) que en el experimento II (benceno).

Ahora bien, aún y cuando se ha señalado (Rodríguez, Lorenzana y Ruíz, 1977) que el tolueno es el principal integrante del tñer (41.88%) se puede observar en las figuras 1 y 5 que existen ligeras diferencias en los grupos A, B y C en cuanto al grado de aversión generada por ambos solventes. Es evidente que la aversión ocasionada por el tolueno es mayor que la del tñer.

Mientras que el grado de aversión generada por el benceno en los grupos A, B y C observamos (fig. 3 y 5) que no existen diferencias con respecto a la aversión del tñer. Solamente existe una ligera diferencia entre el grupo B de ambos solventes en los cuales hay una mayor aversión con el tñer. Cabe mencionar que el benceno también es uno de los principales componentes del tñer aunque en un menor porcentaje, 0.48%



(Rodríguez Lorenzana y Ruíz, 1977).

Por otro lado, si comparamos el grado de aversión generada por los solventes de un grupo a otro, en los experimentos (A, B y C) cuya dosis va de mayor a menor respectivamente, se observa que fue más abrupta en el tolueno que en el benceno y tiner.

Sin embargo, las diferencias observadas son poco significativas por lo que parece ser que la técnica empleada no sea lo suficientemente sensible como para detectar cambios entre los efectos de un tóxico y otro, de tal suerte que resulta difícil detectar si la aversión producida es generalizada o específica a cada solvente. También resulta interesante detectar si existen diferencias entre solventes puros, como es el caso del benceno y tolueno, y solventes compuestos como el tiner en cuanto a sus efectos tóxicos sobre el organismo.

Actualmente, Vila, J. y Reyes, P. (1983) están realizando una investigación sobre este aspecto, dicha investigación pretende evaluar si realmente los efectos de estos tóxicos son inespecíficos o no.

En resumen, se concluye que los solventes industriales tienen propiedades de estímulo incondicionado aversivo cuando se utiliza la vía intraperitoneal en el paradigma de condicionamiento gustativo. De ahí que dicho paradigma sea útil en la caracterización de los efectos conductuales de los solventes in -

dustriales. Por lo tanto, esto demuestra que los solventes industriales pueden tener varias funciones de estímulo para un organismo, así en un contexto pueden tener propiedades reforzantes (Wood y Weiss, 1977) mientras que en otro propiedades aversivas (Capell y LeBlanc, 1971).

#### XIV REFERENCIAS

Alcáraz, M., García-Castells y Guzmán-Flores, C. "Efectos Conductuales y Electrográficos por la Inhalación Aguda y Crónica de Tíner en el Gato. En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977 Cap. 7, p.p. 880103.

Amit, Z., y Baum, M. "Comment on the Increased Resistance - to Extinction of an Avoidance Response Induced by Certain Drugs". Psychological Reports, 1970, 27, 310.

Aviado, M. D. "Farmacología de los Inhalantes de Abuso". En Contreras Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas 1977, Cap. 1, p.p. 15-22.

Back, K.C. y Van Stee, E.W. "Toxicology of Haloalkane Propellants and Fire Extinguishants". Annual Review Pharmacology - Toxicology, 1977, 17: 83-95.

Bass, M. "Sudden Sniffing Death". The Journal of the American Medical Association, 1970, Vol. 212, Nº 12, p.p. 2075 - 2079.

Bautista S. "Efectos Conductuales del Tolueno en un Programa de Reforzamiento". Tesis elaborada para la obtención del título de Licenciado en Psicología. México, U.N.A.M., 1979.

Belsasso, G. "Aspectos Generales sobre Inhalantes". Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (C.E.M.E.F.): México, D.F., 1975, 25-34.

Benignus, V.A. "Neurobehavioral Effect of Toluene: A Review". Neuro-behavioral Toxicology and Teratology, 1981, Vol. 3, 407-415.

Bignami, G. "Behavioral Pharmacology and Toxicology". Annual - Review Pharmacology Toxicology, 1976, p.p. 329 - 366.

Bowman, R.E. "Preclinical Behavioral Toxicology of Inhalant - Solvents" En Sharp, C.W y Brehm, M.L. (Eds). Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction. (NIDA Research Monograph N° 15) - Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1977, - Cap. 12, p.p. 200 - 219.

Bowman, R.E. "Factores Conductuales en la Inhalación de Disolventes de Abuso". En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 10, p.p. 139 - 151.

Bruckner, J.V. y Peterson, R.G. "Toxicology of Aliphatic and - Aromatic Hydrocarbons". En Sharp, C.W. y Brehm, M.L. (Eds), - Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction. (NIDA Research - Monograph N° 15) Rockville, Maryland: National Institute on - Drug Abuse, 1977, Cap. 9, 124 - 127. (a).

