



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA



U.N.A.M. CAMPUS
IZTACALA

EFFECTOS DEL CLORHIDRATO DE COCAINA SOBRE LA
ADQUISICION DE CONDUCTA BAJO PROCEDIMIENTOS
DE AUTOMOLDEAMIENTO Y AUTOMANTENIMIENTO
POSITIVO EN RATAS.

001
31921
P4
1986-3

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
MIGUEL ANGEL PARDO CRUZ



LOS REYES IZTACALA,

1986.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA.

Este trabajo y todo lo que él significa está dedicado a la memoria de mi madre, fuente principal de motivación en mi vida.

Gracias por darme la fuerza para mantenerme en la lucha, por transmitirme la motivación para escalar y alcanzar las metas, y por estar siempre presente en todos mis momentos de vida.

Todo esto es obra tuya.

Con todo mi amor para tí, Mamá Nena.

AGRADECIMIENTOS.

A mi hermano Humberto por el apoyo, el interés y el ejemplo; nunca olvidaré tu apoyo en los momentos difíciles.

Parte de todo esto también es tuyo mano.

Gracias.

A mi papá Raúl, mi mamá Alicia y mi hermana Tere, por haber compartido conmigo todas las tensiones y problemas en mis ratos de estudio.

Gracias papá Real, mamá Ally y Teté.

A Graciela, quien nunca se cansó de motivar, de apoyar y de dar amor para mantener el esfuerzo hasta el final. De alguna manera, formas parte de mi vida.

Gracias Grace, te quiero.

A dos colegas, compañeros y más que nada verdaderos amigos, quienes de manera indirecta, a través de las pláticas con ellos, me dieron la motivación para alcanzar la meta.

Gracias Alejandro Díaz Estevez.

Gracias Sergio López Ramos.

A mi asesor J.C. Pedro Arriaga Ramírez, cuyos comentarios y consejos fueron valiosos para la integración de un trabajo digno.

Gracias Pedro.

A mis sinodales Sara E. Cruz y Javier Vila, por ayudarme también a resolver los problemas impuestos por el trabajo.

Gracias Sara, gracias Javier.

Un agradecimiento especial para un gran compañero, quien significó un gran apoyo teórico y metodológico para el desarrollo de mi trabajo.

Gracias Luis Enrique Fierros Dávila.

Gracias a la música por su amistad en horas de trabajo, y a los músicos por su trabajo de horas.

Y por todo, gracias a Dios.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	
IZT. 1000994	
I) Farmacología conductual	1
1) Objetivos de la Farmacología conductual, 1	
2) Clasificación de las drogas, 2	
3) Vías de administración, 3	
4) Mecanismos de acción de las drogas, 5	
5) Relación dosis-respuesta, 8	
6) Efectos de las drogas sobre la conducta controlada por el programa, 10	
II) Cocaína	14
1) Características generales, 14	
2) Efectos conductuales de la cocaína, 18	
III) Relaciones estímulo-estímulo y respuesta-estímulo	34
METODO	40
1) Sujetos, 40	
2) Aparatos, 40	
3) Droga, 40	
4) Procedimiento, 41	
RESULTADOS	47
DISCUSION	50
REFERENCIAS	57

RESUMEN

Los efectos diferenciales de la cocaína sobre la conducta mantenida por las relaciones de contingencia estímulo-estímulo y respuesta-estímulo fueron evaluados utilizando procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento positivo en ratas. La cocaína afectó diferencialmente el número de ensayos con respuesta pero no la latencia a la primera respuesta en los grupos de automoldeamiento y automantenimiento positivo, aunque estos efectos no se presentaron de manera ordenada ni relacionados con la dosis. Se discute la ausencia de datos ordenados en base al tamaño de las dosis empleadas y en relación a la vía de administración de la droga.

I) FARMACOLOGIA CONDUCTUAL

1) Objetivos de la Farmacología conductual.

La Farmacología conductual es una disciplina formada por la unión entre la Psicología Experimental y la Farmacología, enfocada al estudio de los efectos de las drogas sobre la conducta de los organismos.

Las drogas constituyen las herramientas de la investigación farmacológica para analizar los efectos que sobre los procesos conductuales, producen las manipulaciones de variables relacionadas con ellas. Por su parte, la Psicología Experimental aporta los elementos teórico-metodológicos definitorios de variables conductuales, sobre las cuales inciden las manipulaciones farmacológicas tanto a nivel cuantitativo como cualitativo.

Como toda actividad situada dentro del contexto del quehacer científico, la Farmacología conductual aspira a definir objetivos a partir de los cuales desarrollar el cuerpo de investigación que conforme su integración al campo científico aplicado. Thompson y Schuster (1966) definen tres de los objetivos que esta disciplina se plantea para la apertura de su investigación experimental, que son:

- a) La búsqueda de nuevas drogas a partir de la observación conductual.
- b) El uso de técnicas conductuales para el análisis y descripción de la actividad de una droga.
- c) El empleo de las drogas como un medio para analizar problemas conductuales específicos.

Al realizar investigación en Farmacología conductual deben tomarse en cuenta una serie de aspectos que afectan, de manera directa o indirecta, la acción de una droga sobre un proceso conductual. Entre estos aspectos pueden mencionarse el tipo de fármaco, vías de administración, mecanismos de acción, relación dosis-respuesta y contingencias de reforzamiento.

2) Clasificación de las drogas.

La clasificación de las drogas entraña notables problemas al momento de seleccionar criterios específicos que permitan incluir alguna de ellas en un grupo determinado. La información relativa a la investigación farmacológica no es lo suficientemente completa para proporcionar criterios fundamentales en los cuales basar una clasificación de los fármacos.

No obstante estas desventajas, la clasificación más común de las drogas se hace en base a su efecto terapéutico. Thompson y Boren (1983) proporcionan una clasificación de las drogas en base a este criterio basado en el efecto del fármaco sobre el organismo:

- a) Antipsicóticas: clorpromazina y haloperidol.
- b) Antisolíticas: meprobamato, clordiazepóxido y diazepam.
- c) Antidepresivas: imipramina, nialamida y fenelzina.
- d) Estimulantes: anfetamina, metanfetamina y cafeína.
- e) Hipnóticas: pentobarbital, secobarbital y fenobarbital.
- f) Alucinógenas: LSD, mezcalina y psilocibina.
- g) Analgésicas: morfina, metadona y heroína.

3) Vías de administración.

La vía de administración por la cual una droga es introducida en el organismo, es un factor determinante para el efecto de ésta, debido a que algunas vías permiten una asimilación más rápida que otras, y por consiguiente, efectos más rápidos y efectivos.

La selección de una vía de administración para determinada droga depende del diseño de la investigación, de las variables que se van a manejar, e inclusive, de la especie utilizada como sujeto. Las vías más comunmente utilizadas son la oral y la parenteral, que es toda vía que no implique el tracto alimentario.

a) Vía oral (PO). Esta vía implica la administración de un fármaco a través del tubo gastrointestinal, que es la ruta de administración más común en el caso de los compuestos químicos que son agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Su tasa de absorción es más lenta que cualquiera de las vías parenterales.

b) Vía subcutánea (SC). La inyección subcutánea evita la barrera epidérmica, puesto que el fármaco es introducido bajo la piel, en contacto directo con conductos que llevan a la circulación general. La tasa de absorción por esta vía es lenta y uniforme, lo que permite obtener efectos duraderos de la droga; no es recomendable utilizar sustancias irritantes por esta vía porque su administración puede provocar dolor y pequeñas alteraciones fisiológicas.

c) Vía intramuscular (IM). La inyección intramuscular se aplica directamente en la masa muscular, introduciéndose de esta manera fármacos en áreas que se hallan por debajo de la piel y del tejido subcutáneo. Su tasa de absorción es intermedia, pero a través de la alteración del estado físico del fármaco, se consigue la absorción de pequeñas fracciones de la dosis total durante un largo tiempo. Su preparación es sencilla aunque, al igual que en la vía subcutánea, las sustancias irritantes producen dificultades.

d) Vía intravenosa (IV). La inyección intravenosa implica la introducción directa de un fármaco en el torrente circulatorio, acción que garantiza que la totalidad de la dosis administrada esté disponible para su distribución a su punto de acción. Su tasa de absorción es la más rápida de todas las vías de administración de fármacos. Con esta vía se puede controlar la dosis de fármaco administrada con gran precisión, aunque su uso puede resultar peligroso si la droga se administra con rapidez o si se precipita en la sangre.

e) Vía intraperitoneal (IP). Es la vía comúnmente usada con animales pequeños de laboratorio. La droga es administrada directamente en la cavidad peritoneal del organismo, lo que redundará en una rápida absorción del fármaco; la difusión del fármaco al torrente sanguíneo es rápida por la gran área de superficie de absorción. Se prepara fácilmente y por lo general pueden administrarse drogas insolubles ya que las irritantes producen algunas dificultades.

