

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE PSICOLOGIA

Maestría en Análisis Experimental de la Conducta



**EFFECTOS DEL METILFENIDATO, EN RELACION
CON EL CONTROL DE ESTIMULOS EN RATAS**

TESIS DE GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN PSICOLOGIA
PRESENTA EL LICENCIADO

Luis Enrique Florez Alarcón

MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A OMAIRA Y LUIS ENRIQUE

El autor expresa su especial agradecimiento a
las siguientes personas:

Dr. Victor A. Colotla E., Director de la tesis, por su gran colaboración y amistad.

Dr. Carlos Bruner Iturbide, por sus valiosos aportes desde la elaboración misma del proyecto de tesis.

Maestro Florente López Rodríguez, por sus aportes y su colaboración durante los estudios de maestría.

Las Maestras Xóchitl Gallegos y Sara Cruz, Sino-
dales de la tesis, por sus valiosos comentarios.

Dra. Gladys López de Calcagno por la revisión final del escrito.

Dr. Ezequiel Murillo por la preparación del fármaco.

Blanca Rosa Zubillaga por la elaboración de las tablas.

Omaira, por su colaboración en la fase experimental.

"... la anatomía del hombre es la clave para comprender la anatomía del mono...; en las especies animales inferiores sólo pueden comprenderse los rasgos de una forma superior cuando esta forma superior ya es conocida."

Carlos Marx

I N D I C E

	Página
RESUMEN	1
PREFACIO	3
1. EFECTOS DEL METILFENIDATO SOBRE LA CONDUCTA Y OBJETIVO DEL PRESEN- TE ESTUDIO.	6
1.1 Propiedades Farmacológicas del Metilfenidato y su uso con suje- tos humanos	6
1.2 Investigación animal acerca de los efectos conductuales del metilfenidato	12
1.2.1 Efectos sobre la tasa de respuestas	13
1.2.2 Efectos sobre el control temporal de la conducta	14
1.2.3 Efecto reforzante del metilfenidato	15
1.2.4 Efecto de dependencia de tasa	16

	Página
1.2.5 Efectos sobre la conducta de evitación	16
1.2.6 Efectos en relación con el reforzamiento condicionado	17
1.2.7 Efectos sobre la agresividad	17
1.2.8 Efectos en estudios que mo- delan la DCM	18
1.3 Objetivo y Antecedentes de la presente investigación	19
2. METODO	29
2.1 Sujetos	29
2.2 Aparatos	29
2.3 Procedimiento	30
3. RESULTADOS	35
3.1 Medidas de la Ejecución de los sujetos	35
3.1.1 Índice de Discriminación (I.D.)	35
3.1.2 Respuestas por Reforzador (Rs/Ref)	36
3.1.3 Pausa posreforzamiento por reforzador (pausa)	36

	Página
3.1.4 Tiempo de Trabajo por reforzador (T de T)	36
3.1.5 Tasa neta de respuesta (T.N.)	37
3.1.6 Tasa Terminal	37
3.1.7 Latencia	37
3.2 Datos de Control: Efectos del Estímulo Discriminativo	38
3.3 Efectos del Metilfenidato	44
3.3.1 Índice de Discriminación	48
3.3.2 Respuestas por reforzador	53
3.3.3 Pausa posreforzamiento por reforzador	58
3.3.4 Tiempo de trabajo por reforzador	63
3.3.5 Tasa Neta de Respuesta	67
3.3.6 Tasa Terminal	71
3.3.7 Latencia	76
3.4 Efecto de Dependencia de tasa	82
4. DISCUSION Y CONCLUSIONES	95
4.1 Factores Propios y del Control de Estímulos	108

	Página
4.1.1 El Origen de los Estímulos	108
4.1.2 El tipo de Control de Estí- mulos	109
4.1.3 La cantidad del control de Estímulos	109
4.2 Factores Propios del Fármaco	109
4.3 Otros Factores	110
APENDICE A	113
5. REFERENCIAS	130

RESUMEN

Se investigaron los efectos del metilfenidato sobre la conducta de 16 ratas entrenadas en un programa de intervalo fijo de 30 segundos. Los sujetos se dividieron en 4 grupos dependiendo de la probabilidad de que los últimos 9 segundos del intervalo estuvieran señalados por un sonido, probabilidad que era del 0, 33, 66 y 100 por ciento. Se observó que el sonido actuó a manera de reforzador condicionado, produciendo un aumento en la tasa global de respuestas, una disminución de las pausas pos-reforzamiento y un aumento de la latencia de la primera respuesta al estímulo. El metilfenidato produjo un aumento de la tasa pos-reforzamiento y una disminución de la latencia de la primera respuesta al estímulo, efectos que a su vez se reflejaron en una disminución de los índices de discriminación.

Los resultados se explican en base a que los efectos del estímulo externo y de la droga se combinaron multiplicativamente cuando eran del mismo sentido y se anulaban cuando eran del sentido opuesto,

siendo más clara esta relación en los grupos que tenían mayor probabilidad de señalamiento, lo cual demuestra un efecto modulador del estímulo externo sobre los efectos del fármaco. No se observó un efecto de dependencia de tasa para el metilfenidato.

Se discuten los resultados anteriores comparándolos con los reportados en la literatura para este fármaco.

PREFACIO

El presente estudio se enmarca en el campo de la farmacología conductual, la cual constituye una de las más importantes aplicaciones de la metodología del condicionamiento operante en la búsqueda de relaciones conductuales que coadyuvan a la explicación de los efectos de las drogas, efectos que tradicionalmente se han explicado sólo en términos bioquímicos y neurofisiológicos.

Las técnicas operantes han demostrado constituir una metodología adecuada y dinámica en la evaluación de las relaciones entre las drogas y la conducta en la medida en que han permitido establecer no solamente la acción diferencial de las drogas sobre el comportamiento, sino además, los efectos diferenciales de un mismo fármaco, en ocasiones en dirección opuesta, dependiendo de otros eventos conductuales y medioambientales. Es así como esta área específica de aplicación de los procedimientos y principios derivados de la investigación básica en el campo del análisis experimental de la conducta, ha permitido la formulación de nuevas explicaciones para

los efectos de los fármacos dependiendo de su interacción con eventos tales como el programa de reforzamiento que mantiene la conducta, los reforzadores o el control de estímulos ejercido sobre la misma, o dependiendo de las propiedades de la droga como estímulo in condicionado, reforzante o discriminativo, así como también de la clase de respuesta seleccionada y del estado motivacional del organismo.

En el presente estudio se tratará uno de los aspectos específicos de la farmacología conductual: la acción de un fármaco en relación con el control de estímulos ejercido sobre la conducta. Antes de plantear los objetivos concretos de experimento, sus antecedentes en la literatura experimental, y el método seguido en el presente caso, se presentarán las características más importantes del fármaco, el metilfenidato (Ritalin), y se hará un resumen de su uso en sujetos humanos, haciendo referencia a la investigación relacionada con el mismo. Se incluye este último tópico por considerarse que la aplicación a la comprensión y control del comportamiento humano son, en última instancia los que le confieren la mayor importancia y relevancia social al análisis experimental de

la conducta en general y a la farmacología conductual
en particular.

1. EFECTOS DEL METILFENIDATO SOBRE LA CONDUCTA Y OBJETIVO DEL PRESENTE ESTUDIO.

1.1 Propiedades farmacológicas del metilfenidato y su uso en sujetos humanos.

El metilfenidato es un estimulante suave del sistema nervioso central, derivado de la piperidina y relacionado estructuralmente con la anfetamina, con la cual comparte la mayoría de sus propiedades farmacológicas (Goodman y Gilman, 1975). Se le considera como el fármaco estimulante más recomendable en el tratamiento de niños con hiperkinesis, disfunción cerebral mínima y problemas de aprendizaje, aunque no existe un modelo fisiopatológico aceptado para la hiperactividad, ni una explicación farmacológica del por qué los fármacos estimulantes son efectivos en su tratamiento (Ray, 1972).

Esta acción "paradójica", de un estimulante, al deprimir la conducta hiperactiva, se ha explicado conductualmente en términos del llamado efecto de dependencia de tasa, que se refiere a los efectos diferenciales de la tasa de respuesta anterior a su administración y que

será analizado en detalle más adelante.

Administrado a sujetos humanos, generalmente en búsqueda de un mayor control motor, el metilfenidato puede producir algunos de los siguientes efectos colaterales adversos: aumento de la presión sanguínea, dolores de cabeza y estomacales, hiperacusia, convulsiones, insomnio, irritabilidad, pérdida del apetito, y si se administra a largo plazo en dosis altas, retardo en el aumento de peso, retardo en el crecimiento, y dependencia.

La administración del metilfenidato a sujetos humanos se ha difundido profusamente y existe en este campo una investigación muy abundante, cuya revisión rebasa el alcance de esta tesis. Aquí solo se tomarán en cuenta los aspectos más relevantes de esa investigación y se citarán estudios que constiuyen revisiones amplias de dichos aspectos.

La aplicación más importante de este fármaco ha sido realizada en niños con diagnóstico de disfunción cerebral mínima (DCM), hiperactividad o trastornos del aprendizaje por lo general con el objetivo de disminuir la hiperactividad y mejorar la ejecución académica.

En relación a la hiperactividad se han reportado

resultados claros que indican, en general, una disminución de la conducta hiperactiva y un aumento del control sensorio-motriz de hasta un 90%, en sujetos con diagnóstico de hiperactividad y tratados con metilfenidato (Barkley, 1977; Whalen y Henker, 1976; Schain y Reynard, 1975).

Por otra parte, siguiendo una metodología de tipo psicométrico, se han reportado efectos positivos del metilfenidato, sobre funciones psicológicas como la percepción, la memoria y la atención, a los cuales se atribuye el progreso académico de los sujetos tratados (Cohen, Douglas y Morgenstern, 1971; Knights y Hinton, 1969, Seger y Hallum, 1974; Butter y Lapiere, 1974; Werry y Aman, 1975; Lerer y Lerer, 1977; Gabeya, 1977). Igualmente, se ha propuesto que este fármaco mejora sensiblemente la capacidad de aprendizaje en sujetos con diagnóstico de "trastorno del aprendizaje" (Sprague y Sleator, 1973).

Los resultados del tratamiento de los anteriores trastornos en base al metilfenidato, de acuerdo a Oettinger y Majovski (1976), pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. El metilfenidato es un fármaco efectivo en el tratamiento de la DCM;

2. la efectividad del tratamiento se prolonga a los años de la adolescencia;

3. la dosificación, para obtener mejores resultados, debe hacerse de acuerdo con las características particulares de cada paciente, empezando con dosis bajas, y tomándose el fármaco de 15 a 30 minutos antes de las comidas;

4. los efectos colaterales indeseables no representan problemas importantes para el paciente.

No obstante la amplia aceptación de las anteriores conclusiones, que en la práctica han conducido al uso generalizado del metilfenidato, principalmente en instituciones encargadas de la llamada "educación especial", estos resultados son por lo general contradictorios si se comparan con los resultados objetivos de varias investigaciones, que plantean diversos inconvenientes del uso tan difundido de este fármaco. El principal cuestionamiento se relaciona con la falta de un respaldo empírico suficiente para la proposición de que el metilfenidato tiene efectos positivos sobre la

ejecución académica, aunque se acepta su beneficio respecto del control motor, lo cual indirectamente puede beneficiar el desempeño escolar de los sujetos tratados (Rie y col. 1976 ;Rie y Rie, 1977).

Abundan también los estudios que, utilizando la misma metodología psicométrica, no han encontrado que el metilfenidato mejore el funcionamiento intelectual o la capacidad de aprendizaje de los sujetos (Aman y Sprague, 1974; Harris, 1976; Crook, 1977). Además, se ha cuestionado las ventajas a largo plazo obtenidas con el fármaco (Weiss y col, 1974; Miller, 1978), se ha hecho ver la discordancia con los criterios relacionados con el tipo de sujetos que responderán favorablemente al tratamiento (Barkley, 1976), y se ha sugerido también que los niños tratados con metilfenidato se vuelven menos responsivos ante las demandas medioambientales, apáticos y de mal humor (Shafto y Salzbacher 1977).

Estos resultados contradictorios ponen de manifiesto la escasa efectividad del tratamiento de los trastornos citados en base al metilfenidato como única terapia, y la necesidad de investigar acerca de otras alternativas terapéuticas, dentro de las cuales se encuentran las

conductuales que se han ensayado en forma alterna o complementaria al tratamiento farmacológico, con el fin de asegurar los beneficios y su permanencia con el paso del tiempo (Christensen y Sprague, 1973; Gittelman y col., 1976; Klein, 1976; Stableford y col., 1976; Tregoob y Walker, 1976; Gittelman, 1977; Pelhan, 1977; Wulbert y Dries, 1977; O'Leary y Pelhan, 1978). Estas investigaciones favorecen el manejo de contingencias de reforzamiento y de un apropiado control de estímulos en los ambientes educativos de sujetos con problemas de conducta y aprendizaje, debido a que estos procedimientos pueden arrojar resultados al menos similares a los obtenidos con fármacos de uso tan difundido como el metilfenidato.

En síntesis, existe un gran volumen de investigación que tiende a respaldar el uso del metilfenidato en sujetos humanos, para tratar la hiperactividad y para mejorar el rendimiento académico, en casos de trastorno del aprendizaje, hiperactividad o DCM. Mientras que se han corroborado suficientemente sus efectos conductuales positivos en relación al control de la hiperactividad y la mejora de la coordinación sensorio-motriz

de los pacientes tratados, existen muchas dudas acerca de su beneficio desde el punto de vista intelectual y académico, campo en el que se han tomado como referencia ciertas apreciaciones e hipótesis que no tienen suficiente corroboración experimental. Se enfatiza la necesidad de asociar o incluso, substituir el tratamiento farmacológico por otros tratamientos, principalmente de tipo conductual, para asegurar el logro y la permanencia de los resultados.

1.2 Investigación animal acerca de los efectos conductuales del metilfenidato.

En contraste con la voluminosa investigación sobre los efectos del metilfenidato en sujetos humanos, son escasas las investigaciones que evalúan sus efectos conductuales mediante una metodología operante, utilizando animales como sujetos de experimentación.

No obstante, se han establecido algunos de esos efectos en los siguientes aspectos de la conducta:

1.2.1 Efectos sobre la tasa de respuestas:

Mechner y Latranyi (1963), administraron por vía oral, dosis de 6.0, 12.0, 24.0 y 48.0 mg/kg. a ratas, y encontraron que, en programas de intervalo fijo, el fármaco induce un aumento en el número de respuestas por reforzador. También encontraron, con programas de intervalo fijo, en los que una respuesta a una palanca A iniciaba un intervalo fijo al final del cual la primera respuesta en otra palanca B era reforzada, que el metilfenidato indujo un incremento en el número de respuestas en B. Igualmente, en un programa de número fijo en el que una cantidad constante de respuestas en A era necesaria antes de obtener refuerzo en B y en un programa de intervalo fijo mínimo en el que debían pasar 12 segundos, antes de que la primera respuesta en B, fuera reforzada, observaron el mismo incremento en la cantidad de respuestas en B.

Stretch y Skinner (1969) administraron, por vía intraperitoneal, dosis de 1, 2 y 4 mg/kg., a monos ardilla y encontraron que estas dosis de metilfenidato reducían la tasa global de respuesta en programas de razón fija, mientras que la incrementaban en programas

de intervalo fijo, en los que el reforzador era la finalización de un estímulo aversivo condicionado.

1.2.2 Efectos sobre el control temporal de la conducta:

Mechner y Latranyi (1963) encontraron que el metilfenidato producía una pérdida del control temporal de la conducta, entendida como pérdida del festón característico de los programas de intervalo fijo.

Pearl y Seiden (1976), observaron que la administración de una dosis de 10 mg/kg., en ratas alteraba la ejecución de un programa de reforzamiento diferencial de tasa bajas (DRL), aumentando la tasa de respuesta, disminuyendo la frecuencia de reforzamientos, y corriendo hacia la izquierda el modo de la distribución de tiempos entre respuestas.

Goethe e Isaac (1977), no obtuvieron resultados similares a los anteriores en un experimento con monos ardilla; utilizaron un programa de intervalo fijo de 80 segundos, con disponibilidad limitada de 20 segundos. En este estudio no se observaron cambios conductuales por efecto del metilfenidato, mientras que la anfetamina

sí produjo cambios en la tasa y el patrón temporal de las respuestas.

1.2.3 Efecto reforzante del metilfenidato:

Johanson y Schuster (1974), investigaron la acción reforzante del metilfenidato en comparación con la cocaína, siguiendo un procedimiento de "elección", en el cual el organismo escoge el reforzador dependiendo de la palanca sobre la que responda; trabajaron con monos rhesus y encontraron que las tasas de respuesta mantenidas por la cocaína fueron dos o tres veces más altas que las mantenidas por el metilfenidato. También encontraron que las dosis altas de metilfenidato eran preferidas a las dosis bajas, y que cualquier dosis era preferida a la solución salina.

Downs (1979), dejó libre la autoadministración de cocaína, d-anfetamina y metilfenidato a monos rhesus, encontrando que para las tres drogas hubo un consumo tal que produjo pérdida de peso y la muerte de por lo menos, un sujeto en cada grupo.

1.2.4 Efecto de dependencia de tasa:

Stretch y Skinner (1969), en el estudio ya reseñado, observaron que las tasas locales de respuesta fueron afectadas diferencialmente por el metilfenidato: las tasas bajas iniciales fueron aumentadas, y las tasas altas terminales reducidas, en el programa de intervalo fijo.

1.2.5 Efectos sobre la conducta de evitación:

Ya se han señalado algunos de esos efectos, teniendo en cuenta que el estudio de Stretch y Skinner se realizó siguiendo un paradigma de evitación.

Glock y col (1977), encontraron que inyecciones sc de 4.5 mg/kg., de metilfenidato, administradas a ratas, condujeron a una mayor cantidad de respuestas correctas de evitación en comparación con las emitidas por sujetos inyectados con agua destilada.

Yeudall y Walley (1977), entrenaron en aprendizaje de evitación a ratas amigdalectomizadas y a ratas de control; utilizando dosis de 0, 4, 8 y 16, mg/kg., de metilfenidato, las cuales fueron administradas durante las sesiones de adquisición a los sujetos del grupo control;

los sujetos amigdalectomizados fueron entrenados durante 200 ensayos sin el fármaco, seguidos por otros 200 ensayos utilizando el fármaco. Se encontró que el fármaco producía un aumento repentino de la ejecución de los sujetos amigdalectomizados.

1.2.6 Efectos en relación con el reforzamiento condicionado:

Robbins (1978), en un experimento con ratas deprivadas de agua, cuyo acceso a un bebedero era precedido por la presentación de una luz a intervalos variables, y que luego se presentaba contingentemente a la presión sobre una palanca específica de dos posibles, no observó efectos del metilfenidato sobre la tasa de respuestas en la palanca reforzada por la luz; la anfetamina tampoco produjo efectos, mientras que el pipradrol sí produjo un incremento de la tasa de respuesta sobre esa palanca.

1.2.7 Efectos sobre la agresividad:

Miczek y O'Donnel (1978), observaron que el metilfenidato redujo la conducta agresiva, los ataques y las posturas de reto contra los intrusos, en ratones

adultos que se encontraban aislados en sus jaulas, incrementando la conducta de escape y la locomoción no agonística.

1.2.8 Efectos en estudios que modelan la DCM:

Shaywitz, Klopfer Jeffrey y Cordon (1978) desarrollaron en ratas un modelo experimental de DCM, semejante al observado en pacientes humanos. Este modelo se obtiene aplicando 6-hidroxidopamina (6-OHDA) a ratas de cinco días de nacidas, lo que produce, por agotamiento de la dopamina cerebral un "comportamiento" de los neurotransmisores similar al observado en la DCM. Los autores observaron que el metilfenidato, aplicado a sujetos tratados con 6-OHDA, no redujo sus niveles de actividad, pero sí mejoró su ejecución en un laberinto en T, mientras que en sujetos no tratados incrementó la actividad y no mejoró la ejecución en el laberinto.

Eastgate, Wright y Werry (1978), encontraron resultados similares siguiendo la misma metodología. Este modelo representa, a nivel animal, la posibilidad experimental más importante para determinar los efectos del

fármaco en diversas situaciones, en sujetos con daño cerebral.

Estos estudios representan una muestra del uso de técnicas operantes para la evaluación de los efectos del metilfenidato, en relación con diferentes variables de tipo conductual. Aunque por razones de especie, se dificulta la generalización de sus resultados, éstos arrojan luces sobre el curso que debe seguir la investigación acerca del uso del metilfenidato en humanos, sobre los posibles procedimientos reeducativos alternativos al utilizar el fármaco y ayudan a explicar los efectos del mismo. En la revisión bibliográfica no se encontraron investigaciones que evalúen la acción del metilfenidato en relación al control de estímulos ejercido sobre la conducta, objeto del presente estudio, por lo cual los antecedentes de este problema en la literatura experimental, con otros fármacos, se presenta en la siguiente sección.

1.3 Objetivo y Antecedentes de la presente investigación.

El objetivo del presente estudio es observar los

efectos conductuales del metilfenidato en relación con el control de estímulos ejercido sobre las respuestas del organismo; más concretamente, evaluar el grado en que la presencia de un estímulo exteroceptivo que señala la proximidad del reforzamiento, altera los efectos del metilfenidato en situación en la que varía la probabilidad de la presentación de ese estímulo, desde su presencia permanente hasta su ausencia total.

El grado en que los fármacos interactúan con el control de estímulos para producir efectos diferenciales sobre la conducta, se estudia siguiendo la metodología básica del condicionamiento operante en sus aplicaciones al estudio de las drogas: ésto es, se entrena a los sujetos en la respuesta concreta (presión de la palanca), hasta obtener una ejecución estable; mediante un programa que implique un control exteroceptivo; sobre esta ejecución se administran diferentes dosis del fármaco, para observar las modificaciones que éstas introducen sobre la variable dependiente en relación a la línea base. Por otra parte, se entrenan otros sujetos mediante un programa que sólo difiere del anterior respecto a la presencia de una parte del control exteroceptivo ejercido sobre la

conducta, y luego se introducen las mismas dosis del fármaco, de tal manera que las diferencias de efectos sean atribuibles a las diferencias en el control exteroceptivo ejercido sobre la conducta. Este tópico ha sido estudiado para diversos fármacos y admite algunas conclusiones:

la más general es presentada por Evans (1975), como sigue:

"La mayoría de los estudios indican que las drogas son menos efectivas en la presencia de un estímulo discriminativo exteroceptivo que señale las contingencias de reforzamiento" (p.105).