Bruckner, J.V. y Peterson, R.G. "Medición de los Niveles de Tolueno en Tejidos Animales". En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 3, p.p. 38 - 49. (b).

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Some Factors Controlling Oral Morphine Intake in Rats". Psychopharmacologia, 1977, 21, p.p. 192 - 201.

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Conditioned Aversion to Saccharin by Single Administrations of Mescaline and d-Amphetamine". Psychopharmacologia, 1971, 22, p.p. 352 - 356.

Capell, H., LeBlanc, A.E. y Endrenyi, L. "Effects of Chlordiazepoxide and Ethanol on the Extinction of a Conditioned Taste Aversion". Physiology and Behavior, 1972, Vol. 4, p.p. 167-169.

Capell, H., LeBlanc, A.E. y Endrenyi, L. "Aversive Conditioning by Psychoactive Drugs: Effects of Morphine, Alcohol and Chlordiazepoxide". Psychopharmacologia, 1973, 29, p.p. 239 -246

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Conditioned Aversion by Psychoactive Drugs: Does it Have Significance for an Understanding of Drug Dependence". Addictive Behaviors, 1975, Vol. 1, p.p. 55-64.

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Conditioned Aversion by Amphetami-

ne: Rates of Acquisition and Loss of the Attenuating Effects - of Prior Exposure". Psychopharmacologia, 1975, 43, 157 - 162.

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Gustatory Avoidance Conditioning by Drugs of Abuse: Relationships to General Issues in Research on Drug Dependence". En Milgram, N., Kramer, L. y Alloway, T. (Eds) Food Aversion Learning. Plenum Press, New York and London, 1977, Cap. 4, p.p. 133-164.

Capell, H. y LeBlanc, A.E. "Parametric Investigations of the Effects of Prior Exposure to Amphetamine and Morphine on Conditioned Gustatory Aversion", Psychopharmacology; 1977, 51, p.p. 265-271.

Clayton Moser, V. y Balster, R. "The Effects of Acute and Repeated Toluene Exposure on Operant Behavior in Mice". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, 1981, Vol. 3, 471 - 475.

Cohen, S. "Glue Sniffing". The Journal of the American Medical Association, 1975, Vol. 231, Nº 6, p.p. 653-654.

Cohen, S. "Inhalant Abuse: An Overview of the Problem", En Sharp, C.W. y Brehma, M.L. (Eds) Review of Inhalants Euphoria to Dysfunction (NIDA Research Monograph N'15) Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1977.

Colotla, V.A., Jacobo, B.E.Z. y Moctezuma, M.M.G. "Efectos Agudos del "thinner" en la Ejecución de Ratas en un Programa de -

intervalo Fijo". Revista Mexicana de Análisis de la Conducta 1978 (a). 4,

Colotla, V.A., Lorenzana-Jiménez, Echavarría, L.J. y Rodríguez, R. "Evaluación de los Efectos Conductuales del Tíner con la Metodología Operante". Cuadernos Científicos C.E.M.E.-S.A.M., 1978 (b), 8: 203 - 220.

Colotla, V.A., Bautista, S., Lorenzana-Jiménez, M. y Rodríguez, R. "Effects of Solvents on Schedule-Controlled Behavior" Neurobehavioral Toxicology, 1979, vol. 1, suppl. 1, p.p. - - 113 - 118.

Colotla, V.A., Lorenzana-Jiménez, M. y Rodríguez, R. "Toward a Behavioral Toxicology of Paint Thinner". Neurobehavioral Toxicology, 1980, Vol. 2, p.p. 31 - 36

Costero, I. y Moguel, B.R. "Alteraciones Encontradas en Gatos Intoxicados Experimentalmente con Inhalaciones de Disolventes Industriales. En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas - 1977 Cap. 12, p.p. 163 - 185.

Couri, D. y Abdel Rachman, M. "Evaluación Toxicológica de los Disolventes Industriales Inhalados Intencionalmente". En - Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 4, p.p.-

Domjan, M. "Attenuation and Enhancement of Neophobia for Edible Substances". En Barker, L.M., Best, M.R. y Domjan, M. (Eds) Learning Mechanisms in Food Selection. Baylor University Press, 1977, Cap. VII, 151 - 180.

Eckardt, M.J., Skurdal, A.J. y Brown, J.S. "Conditioned Taste - Aversion Produced by Low Doses of Alcohol". Physiological Psychology, 1974, vol. 2, Nº 1, 89 - 92.

Evans, H.L. y Weiss, B. "Behavioral Toxicology". En Blackman, D.E. y Sanger, D. J. (Eds) : Contemporary Research in Behavioral Pharmacology. Plenum Press New York and London, 1978, Cap. 9, 449 - 487.