4) Mecanismos de acción de las drogas.

4.1) Curso temporal de los efectos de las drogas.

El efecto de una droga sigue un curso temporal a partir de su administración en el organismo, llegando a ser asimilada después de un intervalo temporal determinado, y siendo finalmente desechada a través de los mecanismos de excreción del fármaco.

El proceso se inicia con la administración oral o parenteral de la droga; la parte del organismo donde un fármaco actúa para iniciar la cadena de sucesos que conduce a un efecto, se denomina punto de acción del fármaco.

Para que un fármaco produzca un efecto característico, debe llegar antes a su punto de acción; comúnmente, esto implica movimiento, ya que la mayor parte de los fármacos toman contacto inicial con el organismo a cierta distancia del sitio donde actúan. La rapidez con que un fármaco alcanza su punto de acción depende tanto de su velocidad de absorción como de la de distribución. A su vez, estas velocidades quedan determinadas por las de paso a través de las barreras biológicas interpuestas entre los puntos de absorción y de acción (Levine, 1982).

Cada droga tiene su propio curso temporal, sin embargo, por lo general, después de la administración hay una demora del principio de la acción, un efecto creciente hasta llegar a un punto máximo, y finalmente, un efecto decreciente hasta alcanzar nuevamente el estado anterior a la administración del fármaco.

4.2) Absorción y distribución.

El acceso de una droga al cerebro, una vez que ha sido introducida en el organismo, se realiza a través de un proceso circulatorio sistémico. El paso inicial en este proceso es la absorción de la droga dentro del flujo sanguíneo, fenómeno que difiere de acuerdo al sitio de administración de la droga.

La absorción es el proceso que implica el traslado de soluto desde el punto de administración al torrente circulatorio, a través de una barrera biológica.

El tiempo que una droga tarda en llegar desde el sitio de administración hasta el punto de acción, está determinado por la tasa de absorción, la cual a su vez, depende de la vía de administración, las propiedades físicas y la tasa de administración de la droga. Cuando la concentración de un fármaco en la sangre es igual a la concentración en el sitio de administración, puede afirmarse que la absorción es completa.

Cualquier soluto, después de penetrar en el torrente circulatorio (principal vía para su distribución), debe por lo común atravesar una o más barreras biológicas antes de llegar a su punto de acción definitivo. La accesibilidad de tal punto está determinada en primer lugar por la capacidad del soluto para atravesar la pared capilar, luego por el flujo sanguíneo de la zona, y por último, si el fármaco actúa a nivel intracelular, por la rapidez con que atraviesa las células.

La distribución de una droga se realiza de sitios de alta concentración a áreas de menor concentración de la misma. No obstante, el movimiento de una droga del sitio de administra-

ción a través de un gradiente de concentración, no limita la tasa de absorción. El medio de transporte, la sangre, determina qué tan rápido será absorbida una droga del tejido circundante, regulando de esta manera la tasa absoluta de absorción.

4.3) Excreción.

Después de la absorción, una droga puede sufrir transformaciones en el organismo y ser excretada ya sea en la misma forma o como un producto de la biotransformación.

La excreción es el proceso en virtud del cual el cuerpo elimina materiales transfiriéndolos al medio exterior. La biotransformación o metabolismo, es el proceso mediante el cual ciertas reacciones químicas llevadas a cabo por el organismo convierten un fármaco en un compuesto distinto del administrado originalmente.

En el proceso de excreción los fármacos se trasladan en dirección contraria a la que siguen para alcanzar sus puntos de acción, es el proceso inverso al de la absorción y la distribución. La excreción comporta el traslado de un fármaco desde los tejidos a la circulación, y de la circulación a aquellos órganos y tejidos que separan los medios interno y externo.

La ruta más común de excreción de una droga es la vía urinaria; no obstante, existen otras vías de excreción por medio de la piel, los pulmones y los intestinos. El metabolismo de una droga a una forma menos activa se realiza principalmente en el hígado, a través de la acción de enzimas.

5) Relación dosis-respuesta.

Una de las observaciones fundamentales en la investigación farmacológica es que la cantidad de droga administrada está relacionada de manera ordenada con la magnitud del efecto producido. A esta relación entre la dosis de un fármaco y la magnitud de su efecto sobre el organismo se le denomina relación dosis-respuesta.

Dosis es la cantidad de fármaco que se necesita en un momento determinado para producir una respuesta biológica concreta (Levine, 1982). Considerando que los fármacos suelen hallarse en forma de solutos en los sistemas vivos, y que solo pueden producir sus efectos tras llegar a sus puntos de acción, una definición más apropiada de dosis sería la cantidad de fármaco necesaria para obtener una concentración adecuada del agente en cuestión en el punto del sistema en donde tiene lugar la interacción.

Un efecto farmacológico es la consecuencia de una reacción reversible de tipo físico-químico entre un fármaco y una entidad reactiva del organismo vivo. El producto de esta reacción constituye el estímulo para los acontecimientos que desembocan en el efecto, el cual es percibido como un cambio de tipo bioquímico o fisiológico, o aparición o desaparición de síntomas clínicos.

A medida que aumenta la dosis, el efecto farmacológico se incrementa gradual y continuamente; los incrementos de respuesta a aumentos iguales de dosis se hacen cada vez menores cuando nos aproximamos al valor máximo, hasta que ulteriores

incrementos de la dosis ya no producen un aumento perceptible del efecto. Este tipo de relación en la cual el sistema activado muestra un efecto progresivamente creciente como respuesta a concentraciones cada vez mayores de fármaco, se denomina relación graduada.

Sin embargo, muchos efectos farmacológicos no se pueden medir como respuestas graduadas a lo largo de una escala continua, son efectos que aparecen o no aparecen. Por ejemplo, si se determinara la relación entre la dosis de una barbitúrico y su tendencia a inducir el sueño, solo se podría medir el efecto como una respuesta del todo o nada; o el organismo se durmió al recibir una dosis determinada o no se durmió. La relación que maneja este tipo de respuesta del todo o nada se denomina relación cuántica.

En la relación dosis-respuesta graduada se supone que la respuesta de una unidad biológica individual aumenta de forma mensurable al elevarse la concentración de fármaco. En la relación cuántica, se presume que las unidades individuales del sistema responden a capacidad máxima o no responden.

Las drogas frecuentemente tienen efectos diferentes a dosis distintas, por lo que el conocimiento completo de un fármaco solo se obtiene a través del estudio de una amplia gama de dosis. En los extremos de esta gama, cada droga tiene una dosis tan pequeña que es inefectiva, y otra tan alta que es nociva para el organismo; entre estos dos extremos se encuentran los niveles de dosis que, por lo general, son los adecuados para una investigación farmacológica.

6) Efectos de las drogas sobre la conducta controlada por el programa.

Las técnicas desarrolladas por el análisis experimental de la conducta son utilizadas por la investigación farmacológica para estudiar los efectos de las drogas, porque proveen patrones de conducta reproducibles que pueden ser estudiados por largos períodos de tiempo, y son sensibles a los efectos de varias intervenciones.

Originalmente, el efecto de una droga se explicaba en base a constructos hipotéticos, como el caso de los efectos de una droga sobre la respuesta mantenida por la terminación de un choque eléctrico, se explicaba como reducción de miedo o ansiedad. Después, las explicaciones basadas en mediadores fisiológicos sustituyeron a las anteriores, pero de hecho eran las mismas explicaciones hipotéticas con una nueva terminología.

Los programas de reforzamiento proporcionan tasas y patrones de conducta estables a partir de los cuales evaluar los efectos de las drogas. El concepto de control por el programa implica una conducta que es modulada y mantenida por relaciones dinámicas constantes con factores medioambientales (McKearney y Barrett, 1977).