Laties (1975), hace una amplia revisión de este problema y concluye que "al colocar la ejecución de un animal bajo fuerte control de estímulos externos, disminuye el grado en que la ejecución es afectada por las drogas" (p. 1885).

Aunque esta conclusión se ha verificado en la investigación con diferentes fármacos como el alcohol (Carey y Kritkauský, 1972), la escopolamina y la atropina (Heise y Lilie, 1970; Ksir, 1974), el amobarbital (McKearney, 1979), y el etanol (Holloway y

Wansley, 1973), de ninguna manera constituye un hecho uniforme, ya que otros factores, a su vez determinan la interacción entre los efectos del fármaco y del control de estímulos:

Dews (1955), trabajando con pichones, encontró que cuando el estímulo asociado con el reforzamiento era una luz roja detrás de la tecla de respuesta, y el asociado a extinción era una luz azul; la ejecución diferencial del organismo permanecía sin deterioro después que se le aplicaban inyecciones de pentobarbital, metanfetamina o escopolamina; si a los anteriores estímulos se agregaba otro referente a la iluminación de la caja para señalar una y otra condición, la ejecución diferencial era deteriorada por el pentobarbital y la metanfetamina, pero no por la escopolamina; esto significa que la complejidad de los estímulos externos, al aumentar y hacer más difícil la discriminación, propicia que la conducta sea alterada por el fármaco.

Laties y Weiss (1966), también con pichones, observaron que la d-anfetamina, la escopolamina y el pentobarbital afectaron menos una ejecución de intervalo fijo, evaluada a través de los índices de curvatura,

cuando los sujetos disponían de un estímulo exteroceptivo (un "reloj" que señalaba la proximidad del refuerzo), que cuando no disponían de él; también observaron que la clorpromazina y la promazina afectaron por igual los índices de curvatura, con y sin el "reloj". Estas observaciones los llevaron a concluir que la fuente de los estímulos discriminativos que controlan la ejecución, es importante en la determinación de la reacción al fármaco, siendo más sensible a su acción la conducta controlada por estímulos internos que la controlada por estímulos externos; pero también que ésto es relativamente más importante para algunos fármacos que para otros.

El factor más importante que determina la interacción entre control de estímulos y fármacos es el efecto mismo del estímulo el cual va a hacer variar el del fármaco en un determinado sentido, y la variable dependiente que se selecciona debe ser la que mejor refleje ese efecto.

Por ejemplo, Laties (1972), entrenó pichones en un programa de número consecutivo fijo de 8 respuestas (FCN 8), de acuerdo al cual los pichones debían responder 8 veces consecutivamente sobre una tecla antes de

responder sobre otra que conducía al reforzamiento. En una situación, la octava respuesta sobre la primera tecla era señalada por un estímulo exteroceptivo, y en la otra situación, no lo era.

Laties seleccionó como variable dependiente el porcentaje de carreras o trenes de respuesta sobre la primera tecla que pasaran de 8 antes de cambiar a la del reforzamiento. Esta variable constituye un buen indicador del control ejercido por el estímulo exteroceptivo (a mayor porcentaje de carreras reforzadas, mayor control), ya que es sensible a los efectos de ese estímulo como reforzador condicionado el cual, al incrementar la tasa de respuestas, propiciaba que los sujetos en pocas ocasiones cambiaran a la segunda tecla antes de llegar a la octava respuesta en la primera, esto se traduce en menos alteraciones de la variable dependiente seleccionada cuando se introduce el fármaco. En este experimento se observó que mientras la escopolamina y la d-anfetamina indujeron pocas variaciones en el porcentaje de carreras de respuesta reforzada cuando había señalamiento externo de la octava respuesta, la promazina y la cloropromazina redujeron

sensiblemente el porcentaje a pesar del señalamiento, confirmándose de nuevo que, ante un mismo tipo de control de estímulos los fármacos pueden afectar diferencialmente la conducta dependiendo de sus propiedades bioquímicas.

Miczek y Luttinger (1978), presentan otro caso en el que se destacan las alteraciones de la conducta introducidas por el estímulo, que en un caso es un reforzador condicionado y en el otro, un estímulo aversivo condicionado.

En este experimento se observó que, al inyectar d-anfetamina a las ratas aumentó la tasa de respuesta en presencia del estímulo reforzante y disminuyó en presencia del estímulo aversivo, en una clara modulación del efecto de la droga de acuerdo a los efectos del estímulo; sin embargo, el pentobarbital incrementó la tasa de respuestas ante ambos estímulos, y lo hizo en mayor grado ante el aversivo, lo que pone de manifiesto en este caso, el predominio del efecto del fármaco sobre el del estímulo.

La promazina y la cloropromazina son dos fenotiazinas que, como se ha visto, alteran sensiblemente

la conducta a pesar del control externo que se esté ejerciendo sobre ella. Sin embargo, también debe tomarse en cuenta el grado o fuerza de ese control. Por ejemplo, Terrace (1963), observó que la clorpromazina no alteraba la conducta de los pichones si se les entrenaba siguiendo un procedimiento de aprendizaje sin error.

Scheuer y Moore (1974), realizaron un experimento similar al de Laties (1972), con resultados opuestos: los autores postulan que la ausencia de efectos de un fármaco sobre una ejecución bajo control de estímulos exteroceptivos no ocurre siempre, sino sólo cuando se trata de la acción sobre respuestas para las cuales el organismo está "preparado" (Seligman, 1970), como el picoteo en el pichón, y proponen que ésto no sucede, es decir que el fármaco sí altera la ejecución a pesar del control exteroceptivo, cuando se trata de respuestas que no forman parte del repertorio natural del organismo, tal como la presión de la palanca en la rata. Demuestran su argumento en un experimento con ratas entrenadas mediante un programa encadenado, de acuerdo al cual

debían responder consecutivamente 8 veces a la palanca A, antes de que se reforzara una respuesta a la palanca B (FCN 8 igual al de Laties, con y sin señalamiento, pero con ratas en lugar de pichones).

*Laties
Psy Absts
Aug 1982*

Se observó que la ejecución de las ratas se deterioró, ya que después de ser inyectadas con d-anfetamina se alteraron los trenes de respuesta en A, antes de responder en B.

Scheuer y Moore llegan a la conclusión principal de que la respuesta seleccionada es una variable esencial en este tipo de estudios. En la sección de discusión se volverá sobre este estudio, ya que la variable dependiente seleccionada es diferente a la de Laties, lo cual explica la diferencia en los resultados.

Evans (1975), hace algunos señalamientos sobre las fallas que generalmente presentan los estudios que evalúan la interacción entre el control de estímulos y los fármacos, fallas que él resume en tres principales: la falta de una variación del estímulo a través de diferentes valores de un continuo medible, en lugar de las condiciones "presencia" o "ausencia" del estímulo, que son las que tradicionalmente se manejan; la confusión

entre los efectos del programa de reforzamiento con los de control de estímulos, ya que hay factores, como la densidad de reforzamiento, la tasa de respuestas en línea base y la historia de entrenamiento, que también modulan la acción del fármaco, y la selección de medidas de la respuesta, pues considera que la tasa de respuestas no es la variable más informativa del control de estímulos.

En síntesis, se ha encontrado que al colocar la ejecución de un animal bajo el control de estímulo externos, disminuye el grado en que ésta es afectada por los fármacos; esta conclusión debe interpretarse en forma flexible tomando en cuenta los efectos propios del estímulo, los efectos del fármaco en sus diferentes dosis, el grado de control exteroceptivo ejercido sobre la conducta, la complejidad de los estímulos, el tipo de organismo y respuesta seleccionada, y la variable dependiente escogida para el análisis. En la revisión bibliográfica no se encontraron estudios sobre las interacciones del metilfenidato con el control de estímulos, tema del presente estudio.

2. METODO

2.1 Sujetos

Los sujetos de experimentación fueron 16 ratas albino machos, Wistar, asignadas al azar a los cuatro grupos que se describen más adelante, cuatro ratas por grupo.

Se mantenían en jaulas individuales con acceso libre a la comida, pero con acceso limitado al agua, media hora después de cada sesión al día.

La edad de los sujetos al iniciarse el experimento era de tres meses, y no habían participado en experimentos anteriores.

2.2 Aparatos

Las sesiones experimentales se realizaron en cámaras de condicionamiento operante para ratas, BRS Mod. RG 004.

Estas cámaras se alojan en cubículos de aislamiento sonoamortiguados y su iluminación está provista por dos lámparas, de 6 watts cada una, situadas en la parte superior de la pared opuesta a la palanca y

cubiertas por plexiglas opaco. Las condiciones experimentales y el registro de datos se controlaron automáticamente por un equipo de estado sólido marca BRS-Foringer.

2.3 Procedimiento

Todos los sujetos fueron entrenados mediante un programa IF 30 segundos, con una probabilidad diferencial para cada grupo de que los últimos 9 segundos estuvieran señalados por un sonido que indicara la proximidad del reforzador: en el primer grupo, la probabilidad del señalamiento era del 0% por lo que el programa para este grupo era de IF 30 segundos normal; durante el entrenamiento de los cuatro sujetos de este grupo, la fuente de ruido blanco de la cámara experimental permaneció encendida todo el tiempo.

En el segundo grupo, la probabilidad del señalamiento era del 100%, por lo que el programa para este grupo era un Múltiple Extinción 21 segundos, IF 9 segundos.

En el tercer y cuarto grupos, la probabilidad era del 33% y del 66% respectivamente.

En todos los casos el reforzador se entregaba a la primera respuesta emitida después de cumplirse el intervalo de los 30 segundos.

Se realizó una sesión diaria, siete días a la semana. Cada sesión se iniciaba con la entrega del primer reforzador y finalizaba con la entrega del reforzador No. 41, es decir, duraba el tiempo necesario para que el sujeto obtuviera 40 reforzadores. El objetivo era mantener constante el número de reforzadores y evitar cualquier interacción de esta variable con el efecto del fármaco.

El experimento se realizó en las siguientes fases:

Entrenamiento para la respuesta de presión de la palanca y de aproximación al bebedor: se hizo una sesión de 100 respuestas en la que todas estas se reforzaban con agua (una gota por reforzador).

Entrenamiento en el programa: se hizo durante 40 sesiones, en las cuales estuvo vigente el programa propuesto para cada grupo. No se utilizaron criterios de estabilidad de la ejecución para evitar diferencias de entrenamiento entre los sujetos.

Prueba con fármaco y con solución salina:

después de haber finalizado el entrenamiento, se realizaron 19 sesiones adicionales; en las sesiones 41, 47, 53 y 59 se probó la ejecución bajo el efecto del metilfenidato, el cual se inyectaba por vía intraperitoneal (ip), 15 minutos antes del inicio de la sesión, en la dosis correspondiente al azar para esa sesión.

De esta manera, entre una dosis y otra se realizaban 5 sesiones sin droga, de las cuales se toman las 3 finales como línea base para el análisis de los efectos de cada dosis.

En las sesiones 39 y 50 se probó la ejecución después de la administración de solución salina, que es agua destilada con una concentración de cloruro de sodio del 0.9%.

Se utilizaron dosis de 1, 3, 9 y 27 mg/kg., de metilfenidato diluidas en solución salina. El volumen líquido inyectado permaneció siempre constante en .30 ml.

Las dosis se seleccionaron luego de analizar las que se utilizan en los estudios reportados anteriormente y siguiendo la recomendación de Dews (1972) de variar

las dosis en múltiplos de 3. El orden de aplicación de las dosis se seleccionó al azar, quedando de la siguiente manera:

GRUPO	SUJETO	1a.	2a.	3a.	4a.
0.00	1	1	9	3	27
	2	9	27	3	1
	3	27	1	3	9
	4	3	1	27	9
1.00	5	9	1	27	3
	6	27	1	9	3
	7	3	1	9	27
	8	1	9	3	27
0.33	9	3	9	1	27
	10	3	1	27	9
	11	1	27	9	3
0.66	12	9	3	27	1
	13	27	3	9	1
	14	3	27	1	9
	15	1	9	27	3
	16	27	3	1	9

ORDEN DE ADMINISTRACION DE LAS DOSIS
PARA LOS 16 SUJETOS

Del mismo modo que en la reseña anterior, y en adelante, se usará la probabilidad del reforzamiento para designar cada grupo.

En el presente estudio se tienen dos variables independientes: la probabilidad de señalamiento y el fármaco.

Las dosis del fármaco serán tratadas y analizadas independientemente de las demás, contra su propia línea base; la probabilidad de señalamiento, como se sabe, puede asumir cuatro valores diferentes.

De esta manera, el presente es un diseño factorial con asignación de sujetos al azar a los bloques de tratamiento ("split-plot design", Kirk, 1968), 2×4 , en el que se tienen dos tratamientos correspondientes al fármaco (línea base sin droga, vs. dosis específica), y cuatro tratamientos correspondientes al señalamiento.

La independencia de una dosis con respecto a las demás se garantiza experimentalmente dejando pasar 5 días entre una dosis y otra, por el orden de aplicación al azar, y porque cada una se analiza considerando su propia línea base.

3. RESULTADOS

3.1 Medidas de la ejecución de los sujetos

(Variable Dependiente)

En la sección de resultados se presentarán los datos de control y los efectos de cada dosis de metilfenidato sobre la ejecución de los sujetos de cada grupo.

Esta ejecución se mide a través de las siguientes variables, seleccionadas para el presente análisis por considerarse óptimas para evaluar los efectos del fármaco, de la probabilidad de señalamiento y su interacción:

3.1.1. Índice de Discriminación (I.D.)

Es el grado en que los sujetos concentran sus respuestas en los 9 segundos finales de cada intervalo; está dado por el cociente entre la cantidad respuesta en los 9 segundos finales y el total de respuestas ($R_{9 \text{ seg}}/R_t$); constituye la medida más importante del control ejercido por el estímulo discriminativo sobre la ejecución de los sujetos ya que refleja las alteraciones introducidas por el estímulo tanto en la tasa de respuesta

como en la pausa posreforzamiento. Su valor máximo posible es 1.00 y se presenta en el caso en que un sujeto concentra todas sus respuestas en los 9 segundos finales, es decir, cuando responde solamente mientras el estímulo exteroceptivo está presente.

3.1.2 Respuestas por Reforzador (Rs/Ref)

Es la cantidad promedio de respuestas emitidas por el sujeto en un intervalo. Se obtiene dividiendo el total de respuestas de la sesión entre 40, ya que cada sesión se iniciaba con el reforzador número uno y concluía con el 41 para un total de 40 intervalos.

3.1.3 Pausa posreforzamiento por Reforzador (Pausa)

Es el tiempo promedio transcurrido entre el inicio de cada intervalo y la primera respuesta del sujeto.

Se obtiene dividiendo la pausa posreforzamiento acumulada de la sesión entre 40.

3.1.4 Tiempo de Trabajo por Reforzador (T de T)

Es una medida complementaria de la pausa, que

FE DE ERRATAS

En el cuarto párrafo de la página 1 dice: "El metilfenidato produjo un aumento de la tasa pos-reforzamiento.."

Debe decir: "El metilfenidato produjo un aumento de la tasa inicial de respuestas, una disminución de las pausas pos-reforzamiento"

descuenta del tiempo de cada intervalo (30 segundos), el tamaño de la pausa y de la latencia de la primera respuesta después de iniciado el estímulo (30 - (pausa más latencia)).

En el grupo de probabilidad de señalamiento igual a 0.00, en el que en ningún caso se presenta el estímulo discriminativo, el T. de T. es la diferencia 30 menos pausa.

3.1.5 Tasa neta de Respuesta (T.N.)

Es una medida de la velocidad de respuesta de los sujetos, dada por el cociente entre la cantidad de respuestas y el tiempo de trabajo de la sesión (R_s/T de T).

3.1.6 Tasa Terminal

Es el número promedio de respuestas por segundo emitidas en los 9 segundos finales de cada intervalo para los 40 intervalos de la sesión.

3.1.7 Latencia

Es el tiempo transcurrido entre el inicio de la presentación del estímulo discriminativo y la primera respuesta del sujeto, medido en décimas de segundo.

En el apéndice A se presentan tablas con los valores de cada una de estas variables para los 16 sujetos.

Estas tablas presentan el valor de cada variable en línea base y en la sesión correspondiente a la aplicación de la respectiva dosis o solución salina. El valor de la fila "Promedio L.B.", corresponde al promedio de los 6 valores de línea base y se presenta como dosis de 0 mgs., en las gráficas de los sujetos tomados individualmente.

3.2 Datos de Control: Efectos del Estímulo Discriminativo.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de las dos sesiones previas a la primera aplicación de solución salina (sesiones 36 y 37).

Estos datos reflejan el efecto de la introducción del estímulo discriminativo antes de cualquier administración de fármaco o de la solución salina.

En la figura 1 se presenta, para cada variable, el valor promedio de esas dos sesiones en cada uno de los grupos.

Los I.D. son claramente superiores para los sujetos del grupo sin señalamiento ($p = .00$), es decir aquellos que siguieron el programa de intervalo fijo corriente, que para los grupos en los cuales hubo señalamiento de los 9 segundos finales (Fig. 1A).

Los I.D. son mayores en el grupo sin señalamiento debido a que en este grupo los sujetos concentraban sus respuestas en los 7 segundos finales del intervalo, y los I.D. indican precisamente el grado en que las respuestas se concentran en la parte final del intervalo.

Por el contrario, en los grupos con señalamiento, los sujetos empezaban a responder antes de la presentación del sonido en el segundo 21 (véase la Fig. 1C correspondiente a pausas), lo cual significa que sus respuestas se "dispersan" más a lo largo del intervalo y por consiguiente sus I.D. son inferiores.

La cantidad de respuesta por reforzador (Fig 1B) fue superior para los grupos con $p = 1.00$ y $.66$ que para los grupos menos señalados.

Las pausas (Fig. 1C) se dividen en dos grupos: uno constituido por aquellos en los que hubo señalamiento exteroceptivo, los cuales presentaron las pausas menores.

TABLA 1 : EFECTOS DE LA PROBABILIDAD DE SEÑALAMIENTO

Grupo	Sujeto	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Tasa Neta	Tasa Global 9 seg.Finales	Indice de Discriminacion	Latencia
.00	1	8.02	22.33	6.75	1.19	.82	.92	-
	2	4.71	23.99	6.44	.73	.47	.93	-
	3	8.70	22.27	7.86	1.10	.87	.90	-
	4	8.08	23.70	6.70	1.21	.81	.90	-
	Promedio	7.38	23.07	6.94	1.06	.75	.91	-
.33	9	8.96	19.40	10.26	.87	.82	.82	29.98
	10	6.86	19.79	10.01	.68	.62	.82	22.53
	11	6.56	20.41	9.53	.69	.58	.80	27.96
	12	6.70	19.05	10.76	.62	.56	.76	27.69
	Promedio	7.27	19.66	10.14	.71	.65	.80	27.04
.66	13	12.30	15.25	13.93	.88	1.00	.73	13.53
	14	7.29	21.63	7.96	.91	.73	.90	32.52
	15	9.80	19.32	10.16	.96	.85	.78	28.19
	16	10.34	18.61	10.77	.96	.88	.77	25.22
	Promedio	9.93	18.70	10.70	.93	.86	.79	24.86
1	5	8.40	19.87	8.18	.87	.74	.79	29.94
	6	6.01	22.29	6.67	.90	.60	.90	43.74
	7	19.28	17.95	11.11	1.73	.60	.83	16.42
	8	6.62	22.39	6.82	.97	.65	.89	39.32
	Promedio	10.07	20.62	8.44	1.11	.65	.85	32.35

TABLA 1: EFECTOS DE LA PROBABILIDAD DE SEÑALAMIENTO

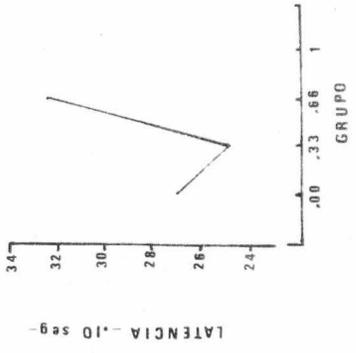
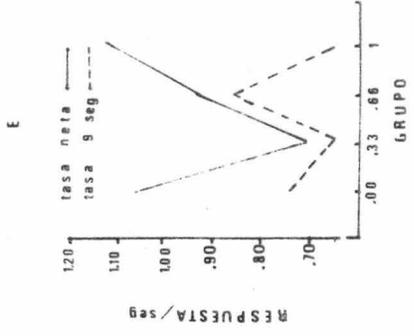
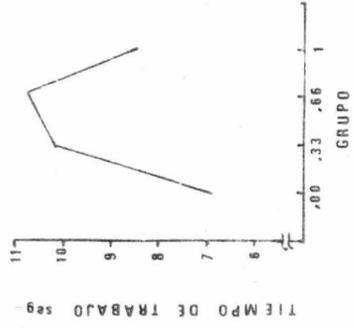
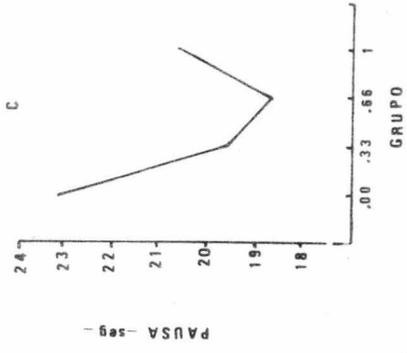
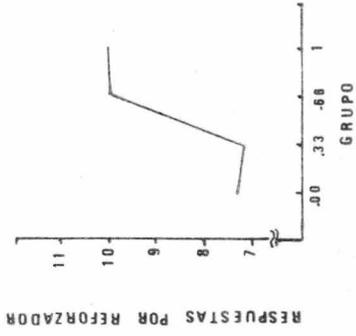
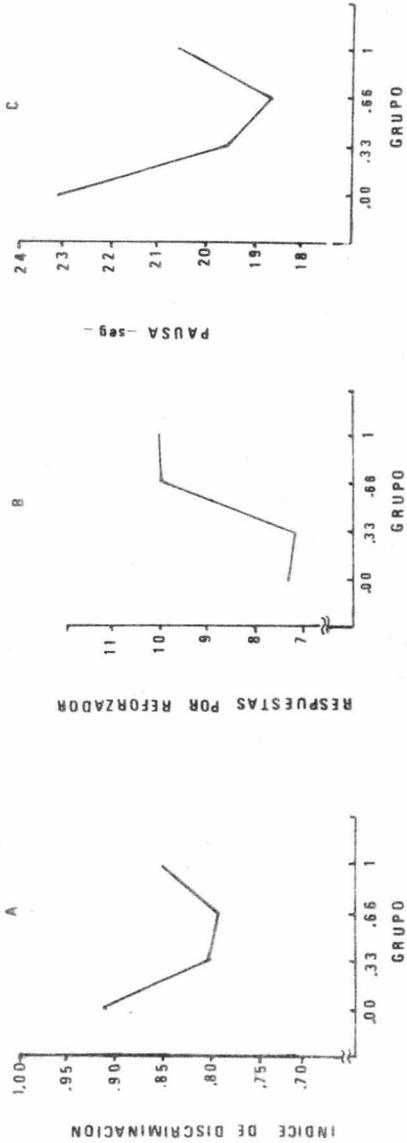


FIG 1 EFECTOS DE LA PROBABILIDAD DE SEÑALAMIENTO

Otro correspondiente al de $p = .00$, que presentó las pausas más grandes.