Evans, H. L., Dempster, A. M. y Snyder, C.A. "Behavioral Changes in Mice Following Benzene Inhalation". Neurobehavioral Toxicology and Teratology 1981, Vol. 3, 481 - 485.

Fernández - Guardiola. "Introducción". En Contreras, Pérez (Ed) Inhalación Voluntaria con Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, p.p. 5 - 8.

García, J., Hankins, W.C. y Rusiniak, K. W. "Behavioral Regulation of the Milieu Interne in Man and Rat". Science, 1974, Vol. 185, p.p. 824 - 831.



García, J. y Hankins, W. "On the Origin of Food Aversions Paradigms". En Barker, J. M. Best, M. R. y Domjan, M. (Eds): Learning Mechanisms in Food Selection. Waco, Texas, Baylor University Press, 1977, Cap. 1, 3 - 19.

García J., Kimeldorf, D.J. y Koelling, R.A. "Conditioned Aversion to Saccharin Resulting from Exposure to Gamma Radiation". Science, 1955, 122, 157 - 158.

García, J. y Koelling, R. A. "Relation of Cue to Consequence in Avoidance Learning". Psychonomic Science, 1966, 4, p.p. 123 - 124.

García, J., McGowan, B. K. y Koelling, R.A. "Cues: Their Relative Effectiveness as a Function of the Reinforcer". Science, 1968, 160, p.p. 794 - 795.

Geller, I., Hartman, R. J. Randle, S.R., y Gause, E. M. "Effects of Acetone and Toluene Vapors on Multiple Schedule Performance of Rats". Pharmacology Biochemistry Behavior, 1979: 11, 395 - 399

Geller, I., Rowlands, J. R. y Kaplan H. L. "Efectos de las Cetonas en la Conducta Operante en Animales de Laboratorio". En Contreras, Pérez (ED): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México, Editorial Trillas, 1977 Cap. 9, p.p. 125 - 138.

Glowa, J. R. "Some Effects of Sub - Acute Exposure to Toluene on Schedule - Controlled Behavior". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, 1981, vol. 3, p.p. 463 - 465.

Grupp, L.A. "Effects of Pimozide on the Acquisition Maintenance and Extinction of an Amphetamine - Induced Taste Aversion". Psychopharmacology, 1977, 53, p.p. 235 - 242.

Guzmán - Flores, C. "Neurobiología del Tíner: Alteraciones Conductuales Producidas a Largo Plazo". Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF), 1975, p.p. 49 - 58.

Hankins, W. G., García, J. y Rusiniak, K. W. "Dissociation of Odor and Taste in Baitshyness". Behavioral Biology 1973, 8, p.p. 402 - 419.

Ikeda, M. "Supresión Mutua de la Oxidación Implicada en el Metabolismo de los componentes del Tíner". En Contreras, Pérez (ED): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México Editorial Trillas, 1977, Cap. 2, p.p. 23 - 37.

Komura, S. "Estudios Electroencefalográficos del Envenenamiento con Gas Líquido en Conejos". En Contreras, Pérez (ED): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 6, 77 - 87.

Kostas, J. y Hotchin, J. "Behavioral Effects of Low - Level - Perinatal Exposure to Toluene in Mice". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, 1981, vol. 3, 467 - 469.

Latics, V.G. y Merigan, W. H. "Behavioral Effects of Carbon - Monoxide on Animals and Man". Annual Review Pharmacology Toxicology, 1979, 19; p.p. 357 - 392.

LeBlanc, A.E. y Capell, H. "Attenuation of Punishing Effects of Morphine and Amphetamine by Chronic prior Treatment". - -

Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1974, vol. 87, Nº 4, p.p. 691 - 698.

Lenz del Río, J. "Introducción a la Química Orgánica". México: Editorial Harla, 1975.

Logue, A. W. "Taste Aversion and the Generality of the Laws of Learning". Psychological Bulletin, 1979, 86, 2, 276 - 296.

Martin, J. C. y Ellinwood, E. H. "Conditioned Aversion to a Preferred Solution Following Methamphetamine Injections". - - Psychopharmacología, 1973, 29, 253 - 261.

Nachman, M. y Ashe, J. H. "Learned Taste Aversions in Rats as a Function of Dosage, Concentration and Route of Administration of LiCl". Physiology and Behavior, 1973, Vol. 10, p.p. 73 - 78.

Nachman, M., Rauschenberger, J. y Ashe, J. "Stimulus Characteristics in Food Aversion Learning". En Milgram, N., Kramer, L. y Alloway, T. (Eds); Food Aversion Learning: Plenum Press, New York and London, 1977, Cap. 3, p.p. 105 - 128.

Natera, G. "Estudio sobre la Incidencia del Consumo de Disolventes Volátiles, en 27 Centros de la República Mexicana". En Contreras, Pérez (Ed); Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 22, p.p. 329 - 351.