Una de las variables que determinan los efectos conductuales de una droga es la tasa de respuestas mantenida por un programa de reforzamiento. El efecto de la droga sobre la conducta investigada sigue una dirección que está determinada por la tasa de respuestas estabilizada en el período de línea

base con un programa determinado. Por ejemplo, una droga determinada puede incrementar las tasas bajas mantenidas por un programa de reforzamiento específico, y decrementar las tasas altas mantenidas por otro programa.

Un experimento de Dews (1955) demuestra esta dependencia de los efectos de una droga de la tasa de respuestas mantenida por un programa de reforzamiento al estudiar la respuesta de picoteo en pichones bajo programas de razón fija (RF) e intervalo fijo (IF). Se mantuvieron tasas de respuesta bajas (0.4 respuestas/segundo) en el IF, y tasas de respuesta altas (1.7 respuestas/segundo) en el RF; los efectos del pentobarbital difirieron dependiendo de la tasa mantenida por el programa de reforzamiento. Algunas dosis decrementaron notablemente la tasa en el IF, pero tuvieron un efecto menos notable sobre la tasa en el RF, la cual apenas decrementaron (citado por McKearney y Barrett, 1978).

La fuerza de la dependencia de los efectos de una droga de la tasa mantenida por el programa se manifiesta cuando se manejan diferentes eventos para controlar la conducta. Por ejemplo, cuando una conducta es mantenida con reforzamiento positivo bajo un programa y con reforzamiento negativo en otro, los efectos de una droga no parecen estar determinados por el tipo de evento consecuente a la conducta, sino por la tasa de respuestas mantenida por el programa. Kelleher y Morse (1964) investigaron los efectos de dos drogas sobre la conducta mantenida con reforzamiento positivo y negativo en monos. Se mantuvo la conducta bajo un programa múltiple IF-RF

con presentación de comida como reforzamiento, y otro programa similar pero mantenido por la terminación de un estímulo visual asociado con la presentación de un choque eléctrico. Patrones similares de respuesta fueron mantenidos sin considerar el evento que mantenía la conducta; bajo los componentes IF se observó un patrón de pausa e incremento gradual de la tasa, mientras que bajo los componentes RF se observó una tasa de respuestas alta y sostenida a lo largo de la razón. Los efectos de la anfetamina y la cloropromazina dependieron más de las diferencias en tasas de respuesta que del tipo de evento consecuente positivo o negativo (citado por McKearney y Barrett, 1978).

Del mismo modo, Spealman (1979) al comparar los efectos de varias drogas en monos cuando la respuesta era mantenida con comida y al mismo tiempo, suprimida por un estímulo aversivo, concluyó que los efectos de las drogas en general, parecen depender más de la tasa de respuestas controlada por el programa que del tipo de evento reforzante que la mantiene.

Spealman utilizó un Mult IF-IF y un Mult RF-RF con presentación de comida en un componente y la terminación de un choque eléctrico o una corriente de aire en el otro. Los efectos del pentobarbital (1.0-10.0 mg/kg), el clordiazepóxido (3.0-56.0 mg/kg), de la anfetamina (0.03-0.3 mg/kg) y la cocaína (0.1-1.0 mg/kg) se evaluaron después de ser administrados por vía intramuscular. En los dos programas, cuando se presentó el evento aversivo, la tasa decreció; el pentobarbital y el clordiazepóxido incrementaron la conducta casti-

gada, mientras que la anfetamina y la cocaína la decrementaron; los mismos resultados se observaron al evaluar los efectos de las drogas sobre la conducta reforzada positivamente.

Estos resultados confirmaron que los efectos de las drogas dependen más de la tasa de respuestas mantenida por un programa de reforzamiento, y que son independientes de la naturaleza del evento que mantiene la conducta.

Los eventos que controlan la conducta son necesariamente presentados o retirados en base a un programa, y la naturaleza exacta de esta relación entre la conducta y sus consecuencias es uno de los parámetros fundamentales que determinan los efectos conductuales de una droga.

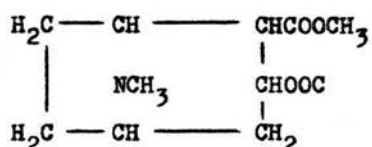
II) COCAINA

1) Características generales.

1.1) Aspectos químicos de la cocaína.

La cocaína es un alcaloide cristalino extraído de las hojas de la coca, un arbusto de la familia de las eritroxiláceas (*Erythroxylon coca*). También conocida con el nombre de benzoilmetilecgonina, la cocaína es un éster de ácido benzóico con una base que contiene nitrógeno.

Su fórmula química se representa de la siguiente manera:



La cocaína comparte las tres características comunes a la mayoría de los anestésicos locales que son un residuo aromático, una cadena intermedia y un grupo amino.

La mayor parte de una dosis de cocaína administrada a varias especies de laboratorio, es hidrolizada por la sangre y las enzimas del hígado para formar los dos metabolitos principales: ecgonina y benzoylecgonina.

La hoja de la coca contiene, además de la cocaína, otros compuestos, algunos de los cuales, tienen acciones fisiológicas semejantes a las de la cocaína. Algunos de estos compuestos son el butanol, el cloroformo y la norcocaína.

El efecto más importante de la cocaína es su profunda

acción estimulante sobre el sistema nervioso central, que se inicia a nivel cortical, y que provoca estados de excitación, euforia, sentimientos de poder físico y mental, y un decremento de la fatiga.

Misra (1976) analiza algunos de los aspectos a nivel neuro-fisiológico y farmacológico de la cocaína.

1.2) Aspectos neuro-fisiológicos del uso de la cocaína.

La cocaína fué el primer anestésico local que se descubrió, siendo su función básica, común a todos los anestésicos, la de bloquear la conducción sensorial en todas las partes del sistema nervioso cuando es aplicada localmente. Además, es capaz de interferir con la conducción de impulsos en sistemas donde esta función es indispensable, como el corazón y el sistema nervioso central.

La cocaína tiene una poderosa acción estimulante sobre el sistema nervioso central, y potentes efectos sobre el sistema simpático; cuando es aplicada en concentraciones suficientes, bloquea la conducción nerviosa en todos los tipos de células que se encuentran entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

La acción de bloqueo de impulsos nerviosos se da a nivel de la membrana celular nerviosa, y la permeabilidad de esta membrana al sodio y al potasio, es alterada por la droga.

Las fibras pequeñas son bloqueadas más fácilmente que los nervios largos; esta sensibilidad diferencial de las fibras explica el orden definido en el cual se pierden las sensacio-

nes; la primera sensación que se pierde tras la aplicación de la cocaína es la de dolor, a la cual le siguen las de frío y calor. Es probable que estas sensaciones sean conducidas a través de fibras nerviosas cuyo tamaño va incrementandose, y que el bloqueo progresivo de fibras más grandes sea responsable de la forma en que se pierde la sensación.

Todos los anestésicos locales afectan la conducción dentro del sistema nervioso central, lo que resulta en estimulación que puede conducir a las convulsiones. Esta estimulación es seguida por depresión en el sistema nervioso; la muerte por sobredosis es debida generalmente a depresión respiratoria, la cual es consecuencia de la estimulación excesiva del sistema nervioso central. La estimulación inicial es debida a la inhibición de neuronas depresivas, mientras que la depresión posterior se debe a la inhibición de neuronas excitadoras.

La cocaína es el único anestésico local que tiene una poderosa acción estimulante sobre la corteza cerebral; en los animales, la primera reacción a la cocaína es la hiperactividad, mientras que en el hombre, las primeras reacciones son de inquietud y de ánimo.

Después de la estimulación cortical, hay una acción progresiva sobre los centros del cerebro ubicados más abajo, lo que provoca movimientos no coordinados y temblores, pudiendo aparecer más tarde las convulsiones.

La cocaína es un poderoso agente hipertérmico tanto en los animales como en el hombre, llegando a provocar un estado

febril que contribuye a la toxicidad de la droga. La fiebre es generalmente precedida por escalofríos que son producidos por la acción directa de la cocaína sobre los centros reguladores del calor en el organismo.

1.3) Aspectos farmacológicos de la cocaína.