Estos tres resultados, tomados en conjunto, indican que el estímulo exteroceptivo introducido en el segundo 21 del intervalo funcionó como reforzador condicionado, siendo su capacidad reforzante mayor en los grupos en que se introdujo con más frecuencia, tal como se refleja en el número de respuestas por reforzador que fue superior en los dos grupos con mayor señalamiento (Fig. 1B); y establecen también que en los grupos con señalamiento los sujetos empezaron a responder antes del segundo 21, por lo que sus pausas posreforzamiento fueran inferiores.

El T de T (Fig 1D) es una variable que asumió valores inversos a los de la pausa posreforzamiento, por lo cual sólo se toman en cuenta como dato necesario para la tasa neta.

La Tasa Neta (Fig. 1E), es una función que varía directamente con el número de respuesta e inversamente con el tiempo de trabajo.

En los grupos .00 y 1.00 la T.N. es mayor que en los de probabilidad intermedia de señalamiento, debido

a que en estos últimos el tiempo de trabajo fué más grande. Las variaciones en la T.N. son mínimas entre los cuatro grupos, encontrándose en un rango de variación de .4 Rs/Seg., lo cual significa que no hubo efectos apreciables de la probabilidad de señalamiento sobre la velocidad de respuesta de los sujetos.

La tasa global de respuesta en los 9 segundos finales (Fig. 1E), no presenta variación sistemática alguna en función de la probabilidad de señalamiento y al igual que en la T.N., las variaciones observadas entre los cuatro grupos son insignificantes encontrándose en un rango de .21 Rs/Seg.

La latencia de la primera respuesta después de iniciado el estímulo (Fig. 1F), fué mayor para el grupo de $p = 1.00$ que para los otros dos, los cuales presentan latencias similares.

En síntesis, el estímulo exteroceptivo introducido en el segundo 21 del intervalo actuó a manera de reforzador condicionado incrementando la cantidad de respuesta y disminuyendo el valor de la pausa; estos cambios se reflejaron en los I.D. que fueron superiores en el grupo no señalado y disminuyeron en los señalados

siguiendo un curso similar al de las variaciones en las pausas. La tasa neta y la tasa global de respuesta para los 9 segundos finales del intervalo, presentaron variaciones mínimas e insignificantes en función del señalamiento.

Las latencias fueron superiores en el grupo con probabilidad de señalamiento mayor.

El T. de T. varió inversamente a la pausa.

3.3 Efectos del Metilfenidato

A continuación se analizarán los efectos del fármaco sobre cada una de las medidas de la variable dependiente tomando en cuenta: el efecto principal del fármaco, su variación en función de la dosis y de la probabilidad de señalamiento.

Por "efecto principal del fármaco" sobre cualquiera de las variables dependientes se entiende la tendencia al aumento o a la disminución de sus valores después de la aplicación de una dosis.

Por ejemplo, si se dice que el efecto principal del metilfenidato fue el de aumentar la cantidad de respuestas por reforzador, ésto significa tres cosas:

Primero, que para cada dosis de metilfenidato la mayoría de los sujetos presenta un aumento de la cantidad de respuestas por reforzador;

Segundo, que a medida que se aumenta la dosis es mayor la cantidad de sujetos que presenta un incremento en la cantidad de respuestas por reforzador en comparación con dosis más pequeñas;

Tercero, que si se toma en cuenta la diferencia entre la cantidad de respuestas por reforzador bajo el efecto del fármaco (valor D) y la cantidad de respuestas en línea base (valor B), esta diferencia (D-B), o variación del efecto principal debe ser de una magnitud promedio mayor a medida que se incrementa la dosis.

Estos son entonces los aspectos que se tomarán en cuenta para el análisis de los resultados de cada variable: efecto principal del fármaco sobre la variable; variación en la magnitud de este efecto en función de la dosis; cantidad de sujetos que lo presentan en función de la dosis; análisis separado para cada grupo de este efecto en función de la dosis, y análisis separado para cada dosis de este efecto en

función de la probabilidad de señalamiento.

En correspondencia al tipo de análisis que se pretende hacer, se presentan los siguientes tipos de gráficas:

Primero, se presenta una gráfica que muestra el valor bruto de la variable respectiva en cada uno de los sujetos, separando en subgráficas a los sujetos de cada grupo.

Segundo, se presenta una gráfica (la identificada con la letra B en cada caso) que muestra, promediado para los 16 sujetos, el efecto de cada dosis de metilfanidato mediante las diferencias entre el valor de la variable respectiva bajo el efecto del fármaco y en línea base: $\sum(D-B)/16$; en esta gráfica también se observa la magnitud del efecto principal en cada dosis, mediante la diferencia (D-B) promediada para los Nsujetos que presenten ese efecto principal: $\sum(D-B)/N$.

Tercero, se presenta una gráfica (la indentificada con la letra C en cada caso), que muestra mediante histogramas, la cantidad de sujetos en los que se observa el efecto principal (N) y el efecto opuesto en cada dosis de la droga.

Cuarto, se presenta una gráfica (la identificada con la letra D en cada caso), que muestra para cada grupo por separado la variación promedio de sus cuatro sujetos de la variable de que se trate $\Sigma(D-B)/4$, en función de la dosis de metilfenidato.

Quinto, se presenta una gráfica (la identificada con la letra E en cada caso) que muestra para cada dosis por separado las variaciones de la variable de que se trata en función de la probabilidad del señalamiento.

Los valores graficados se presentan en las tablas respectivas correspondientes a cada una de las variables dependientes.

La evaluación estadística de los resultados se hizo mediante un análisis de varianza 2×4 el cual toma por separado cada dosis de la droga (línea base vs. dosis), como un evento independiente de las otras dosis, para los cuatro grupos de sujetos. En la tabla 9 se presentan para cada dosis los valores significativos de F para: efecto de la dosis, probabilidad de señalamiento, dosis X probabilidades, diferencias intragrupo y diferencias intergrupos; de esta tabla se

excluyen la dosis de 1 mg/kg., y las dos aplicaciones de solución salina, debido a que ninguno de estos tres tratamientos produjo efectos significativos sobre las mediciones evaluadas.

En adelante, siempre que se señale que un efecto es "significativo" es una alusión a significación estadística que puede verificarse en la Tabla 9.

También es importante señalar que en ninguna de las medidas se encontraron diferencias intergrupo significativas en línea base, lo que significa que las líneas base fueron similares para los cuatro grupos en todos los casos.

A continuación se presentan los efectos del metilfenidato sobre cada variable, enfatizándose sus efectos sobre los índices de discriminación como principal variable de acuerdo con el objetivo del presente estudio.

3.3.1 Índices de Discriminación

En la Tabla 2, se presentan los valores obtenidos para los índices de discriminación.

Los I.D. para cada sujeto tomado individualmente presentan una tendencia clara a decrecer en la dosis de

TABLA 2 : VARIACIONES (D-B) PARA INDICES DE DISCRIMINACION

Grupo	Dosis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	(*) Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio
.00	↑	2	.02	1	.01	0		2	.01
	↓	1	-.03	3	-.03	4	-.08	2	-.36
	=	1		0		0		0	
	V.T.		.002		-.02		-.08		-.17
.33	↑	4	.06	1	.04	2	.02	0	
	↓	0		0		2	-.02	4	-.22*
	=	0		3		0		0	
	V.T.		.06		.01		.00		-.22
.66	↑	4	.02	0		3	.03	0	
	↓	0		2	-.04	1	-.18	4	-.17
	=	0		2		0		0	
	V.T.		.92		-.02		-.02		-.17
1	↑	3	.03	0		0		0	
	↓	1	-.17	4	-.11**	4	-.10**	4	-.23*
	=	0		0		0		0	
	V.T.		-.02		-.11		-.10		-.23
Total Sujetos	↑	13		2		5		2	
	↓	2		9		11		14	
	=	1		5					
Variacion Promedio Efectivo Principal $[\sum(D-B)/N]$			-.10		-.07		-.09		-.23
Variacion Total $[\sum(D-B)/16]$.01		-.04		-.05		-.20

(*) $\sum(D-B)/n$

* (p < .05)

** (p < .01)

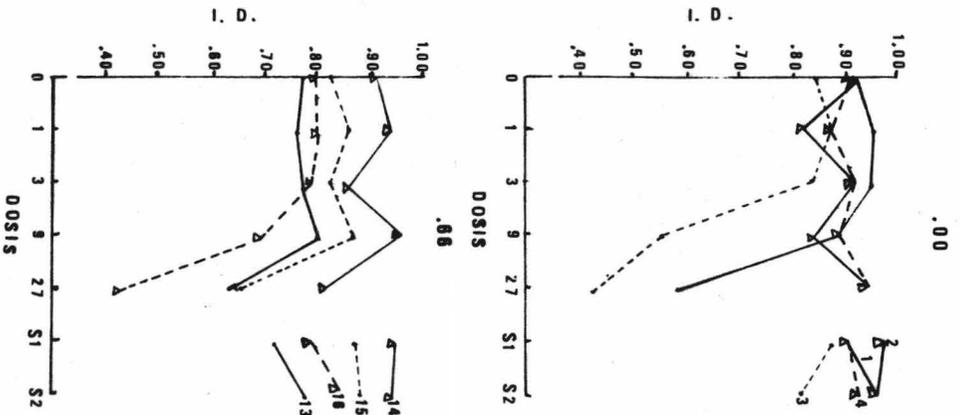
↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

V. I.=Variacion Total para el grupo $[\sum(D-B)/4]$

D=Valor con droga
B=Valor en Linea Base



.00

.66

.33

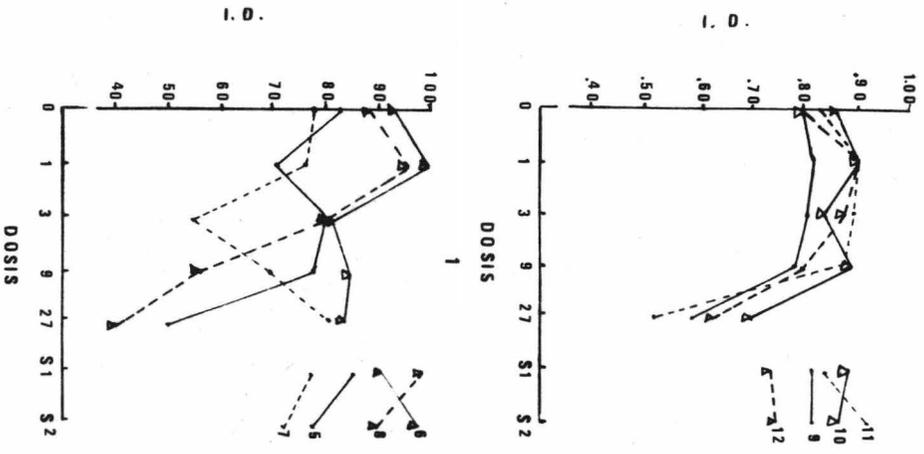
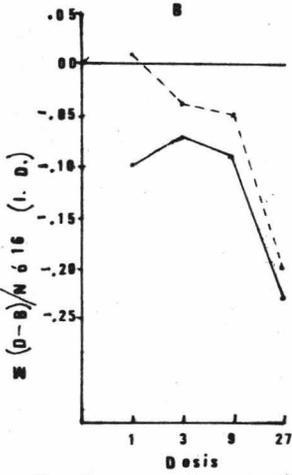
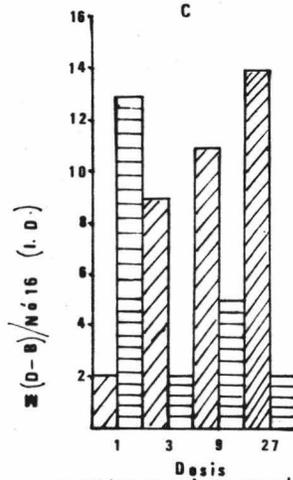


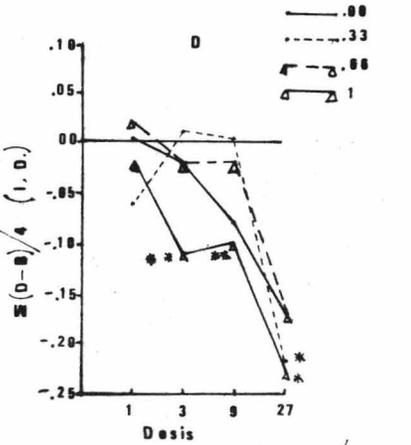
FIG 2 INDICES DE DISCRIMINACION



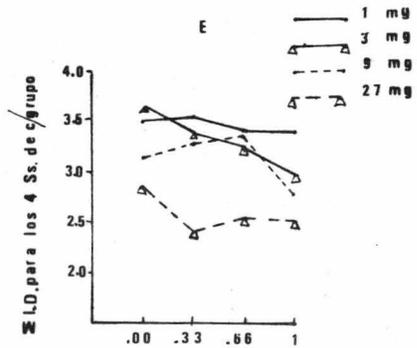
Magnitud promedio de la disminución $\Sigma (D-B)/N$ (—) y variación total en los I.D. $\Sigma (D-B)/16$ (---) para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con el efecto principal (N-//) y el efecto opuesto (■) para los cuatro grupos



Variación promedio $\Sigma (D-B)/4$ para cada dosis en función del grupo



P. del señalamiento

FIG. 3 INDICES DE DISCRIMINACION

27 mg/kg. (Fig. 2), mientras que en las demás dosis los valores no presentan una tendencia sistemática.

Sin embargo, al tomar en conjunto los valores para los 16 sujetos se aprecia más claramente el efecto principal del metilfenidato ya que los I.D. disminuyeron en función de las dosis, efecto que es mayor en magnitud (Fig. 3B), y en cantidad de sujetos que lo presentan (Fig. 3C), a medida que se incrementa la dosis, siendo significativo para 3, 9 y 27 mg/kg.

En la dosis de 1 mg/kg., los I.D. presentaron una leve tendencia no significativa al aumento, permaneciendo muy cercanos a su valor en línea base.

Las dos aplicaciones de solución salina no produjeron efectos sistemáticos ni significativos.

Al hacer un análisis separado para cada grupo de las variaciones de los I.D. en función de las dosis de metilfenidato (Fig. 3D), se puede apreciar que, aunque la función es decreciente en los cuatro grupos, es más pronunciada en el grupo con mayor probabilidad de señalamiento, el cual presenta diferencias intragrupo significativas para las dosis de 3, 9 y 27 mg/kg.

Incluso, en la dosis de 1 mg/kg., sólo para el grupo 1.00 disminuyeron los I.D., mientras que en los demás grupos aumentaron.

Al hacer un análisis por separado de cada dosis de los I.D. en función de la probabilidad de señalamiento (Fig. 3E), se confirma el análisis hecho en el párrafo anterior ya que, para todas las dosis, los I.D. fueron menores en los grupos .66 y 1.00 que en el .00, lo cual significa que la tendencia decreciente producida por el fármaco sobre los I.D. es más pronunciada a medida que se aumenta la probabilidad de señalamiento, efecto que se observa con toda claridad en la dosis de 3 mg./kg.

Resumiendo, el metilfenidato disminuyó los I.D., en función de las dosis a partir de 3 mg/kg., este efecto fué más pronunciado en función de la probabilidad de señalamiento, siendo máximo en el grupo con p igual a 1.00. Para la dosis de 1 mg/kg., y para las dos aplicaciones de solución salina no hubo efectos sistemáticos ni significativos.

3.3.2 Respuestas por Reforzador

En la Tabla 3 se presentan los valores obtenidos para las respuestas por reforzador.

TABLA 3 : VARIACIONES (D-B) PARA RESPUESTAS POR REFORZADOR

Grupo	Dosis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	(*) Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio
.00	↑	2	3.07	2	1.96	2	1.61	2	5.34
	↓	2	-2.56	2	-.68	2	-.61	2	-1.13
	=	0		0		0		0	
	V.T.		.25		.64		.50		2.10
.33	↑	2	1.0	3	.80	3	.60	4	5.86
	↓	2	-2.27	1	-1.04	1	-.21	0	
	=	0		0		0		0	
	V.T.		-.63		.34		.40		5.86
.66	↑	0		3	1.04	3	2.98	4	5.43
	↓	4	0.97	1	-.75	1	-4.25	0	
	=	0		0		0		0	
	V.T.		-.97		.59		1.17		5.43
1	↑	2	1.84	3	5.07	3	6.56	3	9.66
	↓	2	-.20	1	-1.6	1	-.7	1	-3.53
	=	0		0		0		0	
	V.T.		.82		3.40		4.74		6.36
Total Sujetos	↑	6		11		11		13	
	↓	10		5		5		3	
	=								
Variacion Promedio Efectivo Principal [Σ(D-B)/N]		1.97		2.24		3.06		6.52	
Variacion Total [Σ(D-B)/16]		-.13		1.24		1.70		4.94	

(*) Σ(D-B)/n

* (p<.05)

** (p<.01)

↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

V. T.=Variacion Total para el grupo [Σ(D-B)/4]

D=Valor con droga

B=Valor en Linea Base

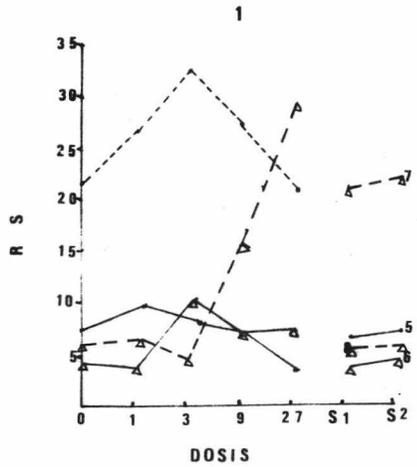
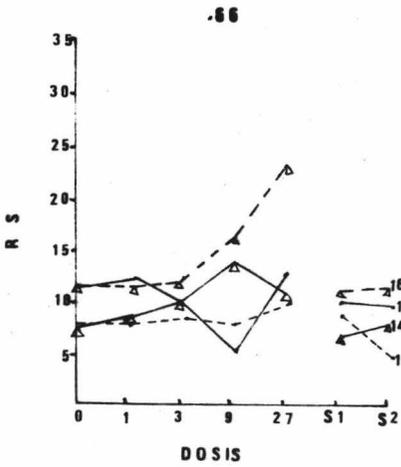
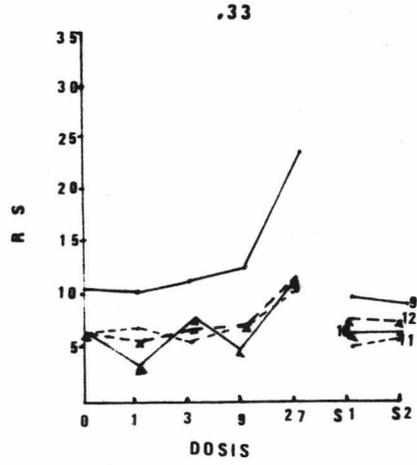
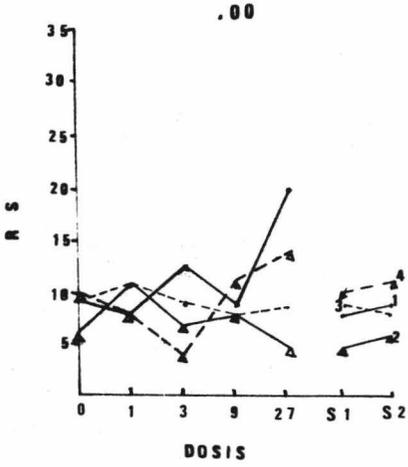
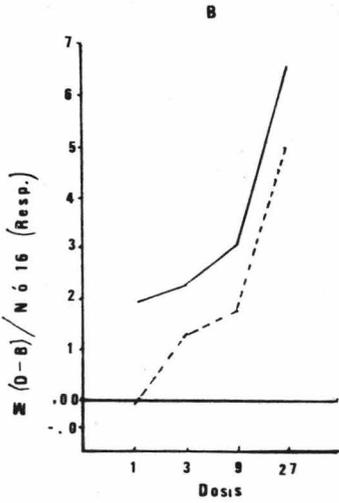
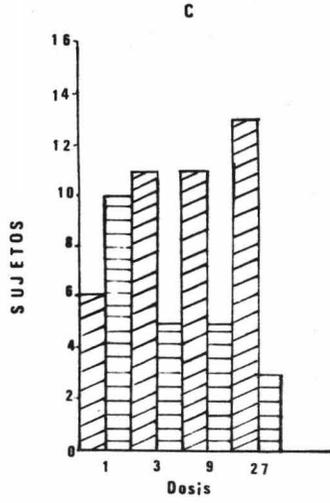


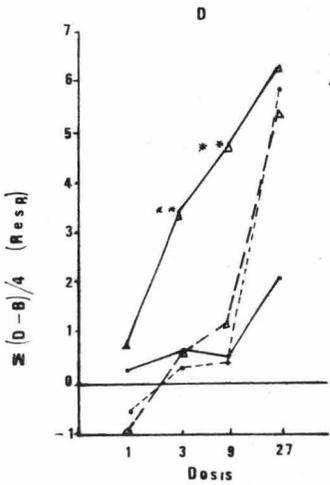
FIG 5 RESPUESTAS POR REFORZADOR



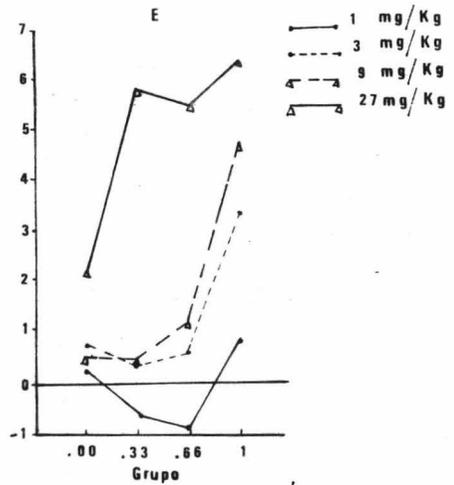
Magnitud promedio del incremento $\Sigma(D-B)/N$ (—) y variación total $\Sigma(D-B)/16$ (- - -) para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con el efecto principal (▨) y el efecto opuesto (▧) para los cuatro grupos



Variación promedio $\Sigma(D-B)/4$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\Sigma(D-B)/4$ para cada dosis en función del grupo

FIG 6 RESPUESTAS POR REFORZADOR

Tomando individualmente cada sujeto, se observan irregularidades en las variaciones de la cantidad de Rs/Ref, aunque se aprecia una tendencia general a su aumento en función de las dosis (Fig. 5). Esta tendencia se aclara al tomar en conjunto los valores para los 16 sujetos, que permite observar que el efecto principal del metilfenidato fue el de incrementar la cantidad de Rs/Ref., haciéndose más potente este efecto, tanto en magnitud (Fig. 6B), como en cantidad de sujetos que lo presentan (Fig. 6C) a medida que se incrementan las dosis y alcanzando significación estadística en la dosis de 27 mg/kg.