Nathan, B. A. y Vogel, J. R. "Taste Aversions Induced by d-Amphetamine: Dose - Response Relationships". Bulletin of the Psychonomic Society, 1975, Vol. 6 (5) 287 - 288.

Parker, L., Failor, A. y Weidman, K. "Conditioned Preferences in the Rat with an Unnatural Need State: Morphine Withdrawal". Journal of Comparative and Physiological Psychology 1973, 82, p.p. 294. - 300

Parker, L. A., Hutchinson, S. y Riley, A. L. "Conditioned Flavor Aversions: A Toxicity Test of the Anticholinesterase Agent Physostigmine". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, - 1982, Vol. 4, p.p. 93 - 98.

Pavlov, I. P. "Conditioned Reflex" (G. V. Anrep, trans) London, Oxford University Press, 1927.

Pickens, R. "Behavioral Pharmacology: A Brief History" En - thompson, T. y Dews, P.B. (Eds): Advances in Behavioral Pharmacology. Academic Press, Inc. New York, New York, 1977, Vol. 1 p.p. 229 - 264.

Prockop, D. L. "Daño al Sistema Nervioso Secundario a la Inha - lación de Disolventes Industriales". En Contreras, Pérez (Ed) Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales, 1977, Cap. 13, p.p. 186 - 202

Rodríguez R., Lorenzana - Jiménez, Manjarrez, A. y Gómez - - Ruíz, H. "Algunos Efectos Conductuales Producidos por la Inha - lación Aguda y Crónica de Tíner en Ratas de Distintas Edades" En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolven - tes Industriales: México: Editorial Trillas, Cap. 5, p.p. 61 76.

Romero, M. y Vila, J. "Aversión Condicionada a Sabores: Una - Alternativa a tres Areas de Aplicación". Enseñanza e Investi - gación en Psicología, (México), 1981, 7, p.p. 325 - 332.

Rozin, P. "The Significance of Learning Mechanisms in Food Se - lection: Some Biology, Psychology and Sociology of Science". En Barker, L. M., Best, M.R. y Domjan, M. (Eds): Learning Me - chanisms in Food Selection, Waco, Texas: Baylor Universit y - Press, 1977, Cap. XXII, p.p. 557 - 592.

Rusell, R. y Singer, G. "COMENTARY Neurobehavioral Toxicology

- A View from Down Under". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, 1982, Vol. 4, p.p. 5 - 7.
- Schuster, C. R. y Thompson, T. "Self Administration of an Behavioral Dependence on Drugs". Annual Review Pharmacology Toxicology, 1968, p.p. 483 - 503.
- Seligman, M. E. "On the Generality of the Laws of Learning". - Psychological Review, 1970, 77, p.p. 406 - 418.
- Skinner, B. F. "La Conducta de los Organismos". Conducta Humana N° 25. Editorial Fontanella, Barcelona, 1979.
- Thompson, T. y Boren, J. J. "Operant Behavioral Pharmacology". En Hoing, W.K. y Staddon, J. E. R. (Eds): Handbook of Operant Behavior. Englewood Cliffs. N. J.: Prentice - Hall, 1976, - Cap. 18, p.p. 540 - 569.
- Torres-Ruiz, A. "Manifestaciones Clínicas en los Usadores y/o Abusadores de Volátiles Inhalables". Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF), México, D.F., 1975, p.p. - 73 - 84.
- Vila, J. y Colotla, V. A. "Limitaciones en el Aprendizaje de Aversión a Sabores: Inhalantes como Estímulo Incondicionado". Trabajo presentado en el V. Congreso de Análisis de la Conducta, 1980, Guadalajara, Jal.
- Vila, J. y Colotla, V. A. "Some Stimulus Properties of Inhalants Preliminary Findings". Neurobehavioral Toxicology and Teratology, 1981, Vol. 3, p.p. 477 - 480.
- Vila, J. y Reyes, E. P. "Especificidad de los Efectos del Tolueno y Benceno en Aversión Condicionada al Sabor". Proyecto de Investigación en Farmacología Conductual en la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, UNAM., 1983.

Weiss, B., y Laties, V. G. "Behavioral Pharmacology and Toxicology". Annual Review Pharmacology Toxicology, 1969, p.p. 297 - 327.

Wood, R. W. y Weiss, B. "Autoadministración de un Anestésico - Volátil en el Mono Ardilla. En Contreras, Pérez (Ed): Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales, México: Editorial Trillas, 1977, Cap. 11, 152 - 162.

Yanagita, T., Takahashi, S., Ishida, K. y Fumamoto, H. "Voluntary Inhalation of Volatile Anesthetics and Organic Solvents by Monkeys" Japanese Journal of Clinical Pharmacology, 1970, 1 p.p. 13 - 16.