La biotransformación de la cocaína en el organismo de un animal es uno de los aspectos más importantes a nivel investigación para analizar los efectos conductuales de ella. La toxicidad de la cocaína varía de acuerdo a la vía por la cual es administrada dentro del organismo; es menos tóxica por ingestión oral que por otras vías. Sin embargo, la ansiedad por auto-administrarla es más fuerte por la vía intravenosa que por la oral.

Entre los aspectos farmacológicos importantes del trabajo con cocaína en ratas de laboratorio está la dosis ante la cual un animal responde conductualmente. En la rata, la LD50 (la dosis que es letal en el 50% del grupo de animales tratados) administrada por vía intravenosa es de 17.5 mg/kg (LD50=17.5 mg/kg), mientras que la dosis fatal, es decir, la que produce la muerte, es de 100 mg/kg.

La biotransformación y distribución de la cocaína en los tejidos de la rata están determinadas por la vía de administración de la droga. Después de una inyección intravenosa, los niveles más altos de cocaína en el cerebro, en la sangre y en otros tejidos se alcanzan dentro de los primeros 15 minutos después de la inyección. Las concentraciones más altas

se observan en el riñón, los pulmones y el cerebro; los músculos y el corazón tienen concentraciones más bajas. Después de 4 horas, el nivel es muy bajo en el cerebro y ausente en la sangre; a las 6 horas, la concentración desaparece del cerebro, el corazón y los músculos.

Después de una inyección subcutánea de cocaína la absorción es rápida, a pesar del hecho de que el efecto de vasoconstricción local de la droga podría limitar la absorción.

Un patrón característico de incremento gradual en la concentración de cocaína hasta un nivel alto se observa en la sangre, el cerebro y la mayoría de los tejidos a las 4 horas de la inyección; en el hígado, el metabolismo de la droga se da a niveles mucho más bajos. De 4 a 6 horas la concentración decreciente, y desaparece completamente después de 24 horas.

2) Efectos conductuales de la cocaína.

El objetivo de la Farmacología conductual es investigar los efectos de las drogas sobre el comportamiento de un organismo. A partir de este objetivo, el análisis experimental de la conducta proporciona los procedimientos sobre los cuales evaluar los efectos de los fármacos.

Los efectos conductuales de la cocaína pueden evaluarse sobre diversas variables cuyo control experimental permite manipular apropiadamente la conducta investigada.

Algunas de estas variables conductuales a partir de las cuales pueden evaluarse los efectos de la cocaína son:

- a) La tasa de respuestas mantenida por un programa de re-

forzamiento.

b) El tipo de evento que mantiene una conducta.

c) Control del estímulo con la droga como estímulo discriminativo.

d) Conducta estereotipada.

e) Estados de privación.

f) Conducta mantenida por reforzamiento negativo.

g) Eficacia reforzante de la droga.

2.1) Dependencia de los efectos de la cocaína de la tasa de respuestas mantenida por el programa.

Una de las variables de las que dependen los efectos conductuales de la cocaína es la tasa de respuestas mantenida por un programa de reforzamiento. La cocaína puede incrementar o decrementar la tasa de una conducta dependiendo del programa de reforzamiento con que ésta sea mantenida. Esta dependencia de los efectos de la cocaína a partir de la tasa de respuestas de una conducta puede ser evaluada con programas de reforzamiento simples y compuestos.

Una de las estrategias más comúnmente utilizadas para la evaluación de los efectos conductuales de la cocaína consiste en estabilizar una conducta bajo un programa de reforzamiento simple, administrar la droga y evaluar su efecto sobre la ejecución mantenida en línea base. Esta estrategia fué utilizada por Griffiths, Bradford y Brady (1979) para evaluar el efecto de varias dosis de cocaína sobre la conducta de mandriles mantenida por un programa de razón fija (RF) y uno de razón progresiva (RP). Se entrenó a los sujetos en un RP con

valores de 160 a 7200 respuestas en progresión geométrica, y en un RF160; se administraron dosis intravenosas de cocaína en un rango de 0.01-4.0 mg/kg, y se midió el punto de ruptura en el RP, definido como el valor de la razón en el cual el criterio de ejecución se rompe, y la tasa de respuestas en el RF. La forma de la función dosis-punto de ruptura fué similar a la de la función dosis-respuesta; hubo una relación dosis-efecto ascendente, en la cual el incremento en la dosis de cocaína fué asociado con tasas de respuesta y puntos de ruptura cada vez más altos. Los efectos de la cocaína dependieron de las tasas de respuesta mantenidas por los programas.

La posibilidad de generar diversas tasas y patrones de respuesta sobre los cuales evaluar el efecto de una droga, ha favorecido el empleo de programas de reforzamiento compuestos como los múltiples y los de segundo orden, como líneas base a partir de las cuales evaluar los efectos de la cocaína. Un programa múltiple exteroceptivo (Mult) es un programa compuesto cuyos componentes funcionan de manera alternada, cada uno ante un estímulo exteroceptivo diferente. Un programa de segundo orden (SO) es aquel en el cual la respuesta reforzada es una operante compleja que consiste en la satisfacción completa del requisito del programa (Catania, 1968).

Un estudio que ejemplifica el uso de un programa múltiple para evaluar los efectos de la cocaína es el de Zuccarelli y Barrett (1980), quienes investigaron los efectos de una variedad de drogas sobre un rango amplio de tasas globales y locales de respuesta, derivadas de un programa múltiple con

varios componentes IF. Se mantuvo la respuesta de picoteo a la tecla de un grupo de pichones bajo un programa múltiple IF1-IF3-IF5-IF10; después se administraron por vía intramuscular varias dosis de anfetamina (0.1-5.6 mg/kg), pentobarbital (1.0-17.0 mg/kg), imipramina (0.1-10.0 mg/kg) y cocaína (0.1-5.6 mg/kg). Las dosis bajas e intermedias de todas las drogas decrementaron la tasa de respuestas en IF1, e incrementaron las tasas bajas de los demás componentes; la dosis más alta decrementó la tasa en todos los componentes del programa. El efecto de las drogas dependió de la tasa mantenida por el programa.

Sin embargo, la cocaína afecta de diferente manera a un programa múltiple que a uno de segundo orden, aun cuando los valores de estos programas sean semejantes. Por ejemplo, González y Goldberg (1977) combinaron programas múltiples y de segundo orden para evaluar los efectos de la cocaína sobre la conducta de monos. Se inyectaron previamente a la sesión de un Mult RF30-IF10 varias dosis de cocaína por vía intramuscular (0.3-3.0 mg/kg); las mismas dosis de cocaína y anfetamina fueron inyectadas previamente a la sesión de un programa de segundo orden RF30 (IF5:S). En el programa múltiple la cocaína decrementó la tasa en RF, pero dosis intermedias la incrementaron en el IF; en el programa de segundo orden dosis intermedias de ambas drogas incrementaron la tasa de respuesta en el RF, mientras que dosis más altas la decrementaron en el IF. De este modo, los efectos de la cocaína dependieron de la tasa de respuestas mantenida por los programas.

Los efectos de la cocaína dependientes de la tasa de respuestas mantenida por un programa múltiple, también son compartidos por algunos compuestos derivados de este fármaco. Spealman y cols (1979) evaluaron los efectos de la cocaína y algunos de sus derivados sobre la conducta de monos mantenida por un programa múltiple IF-RF. Se mantuvo la conducta de los animales bajo un Mult IF300-RF30 con reforzamiento de comida; se administraron por vía intramuscular dosis de cocaína, norcocaína (NC), N-Allyl-norcocaína (NANC), N-Dimethylallyl-norcocaína (NDNC), N-Cyclopropylmethyl-norcocaína (NCNC), WIN-35065-2 (W65) y WIN 35981 (W81). Tanto la cocaína como los derivados incrementaron la tasa global del IF y decrementaron la tasa del RF; sin embargo, a pesar de haber tenido efectos similares, la potencia de los mismos difirió para cada compuesto, siendo los derivados W65 y W81 más potentes que la propia cocaína.