En las gráficas señaladas se aprecia que con dosis de 1 mg/kg., y en las dos aplicaciones de solución salina, la cantidad de Rs/Ref permaneció muy próxima a su nivel de línea base.

Al hacer un análisis por separado de cada grupo de variaciones de las Rs/Ref. en función de las dosis de metilfenidato (Fig. 6D), se puede apreciar que, aunque la función es creciente en los cuatro grupos, es más pronunciada en el grupo con mayor probabilidad de señalamiento, el cual presenta diferencias

intragrupo significativas para las dosis de 3 y 9 mg/kg.

La mayor potencia del efecto del fármaco a medida que se incrementa la probabilidad de señalamiento se confirma al hacer un análisis separado para cada dosis de la cantidad de Rs/Ref. en función de la probabilidad de señalamiento (Fig. 6E).

En resumen, el metilfenidato indujo un incremento de las Rs/Ref, el cual fué significativo en la dosis de 27 mg/kg.

Este incremento fué más pronunciado en función de la probabilidad de señalamiento, siendo máximo en el grupo con p igual a 1.00.

Para la dosis de 1 mg/kg. y para las dos aplicaciones de solución salina no se observaron efectos sistemáticos ni significativos.

3.3.3 Pausa Posreforzamiento por Reforzador

En la Tabla 4 se presentan los valores obtenidos para las pausas.

Las pausas para cada sujeto consideradas en forma individual presentan una tendencia decreciente, principalmente en las dosis de 9 y 27 mg/kg. (Fig. 7).

TABLA 4 : VARIACIONES (D-B) PARA PAUSA POST REFORZAMIENTO POR REFORZADOR

Grupo	Dosis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	Variacion Promedio (*)	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio
.00	↑	2	.54	0		0		1	2.23
	↓	2	2.62	4	-.76	4	-3.03	3	-8.01
	=	0		0		0		0	
	V. T.		-1.04		-.76		03.03		-5.45
.33	↑	2	3.04	1	.7	1	.76	0	
	↓	2	-1.36	3	-1.11	3	-.67	4	-7.27
	=	0		0		0		0	
	V. T.		.84		-.66		-.31		-7.27
.66	↑	1	1.23	2	.08	1	2.89	0	
	↓	3	-.80	2	-1.04	3	-2.78	4	-5.26
	=	0		0		0		0	
	V. T.		-.29		-.48		-1.36		-5.26
1	↑	2	1.04	0		1	.35	0	
	↓	2	-1.38	4	-3.40	3	-6.58	4	-5.09
	=	0		0		0	-4.85**	0	
	V. T.		-.17		-3.40**				-5.09
Total Sujetos	↑	7		3		3		1	
	↓	9		13		13		15	
	=								
Variacion Promedio Efectivo Principal [Σ(D-B)/N]		-1.46		-1.70		-3.25		-6.30	
Variacion Total [Σ(D-B)/16]		-.17		-1.33		-2.39		-5.77	

(*) Σ(D-B)/n

* (p<.05)

** (p<.01)

↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

V. T.=Variacion Total para el grupo [Σ(D-B)/4]

D=Valor con droga
B=Valor en Linea Base

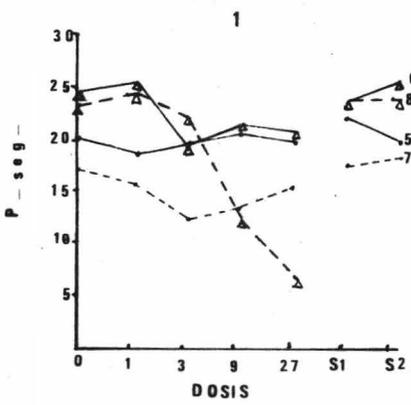
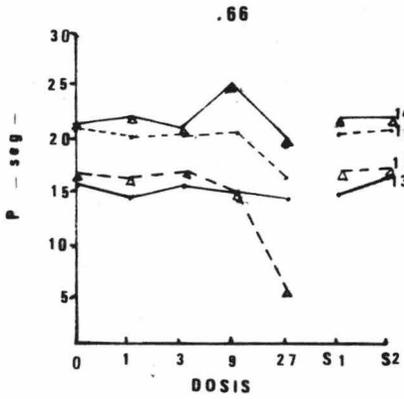
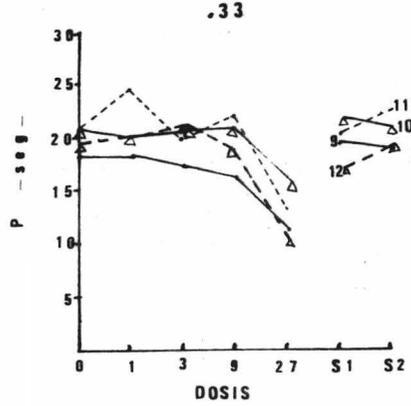
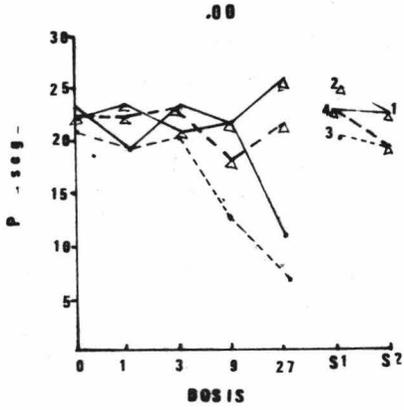
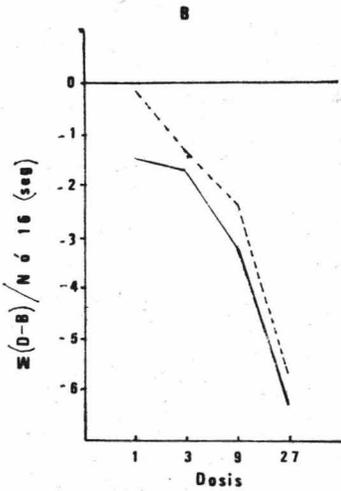
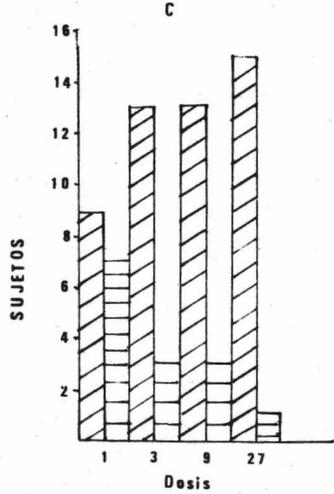


FIG 7

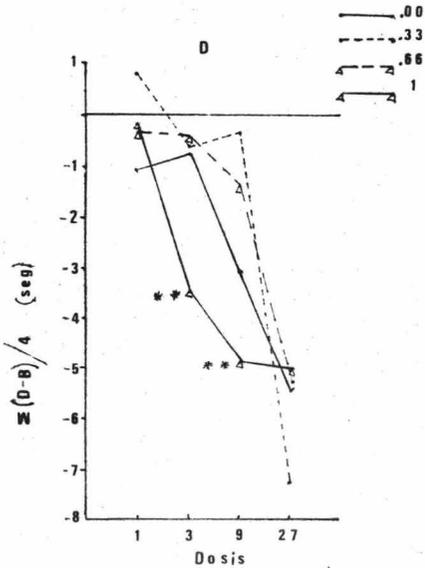
PAUSA POST REFORZAMIENTO POR REFORZADOR



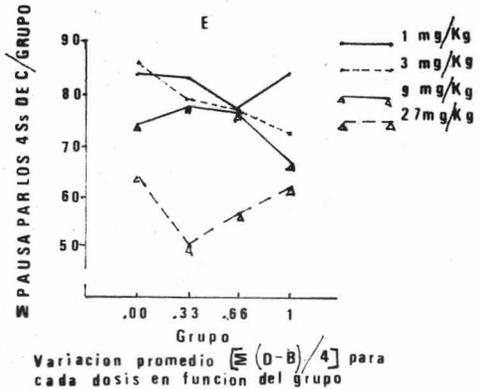
Magnitud promedio de la disminución $\left[\frac{\Sigma(D-B)}{N} \right]$ y variación total $\left[\frac{\Sigma(D-B)}{16} \right]$ para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con el efecto principal (hatched) y el efecto opuesto (horizontal lines) para los cuatro grupos



Variación promedio $\left[\frac{\Sigma(D-B)}{4} \right]$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\left[\frac{\Sigma(D-B)}{4} \right]$ para cada dosis en función del grupo

FIG 8 PAUS POST-REFORZAMIENTO POR REFORZADOR

Esta tendencia se revela con toda claridad como efecto principal del fármaco sobre las pausas al tomar en conjunto a los 16 sujetos, función decreciente que es más potente tanto en magnitud (Fig. 8 B), como en cantidad de sujetos que la presentan (Fig. 8 C), a medida que se incrementan las dosis, y alcanza significación estadística en las dosis de 3, 9 y 27 mg/kg.

En la dosis de 1 mg/kg. la disminución es muy pequeña y no significativa; en las dos aplicaciones de solución salina no se observan efectos sistemáticos ni significativos.

Al hacer un análisis por separado de cada grupo de las variaciones de las pausas en función de las dosis de metilfenidato (Fig. 8D), se observa que la función es decreciente en los cuatro grupos, pero la disminución es más pronunciada en el grupo con probabilidad de señalamiento igual a 1.00, el cual presenta diferencias intragrupo significativas en las dosis de 3 y 9 mg/kg.

En la Fig. 8E se confirma que solamente para estas dos dosis fue evidente la tendencia de un mayor pronunciamiento de la disminución de las pausas en

función de la probabilidad de señalamiento.

En resumen, el metilfenidato hizo disminuir el tamaño de las pausas en función de las dosis, de manera significativa a partir de 3 mg/kg. Las disminuciones fueron más pronunciadas para el grupo con mayor probabilidad de señalamiento en las dosis de 3 y 9 mg/kg.

La dosis de 1 mg/kg. y las dos aplicaciones de solución salina no produjeron efectos sistemáticos ni significativos.

3.3.4 Tiempo de Trabajo por Reforzador

En la Tabla 5 se presentan los valores obtenidos para los tiempos de trabajo por reforzador.

Por la naturaleza de esta medida, que es completataria de la pausa posreforzamiento, sus variaciones son de necesidad inversas a las de las pausas, y se presentan en las Figuras 9 y 10.

Es decir, el metilfenidato produjo un incremento del tiempo de trabajo que fue significativo para las dosis de 3, 9 y 27 mg./kg. Este incremento fue mayor en el grupo con probabilidad de señalamiento igual a 1.00 en las dosis de 3 y 9 mg/kg.

TABLA 5 : VARIACIONES (D-B) PARA TIEMPO DE TRABAJO POR REFORZADOR

Grupo	Dosis Efecto	1		3		9		27	
		Sujetos	Variación Promedio (*)	Sujetos	Variación Promedio	Sujetos	Variación Promedio	Sujetos	Variación Promedio
.00	↑	2	2.92	3	.82	4	3.17	3	7.41
	↓	2	-2.58	1	-.55	0		1	-1.57
	=	0		0		0		0	
	V.T.		.17		.48		3.17**		5.16
.33	↑	2	1.11	3	1.06	4	.49	4	7.05
	↓	2	-2.76	1	-.98	0		0	
	=	0		0		0		0	
	V.T.		-.80		.55		.49		7.05**
.66	↑	3	.63	3	1.03	3	2.88	4	5.23
	↓	1	-2.71	1	-.06	1	-1.33	0	
	=	0		0		0		0	
	V.T.		-.20		.76		1.83		5.23
1	↑	2	1.37	4	2.52	3	5.82	4	5.11
	↓	2	-.46	0		1	-.65	0	
	=	0		0		0		0	
	V.T.		.57		2.52**		4.20**		5.11
Total Sujetos	↑	9		13		14		15	
	↓	7		3		2		1	
	=	0		0		0		0	
Variación Promedio Efectivo Principal $[\sum(D-B)/N]$	1.41		1.45		2.91		6.12		
Variación Total $[\sum(D-B)/16]$	-.20		1.08		2.42		5.64		

(*) $\sum(D-B)/n$

* (p < .05)

** (p < .01)

↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

V. T.=Variación Total para el grupo $[\sum(D-B)/4]$

D=Valor con droga

B=Valor en Línea Base

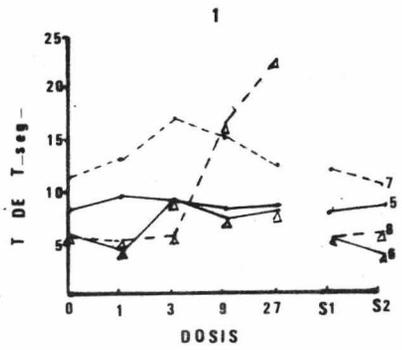
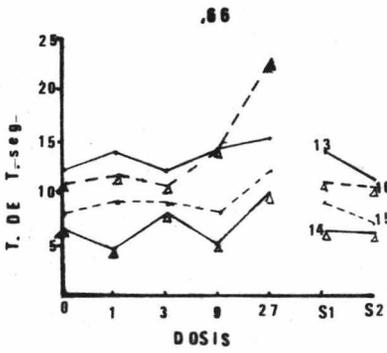
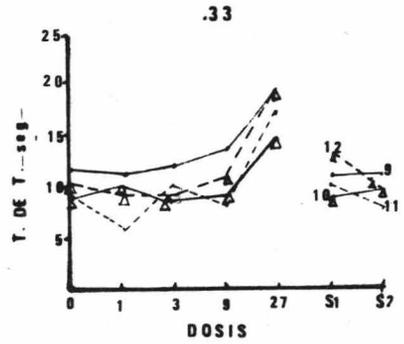
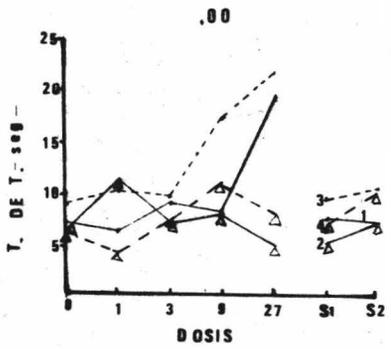
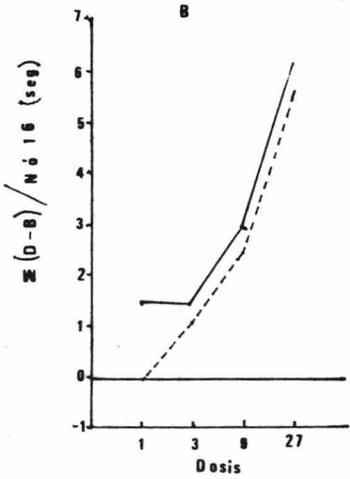
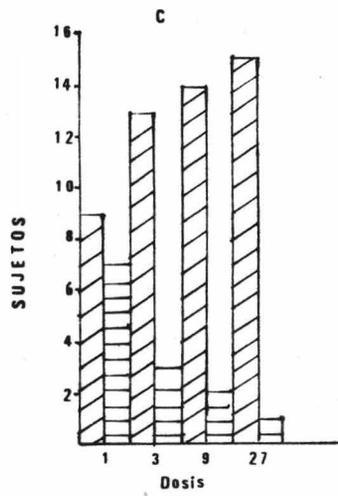


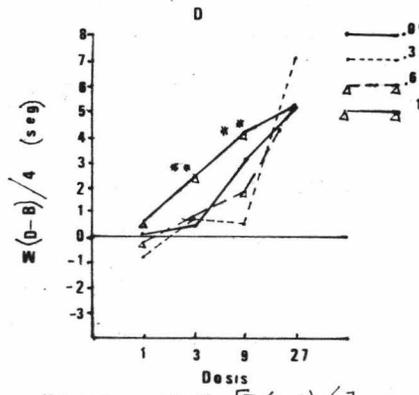
FIG 9 TIEMPO DE TRABAJO POR REFORZADOR



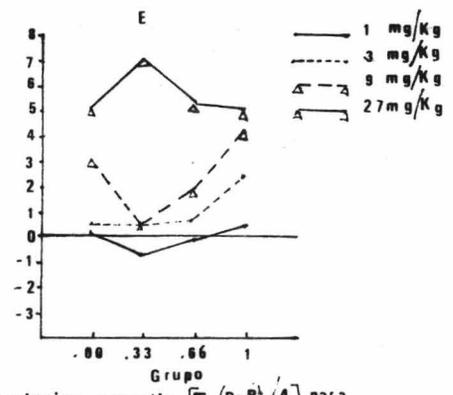
Magnitud promedio del incremento $\Sigma(D-B)/N$ (—) y variación total $\Sigma(D-B)/16$ (---) para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con efecto principal (hatched) y el efecto opuesto (solid) para los cuatro grupos



Variación promedio $\Sigma(D-B)/4$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\Sigma(D-B)/4$ para cada dosis en función del grupo

FIG 10 TIEMPO DE TRABAJO POR REFORZADOR

Para las dosis de 1 mg/kg. y para las dos aplicaciones de solución salina no se observaron efectos sistemáticos ni significativos.

3.3.5 Tasa Neta de Respuesta

En la Tabla 6 se presentan las variaciones de la T.N. para las cuatro dosis en cada grupo. Como se puede apreciar en la Fig. 11, las gráficas de las T.N. son bastante planas para la mayoría de los sujetos.

Al hacer un análisis para los 16 sujetos no se observa una tendencia sistemática al incremento o a la disminución, siendo similar tanto la cantidad de sujetos en los que se observaron ambos cambios (Fig. 12C), como la magnitud del cambio (Fig. 12D).

Al analizar por separado cada grupo (Fig. 12E), tampoco se aprecian cambios sistemáticos ni significativos para ninguna dosis. En general, las variaciones de las T.N. en función de la probabilidad de señalamiento (Fig. 12E), sigue en todas las dosis un curso muy parecido al observado en los datos de control (Fig. 1E).

TABLA 6 : VARIACIONES (D-B) PARA TASA NETA DE RESPUESTAS

Grupo	Dosis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	Variación Promedio ^(*)	Sujetos	Variación Promedio	Sujetos	Variación Promedio	Sujetos	Variación Promedio
.00	↑	3	.19	2	.09	1	.19	1	.37
	↓	1	-.14	2	-.1	3	-.34	2	-.46
	≡	0		0		0		1	
	V.T.		.11		0.005		-.21		0.14
.33	↑	2	.04	1	.06	3	.03	3	.02
	↓	2	-.09	2	-.05	1	-.04	1	-.12
	≡	0		1		0		0	
	V.T.		-.02		-.01		.01		-.01
.66	↑	1	.65	2	.09	1	.04	3	.05
	↓	3	-.15	2	-.09	3	-.17	1	-.03
	≡	0		0		0		0	
	V.T.		.05		0.00		-.12		.03
1	↑	2	.11	2	.11	1	.12	2	.25
	↓	2	-.04	2	-.18	2	-.04	1	-.46
	≡	0		0		1		1	
	V.T.		.03		-.03		.01		.01
Total Sujetos	↑	8		7		6		9	
	↓	8		8		9		5	
	≡	0		1		1		2	
Variación Promedio Efectivo Principal [$\Sigma(D-B)/N$]			.30		.09		.07		.12
Variación Total [$\Sigma(D-B)/16$]			.09		-.01		-.07		-.01

(*) $\Sigma(D-B)/n$

* (p < .05)

* * (p < .01)

↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

≡ Permanecieron igual

V.T. = Variación Total para el grupo [$\Sigma(D-B)/4$]

D = Valor con droga
B = Valor en Línea Base

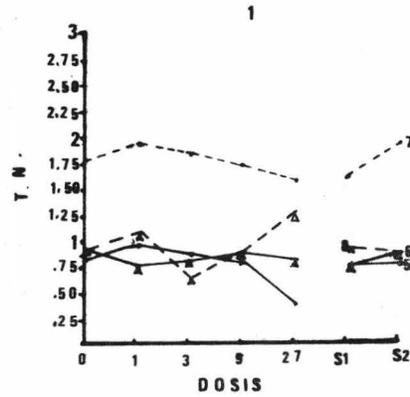
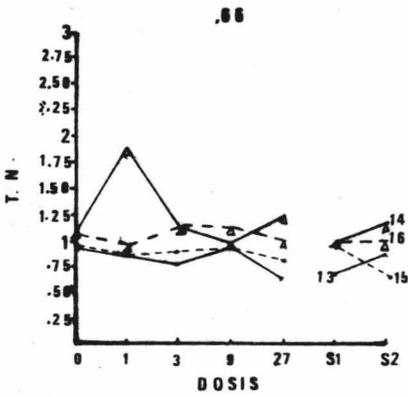
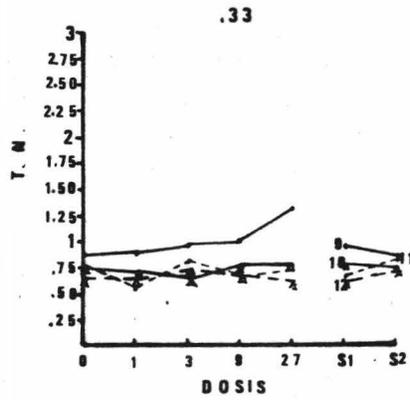
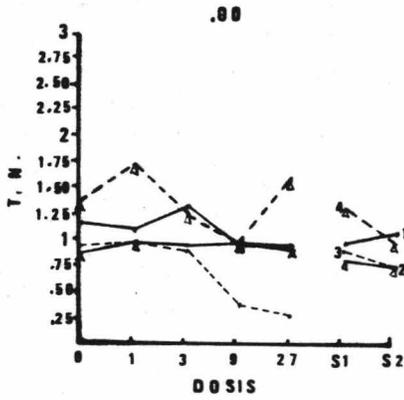
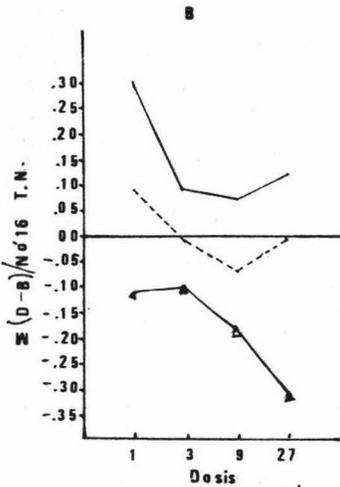
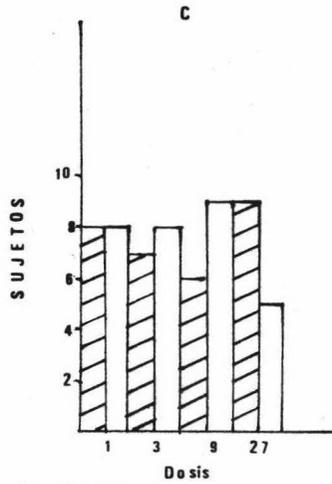


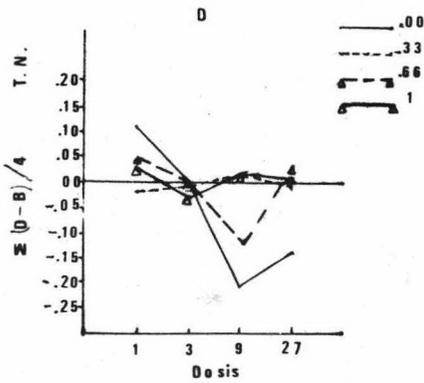
FIG 11 TASA NETA DE RESPUESTAS



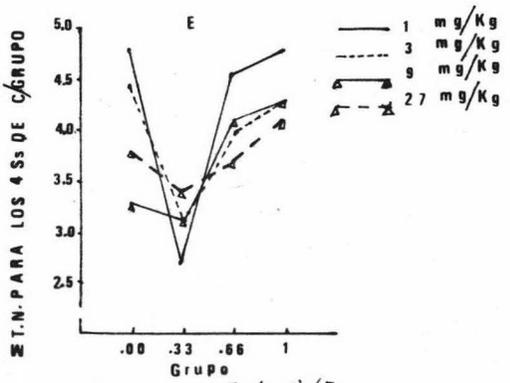
Magnitud promedio $\left[\Sigma (D-B)/N \right]$ del aumento (—) y de la disminución (---) y variación total $\left[\Sigma (D-B)/16 \right]$ para los cuatro sujetos



Cantidad de sujetos que incrementaron (▨) y disminuyeron (□) la T.N.



Variación promedio $\left[\Sigma (D-B)/4 \right]$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\left[\Sigma (D-B)/4 \right]$ Para cada dosis en función del grupo

FIG 12 TASA NETA DE RESPUESTAS

El resumen, no se observaron efectos sistemáticos ni significativos del metilfenidato o de éste combinado con la probabilidad de señalamiento sobre las T.N.

3.3.6 Tasa Terminal

En la Tabla 7 se presentan las variaciones de la tasa global de respuestas para los 9 segundos finales de cada intervalo en las cuatro dosis para cada grupo.

En la Fig. 13, se presentan las tasas globales para cada uno de los 16 sujetos.

Estas presentaron una leve tendencia no significativa al aumento en función de la dosis a partir de 3 mg/kg. (Fig. 14B), en la mayoría de sujetos (Fig. 14C).

Este leve incremento corresponde al aumento ya analizado de la cantidad de respuestas por reforzador, en este caso en la parte señalada del intervalo.

En la dosis de 1 mg/kg. y en las dos aplicaciones de solución salina no se observaron efectos sistemáticos ni significativos permaneciendo muy cercanas a su nivel basal.

Esta tendencia al aumento en función de la dosis es mínima para el grupo con probabilidad de

TABLA 7: VARIACIONES (D-B) PARA TASA DE RESPUESTA GLOBAL PARA LOS 9 SEGUNDOS FINALES DEL INTERVALO

Grupo	Desis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	Variacion Promedio (*)	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio
.00	↑	2	.28	2	.19	1	.24	2	.22
	↓	1	-.47	2	-.09	3	-.11	2	-.31
	=	1		0		0		0	
	V. T.		.02		.05		-.02		-.04
.33	↑	2	.11	3	.09	2	.08	3	.36
	↓	1	-.31	1	-.10	0		0	
	=	1		0		2		1	
	V. T.		.02		.04		.04		.27
.66	↑	0		3	.06	3	.18	3	.23
	↓	4	.09	1	0.07	1	-.40	1	-.04
	=	0		0		0		0	
	V. T.		-.09		.03		.03		.16
1	↑	3	.08	3	.13	3	.33	3	.40
	↓	1	-.02	1	-.19	1	-.09	1	-.44
	=	0		0		0		0	
	V. T.		.05		.05		.22		.19
Total Sujetos	↑	7		11		9		11	
	↓	7		5		5		4	
	=	2		0		2		1	
Variacion Promedio Efectivo Principal [Σ(D-B)/N]		.15		.11		.21		.31	
Variacion Total [Σ(D-B)/16]		-.01		.04		.07		.14	

(*) Σ (D-B)/n

* (p < .05)

** (p < .01)

↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

V. T. = Variacion Total para el grupo [Σ(D-B)/4]

D = Valor con droga
B = Valor en Linea Base

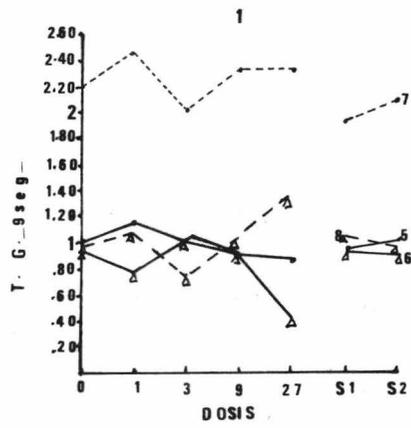
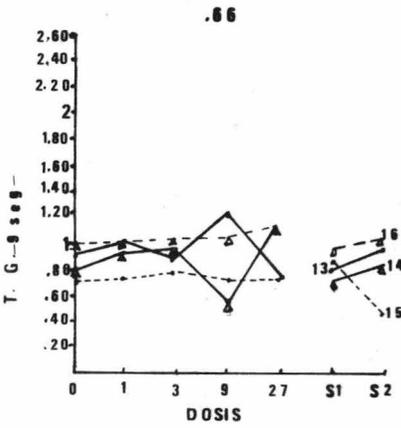
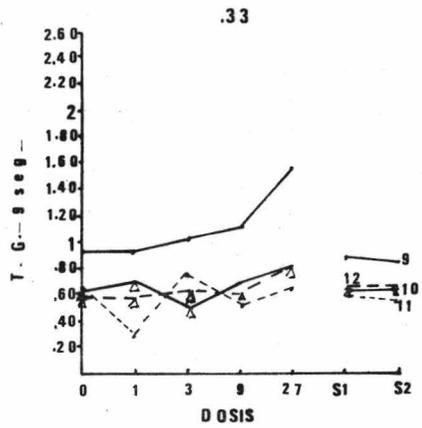
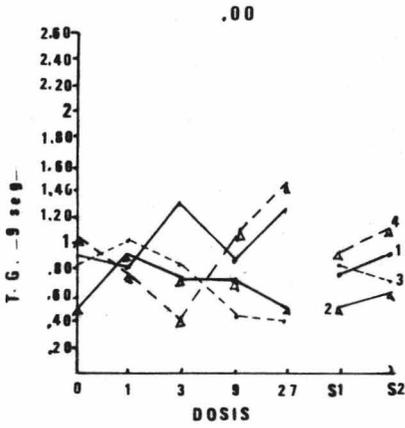
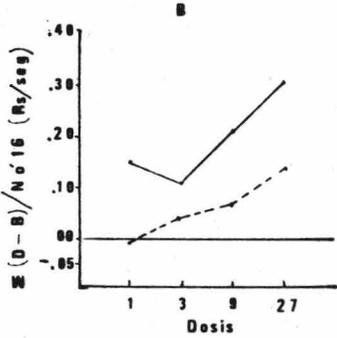
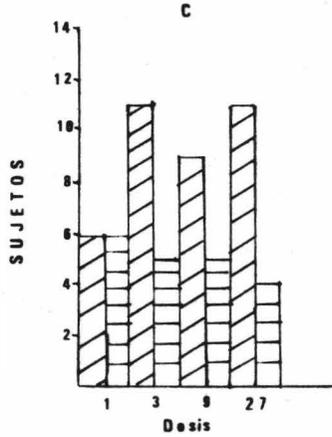


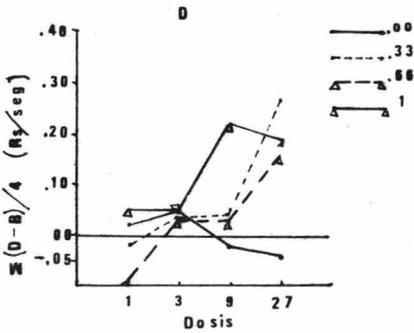
FIG 13 TASA DE RESPUESTA GLOBAL PARA LOS 9 seg FINALES DEL INTERVALO



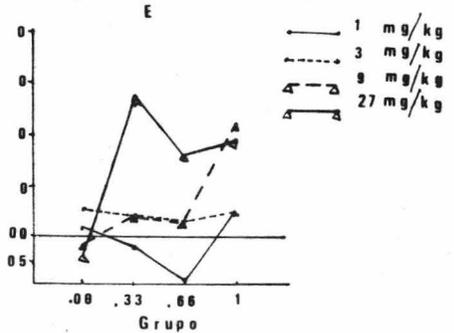
Magnitud promedio del incremento $\Sigma (D-B) / N$ (—) y variación total $\Sigma (D-B) / 16$ (---) para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con el efecto principal (▨) y el efecto opuesto (▤) para los cuatro grupos



Variación promedio $\Sigma (D-B) / 4$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\Sigma (D-B) / 4$ para cada dosis en función del grupo

FIG 14 TASA DE RESPUESTA GLOBAL PARA LOS 9seg FINALES DEL INTERVALO

señalamiento igual a .00 cuyas tasas incluso disminuyeron en las dosis mayores. Se observa, por el contrario, más claramente en los tres grupos señalados, sin que alguno de ellos llegue a presentar diferencias intragrupo significativas.

Aunque no se presentan variaciones sistemáticas de la tasa global para los 9 segundos finales en función de la probabilidad de señalamiento (Fig. 14E), sí se puede apreciar que los sujetos de los grupos con mayor probabilidad se alejan más de sus niveles basales, tendencia que es más clara si se compara el grupo 1.00 con el .00.

Este hecho corresponde a las variaciones ya analizadas en las pausas posreforzamiento y en las respuestas por reforzador: los sujetos del grupo 1.00 incrementaron más la cantidad de Rs/Ref que los del grupo .00, además de que empezaron a responder un poco antes del segundo 21, por lo cual la variación global de las respuestas se concentra en la parte final del intervalo.

En resumen, el metilfenidato produjo un leve incremento no significativo en la tasa global de los 9 segundos finales en la dosis de 3, 9 y 27 mg/kg.

El incremento es similar en los cuatro grupos, ligeramente más pronunciado en los de mayor probabilidad de señalamiento y con ninguna dosis se presentaron diferencias intragrupo significativas.

Las dos aplicaciones de solución salina y la dosis de 1 mg/kg. no produjeron efectos sistemáticos ni significativos.

3.3.7 Latencia

En la Tabla 8 se presentan las variaciones de la latencia de la primera respuesta después de aparecido el estímulo discriminativo para las cuatro dosis en los tres grupos en que hubo señalamiento.

En la figura 15 se presentan los valores de la latencia para los 12 sujetos en todos los tratamientos.

Como se puede apreciar, hay una tendencia general a la disminución de las latencias, tendencia que se hace mayor en magnitud (Fig. 16B), y en cantidad de sujetos que la presentan (Fig. 16C), en función de la dosis a partir de 3 mg/kg., siendo significativa en la de 27 mg/kg. (Tabla 9).

En la dosis de 1 mg/kg. y en las dos aplicaciones

TABLA : 8 VARIACIONES (D-B) PARA LATENCIAS:

Grupo	Dosis	1		3		9		27	
	Efecto	Sujetos	Variacion Promedio (*)	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio	Sujetos	Variacion Promedio
.00	↑								
	↓								
	=								
	V. T.								
.33	↑	1	1.76	1	25.80	0		0	
	↓	3	-7.57	3	-14.45	4	-6.20	4	-18.68
	=	0		0		0		0	
	V. T.		-5.24		-4.39		-6.20		-18.68
.66	↑	3	3.85	3	5.31	1	34.70	0	
	↓	1	-9.90	1	-8.06	3	-6.35	4	-11.98
	=	0		0		0		0	
	V. T.		.41		1.97		3.91		-11.98
1	↑	3	3.25	1	8.91	1	4.25	1	16.97
	↓	1	-3.71	3	-13.56	3	-20.45	3	20.36
	=	0		0		0		0	
	V. T.		1.51		-7.94		-14.27		-11.03
Total Sujetos	↑	7		5		2		1	
	↓	5		7		10		11	
	=	0		0		0		0	
Variacion Promedio Efectivo Principal [Σ(D-B)/N]			-7.26		-13.15		-10.52		-16.70
Variacion Total [Σ(D-B)/16]			-1.11		-3.45		-5.52		-13.89

(*) $\Sigma (D-B)/n$

* (p < .05)

* * (p < .01)

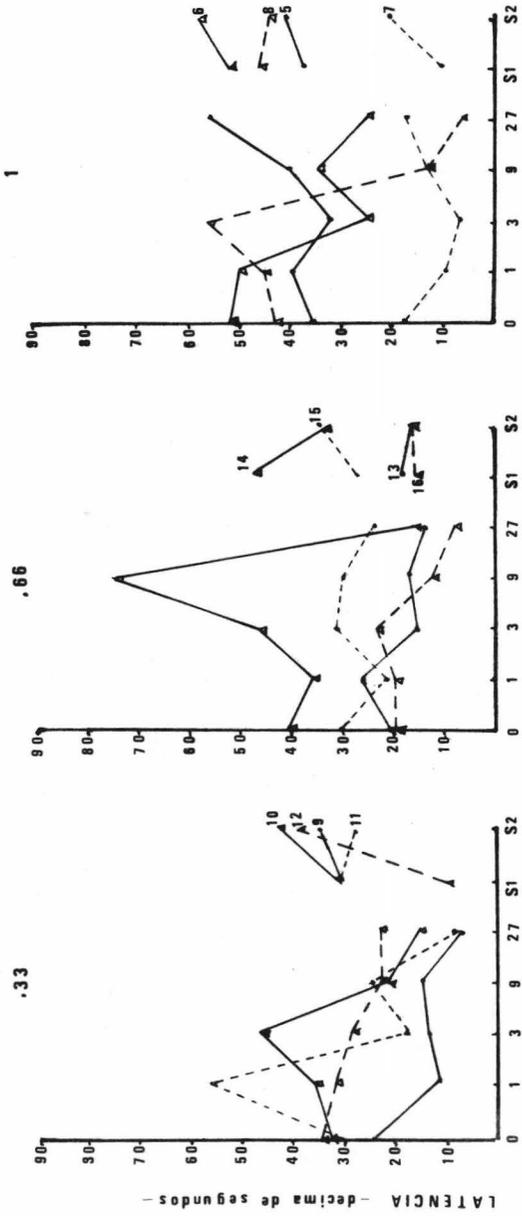
↑ Incrementaron

↓ Disminuyeron

= Permanecieron igual

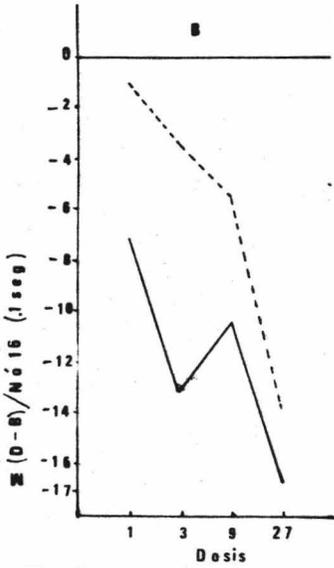
V. T. = Variacion Total para el grupo [Σ(D-B)/4]

D = Valor con droga
B = Valor en línea Base

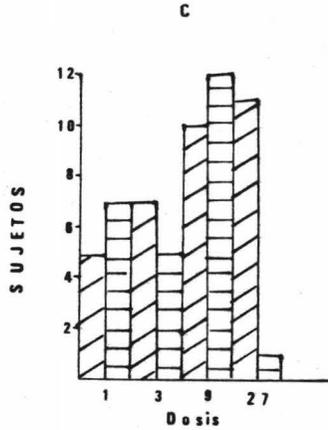


D 0 S I S

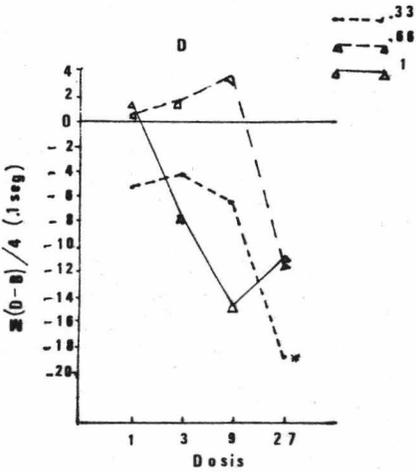
FIG 15 LATENCIA POR REFORZADOR



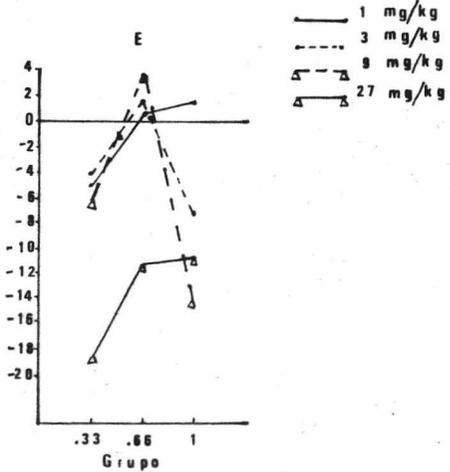
Magnitud promedio de la disminución $\Sigma (D-B)/N$ (—) y variación total $\Sigma (D-B)/16$ (---) para los cuatro grupos



Cantidad de sujetos con el efecto principal (▨) y el efecto opuesto (■) para los cuatro grupos



Variación promedio $\Sigma (D-B)/4$ para cada grupo en función de la dosis



Variación promedio $\Sigma (D-B)/4$ para cada dosis en función del grupo

FIG 16 LATENCIA (.10 seg)

de solución salina no se observan efectos sistemáticos ni significativos.

La tendencia general de la latencia a la disminución se conserva en los tres grupos pero es más pronunciada en las dosis intermedias para el grupo con probabilidad igual a 1.00 y en la dosis de 27 mg/kg., para el grupo con $p = .33$, que presenta en esta dosis diferencias intragrupo significativos (Tabla 9). Los sujetos del grupo con $p = .66$ presentaron latencias muy cercanas a sus valores en línea base, disminuyendo sólo en la dosis mayor.

La única tendencia sistemática de variación en función de la probabilidad de señalamiento (Fig. 16E), que presentan las latencias, es la observada en el grupo con $p = .33$ cuyas disminuciones son más pronunciadas que las del 0.66.

Por otra parte, en concordancia con lo ya descrito, el grupo con $p = 1.00$ presenta las disminuciones más pronunciadas en las dosis intermedias, mientras que en las máximas ésto sucede con el grupo menos señalado de los tres.

TABLA 9

VALORES DE F PARA EL EFECTO DE LA DOSIS (TOMADOS LOS 16 SUJETOS EN CONJUNTO) EL EFECTO DE LA PROBABILIDAD DE SEÑALAMIENTO, LA DOSIS X LA PROBABILIDAD, Y EL EFECTO DE LA DOSIS EN CADA GRUPO (INTRAGRUP) EN CADA UNA DE LAS MEDIDAS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE.

El valor entre paréntesis indica los grados de libertad

DOSIS	EFECTO DE LA DOSIS (16 suj)	PROBABIL.	DOSIS X PROB.	INTRAGRUP Grupo F	
INDICES DE DISCRIMINACION					
3	9.34 (1/12)**		4.48(3/12) *	1.00	20.59 (3/24)**
9	7.16 " *			1.00	9.62 " "
27	21.95 " **			1.00	6.43 " *
				0.33	6.90 " "
RESPUESTAS POR REFORZADOR					
3				1.00	5.55 (3/24)*
9				1.00	9.05 " "
27	8.89 (1/12)*				
PAUSAS POSREFORZAMIENTO					
3	24.80 (1/12)**		7.20 (3/12)**	1.00	42.38 (3/24)**
9	9.96 " "			1.00	10.01 " "
27	12.53 " "				
TIEMPO DE TRABAJO POR REFORZADOR					
3	11.25 (1/12)**			1.00	14.72 (3/24)**
9	12.28 " "			1.00	11.19 " "
27	18.92 " "			0.33	7.65 " *
LATENCIAS					
27	16.33 (1/9)**			0.33	9.58 (2/18)*

* al nivel del 0.05

** al nivel del 0.01

Estos resultados, tal como se analizará en la sección de discusión, se explican por el efecto inverso de la droga en relación a I del estímulo exteroceptivo.

En resumen, el metilfenidato tiende a hacer disminuir la latencia de la primera respuesta después de presentado el estímulo discriminativo en función de la dosis a partir de 3 mg/kg.

Este efecto es significativo para la dosis de 27 mg/kg. y opuesto al efecto de la probabilidad de señalamiento. Con dosis de 1 mg/kg., y en las dos aplicaciones de solución salina no se observaron efectos sistemáticos ni significativos.