Cuando se emplean programas múltiples con componentes mantenidos con cocaína, los patrones de respuesta obtenidos también son semejantes a los observados con otros reforzadores. Un experimento de Goldberg y Kelleher (1976) muestra esta característica al investigar las ejecuciones mantenidas bajo un programa múltiple de inyección de cocaína en monos. Los sujetos fueron sometidos a inyecciones intravenosas de cocaína bajo un Mult RF30-IF5 con dosis de 6, 12, 25, 50 y 100 ug/kg de cocaína. Bajo este programa se mantuvieron tasas de respuesta apropiadas a cada componente, y los patrones mantenidos fueron similares a los observados con otros refor-

zadores.

En resumen, puede decirse que los efectos dependientes de la tasa de la cocaína son similares a los observados con otros reforzadores, con programas de reforzamiento simples o compuestos.

2.2) Influencia del tipo de evento que mantiene una conducta sobre los efectos de la cocaína.

La programación de eventos específicos que mantienen una conducta, ya sean de tipo positivo o negativo, no alteran los efectos de la cocaína sobre esa conducta.

La estrategia experimental consiste en utilizar un programa compuesto de dos componentes, uno que es mantenido con cocaína, y otro mantenido por un evento que puede ser un reforzador positivo o negativo.

Un estudio que muestra los efectos de la cocaína sobre una conducta mantenida por un reforzador positivo es el de Herling, Downs y Woods (1979). Estos autores investigaron los efectos de la cocaína, la anfetamina y el pentobarbital en una situación donde la comida y la cocaína como reforzadores mantuvieron tasas de conducta comparables en monos. Se mantuvo la conducta bajo programas de segundo orden IF5 (RF10:S), uno mantenido con comida y otro con cocaína; después de la estabilización de la conducta se administraron dosis de cocaína (0,1-3,0 mg/kg), anfetamina (0,03-1,0 mg/kg) y pentobarbital, todas por vía intramuscular. Las dosis bajas de cocaína y anfetamina no tuvieron ningún efecto sobre la tasa de

respuestas, mientras que las dosis altas produjeron decrementos relacionados con la dosis. Los efectos de las drogas dependieron más de la tasa de respuestas que de la naturaleza del evento que mantuvo la conducta.

Otro procedimiento para evaluar la interacción de los efectos de la cocaína con el evento que mantiene la conducta es utilizar un programa múltiple donde un componente es mantenido con un reforzador positivo y el otro con uno negativo.

Este procedimiento fué usado por Spealman y cols. (1977), quienes compararon los efectos de la cocaína y dos de sus derivados sobre la conducta mantenida por eventos positivos y negativos. Se mantuvo la conducta de un grupo de monos bajo un Mult IF300-RF30 con terminación de un choque eléctrico como reforzador, y un Mult IF600-RF30 mantenido con comida; se administraron por vía intramuscular dosis de cocaína (0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) y de dos de sus derivados, WIN 35065-2 y WIN 35428. En los componentes de IF las dosis intermedias de las tres drogas incrementaron la tasa de respuestas, y las dosis altas la decrementaron; en el componente RF todas las drogas decrementaron la tasa global en función de la dosis. Sin embargo, aunque todas tuvieron efectos similares, difirieron en potencia; WIN 35065 fué de 3 a 10 veces más potente que la cocaína, la cual a su vez fué de 2 a 3 veces más fuerte que WIN 35428.

Estos estudios confirman que los efectos de la cocaína dependen más de la tasa mantenida por el programa que del o los eventos que mantienen la conducta.

2.3) Control del estímulo con la cocaína como estímulo discriminativo.

La cocaína puede funcionar como estímulo discriminativo y puede ejercer control sobre una conducta específica. El procedimiento con el cual se estudian comunmente las propiedades discriminativas de la cocaína consiste en entrenar a un sujeto a responder a dos palancas, cada una correlacionada con un estímulo específico; después de la administración de cocaína, las respuestas a una palanca son reforzadas, mientras que después de administrar solución salina son reforzadas las respuestas a la otra palanca.

Un ejemplo de esta estrategia lo ilustra el estudio de Woolverton y Trost (1978), quienes evaluaron la habilidad de un grupo de monos para discriminar dosis bajas de cocaína de solución salina. Se entrenó a los animales a responder a dos palancas bajo un RF20, cada una correlacionada con un estímulo específico; después de estabilizar la conducta, las luces de las palancas fueron usadas como estímulos discriminativos, y los animales fueron pre-tratados con una dosis de 100 ug/kg de cocaína o con solución salina, 15 minutos antes de la sesión por vía intramuscular. Después de la administración de cocaína se estableció un RF20 con la palanca derecha, y después de solución salina, un RF20 con la palanca izquierda. Después de alcanzar un nivel estable (100% de respuestas correctas a la palanca asociada con droga) se administraron varias dosis de cocaína entre 10 y 100 ug/kg para construir un gradiente de generalización. Inicialmente los sujetos respon-

dieron al azar, pero después de 25 sesiones, se observó un 100% de discriminación en ambas palancas.

La propiedad discriminativa de la cocaína es generalmente compartida por otros compuestos derivados de ella, denominados metabolitos de la cocaína.

La estrategia para evaluar las propiedades discriminativas de estos derivados consiste en que, una vez que se ha establecido la discriminación con la cocaína, se sustituye ésta por algunos de los derivados y se prueba el nivel de discriminación. Dos estudios muestran este procedimiento para evaluar las propiedades discriminativas de algunos derivados de la cocaína.

En uno, Bedford y cols. (1981,a) determinaron si dos derivados de la cocaína compartían las propiedades discriminativas de ésta. Se estableció un procedimiento de discriminación entre dos palancas, una asociada con cocaína y otra con solución salina, con reforzamiento programado bajo un RF30; se inyectaron por vía intraperitoneal a un grupo de ratas, dosis de cocaína (1.0, 2.5, 7.5 y 10.0 mg/kg), norcocaína (1.0, 2.5, 5.0 y 7.5 mg/kg) y N-Allylnorcocaína (5.0, 7.5, 10.0 y 20.0 mg/kg), y se midió el porcentaje de respuestas correctas a la palanca asociada con droga. Con las dosis altas de cocaína se alcanzó un porcentaje de 90% de respuestas correctas, la norcocaína superó el 95% y la N-Allylnorcocaína alcanzó el 99%. Estos resultados mostraron que los dos derivados comparten las propiedades discriminativas de la cocaína.

En otro estudio, Bedford y cols. (1981,b) determinaron si una fracción de la hoja de la coca producía efectos conductuales semejantes a los de la cocaína en ratas. Se entrenó a los sujetos en un procedimiento de discriminación con dos palancas, una asociada con cocaína (5.0 mg/kg) y otra con solución salina; después de establecer la discriminación en un nivel mayor al 80%, se hicieron pruebas de generalización de la discriminación administrando por vía intraperitoneal dosis de cocaína (1.0-10.0 mg/kg) y de cloroformo (7.5-12.0 mg/kg), y midiendo el porcentaje de respuestas correctas a la palanca asociada con cocaína. Las dosis altas de cocaína produjeron un porcentaje mayor del 90% de discriminación y las de cloroformo un porcentaje por encima del 94%, lo que confirmó que éste compuesto comparte las propiedades discriminativas de la cocaína.

2.4) Efectos de la cocaína sobre la conducta estereotipada.

Las conductas estereotipadas son comunmente observadas en animales confinados o en aquellos a los que se ha administrado alguna droga. Una conducta estereotipada es definida como aquella que ocurre de manera repetitiva, con poca variación topográfica y que no tiene una fuente aparente de reforzamiento.

Este tipo de conductas tienden a incrementar después de la administración de cocaína, como lo muestra el estudio de Bhattachryya y Pradhan (1979) quienes evaluaron los efectos de la cocaína sobre la actividad motora y la conducta estereo-

tipada en ratas. Se registraron la actividad motora y una serie de conductas estereotipadas de los animales como husmear, lamer y rasguñar la palanca; se inyectaron tres dosis de cocaína (5, 10 y 15 mg/kg) por vía intraperitoneal, y se evaluaron las respuestas. Tanto la actividad locomotora como las conductas estereotipadas incrementaron después de la administración de cocaína, alcanzando estas últimas su nivel máximo después de 60 minutos de haber sido administrada la droga, después de los cuales decrecieron.