3.4 Efecto de Dependencia de tasa

Los efectos de un fármaco sobre la conducta han sido analizados en relación con las tasas de respuesta mantenidas por los sujetos antes de la introducción del fármaco; Dews (1958) ha propuesto que las tasas de respuesta de un organismo bajo la acción de ciertos fármacos depende de las tasas de respuesta mantenidas antes, en ausencia del fármaco: concretamente propone que,

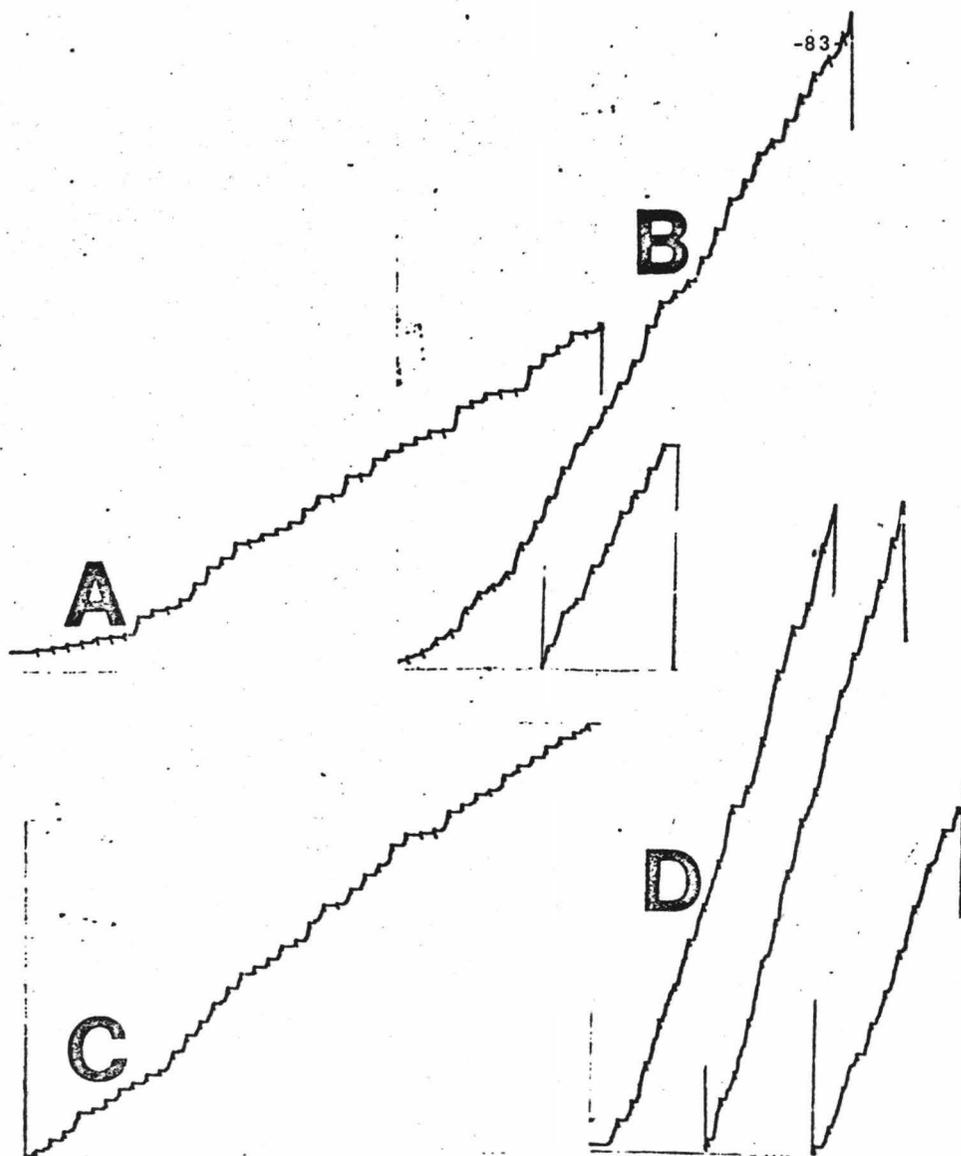


Fig. 17. Registros Acumulativos de Respuestas para el sujeto 8.

cuando una tasa de respuesta es elevada en situación de línea base, su incremento inducido por la acción del fármaco es relativamente inferior al incremento observado cuando la tasa en línea base es baja.

En el presente caso, la conducta de los organismos es controlada por un programa de intervalo fijo, que genera un patrón característico de respuesta conocido como "festoneo", que consiste en una pausa sin respuesta después de la administración de un reforzador, seguida por un período en que el sujeto empieza a responder a una tasa que se acelera positivamente, para ser máxima en el momento que antecede a la entrega del reforzador.

El anterior patrón de respuesta se observó en todos los sujetos del presente estudio, como puede apreciarse en la Fig. 17, en la que se presentan los registros acumulativos de las respuestas del sujeto 8 en las sesiones previas a la administración de las dosis de 9 (Fig. 17 A) y 27 mg/kg (17C).

Estos registros son similares a los observados para todos los sujetos en todas las sesiones en que no se administró el fármaco.

Un efecto dependiente de tasa en estas circunstancias debe manifestarse a través de un incremento en la tasa de respuestas, proporcionalmente mayor en los momentos iniciales del intervalo, lo cual hace que se acorte la pausa posreforzamiento y se pierda el festón característico de la ejecución IF, para transformarse en una ejecución más parecida a la de un programa de intervalo variable, tal como se aprecia en las figuras 17B y D, correspondientes a las sesiones en las que se aplicaron 9 y 27 mg/kg., respectivamente al mismo sujeto 8.

Este efecto se presentó en los 16 sujetos, principalmente con dosis de 9 y 27 mg/kg. Como ya se mencionó antes, el metilfenidato indujo un incremento en la tasa de respuestas por reforzador que llegó a ser significativo para la dosis de 27 mg/kg. Sin embargo, no hubo variaciones significativas en la tasa global de respuestas para los 9 segundos finales del intervalo.

Esto significa que el aumento en la tasa de respuestas se debe a la presencia de una cantidad mayor de respuestas en los momentos iniciales del intervalo, acorde con lo que se puede esperar si hay un efecto de

la droga dependiente de la tasa de respuesta en línea base, aunque en la parte final del intervalo no disminuyó, sino permaneció igual, tal como se esperaba a partir de la hipótesis.

Dews propone un análisis cuantitativo de este efecto que consiste en obtener la línea de regresión para los puntos que representan la tasa de respuesta con droga (R_d) en función de la tasa de control (R_c), sólo que no toma la R_d directamente sino como proporción de su respectiva R_c (toma $\frac{R_d}{R_c} \times 100$); en este caso, sobre el eje de las abscisas se representa R_c y sobre el eje de las ordenadas se representa la proporción anterior.

De acuerdo con esta representación, una línea de regresión para el caso en que hay efectos dependientes de tasa, es aquella que indica valores mayores de Y para los valores inferiores de X y viceversa, es decir, la que representa proporciones mayores de respuestas bajo el efecto del fármaco para los casos en que la tasa de control es baja, y tasas de respuesta bajo el efecto del fármaco similares a las de control para los casos en que esta última es alta; una inspección de los

datos de la Tabla 10 para las dosis de 9 y 27 mg/kg. permite apreciar que en los segundos iniciales del intervalo, hay mayores porcentajes $\frac{R_d \times 100}{R_c}$ en esas dosis, mientras que en los segundos finales estos porcentajes se acercan a 100, lo cual significa, de acuerdo con Dews, que para estas dos dosis hubo efectos dependientes de tasa.

Sin embargo, González y Byrd (1977), proponen que se debe analizar directamente R_d en función de R_c , ya que si en lugar de R_d se toma la proporción $\frac{R_d \times 100}{R_c}$ se cae en la posibilidad de observar efectos dependientes de tasa inexistentes, debido a que la tasa bajo el efecto del fármaco, se está tomando como proporción de la tasa control.

González y Byrd sugieren que se grafica directamente R_d en función de R_c se puede llegar a varias conclusiones a partir de la siguiente ecuación:

$$R_d = K R_c^{J+1}$$

en donde $K (>0)$, y J son valores seleccionados para obtener la línea de mejor ajuste, correspondiendo K al punto de corte de la línea en el eje Y y J a la pendiente.

Esas conclusiones son las siguientes:

- 1.- Si $J=0$, entonces $R_d=K R_c$, y R_d es directamente proporcional a R_c .
- 2.- Si $J=-1$, entonces $R_d=k$, y R_d es independiente de R_c .
- 3.- Si $J \leq -2$, entonces $R_d=k/R_c$, y R_d es inversamente proporcional a R_c .
- 4.- Si $J \rightarrow 0$ y $K \rightarrow 1$, entonces $R_d \rightarrow R_c$, ésto es, el efecto del fármaco es progresivamente menor.
- 5.- Si $|J+1| \rightarrow 0$, entonces R_c es un factor poco importante en la determinación de R_d .

En el presente estudio cada intervalo de 30 segundos se subdividió en 10 subintervalos de 3 segundos cada uno. En la Tabla 10 se presentan los valores R_d , R_c y $R_d \times 100/R_c$ correspondientes al sujeto 8 en cada uno de los 10 subintervalos para las cuatro dosis y las dos aplicaciones de la solución salina.

En la Fig. 18 se presentan las gráficas de estos valores de acuerdo con la proposición de González y Byrd (1977), ésto es, R_c sobre el eje X y R_d sobre el

eje Y. Cada punto corresponde a un subintervalo; cuando hay menos de 10 puntos se debe a que en los primeros subintervalos R_c es igual a cero.

En cada dosis se presentan los valores correspondientes a la pendiente (M), J y K de la línea de regresión que se ajusta a los puntos mediante el método de los mínimos cuadrados.

En esta gráfica se puede apreciar que, para las dos aplicaciones de solución salina, J tiende a cero y K tiende a 1, por lo que R_d tiende a ser igual a R_c .

Esta igualdad se cumpliría exactamente si las pendientes de las líneas de regresión fueran 1.00; en este caso valen .98 y .99 éste hecho indica la ausencia de efectos de la solución salina.

Con dosis de 1 mg/kg. se tiene una línea de regresión con pendiente 1.26, J tiende a cero y $K = .44$, lo que indica una proporcionalidad directa entre R_d y R_c .

Esta línea es muy parecida a la observada con las soluciones salinas, indicando la ausencia de efectos con dosis de 1 mg/kg.

TABLA 10
 TASAS DE RESPUESTA DE CONTROL (Rc) Y BAJO
 EL EFECTO DEL METILFENIDATO (Rd) PARA EL
 SUJETO 8 EN CADA UNO DE LOS 10-SUBINTERVA-
 LOS EN QUE SE DIVIDIO EL INTERVALO DE 30
 SEGUNDOS *

Sub-intervalo	Segundo **	Rc	Rd	$\frac{Rd \times 100}{Rc}$
1 mg/kg.				
1	0- 3	0	0	-
2	3- 6	0	0	-
3	6- 9	0	0	-
4	9-12	0	0	-
5	12-15	0	0	-
6	15-18	0	0	-
7	18-21	5	3	60
8	21-24	10.77	10	92.78
9	24-27	22.55	25	110.83
10	27-30	41	42.33	103.25
3 mg/kg.				
1		0	0	-
2		0	0	-
3		0	0	-
4		0	0	-
5		0.55	1	180
6		3.22	3.66	113.79
7		5.88	6.33	107.55
8		12.88	10	77.58
9		21.88	12.66	57.86
10		34.88	24.33	69.74
9 mg/kg.				
1		0	0	-
2		0	0	-
2		0	0	-
4		0.11	8	7200
5		0.22	19.66	8850
6		1.22	28.66	2345
7		5.22	32.66	625
8		10.88	34.66	318
9		19.88	36.66	184.35
10		40.55	40.66	100

TABLA 10 (Continuación)

Sub-intervalo	Segundo **	Rc	Rd	$\frac{Rd \times 100}{Rc}$
27 mg/kg.				
1		0	4.66	-
2		0	23.66	-
3		0.22	25.33	11400
4		0.44	38.66	8700
5		1.22	44	3600
6		3.11	45.66	1467.8
7		6.88	49.66	720.9
8		11.88	50	420.5
9		20.11	52.66	261.8
10		32.11	53.33	166.09
Salina 1				
1		0	0	-
2		0	0	-
3		0	0	-
4		0	0	-
5		0.5	0.66	133.33
6		2.33	1	42.86
7		6.5	3.33	51.28
8		11.33	9.33	82.35
9		24.83	22.33	89.93
10		42.16	39.33	93.28
Salina 2				
1		0	0	-
2		0	0	-
3		0	0	-
4		0	0	-
5		0.66	0.66	100
6		2.5	3	120
7		8.16	4.33	53
8		13	11	84.6
9		18.5	20.33	109.9
10		32.66	36.33	111.22

* Rc es el promedio, para las sesiones de línea base, de respuesta por segundo de toda la sesión en cada subintervalo.

Rd es la cantidad de respuestas por segundo emitidas durante toda la sesión en cada subintervalo.

** Solamente se anotan los segundos correspondientes a cada subintervalo en la dosis de 1 mg/kg. para las demás dosis son los mismos segundos.

EJE X = Log de Rc
 EJE Y = Log de Rd

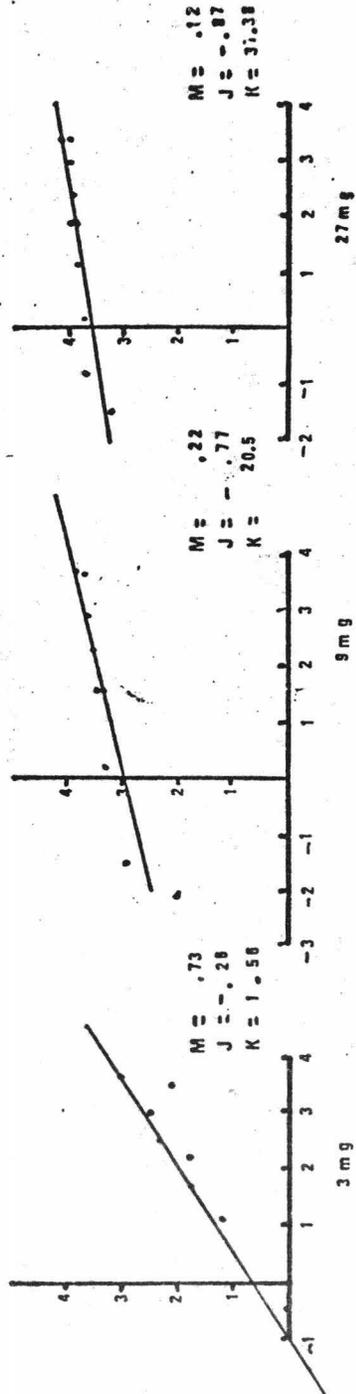
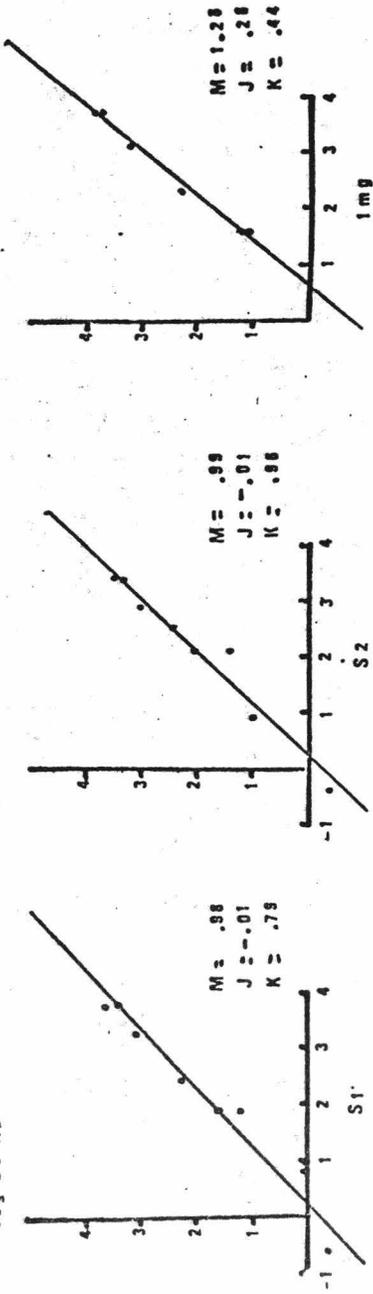


FIG. 18 EFECTO DE DEPENDENCIA DE TASA

A partir de la dosis de 3 mg/kg. se tienen líneas de regresión con pendientes cada vez más cercanas a cero a medida que aumentan las dosis (.73, .22 y .12).

En otras palabras, J tiende a -1 y K es mayor que 1, principalmente para 9 y 27 mg/kg., lo cual significa que R_d tiende a K , es decir, tiende a permanecer constante en un valor elevado, independientemente del valor R_c de cada subintervalo.

Esto significa, como ya se señaló, que con el fármaco hay un incremento de la tasa de respuestas muy grande en los subintervalos en los que en la línea base era pequeña, pero este incremento se mantiene en los subintervalos finales sin que exista en ningún caso una proporcionalidad inversa, como sería de esperar en un efecto dependiente perfecto, de tasa, en el cual a las altas tasas de respuesta de los subintervalos finales de línea base deberían corresponder tasas menores con el fármaco.

El resultado que se analiza aquí, corresponde al sujeto 8 y por ser representativo de lo observado para los demás sujetos, no se incluye el análisis de éstos.

En síntesis, el metilfenidato produjo un incremento de las tasas de respuesta bajas, permaneciendo las altas en el mismo nivel observado en línea base.

4. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los principales resultados obtenidos en este estudio fueron los siguientes:

el metilfenidato produjo un aumento en la tasa global de respuestas y una disminución de las pausas posreforzamiento; estos dos resultados se combinaron para determinar una disminución de los índices de discriminación.

De igual forma, los efectos del metilfenidato se combinaron con los efectos de la probabilidad de señalamiento que, al ser similares a los del fármaco produjeron aumentos o disminuciones respectivas más evidentes en los grupos con mayor probabilidad de señalamiento.

En el caso de la latencia de la primera respuesta después de presentarse el estímulo, los efectos del metilfenidato y de la probabilidad de señalamiento fueron opuestos.

Finalmente, no se observó un efecto de dependencia de tasa para el metilfenidato.

En concordancia con lo observado por Mechner y

Latranyi (1963), y por Stretch y Skinner (1969), el metilfenidato produjo en el presente caso un incremento del número de respuestas por reforzador, comportándose como fármaco estimulante, tal como se esperaba dadas las propiedades farmacológicas; también se replican los resultados de Mechner y Letranyi en el sentido de que el metilfenidato produjo una pérdida del control temporal de las respuestas, entendida como pérdida del "festoneo" característica de los programas de intervalo fijo, los cuales asumen una configuración más parecida a la del intervalo variable.

Por otra parte, como ya se señaló en la presentación de los datos de control, el estímulo exteroceptivo tuvo una acción similar a la del fármaco sobre la tasa global de respuestas y sobre las pausas posreforzamiento.

Es decir, los efectos del fármaco son reforzados por los del estímulo en el caso de estas dos variables, por lo cual son máximos en el grupo en que el estímulo se presenta con mayor frecuencia, y mínimos en el caso contrario, cuando la probabilidad de presentación es 0.00.

Los índices de discriminación, como medida que refleja tanto las variaciones en la tasa de respuesta como en la pausa posreforzamiento, permiten observar la combinación de los efectos del fármaco y del estímulo: el metilfenidato, al incrementar las tasas de respuesta y disminuir las pausas, produce una disminución de los I.D. debido a que los sujetos empezaban a responder antes del segundo 21, con una tasa global mayor a medida que se incrementaban las dosis.

Un efecto similar fué observado por Maricq y col. (1981) utilizando anfetamina (fármaco de propiedades similares a las del metilfenidato).

En este experimento se proporcionó el reforzador a las ratas después de 40 segundos de una señal, y se encontró que la anfetamina corría varios segundos hacia atrás (al segundo 37.9) el momento en que los sujetos iniciaban su carrera de respuestas conducentes al reforzador, y al igual que el metilfenidato en el presente estudio, se produjo un incremento en la tasa de respuesta, principalmente en los momentos iniciales del intervalo.

Este efecto del fármaco sobre las pausas y las

respuestas fue modulado y fortalecido en la misma dirección por los efectos del metilfenidato. Es por eso que los I.D. resultan más disminuídos en el grupo con probabilidad de señalamiento igual a 1.00 (Fig. 3D), ya que en este caso hay un efecto máximo del señalamiento que modula el efecto del fármaco en el mismo sentido lo que los hace disminuir; por la misma razón se puede observar que los I.D. tienden a variar sistemáticamente en función de la probabilidad de señalamiento (Figs. 3E y 4), en un sentido de menor a mayor pronunciamiento del efecto a medida que se incrementa la probabilidad de presentación del estímulo.

Esta tendencia es bien clara con dosis de 3 mg/kg; con dosis de 1 mg/kg, los dos efectos se combinan para producir una figura prácticamente plana, con una leve disminución para los grupos .66 y 1.00, acorde con el efecto del señalamiento observado en los datos de control, ya que esta dosis en sí misma no produce efecto alguno.

En las dosis de 9 y 27 mg/kg., los efectos se combinan para determinar dos niveles: en 9 mg. un

nivel está conformado por los grupos .00, .33 y .66 que presentan los mayores I.D. y el otro por el grupo 1.00 que presenta los menores.

En la dosis de 27 mg., un nivel está constituido por los tres grupos señalados que presentan los menores I.D., y el otro por el grupo no señalado que presenta los mayores.

En ambos casos el efecto del fármaco es modulado por el de la probabilidad de señalamiento en el sentido esperado.

Lo contrario sucede en el caso de la latencia de la primera respuesta después de presentado el estímulo: si se comparan los efectos de la probabilidad del señalamiento en los datos de control, que tienden a hacer aumentar el tamaño de la latencia en función directa de la probabilidad, con el efecto del fármaco que es el contrario, se pueden entender los resultados presentados en la Figura 16E: con dosis de 1 mg/kg. predominó el efecto del señalamiento y por eso las latencias son mayores en los grupos con probabilidad .66 y 1.00.

Con dosis de 27 mg/kg. el efecto de la probabilidad contrarresta el efecto del fármaco y las disminuciones de la latencia resultan inferiores en los dos grupos con mayor frecuencia de señalamiento.

Con dosis intermedias la tendencia se mantiene al comparar el grupo .33 con el .66 y el mayor tamaño de la disminución en estas dosis para el grupo 1.00 corresponde al incremento significativo ya anotado de la cantidad de respuesta por reforzador observada para estas dosis en los sujetos de ese grupo, los cuales se encarreraban a responder en la proximidad del segundo 21.

Resumiendo el análisis efectuado hasta el momento, se enfatiza el efecto modulador que ejerció el estímulo sobre la acción del fármaco.

Esto se demuestra en los datos correspondientes a tasas de respuesta y pausa posreforzamiento, variables para las cuales los dos efectos se producen en el mismo sentido, y en los datos correspondientes a las latencias, variable para la cual los dos efectos se producen en sentido opuesto.

Los resultados del presente estudio permiten establecer que el control exteroceptivo ejercido sobre la conducta no impide el efecto del fármaco, pero sí lo modula, y permiten concluir, de acuerdo con Laties (1975), que la fuerza y dirección de los cambios inducidos por el estímulo exteroceptivo es la variable más importante que determina el grado de su interacción con los efectos del fármaco, en este caso el metilfenidato.

El presente constituye un caso similar al analizado por Laties (1972), en el que el estímulo presentado en la octava respuesta del programa FCN 8 actúa a manera de reforzador condicionado por lo cual, al incrementar la tasa de respuesta, hace que el sujeto pierda menos reforzadores y de esta manera "desaparecen" los efectos del fármaco sobre la conducta, que se evalúan precisamente a través del porcentaje de reforzadores perdidos bajo su efecto.

Miczek y Luttinger (1978), presentan otro caso similar al presente, en el cual se tienen ratas entrenadas mediante un programa de intervalo variable en la respuesta de presión de la palanca; en algunos casos

se presentaba un estímulo pre-choque y en otros un estímulo que antecedia la entrega de alimento; en los ensayos con el estímulo pre-choque la d-anfetamina indujo una disminución de la tasa de respuesta, mientras que en los ensayos con el estímulo que señalaba el reforzador positivo indujo un incremento de la tasa.

Este ejemplo ilustra claramente la modulación de los efectos del fármaco por los efectos conductuales del estímulo discriminativo.

En relación al efecto de dependencia de la tasa, en el presente estudio no se observó el mismo resultado de Stretch y Skinner (1969), quienes reportan que el metilfenidato incrementó las tasas bajas iniciales y redujo las tasas altas terminales de respuesta, con un programa de evitación de intervalo fijo.

En el presente caso solamente se observó un incremento de las tasas de respuesta iniciales bajas, mientras que la tasa en los 9 segundos finales del intervalo no sólo no disminuyó, sino que presentó una ligera tendencia no significativa a aumentar en todos los grupos.

El incremento de la tasa de respuestas en los

segundos iniciales del intervalo se explica mejor por la acción reforzante del estímulo exteroceptivo y por la acción estimulante que el metilfenidato produjo sobre las respuestas en general (por ejemplo, en el grupo sin señalamiento), más que por un efecto de dependencia de tasa; sobre todo si se tiene en cuenta que en ningún caso se obtuvo, de acuerdo con el análisis propuesto por González y Byrd (1977), una línea de regresión con pendiente negativa indicando proporcionalidad inversa entre las tasas de respuesta de control y las del fármaco, lo que correspondería a un verdadero efecto de dependencia de tasa.

El leve incremento de la tasa de respuestas en el período posterior a la presentación del estímulo, corresponde también al efecto estimulante del metilfenidato.

Este no fué mayor debido probablemente a que en este período, los sujetos ya han alcanzado su máxima tasa de respuestas posibles de acuerdo con características individuales; lo cual se reafirma si se tiene en cuenta que las tasas netas de respuesta, que reflejan la velocidad de respuesta del organismo,

atribuible al fármaco o al señalamiento, permanecieron sin variación alguna.

La diferencia entre los resultados del estudio realizado por Stretch y Skinner (1969) y el presente, en lo que respecta a efecto de dependencia de tasa, puede deberse al tipo de análisis, que en el primer caso partió de la observación de los registros acumulativos de respuesta y el análisis de los índices de curvatura; al tipo de condicionamiento que fue aversivo, y a los sujetos de experimentación que fueron monos ardilla.

En relación al tipo de respuesta seleccionada para evaluar la interacción entre el fármaco y el estímulo en el presente caso se obtuvo la modulación de los efectos del fármaco por los efectos del estímulo, a pesar de que se trabajó con ratas y con la respuesta de presión de la palanca, lo cual no era de esperarse de acuerdo con lo propuesto por Scheuer y Moore (1974), quienes sugieren que ésta es una respuesta que no forma parte del repertorio natural del organismo (la rata), como sí lo es el picoteo en el pichón, por lo cual debe ser alterada independientemente del control de estímulos.

Sheuer y Moore trabajaron con ratas a las que entrenaron, como ya se señaló, mediante un programa FCN 8 similar al de Laties (1972), pero éste último investigador trabajó con pichones.

Los primeros autores reportaron alteraciones en la conducta de los sujetos después de aplicar d-anfetamina, a pesar de que una luz señalaba la octava respuesta sobre una palanca A, después de la cual la primera respuesta sobre otra palanca B era reforzada.

Su conclusión fué que la conducta de los pichones en el experimento de Laties permanecía sin alteraciones después de la aplicación de d-anfetamina, y la de las ratas sí se alteraba a pesar del control exteroceptivo en ambos casos, debido al tipo de respuesta que en un caso formaba parte del repertorio natural del animal y en el otro no.

Sin embargo, Sheuer y Moore utilizaron una medida de la variable dependiente diferente a la utilizada por Laties: en el segundo caso la medida fué el porcentaje de carreras de respuesta sobre la palanca A que culminaron en reforzamiento, mientras que en el primero

fue la variabilidad en la distribución de carreras de respuesta sobre la palanca A.

De hecho, si se aplica al experimento de Sheuer y Moore, el mismo criterio que al de Laties, se encuentra que las inyecciones de d-anfetamina no alteran sensiblemente el porcentaje de carreras de respuesta que culminan en reforzamiento cuando se inyecta la anfetamina en condiciones de señalamiento exteroceptivo, tal como puede apreciarse en la similitud de las gráficas de distribución de carreras de respuesta para estas dos situaciones (Sheuer y Moore, 1974, p. 428).

El anterior caso ilustra la importancia de la variable dependiente seleccionada, la cual debe ser la que mejor refleje los efectos conductuales del estímulo y su interacción con los efectos del fármaco.

Los resultados del presente estudio reafirman en síntesis, que aún en el caso de la respuesta de presión de la palanca en ratas, los efectos de un fármaco son modulados por los efectos del control de estímulos ejercido sobre la conducta.

Aunque en el presente estudio se ha enfatizado el papel de la fuerza y dirección de los efectos del

estímulo exteroceptivo para modular los efectos del fármaco como elemento explicativo fundamental de los resultados obtenidos, es preciso señalar que este factor por sí mismo no explica, en general, los diversos resultados obtenidos en esta área de investigación, señalados con anterioridad.

Para finalizar, se mencionarán otros factores que, de una manera global, contribuyen a la explicación de esta interacción, ya que ninguno de ellos tomados en forma aislada proporciona una explicación y una solución completa a este problema.

Como afirma Ferraro(1979), "cuando alguien pregunta cómo afecta una droga la conducta de un organismo, la respuesta es siempre: 'eso depende'".

"Los efectos de un fármaco dependen de cómo se está controlando la conducta del organismo mediante el reforzamiento, y como se ha visto ahora, de cómo se controla esta por medio de los estímulos antecedentes."

"Para resumir, las interacciones entre los fármacos los estímulos y reforzamiento, son dinámicas" (p.21).

Estos factores pueden resumirse como sigue:

4.1 Factores Propios del Control de Estímulos

4.1.1 El origen de los Estímulos

La conducta se afecta de manera diferente cuando está sujeta al control de estímulos externos que cuando lo está a estímulos internos, caso en el cual resulta más alterada.

Latties y Weiss (1966), de acuerdo con Skinner (1957), consideran que esto se debe a que las discriminaciones basadas en estímulos emanados del propio organismo son imprecisas ya que el medio ambiente no puede reforzar fácilmente las conductas apropiadas al no tener acceso directo a los estímulos discriminativos.

En el presente estudio se observa esta acción diferencial al comparar los cambios de las pausas, de las respuestas por reforzador y de las demás variables a través de los cuatro grupos en los que se tenían una fuente de control externo que desaparecía en un caso, cuando la probabilidad de señalamiento era 0.00, y se presentaba al máximo en otro, cuando la probabilidad era 1.00.

4.1.2 El Tipo de Control de Estímulos

El aprendizaje de discriminaciones simultáneas es por lo general menos afectado por los fármacos que el aprendizaje de discriminaciones sucesivas (Ferraro, 1979).

Sin embargo, a este respecto conviene tener en cuenta los efectos conductuales del estímulo en cada situación específica, como en el presente caso, para poder relacionarlos con los efectos del fármaco respecto de una variable conductual concreta, pues ya se enfatizó que los estímulos no impiden sino modulan los efectos del fármaco.

4.1.3 La Cantidad del Control de Estímulos.

A mayor grado de control, son menores los efectos del fármaco (Ferraro, 1979).

En este caso, como en el anterior, la conclusión debe entenderse en relación a los efectos conductuales del estímulo, analizados anteriormente y en relación a su interacción con el fármaco.

4.2 Factores Propios del Fármaco

En el presente estudio se pudo ver cómo a medida que se incrementan las dosis de metilfenidato son más

evidentes sus efectos, lo que tiende a acentuar en uno u otro sentido su interacción con el efecto del estímulo.

Por ejemplo, con dosis mayores, ante una misma probabilidad de señalamiento, se elevan los incrementos de las pausas y de las respuestas, y son menores las latencias que con otras dosis.

Igualmente, se revisaron algunos estudios en los cuales diversos fármacos interactúan diferencialmente con un mismo tipo de control exteroceptivo (por ejemplo, Laties y Weiss, 1966; Laties, 1972; Miczek y Luttinger, 1978; Lineberry y Kulics, 1978).

4.3 Otros Factores

En esta categoría se incluyen otros factores propios del organismo o de las variables medioambientales cuyos efectos bien pueden interactuar con los del estímulo, o ser incluso totalmente independientes, pero conducen en ambos casos a una interpretación errónea del control de estímulos si no se les toma en cuenta.

Dentro de los primeros está, por ejemplo, el tipo de respuesta seleccionada para el análisis pues como ya se señaló, se ha propuesto que algunas respuestas de un mismo organismo son menos susceptibles a la modificación

por los efectos del fármaco que otras.

Dentro de los segundos, el principal factor es el programa de reforzamiento. Se sabe que programas que producen tasas bajas de respuesta conducen a interacciones diferentes con el fármaco en relación a programas que producen tasas altas.

Al respecto, en el presente estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre tasas de respuesta de los organismos antes de la aplicación de las cuatro dosis de metilfenidato en los cuatro grupos.

En último caso, cualquier factor o variable de importancia en el control de la conducta operante, ya sea del estímulo, del organismo, motivacional de la respuesta, del tipo de reforzador, o de la clase de condicionamiento, puede tener efectos propios que determinen la interacción entre control de estímulos y fármaco, sólo que algunos de ellos son más o menos importantes dependiendo de las características propias de cada experimento.

Finalmente, a partir de este estudio resulta difícil hacer generalizaciones acerca de las interacciones que puedan haber entre el metilfenidato y el control de

estímulos en sujetos humanos que padezcan disfunción cerebral, para quienes este fármaco es de uso generalizado.

Sin embargo, es procedente suponer que en estos sujetos también puede haber una modulación de los efectos del fármaco por los efectos conductuales del control exteroceptivo.

La verificación de esta hipótesis implica realizar estudios experimentales con animales y con sujetos humanos; en el primer caso produciendo el trastorno en los animales mediante la administración neonatal de 6-hidroxidopamina la cual, como ya se señaló, agota la dopamina cerebral y produce en el animal trastornos neurofisiológicos similares a los observados en el sujeto humano con disfunción cerebral mínima.

APENDICE A

TABLAS CON LOS VALORES DE CADA SUJETO

EN CADA UNA DE LAS MEDIDAS DE LA VARIABLE

DEPENDIENTE.

TABLA S 1

SUJETO 1

GRUPO .00

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg.Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	7.94	22,38	7.74	.91	$\frac{953}{929} = 1.02$.80		
	7.62	23.15	6.85	.95	$\frac{305}{274} = 1.11$.80		
3	9.18	22.62	7.59	.94	$\frac{1102}{911} = 1.21$.96		
	12.07	20.90	9.12	.95	$\frac{483}{365} = 1.32$	1.27		
9	9.02	22.66	7.37	.94	$\frac{1083}{884} = 1.22$.94		
	8.72	21.17	8.87	.88	$\frac{349}{355} = .98$ *	.85		
27	11.87	20.02	9.97	.87	$\frac{1424}{1197} = 1.19$	1.14		
	19.42 *	10.42 *	19.57	.58	$\frac{777}{783} = .99$ *	1.25		
S1	8.02	23.33	6.75	.92	$\frac{643}{540} = 1.19$.82		
	7.80	22.52	7.65	.90	$\frac{312}{306} = 1.02$.78		
S2	10.15	21.61	8.39	.92	$\frac{812}{671} = 1.21$	1.04		
	8.57	22.32	7.77	.96	$\frac{343}{311} = 1.10$.91		
Promdio	9.36	22.11	7.97	.92	1.17	.95		
L.B.	1.35	1.06			.07			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg.Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.36	22.37	6.99	.85	$\frac{923}{839} = 1.10$.60		
	10.80 *	18.80 *	11.20	.82	$\frac{432}{448} = 0.96$.98		
3	5.84	23.45	6.65	.95	$\frac{701}{798} = .88$.62		
	6.87 *	22.92	7.17	.92	$\frac{275}{287} = .96$.70		
9	5.13	23.92	6.40	.93	$\frac{616}{765} = .80$.53		
	7.87 * *	21.95 *	8.05	.88	$\frac{315}{322} = .99$.77		
27	6.30	23.47	6.69	.93	$\frac{756}{803} = .94$.65		
	4.80	25.70	5.12	.94	$\frac{193}{205} = .94$.50		
S1	4.71	23.99	6.44	.93	$\frac{377}{515} = .73$.49		
	4.67	24.82	5.47	.97	$\frac{187}{219} = .85$.50		
S2	4.87	24.71	5.66	.96	$\frac{390}{453} = .86$.56		
	5.85	22.70	7.40	.96	$\frac{234}{296} = .79$.62		
Promdio	5.53	23.65	6.47	.93	.88	.57		
L.B.	.75	.66			.12			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

TABLA

S 3

SUJETO 3

GRUPO .00

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg.Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	8.91	21.35	8.68	.86	$\frac{1069}{1042} = 1.02$.85		
	10.62	19.67	10.32	.87	$\frac{425}{413} = 1.03$	1.03		
3	9.52	20.74	9.30	.88	$\frac{1143}{1116} = 1.02$.93		
	9.00	20.30	9.70	.84	$\frac{360}{388} = .93$.84		
9	8.58	17.97	12.12	.73	$\frac{1030}{1455} = .71$.69		
	7.65	12.82**	17.40	.55	$\frac{306}{696} = .44$.47		
27	9.26	21.18	8.89	.86	$\frac{1111}{1067} = 1.04$.88		
	8.50	6.77**	21.50	.42	$\frac{271}{860} = .31$ **	.40		
S1	8.70	22.27	7.86	.90	$\frac{690}{629} = 1.10$.87		
	8.82	20.37	9.62	.87	$\frac{353}{385} = .92$.85		
S2	9.77	20.56	9.59	.86	$\frac{747}{767} = .97$.93		
	8.25	19.22	10.77	.81	$\frac{330}{431} = .77$.74		
Promdio	9.12	20.68	9.41	.85	.98	.86		
L.B.	2.63	1.33			.12			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	12.62	22.36	8.78	.87	$\frac{1355}{1054} = 1.28$	1.22		
	7.82	22.67	4.50	.87	$\frac{313}{180} = 1.74$.75		
3	4.77	23.22	7.87	.93	$\frac{1316}{945} = 1.39$.49		
	3.92*	22.87	7.32	.91	$\frac{376}{293} = 1.28$.40		
9	10.46	22.20	7.08	.89	$\frac{1255}{850} = 1.48$	1.03		
	10.95	18.67	11.35	.84	$\frac{438}{454} = 0.96$	1.02		
27	10.68	21.62	8.32	.92	$\frac{1282}{1000} = 1.27$	1.09		
	13.82	21.60	8.40	.93	$\frac{553}{336} = 1.64$	1.43		
S1	8.08	23.70	6.70	.90	$\frac{647}{536} = 1.21$.81		
	9.60	22.85	7.22	.90	$\frac{384}{289} = 1.33$.96		
S2	11.56	22.46	7.60	.95	$\frac{925}{608} = 1.52$	1.22		
	11.15	19.55	10.47	.92	$\frac{446}{419} = 1.06$	1.14		
Promdio	9.69	22.59	7.73	.91	1.36	1.07		
L.B.	2.6	.68			.28			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

TABLA S 5

SUJETO 5

GRUPO 1.00

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.75	20.98	8.04	0.87	$\frac{810}{965} = 0.84$.65	34.02	
	9.67 *	18.97 *	9.9	0.70	$\frac{387}{396} = 0.98$.75	39.35	
3	7.22	21.37	7.32	0.85	$\frac{866}{878} = 0.99$.69	39.83	
	8.01	19.55	9.12	0.70	$\frac{323}{365} = 0.88$.72	31.57	
9	7.27	20.37	8.77	0.81	$\frac{873}{1053} = 0.83$.66	35.22	
	6.57	20.72	8.12	0.77	$\frac{263}{325} = 0.81$.57	39.47	
27	7.15	19.85	8.19	0.81	$\frac{858}{983} = 0.87$.64	38.53	
	3.62 *	19.47	8.77	0.50	$\frac{145}{351} = 0.41$ **	.20	55.5	
S1	8.4	19.87	9.18	0.79	$\frac{642}{735} = 0.87$		29.94	
	6.75	21.15	8.02	0.84	$\frac{270}{321} = 0.84$		36.82	
S2	8.09	19.67	8.5	0.81	$\frac{649}{681} = 0.95$		34.72	
	7.47	19.65	8.75	0.77	$\frac{299}{350} = 0.85$		40.12	
Promdio	7.48	20.35	8.33	0.82	0.89		35.38	
L.B.	.57	0.63			.06			

Valor de encima : Línea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	3.98	24.72	5.03	.97	$\frac{478}{604} = 0.79$.43	49.26	
	3.72	25.07	4.75	.99	$\frac{149}{190} = 0.78$.41	49.72	
3	5.2	23.31	6.21	.88	$\frac{624}{745} = 0.84$.51	49.67	
	8.97 **	19.35 **	9.70	.80	$\frac{359}{388} = 0.92$.79	24.3	
9	3.7	25.97	3.97	.98	$\frac{444}{477} = 0.93$.40	62.89	
	6.75 *	21.42	7.87	.84	$\frac{270}{315} = 0.86$.63	34.97	
27	5.47	22.82	6.44	.90	$\frac{656}{773} = 0.85$.55	46.16	
	7.20 *	20.55 *	8.4	.83	$\frac{288}{336} = 0.85$.67	24.35	
S1	6.01	22.29	6.67	.90	$\frac{481}{534} = 0.90$.60	43.74	
	4.75	23.70	5.62	.90	$\frac{190}{225} = 0.84$.48	51.32	
S2	3.72	25.97	3.92	.98	$\frac{298}{314} = 0.95$.41	60.23	
	3.82	25.75	4.10	.97	$\frac{153}{164} = 0.93$.41	57.72	
Promdio	4.68	24.18	5.37	.93	0.88	19.3	51.99	
L.B.	.92	1.46			.05			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

TABLA S 7

SUJETO #7

GRUPO 1.00

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	25.59	16.68	12.61	0.74	$\frac{3071}{1513} = 2.03$	2.12	13.06	
	26.35	15.93 *	2.23	0.76	$\frac{1054}{540} = 1.95$	2.23	9.35	
3	21.57	16.97	12.35	0.78	$\frac{2589}{1482} = 1.74$	1.87	13.37	
	32.22 *	12.63 *	17.1	0.55	$\frac{1289}{684} = 1.88$	1.96	6.32	
9	19.85	18.10	11.31	0.75	$\frac{2382}{1357} = 1.75$	1.65	15.16	
	27.05	13.53 *	15.42	0.69	$\frac{1082}{617} = 1.75$	2.08	12.57	
27	16.96	18.22	10.57	0.84	$\frac{2036}{1268} = 1.60$	1.58	23.56	
	20.85	15.83 *	12.97	0.81	$\frac{834}{519} = 1.61$	1.89	16.95	
S1	19.28	17.95	11.11	0.83	$\frac{1543}{889} = 1.73$	1.79	16.42	
	20.85	17.02	12.42	0.77	$\frac{834}{497} = 1.68$	1.78	9.55	
S2	24.85	16.54	13.0	0.77	$\frac{1990}{1040} = 1.91$	2.14	10.51	
	22.18	18.73	11.1	0.72	$\frac{877}{444} = 1.97$	1.75	19.92	
Promdio	21.35	17.41	11.82	0.78	1.79	1.86	17.52	
L.B.	3.06	.70			.14			

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.17	22.84	6.1	.90	$\frac{740}{732} = 1.01$.62	41.00	
	6.02	24.58	5.45	.95	$\frac{241}{218} = 1.10$.64	44.97	
3	5.95	25.53	6.27	.86	$\frac{714}{753} = 0.95$.58	47.69	
	4.35 *	22.05	6.3	.81	$\frac{174}{252} = 0.69$ *	.39	56.30	
9	5.77	22.86	7.23	.93	$\frac{693}{868} = 0.79$.59	43.40	
	15.2 **	12.23 *	16.67 *	.55	$\frac{608}{667} = 0.91$.93	12.55	
27	5.7	21.89	7.42	.84	$\frac{684}{891} = 0.76$.53	38.47	
	29.07 **	6.55 *	22.92 *	.40	$\frac{1163}{917} = 1.26$ **	1.30	5.82	
S1	6.62	22.39	6.62	.89	$\frac{530}{546} = 0.97$.65	39.32	
	5.45	23.50	5.72	.98	$\frac{218}{229} = 0.95$.59	45.25	
S2	5.66	23.75	5.87	.84	$\frac{453}{470} = 0.96$.53	48.06	
	5.67	23.53	6.17	.89	$\frac{227}{247} = 0.91$.50	43.47	
Promdio	5.99	23.21	6.62	.88	0.91	.59	42.99	
L.B.	0.33	1.18			.09			

Valor de encima : Línea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	8.97	10.02	10.73	.80	$\frac{1077}{1288} = .84$.80	25.79	
	10.07	18.45	11.20	.81	$\frac{403}{448} = .90$.91	11.32	
3	10.07	19.11	10.57	.80	$\frac{1209}{1268} = .95$.89	23.48	
	11.42	17.90	11.75	.80	$\frac{457}{470} = .97$	1.01	13.00	
9	11.67	17.46	12.29	.75	$\frac{1401}{1475} = .95$.97	18.50	
	12.82	16.60	13.00	.77	$\frac{513}{520} = .99$	1.10	14.08	
27	11.71	16.92	13.07	.77	$\frac{1405}{1569} = .89$	1.00	20.45	
	24.47	11.30	18.50	.58	$\frac{979}{740} = 1.32$	1.58	6.92	
51	8.96	19.40	10.26	.82	$\frac{717}{821} = .87$.82	29.98	
	9.85	19.35	10.40	.80	$\frac{394}{416} = .95$.87	29.86	
52	10.92	16.91	12.90	.79	$\frac{874}{1032} = .85$.96	25.43	
	9.50	18.82	10.67	.80	$\frac{380}{427} = .89$.84	34.64	
Promdio	10.38	18.15	11.64	.79	.89	.91	23.94	
L.B.	1.14							

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg.Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.02	21.95	8.09	.85	$\frac{722}{971} = .74$.57	36.81	
	6.92	19.87	9.85	.90	$\frac{277}{394} = .70$.69	35.67	
3	6.74	20.22	9.70	.83	$\frac{809}{1164} = .69$.62	20.67	
	5.70	20.92	8.72	.83	$\frac{228}{349} = .65$.52	46.47	
9	6.76	21.63	8.28	.89	$\frac{811}{994} = .81$.67	37.74	
	6.85	20.97	8.87	.88	$\frac{274}{355} = .77$.67	21.61	
27	6.52	20.83	8.94	.87	$\frac{782}{1073} = .73$.63	41.49	
	10.70	15.57	14.10	.70	$\frac{428}{564} = .76$.83	15.17	
S1	6.86	19.79	10.01	.82	$\frac{549}{801} = .68$.62	22.53	
	6.40	21.55	8.37	.88	$\frac{256}{335} = .76$.62	30.25	
S2	7.00	20.56	9.36	.87	$\frac{560}{749} = .75$.67	33.79	
	6.77	21.05	8.82	.86	$\frac{271}{353} = .77$.65	41.50	
Promdio	6.65	20.83	9.06	.85	.73	.63	32.17	
L.B.								