Una de las variables que modulan la presencia de la conducta estereotipada la constituyen los estímulos ambientales que se encuentran presentes en el momento de administrar la droga. Hinson y Poulós (1981) probaron si un procedimiento de condicionamiento clásico podía modificar la ocurrencia de conducta estereotipada producida por la cocaína en ratas. Un grupo de animales recibió inyecciones de cocaína en dos cámaras experimentales diferentes, mientras que otro grupo recibió inyecciones de solución salina en los mismos ambientes. Todos los sujetos recibieron una inyección de cocaína de 30 mg/kg por vía intraperitoneal en los dos ambientes en que se habían administrado las inyecciones; los sujetos con experiencia en cocaína mostraron conducta estereotipada el 99% de la sesión, por solo 30% del grupo con experiencia en salina. Estos resultados mostraron que la presencia de conducta estereotipada es modulada por la historia asociativa de estímulos situacionales presentes en el momento de la administración de la droga, la cual incrementa su frecuencia.

2.5) Interacción de los efectos de la cocaína con los estados de privación.

La privación de algún evento que mantiene una conducta es una variable determinante de los efectos de la cocaína sobre un organismo. Uno de los procedimientos utilizados para evaluar esta interacción de los estados de privación con los efectos de la cocaína consiste en manipular el peso de los sujetos. Este procedimiento es mostrado por Papasava, Oei y Singer (1981), quienes evaluaron la auto-administración de dosis bajas de cocaína en ratas mantenidas en su peso normal y al 80% del mismo. A dos grupos de sujetos se les administró por vía intravenosa 0.7 mg/kg de cocaína, un grupo mantenido en su peso normal y otro al 80%; otros dos grupos fueron tratados con solución salina y mantenidos bajo las mismas condiciones de privación que los anteriores. En otra fase, las condiciones fueron invertidas, es decir, a los sujetos que habían sido tratados con cocaína ahora se les administró solución salina, y a los que habían sido tratados con ésta, ahora se les administró cocaína. Los resultados mostraron que los animales mantenidos al 80% de su peso tuvieron una mayor tasa de infusiones que los mantenidos en su peso normal, no observándose ningún efecto con la inversión de las condiciones. De este modo, el estado de privación en base al peso de los sujetos mostró ser una variable determinante en la auto-administración de cocaína. Una dosis de esta droga demasiado baja para engendrar una tasa de respuestas significativa en ratas con peso normal lo hizo con animales al 80% de su peso.

Otra estrategia para evaluar esta interacción implica la manipulación del estado de privación de un sujeto en base al consumo de comida. Este procedimiento fué empleado por De la Garza, Bergman y Hartel (1981) al evaluar los efectos de la privación de comida sobre la auto-administración de cocaína bajo varios programas de reforzamiento. Tres monos fueron sometidos a un programa de reforzamiento y después a una manipulación de su estado de privación de comida. El sujeto 1 (S-1) fué entrenado en un RF10 utilizando como evento reforzante la administración de cocaína (0.1 mg/kg), y manejando el estado de privación en base a su peso, el cual fué decrementado del 100 al 90 y 80%; S-2 fué entrenado bajo un Mult RF10-IF5, manipulando su nivel de privación en base al consumo de alimento, decrementándolo de comida libre a 85, 80 y 65 gramos de comida; S-3 estuvo bajo un Mult RF30-RF10 y se manejó su estado de privación en base al consumo de comida de 120 a 60 y 30 g.; se midió en cada sujeto el número de infusiones de la cocaína bajo cada estado de privación manejado. En S-1, mientras una reducción del 90% de su peso tuvo poco efecto, en 80% se observaron incrementos notables en el número de infusiones de droga (de 33 a 84 infusiones); en S-2, el consumo de 85 g. de comida incrementó las tasas del programa múltiple al triple de su nivel de línea base; en S-3, el nivel de 30 g. incrementó considerablemente la tasa de infusiones. Estos resultados mostraron que el nivel de privación de comida es un factor importante en la tasa de auto-administración de cocaína.

2.6) Eficacia reforzante de la cocaína.

La cocaína puede ser un estímulo reforzante eficaz para mantener una conducta que lleve a su administración. Para evaluar la eficacia reforzante de la cocaína se dispone una situación competitiva donde tanto la cocaína como otros reforzadores estén disponibles.

Un ejemplo de este procedimiento lo proporciona un estudio de Aigner y Balster (1978), el cual evaluó la fuerza reforzante de la cocaína en una situación competitiva donde otro reforzador estaba disponible. Un grupo de monos fué expuesto a un RF31, después del cual se les permitió escoger entre una inyección intravenosa de cocaína (0.3 mg/kg) y pequeñas cantidades de comida; al inicio, una luz roja señaló la droga y una verde la comida; en la cuarta sesión las condiciones se invirtieron. Todos los sujetos casi siempre seleccionaron la inyección de cocaína en oposición a la comida, observándose además que con la inversión de las condiciones se mantuvo la misma preferencia por la cocaína.

La eficacia reforzante de la cocaína también puede ser evaluada en comparación a otras drogas, por medio de una situación de selección de las drogas con respecto a solución salina o en comparación entre ellas mismas. Johanson y Schuster (1975) ejemplifican este procedimiento al comparar la eficacia reforzante de la cocaína y el metilfenidato a través de la vía intravenosa en monos. Se mantuvo la conducta bajo un RF5, y un estímulo específico señalaba la droga que tenía la función reforzante; primero se hicieron ensayos de selec-

ción entre las dos drogas y la solución salina; después se comparó la fuerza reforzante de cuatro dosis de metilfenidato (0.075, 0.2, 0.5 y 0.7 mg/kg) con una de cocaína (0.5 mg/kg). Todas las dosis de las dos drogas fueron preferidas sobre las de solución salina en un nivel superior al 80%; en la comparación entre las dos drogas, la preferencia por la cocaína decrementó conforme las dosis de metilfenidato fueron incrementadas. Cuando se compararon dosis iguales de ambas drogas, no se observó ninguna preferencia por alguna de ellas, ya que los sujetos respondieron con valores similares a las palancas asociadas con cada una de ellas. Estos resultados mostraron una fuerza reforzante similar en la cocaína y el metilfenidato, probando que una droga puede tener efectos reforzantes capaces de mantener una conducta.

2.7) Interacción de los efectos de la cocaína con la estimulación aversiva.

Otra manera de evaluar la efectividad de la cocaína como evento reforzante es a través de la interacción de ella con estímulos considerados aversivos. Una estrategia experimental para evaluar esta interacción consiste en establecer una conducta bajo un programa de reforzamiento mantenido con cocaína y disponer la administración de un evento aversivo simultáneo a una inyección de cocaína auto-administrada.

Este procedimiento fué empleado por Bergman y Johanson (1981) para evaluar las condiciones bajo las cuales un choque eléctrico podía funcionar como castigo de una respuesta mantenida por administración de cocaína en monos. Se estableció

la conducta con un RF10 con reforzamiento de cocaína, y cada razón fué seguida de la administración simultánea de un choque eléctrico, la cual produjo una reducción inicial en el responder; cuando el choque no eliminó completamente la respuesta, se observó una adaptación a su efecto supresor.

Otro procedimiento para evaluar esta interacción consiste en programar la administración concurrente de un evento aversivo con el incremento en la dosis de cocaína. Esta estrategia fué utilizada por Johanson (1977) quien evaluó la relación entre la magnitud del reforzamiento con cocaína y el castigo con un choque eléctrico a través de un procedimiento de selección con monos. Se manejaron respuestas a dos palancas, una inicialmente asociada con cocaína y otra con solución salina; en otra fase de la investigación, en la palanca A se mantuvo constante la dosis de cocaína (0.1 mg/kg), y en la palanca B se manipularon dosis más altas (0.1-0.7 mg/kg), programando de manera concurrente una contingencia aversiva, con el incremento en la dosis de droga se administraba un choque eléctrico, y midiéndose el porcentaje de ensayos en el que se escogía la palanca A. Los resultados mostraron que con dosis bajas de cocaína los sujetos evitaban el castigo mediante la selección de la palanca A; cuando se incrementó la dosis, los animales prefirieron una inyección de cocaína a pesar de la administración concurrente del evento aversivo.

Estos datos sugieren que la cocaína puede tener una fuerte función reforzante a pesar de la administración concurrente de estimulación aversiva.