Valor de encima : Línea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.92	20.07	9.82	.82	$\frac{831}{1179} = .70$.63	34.66	
	3.17	24.57	5.77	.90	$\frac{127}{231} = .55$.32	55.33	
3	7.30	21.52	8.39	.89	$\frac{876}{1007} = .87$.72	37.49	
	7.95	20.05	9.92	.89	$\frac{318}{397} = .80$.79	17.28	
9	4.87	22.65	7.33	.89	$\frac{585}{880} = .66$.48	27.52	
	5.42	22.17	7.95	.86	$\frac{217}{318} = .68$.52	24.18	
27	6.87	21.41	8.49	.86	$\frac{825}{1019} = .81$.66	22.42	
	11.60	13.02	16.77	.51	$\frac{464}{671} = .69$.66	8.67	
S1	6.56	20.41	9.53	.80	$\frac{525}{763} = .69$.58	27.96	
	6.35	20.22	9.42	.83	$\frac{254}{377} = .67$.58	30.78	
S2	8.27	19.31	10.45	.81	$\frac{662}{836} = .79$.58	24.68	
	5.42	22.57	7.12	.91	$\frac{217}{285} = .76$.55	27.54	
Promdio	6.80	20.89	9.00	.84	.75	.64	29.12	
L.B.	1.02							

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg. finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	6.62	19.02	10.59	.80	$\frac{794}{1271} = .62$.59	35.83	
	5.82	20.60	9.12	.90	$\frac{233}{365} = .64$.59	31.62	
3	6.11	21.68	8.40	.84	$\frac{733}{1008} = .73$.57	41.25	
	6.52	21.02	8.87	.88	$\frac{261}{355} = .73$.64	28.58	
9	7.31	18.24	11.42	.77	$\frac{877}{1371} = .64$.62	23.17	
	7.10	19.00	10.47	.79	$\frac{284}{419} = .68$.62	22.26	
27	5.72	20.52	9.30	.79	$\frac{637}{1116} = .61$.50	43.37	
	11.67	10.70	18.62	.62	$\frac{467}{745} = .63$.80	22.25	
S1	6.70	19.05	10.76	.76	$\frac{536}{861} = .62$.56	27.69	
	7.97	17.00	12.80	.73	$\frac{319}{512} = .62$.65	9.50	
S2	7.25	19.35	10.40	.76	$\frac{580}{832} = .70$.61	26.75	
	7.67	19.27	10.47	.74	$\frac{307}{419} = .73$.63	38.36	
Promdio	6.61	19.64	10.14	.79	.65	.58	33.01	
L.B.	.57							

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

TABLA S 13

SUJETO 13

GRUPO .66

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	14.02	15.67	12.9	.81	$\frac{1682}{1548} = 1.09$	1.26	21.38	
	12.1	14.17	14.05	.77	$\frac{484}{562} = .86$	1.03	26.40	
3	9.72	17.58	10.8	.80	$\frac{1167}{1296} = .90$.86	23.56	
	10.2	16.17	12.9	.78	$\frac{408}{516} = .79$.88	15.5	
9	10.82	17.51	10.83	.82	$\frac{1299}{1300} = 1.00$.98	22.82	
	13.95	14.7	14.32	.81	$\frac{558}{573} = .97$	1.25	17.68	
27	9.77	14.87	14.02	.71	$\frac{1172}{1683} = .70$.77	17.05	
	10.25	13.85	15.27	.64	$\frac{410}{611} = .67$.73	14.46	
S1	12.3	15.23	13.93	.73	$\frac{984}{1115} = .80$	1.00	13.53	
	9.95	14.57	14.25	.72	$\frac{398}{570} = .70$.80	18.84	
S2	9.52	17.52	11.05	.79	$\frac{762}{884} = .86$.83	22.21	
	10.95	17.05	11.8	.78	$\frac{438}{472} = .93$.95	16.46	
Promdio	11.02	16.40	12.25	.78	.90	.95	20.09	
L.B.	1.64	.95						

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	9.31	22.52	7.31	.91	$\frac{1117}{877} = 1.27$.93	33.34	
	8.82	23.75	4.60	.94	$\frac{353}{184} = 1.92$.92	36.18	
3	7.75	22.38	7.42	.94	$\frac{930}{891} = 1.04$.81	38.91	
	9.75	21.7	8.35	.86	$\frac{390}{334} = 1.17$.93	46.53	
9	9.52	22.66	6.33	.92	$\frac{1143}{760} = 1.50$.97	40.60	
	5.27	25.55	5.00	.97	$\frac{211}{200} = 1.05$.57	75.30	
27	7.14	23.82	6.17	.93	$\frac{857}{741} = 1.16$.74	45.03	
	12.7	19.62	10.02	.83	$\frac{508}{401} = 1.27$	1.17	15.50	
S1	7.29	21.63	7.96	.90	$\frac{583}{637} = .91$.73	32.52	
	6.6	23.97	6.25	.95	$\frac{264}{250} = 1.06$.70	48.70	
S2	6.22	23.95	6.24	.87	$\frac{498}{499} = 1.00$.60	56.43	
	7.75	23.60	6.4	.94	$\frac{310}{250} = 1.21$.81	34.21	
Promdio	7.87	22.82	6.90	.91	1.15	.80	41.13	
L.B.	1.18	.82						

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	8.45	20.72	8.95	.84	$\frac{1014}{1074} = .94$.79	31.26	
	7.82	20.37	9.15	.86	$\frac{313}{366} = .85$.75	21.36	
3	9.27	20.70	9.08	.84	$\frac{1113}{1090} = 1.02$.86	27.64	
	8.52	20.82	9.02	.83	$\frac{341}{361} = .94$.79	31.28	
9	7.32	22.00	7.92	.84	$\frac{878}{951} = .92$.68	32.29 *	
	7.90	21.52	8.22	.87	$\frac{316}{329} = .96$.76	30.65	
27	6.30	21.91	7.72	.84	$\frac{756}{926} = .82$.59	31.89	
	10.00	17.75	12.00	.66	$\frac{400}{480} = .83$.73	23.92	
S1	9.80	19.32	10.16	.78	$\frac{784}{813} = .96$.85	28.19	
	8.77	20.70	9.00	.87	$\frac{351}{360} = .97$.85	27.71	
S2	5.26	24.15	5.92	.85	$\frac{421}{474} = .89$.50	32.40 *	
	4.80	22.57	7.12	.88	$\frac{192}{285} = .67$.47	35.32	
Promdio	21.47	7.73	8.29	.83	.92	.71	30.61	
L.B.		1.5						

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

TABLA S 16

SUJETO (16)

GRUPO .66

Dosis	Respuestas	Pausa	Tiempo de Trabajo	Indice de Discriminacion	Tasa Neta	Tasa 9 seg-Finales	Latencia	Cantidad de Estimulos
1	12.23	18.31	11.33	.80	$\frac{1468}{1360} = 1.08$	1.09	15.98	
	11.37	17.75	11.87	.81	$\frac{455}{475} = .96$	1.02	19.68	
3	11.18	18.92	10.56	.79	$\frac{1342}{1267} = 1.06$.98	18.53	
	11.82	18.97	10.62	.79	$\frac{473}{425} = 1.11$	1.04	23.20	
9	10.89	20.48	9.37	.88	$\frac{1307}{1124} = 1.16$	1.06	24.78	
	16.12	15.42	14.22	.70	$\frac{645}{569} = 1.13$	1.25	13.00	
27	11.29	18.19	11.31	.78	$\frac{1355}{1357} = 1.00$.98	16.07	
	23.27	6.50	22.85	.43	$\frac{931}{914} = 1.02$	1.11	8.22	
S1	10.34	18.61	10.77	.77	$\frac{827}{862} = .96$.88	25.22	
	10.85	18.47	11.02	.79	$\frac{434}{441} = .98$.95	16.47	
S2	11.47	18.26	11.11	.76	$\frac{918}{889} = 1.03$.97	17.48	
	10.90	19.10	10.50	.84	$\frac{436}{420} = 1.04$	1.02	17.04	
Promdio	11.23	18.79	10.74	.80	1.05	.99	19.73	
L.B.	.57							

Valor de encima : Linea Base

Valor de abajo : Droga

REFERENCIAS

- AMAN, M.G. y Sprague, R.L., The State-Dependent Effects of Methylphenidate and Dextroamphetamine. Journal of Nervous and Mental Disease, 1974, 158, 268-279.
- BARKLEY, R.A. Predicting the Response of Hyperkinetic Children to Stimulant Drugs. Journal of Abnormal Child Psychology, 1976, 4, 327-348.
- BARKLEY, R.A. A Review of Stimulant Drugs Research with Hyperactive Children. Journal of Child Psychology, 1977, 18, 137-165.
- BUTTER, H.J y Lapiere, Y.D. The Effect of Methylphenidate on Sensory Perception and Integration in Hyperactive Children. International Pharmacopsychiatry, 1974, 9, 235-244.
- CAREY, R.J. y Kritkauský, R.P. Absence of a Response-rate-dependent Effect of d-amphetamine on a DRL Schedule when Reinforcement is signaled. Psychonomic Science, 1972, 26, 285-286.
- CHRISTENSEN, D.E. y Sprague, R.L. Reduction of Hyperactive Behavior by Conditioning Procedures alone and Combined with Methylphenidate. Behavior Research and Therapy, 1973, 11, 331-334.

- COHEN, N.J., Douglas, V.I., y Morgenstern, G. The Effect of Methylphenidate on Attentive Behavior and Autonomic Activity in Hyperactive Children. Psychopharmacologia, 1971, 22, 282-294.
- CROOK, T. The Effect of Methylphenidate on test Performance in the Cognitively Impaired Aged. Psychopharmacology, 1977, 52, 251-255.
- DEWS, P.B. The Effect of Pentobarbital, Methamphetamine and Scopolamine on Performances in Pigeons Involving Discriminations. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1955, 115, 380-389.
- DEWS, P.B. Studies on Behavior: IV Stimulant Actions of Methamphetamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1958, 122, 137-147.
- DEWS, P.B. Assessing the Effects of Drugs. En: Myers, R.D. (Ed) Methods in Psychobiology. New York: Academic Press, 1972, Vol. 2
- DOWNS, D. Continous Stimulant Self-Administration in Rhesus Monkeys. Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior, 1979, 4, 39-49.
- EASTGATE, S.M., Wright, J.J. y Werry, J.S. Behavioural Effects of Methylphenidate in 6 hydroxidopamine-treated neonatal Rats. Psychopharmacology 1978, 58, 157-159.

- EVANS, H.L. Scopolamine Effects on Visual Discrimination: Modification Related to Stimulus Control. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975, 195, 105-113.
- FERRARO D.P., Behavioral Pharmacology and Stimulus Control. Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 1980, 6, 131-144.
- GABRYS, J.B. Methylphenidate Effect on Attentional and Cognitive Behavior in Six-through Twelve-year old Males. Perceptual and Motor Skills, 1977, 45, 1143-1149.
- GITTELMAN, R. Preliminary Report on the Efficacy of Methylphenidate and Behavior Modification in Hyperkinetic Children. Psychopharmacological Bulletin 1977, 13, 53-54.
- GITTELMAN, R.; Klein, D.F.; Abikoff, H.; Katz, S.; Gloisten A.C. y Kates, W. Relative Efficacy of Methylphenidate and Behavior Modification in Hyperkinetic Children. An Interim Report. Journal of Abnormal Child Psychology, 1976, 4, 361-379.
- GLOCK, D.; Eugene, F. y Rewley, V. Effects of Methylphenidate on avoidance Learning in the Aged Rat. Journal of General Psychology, 1977, 96, 263-266.

- GOODMAN, L. y Gilman, A (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Co, 1975, 365.
- GOETHE, K. e Isaac, W. Effects of Amphetamine and Methylphenidate on Fixed Interval Responding in the Squirrel Monkey. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1977, 7, 79-82.
- GONZALEZ, F.A. y Byrd, L.D. Mathematics Underlying the Rate-Dependency Hypothesis. Science 1977, 195, 546-550
- HARRIS, L.P. Attention and Learning Disordered Children. A Review of Theory and Remediation. Journal of Learning Disabilities, 1976, 9, 100-110.
- HEISE, G.A. y Lilie, L. Effects of Scopolamine, Atropine and d-amphetamine on Internal and External Control of Responding on non-reinforced Trials. Psychopharmacologie, 1970, 18, 38-49.
- HOLLOWAY, F.A. y Wansley, R.A. Factors Governing the Vulnerability of DRL Operant Performance to the Effects of Ethanol. Psychopharmacologie, 1973, 28, 351-362.
- JOHANSON, CH. y Schuster, Ch. A Choice Procedure for Drug Reinforcers: Cocaine and Methylphenidate in the Rhesus Monkey. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1974, 193, 676-688.

- KIRK, R.E. Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences. Belmont: Brooks/Cole Publishing Company, 1968
- KLEIN, D.F. Methylphenidate and Behavior Modification in MBD Children. Psychopharmacological Bulletin, 1976, 12, 72-73.
- KNIGHTS, R y Hinton, G. The Effects of Methylphenidate on the Motor Skills and Behavior of Children with Learning Problems. Journal of Nervous and Mental Disease, 1969, 148, 643-653.
- KSIR, C.J. Scopolamine Effects on two-trial Delayed-Response Performance in the Rat. Psychopharmacologia 1974, 34, 127-134.
- LATIES, V.G. The Modification of Drug Effects on Behavior by External Discriminative Stimuli. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1972, 183, 1-13.
- LATIES, V.G. The Role of Discriminative Stimuli in Modulating Drug Action. Federation Proceedings, 1975, 34, 1880-1888.
- LATIES, V.G. y Weiss, V. Influence of Drugs on Behavior Controlled by Internal and External Stimuli. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1966, 152, 388-396.

- LERER, R y Lerer, P. Response of Adolescents with Minimal Brain Dysfunction to Methylphenidate. Journal of Learning Disabilities, 1977, 223-228.
- LINEBERRY, Ch. y Kulics, A. The Effects of Diazepam, Morphine and Lidocaine on Nociception in Rhesus Monkeys: A Signal Detection Analysis. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 205 302-310
- MARICQ, A.V.; Roberts, S. y Church, R.M. Methamphetamine and Time Estimation. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1981, 7, 18-30.
- McKEARNEY, J.W. Rate-Dependent Effects of Drugs: Modification by Discriminative Stimuli of the Effects of amobarbital on Schedule-Controlled Behavior. Journal of Experimental Analysis of Behavior, 1970 14, 167-175.
- MECHNER, F. y Latranyi, M. Behavioral Effects of Caffeine Methamphetamine and Methylphenidate in the Rat. Journal of Experimental Analysis of Behavior, 1963 6, 331-342.

- MICZEK, K y Luttinger, D. Differential Attenuation of two kinds of Conditioned Suppression by d-amphetamine and Pentobarbital. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 205, 282-290.
- MICZEK, K. y O'Donnell, J.M. Intruder-evoked Aggression in Isolated and Nonisolated Mice: Effects of Psychomotor Stimulant and L-dopa. Psychopharmacology, 1978, 57, 47-55.
- MILLER, J.S.: Hyperactive Children. A Ten-Year Study. Pediatrics, 1978, 61, 217-223.
- OETTINGER, L. y Majovski, L.V. Methylphenidate: A Review. Journal of the Southern Medical Association 1976, 69, 160-163.
- O'LEARY, S.G., y Pelham, W.E. Behavior Therapy and Withdrawal of Stimulant Medication in Hyperactive Children. Pediatrics, 1978, 61, 211-217.
- PEARL, R y Seiden, L. The Existence of Tolerance and Cross-Tolerance between d-amphetamine and Methylphenidate for Their Effects on Milk Consumption and on Differential Reinforcement of Low Rate Performance in the Rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1976, 198, 635-647.

- PELHAM, W. Withdrawal of a Stimulant Drug and Concurrent Behavioral Intervention in the Treatment of a Hyperactive Child. Behavior Therapy 1977, 8, 473-479.
- RAY, O. Drugs, Society and Human Behavior. (5a. ed.) USA: C.V. Mosby C. 1972, p. 165.
- RIE, H.; Rie, E. y Stewart, S. Effects of Methylphenidate on Under-Achieving Children. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1976, 44, 250-260.
- RIE, E. y Rie, H. Recall, Retention and Ritalin. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1977, 45, 967-972.
- ROBBINS, T.W. The Acquisition of Responding with Conditions Reinforcement: Effects of Pipradrol, Methylphenidate, d-Amphetamine and Nomifensine, Psychopharmacology, 1978, 58, 79-87.
- SCAHIN, R.J. y Reynard, C.L. Observations on Effects of a Central Stimulant Drug (Methylphenidate) in Children with Hyperactive Behavior. Pediatrics, Pediatrics, 1975, 55, 709-716.
- SHEUER, C. y Moore, J.M. Breakdown of Stimulus Control by d-Amphetamine. Physiological Psychology, 1974, 2, 427-430.

- SEGER, E.Y. y Hallum, A.G., Methylphenidate in Children with Minimal Brain Dysfunction: Effects on Attention Span, Visual-Motor Skills, and Behavior. Current Therapeutic Research, 1974, 16, 635-641.
- SELIGMAN, M.E.P. On the generality of the laws of learning. Psychological Review, 1970, 77, 406-418.
- SHAFTO, F. y Sulzbacher, S. Comparing Treatment Tactics with a Hyperactive Preschool Child: Stimulat Medication and Programmed Teacher Intervention. Journal of Applied Behavior Analysis, 1977, 10, 13-20
- SHAYWITZ, B.; Klopper, J. y Gordon, J. Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-Treated Developing Rat Pups: Effects on Activity and Maze Performance. Archives of Neurology, 1978, 35, 463-469.
- SKINNER, B.F. Verbal Behavior. New York: Appleton Century Crofts, 1957.
- SPRAGUE, R.L. y Sleator, E.K. Effects of Psychopharmacologic Agents on Learning Disorders Pediatric Clinics of North America, 1973, 20, 719-735
- STABLEFORD, W.; Butz, R.; Hasazi, J.; Leitenberg, H. y Peyser, J. Sequential Withdrawal of Stimuland Drugs and Use of Behavior Therapy with two Hyperactive Boys. American Journal of Orthopsychiatry, 1976, 46 302-312.

- STRETCH, R. y Skinner, Fixed-ratio and Fixed-interval control of Responding Using Noxious Stimuli. Psychopharmacologie, 1969, 16, 89-104.
- TERRACE, H.S. Errorless Discrimination Learning in the Pigeon: Effects of Chlorpromazine and Imipramine. Science, 1963, 140, 318-319.
- TREGOOB, M. y Walker, K.P. The use of Stimulant Drugs in the Treatment of Hyperactivity. School Psychology Digest, 1976, 5- 5-10.
- WEISS, G.; Kruger, E.; Danielson, U. y Elman, M. Psychopharmacology in Hyperkinetic Children. Long-Term Methylphenidate Treatment of Hyperkinetic Children. Psychopharmacological Bulletin, 1974, 10, 34-35.
- WERRY, J.S. y Aman, M.G. Methylphenidate and Haloperidol in Children. Effects on Attention, Memory and Activity. Archives of General Psychiatry, 1975, 32, 790-795.
- WHALEN, C.K. y Henker, B. Psychostimulants and Children. A Review and Analysis. Psychological Bulletin, 1976 83, 1113-1130.
- WULBERT, M. y Dries, R. The Relative Efficacy of Methylphenidate (Ritalin) and Behavior Modification Techniques in the Treatment of a Hyperactive Child. Journal of Applied Behavior Analysis, 1977, 10, 21-31

YEUDALL, L. y Walley, R. Methylphenidate, Amygdalectomy
and Active Avoidance Performance in the Rat.
Journal of Comparative and Physiological Psychology,
1977, 91, 1207-1219.