III) RELACIONES ESTIMULO-ESTIMULO Y RESPUESTA-ESTIMULO

El aprendizaje como proceso conductual básico ha generado un considerable interés teórico del cual se desprende una gama de investigaciones enfocadas a la determinación de variables y parámetros que fundamentan dicho proceso. Su amplitud, ha conducido a la definición de dos tipos de aprendizaje, el clásico o pavloviano y el operante, los cuales son complejos definitorios de relaciones conducta-ambiente determinadas.

El paradigma de condicionamiento clásico define un proceso establecido a través de relaciones estímulo-estímulo (E-E) mientras que el paradigma operante analiza el evento psicológico a través de relaciones respuesta-estímulo (R-E).

El fenómeno de automoldeamiento permite entender la acción conjunta de las relaciones E-E y R-E y por consiguiente, la interacción de los paradigmas clásico y operante. El procedimiento empleado es de condicionamiento clásico, en el cual se arregla la presentación de un estímulo, la iluminación de la tecla, para predecir la entrega del reforzador; la aparición de la primera respuesta es función de la relación E-E, mientras que las respuestas subsiguientes son mantenidas por la relación R-E (Brown y Jenkins, 1968).

Hearst y Jenkins (1974) ubican el fenómeno de automoldeamiento dentro del paradigma de seguimiento de señales, al que definen en base a la conducta que es dirigida hacia un estímulo como resultado de la relación entre ese estímulo y el reforzador. Por su parte, Williams (1974) define a la res-

puesta automoldeada como una conducta bicondicional cuya fuerza depende tanto de la relación condicional E-E del condicionamiento clásico como de la relación condicional R-E del paradigma operante.

Sin embargo, Williams y Williams (1969) demostraron que el apareamiento pavloviano de la tecla y el alimento no solamente contribuía a la adquisición de la respuesta, sino también a su mantenimiento. En su procedimiento experimental, al que denominaron automantenimiento negativo, los ensayos en los cuales ninguna respuesta ocurría terminaban con reforzamiento, como en el procedimiento de Brown y Jenkins; sin embargo, la ocurrencia de una respuesta terminaba el ensayo sin reforzamiento. A pesar de esta contingencia negativa, el picoteo a la tecla fué mantenido en un nivel notable.

Schwartz y Williams (1972a y 1972b), al conceptualizar cómo la contingencia R-E podría afectar el proceso de automantenimiento, dividieron para su análisis la respuesta a la tecla en dos partes: una parte que implica el aproximarse y picotear la tecla (conducta de picoteo dirigido a la tecla), y la conducta restante presente con la iluminación de la tecla (conducta residual). Según este análisis, la relación E-E en la situación de automantenimiento incrementa la probabilidad de ocurrencia de la conducta de picoteo dirigido a la tecla, mientras que la relación R-E tiene un efecto similar sobre la conducta residual; bajo condiciones de automantenimiento estable, estos dos factores opuestos se encuentran en estado de equilibrio.

Apoyando la consideración del automoldeamiento como una conducta bicondicional, Atnip (1977) evaluó el papel de las contingencias E-E y R-E en procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento. Este autor expuso a un grupo de ratas a procedimientos de automoldeamiento, de condicionamiento operante donde una respuesta era necesaria para la entrega del reforzador, de automantenimiento negativo donde una respuesta evitaba la presentación del reforzador, y de automantenimiento positivo donde el reforzador fué presentado independientemente de la respuesta. Sus resultados mostraron que la adquisición de conducta fué más rápida en el procedimiento de automoldeamiento, y en menor grado, en el procedimiento operante y el automantenimiento positivo, mientras que la adquisición más lenta se observó con el procedimiento de automantenimiento negativo. En base a estos datos, Atnip argumentó que una vez que la respuesta había sido adquirida, era mantenida por la acción conjunta de las contingencias E-E y R-E, tanto en el procedimiento de automoldeamiento como en los de automantenimiento.

El análisis del evento psicológico debe abarcar la complejidad de las interacciones entre las variables conductuales y ambientales. Por ello, en lugar de mantener la dicotomía teórica clásico-operante, sería más productivo investigar las contribuciones relativas de las contingencias E-E y R-E a la generación y mantenimiento de conducta en una variedad de situaciones experimentales. Los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento permiten entender la interacción de

las relaciones E-E y R-E y por consiguiente, de los paradigmas clásico y operante en el control de la conducta. Sin embargo, el análisis independiente de cada procedimiento permite evaluar cada una de las contingencias por separado.

Una de las estrategias experimentales con que se ha evaluado la interacción de las contingencias E-E y R-E en el control de la conducta, es ilustrada por Spealman, Katz y Witkin (1978). Estos autores compararon los efectos conductuales del pentobarbital y la anfetamina bajo programas múltiples de presentación de comida en pichones. En una fase del experimento las drogas fueron administradas cuando la conducta fué mantenida bajo un programa múltiple IV60-EXT, donde tanto la contingencia E-E como la R-E estuvieron presentes; en otra fase, la administración de la droga se programó cuando la conducta fué mantenida bajo un Mult IV60-TV60, en el que solamente la relación R-E estuvo implícita. Se utilizaron programas múltiples de tecla simple y de dos teclas, en estos últimos los estímulos asociados con los componentes del programa aparecieron en una tecla, mientras las respuestas en la otra tecla produjeron comida. Los resultados mostraron que la anfetamina (en dosis de 0.1-5.6 mg/kg) y el pentobarbital (1.0-17.0 mg/kg) afectaron de diferente manera la conducta mantenida por las relaciones E-E y R-E; incrementaron la primera y decrementaron o no tuvieron efecto sobre la segunda.

El utilizar este procedimiento para separar respuestas por medio de diferentes tipos de contingencia y clasificarlas de acuerdo con el tipo de relación que se supone las mantie-

nen presenta desventajas metodológicas aún si se interpone una demora de cambio (DC). Una de las desventajas del procedimiento es el margen de tiempo que puede existir entre la respuesta y la señal, y la presentación del reforzador contingente a la respuesta operante. El procedimiento no permite determinar el efecto diferencial de las relaciones que controlan las respuestas en tal situación.

Por otro lado, con los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento se pueden generar respuestas mantenidas por relaciones E-E o R-E sin las desventajas del programa múltiple con dos teclas, pues la distancia temporal entre la respuesta y el estímulo se puede manipular de manera precisa.

Dado que los efectos conductuales de drogas sobre la conducta mantenida por los dos tipos de contingencia no han sido investigados, en el presente estudio se realizó una investigación farmacológica con cocaína sobre este tipo de conducta.

El objetivo del presente estudio fué investigar los efectos diferenciales del clorhidrato de cocaína sobre la conducta mantenida por las relaciones de contingencia E-E (estímulo-estímulo) y R-E (respuesta-estímulo).

Se seleccionaron los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento positivo para estabilizar la conducta sobre la cual investigar el efecto de la droga porque permiten la producción de respuestas controladas por diferentes contingencias, y por su facilidad de implementación como líneas base a partir de las cuales evaluar cuantitativamente el efecto del fármaco.

Dado que el procedimiento de automoldeamiento define la interacción de las relaciones E-E y R-E en la adquisición de conducta, se hizo una modificación a dicho procedimiento intentando separar ambas contingencias, con el fin de evaluar los efectos diferenciales de la cocaína sobre cada una de las relaciones de contingencia por separado.

De este modo, con el procedimiento de automoldeamiento modificado, se produjeron respuestas mantenidas por la relación R-E únicamente, y con el de automantenimiento respuestas mantenidas por la relación E-E. En base a estos procedimientos, se separaron las contingencias y se investigaron los efectos diferenciales de la cocaína sobre cada una de las relaciones por separado, a diferencia de Spealman, Katz y Witkin (op. cit.), quienes las evaluaron en interacción.

IZT. 1000994



U.N.A.M. CAMPUS
IZTACALA

METODO

Sujetos.

Se utilizaron ocho ratas albinas con un peso aproximado de 250 gramos cada una, y experimentalmente ingenuas al inicio del estudio. Se les mantuvo en estado de privación continua de agua durante 23.5 horas. 5-21

Aparatos.

Se utilizó una cámara experimental modular marca Coulburn equipada con una palánca retráctil, un bebedero automático, luz general, ruido blanco y extractor de aire.

Para la programación de eventos y registro de datos, se empleó una microcomputadora Commodore 64, un monitor Hitachi, una unidad datassette Commodore 1530 modelo C2N y una interfase para la computadora. La cámara experimental estaba conectada directamente a la computadora, de modo que todos los datos extraídos de la cámara eran registrados en la máquina.

Droga.

El clorhidrato de cocaína fué disuelto en agua destilada a razón de 1 mg / 1 ml; las soluciones de droga fueron diluidas en solución salina a una concentración que permitió administrar cada dosis a un volumen constante (0,20 ml/kg).

Las dosis son expresadas de acuerdo a la cantidad de sal utilizada en la solución.

La administración de la droga a la concentración correspondiente fué llevada a cabo por vía intraperitoneal 15 minutos antes de la sesión programada.

Procedimiento.

En base a un programa de tiempo variable (TV15"), se dió entrenamiento de bebedero a los animales durante dos sesiones, compuesta cada una por la presentación de 25 reforzamientos consistentes en el acceso al agua durante cuatro segundos.

Los sujetos fueron divididos en dos grupos de cuatro cada uno, asignados a cada uno de los procedimientos utilizados como línea base.

El grupo A fué sometido a un procedimiento de automoldeamiento modificado, es decir, con una variante al procedimiento clásico de automoldeamiento reportado originalmente por Brown y Jenkins (op. cit.). En el procedimiento aquí utilizado la presentación del estímulo incondicionado (EI) fué programada de manera condicional a la emisión de una respuesta, a diferencia del experimento típico donde la programación del EI es independiente de la ocurrencia de la respuesta.

Cada ensayo consistió en la inserción de la palanca a la cámara durante ocho segundos (EC); si ocurría una respuesta de presión a la palanca durante ese intervalo, inmediatamente se apagaba la luz general, se encendía la luz del bebedero y se daba acceso al agua durante cuatro segundos (EI); si no había respuesta, al finalizar el ensayo se apagaba la luz del bebedero, no se daba acceso al agua y se iniciaba el intervalo entre ensayos.

La conducta adquirida bajo este procedimiento de automoldeamiento estuvo definida por la relación de contingencia R-E

puesto que la presentación del EI dependió de la emisión de la respuesta.

El grupo B fué expuesto a un procedimiento de automantenimiento positivo similar al descrito por Stiers y Silberberg (1974). Cada ensayo implicó la inserción de la palanca a la cámara durante ocho segundos; finalizado este intervalo se apagaba la luz general, se encendía la luz del bebedero y se daban cuatro segundos de acceso al agua, independientemente de la ocurrencia o no ocurrencia de una respuesta durante el ensayo. La adquisición de conducta bajo este procedimiento de automantenimiento positivo estuvo definida por la relación de contingencia E-E, puesto que la presentación del EI fué independiente de la ocurrencia de la respuesta.

En cada grupo se programaron un mínimo de 500 ensayos para el procedimiento seleccionado a lo largo de 20 sesiones, constando cada sesión de 25 ensayos. Los ensayos fueron presentados por medio de un programa de tiempo variable (TV120), siendo ocho segundos la duración del ensayo en ambos procedimientos.

Después de la fase de línea base, consistente en 20 sesiones de 25 ensayos cada una, se computó el número de ensayos con respuesta, y si éste era igual o mayor al 80% del total de ensayos, se administró solución salina en una sesión. Si el número de ensayos con respuesta no alcanzaba el criterio señalado, se trabajaban sesiones extra hasta alcanzarlo.

Después de la administración de solución salina durante una sola sesión, se programaron aleatoriamente seis dosis de

cocaína, una dosis cada dos sesiones. Las dosis administradas fueron, de menor a mayor: 0.0625, 0.125, 0.25, 0.50, 1.0 y 2.0 mg/kg.

La administración de la droga se hizo por vía intraperitoneal (IP), 15 minutos antes de la sesión programada.

En el procedimiento de automoldeamiento se midió la latencia a la primera respuesta y el número de ensayos con respuesta, mientras que en el de automantenimiento positivo además de estas dos medidas también se evaluó el número de respuestas por ensayo.

RESULTADOS

La cocaína tuvo efectos diferenciales sobre el número de ensayos con respuesta pero no sobre la latencia a la primera respuesta en los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento, aunque estos efectos no fueron dependientes de la dosis.

No se observaron efectos diferenciales de la cocaína sobre la latencia, pues tanto en el grupo de automoldeamiento como en el de automantenimiento los datos no fueron ordenados ni dependientes de la dosis, pero siguieron una tendencia similar. La figura 1 muestra los efectos de la cocaína sobre la mediana de los valores de latencia a la primera respuesta en ambos procedimientos. En ella se observa que en el grupo de automoldeamiento las tres dosis más bajas (0.0625, 0.125 y 0.25 mg/kg) decrementaron la latencia en función inversamente proporcional a la dosis, las dos siguientes la incrementaron, y finalmente, la dosis más alta (2.0 mg/kg) volvió a decrementarla ligeramente.

En el grupo de automantenimiento las dosis más bajas de cocaína (0.0625 y 0.125 mg/kg) produjeron un decremento en la latencia con respecto al nivel de línea base en función del incremento en la dosis; sin embargo, las siguientes dosis produjeron datos variables: incremento en la latencia con las dosis de 0.25 y 1.0 mg/kg, y un decremento notable con 0.50 y 2.0 mg/kg de cocaína.

Como puede observarse, la cocaína tuvo efectos semejantes en ambos procedimientos con todas las dosis a excepción de la

tercera (0.25 mg/kg), la cual decrementó la latencia en el grupo de automoldeamiento, mientras que en el de automantenimiento la incrementó. Con las demás dosis, la latencia siguió una tendencia semejante en ambos grupos.

En la figura 3 se presentan los efectos de la cocaína sobre los valores promedio de la latencia para los dos grupos. Puede observarse que las latencias fueron más cortas en el grupo de automoldeamiento con un valor promedio en línea base de 1.5 segundos, en tanto que para el grupo de automantenimiento este valor fué de 2.4 segundos.

En el grupo de automoldeamiento, con excepción de la más baja (0.0625 mg/kg), todas las demás dosis de cocaína decrementaron la latencia por debajo de su nivel de línea base, observándose con las dosis de 0.125, 0.25 y 2.0 mg/kg las latencias más cortas.

Aunque las latencias fueron más largas en el grupo de automantenimiento, sus valores mostraron efectos interesantes; las tres dosis más bajas (0.0625, 0.125 y 0.25 mg/kg) la incrementaron por encima del nivel de línea base, mientras que las dos más altas (1.0 y 2.0 mg/kg) la decrementaron o, cuando menos, con una dosis intermedia la igualaron (0.50 mg/kg).

La tabla 1 muestra los datos individuales de los efectos de la cocaína sobre la latencia en segundos en los dos procedimientos. En el grupo de automoldeamiento los sujetos A2, A3 y A4 tuvieron una ejecución similar a la mostrada por los datos a nivel grupal presentados en la figura 1. Sin embargo, debe notarse que el sujeto A1 mostró las latencias más cortas

de todo el grupo desde la fase inicial de adquisición de la respuesta; las dosis más altas provocaron que la latencia de este sujeto alcanzara un promedio de 1.1 segundos, que fué el valor de latencia más corto que se observó en el grupo. Los datos obtenidos con este sujeto influyeron en la observación de un pequeño efecto de las dosis más altas sobre el valor de la latencia a nivel grupal.

En el grupo de automantenimiento, los sujetos B1, B2 y B4 presentaron datos similares a los observados a nivel grupal en la figura 1; solo el sujeto B3 mostró valores de latencia largos desde la fase de pre-tratamiento; no obstante, las dosis más altas decrementaron su latencia a los valores mostrados por los otros tres sujetos.

Por otro lado, la cocaína produjo efectos diferenciales, aunque no relacionados con la dosis de manera ordenada, sobre el número de ensayos con respuesta en ambos grupos. La figura 2 muestra los efectos de la cocaína sobre la mediana del porcentaje de ensayos con respuesta para los dos grupos. Ninguna de las dosis de cocaína alteró esta variable en el grupo de automoldeamiento; en todo el rango de dosis estudiado en el experimento (0.0625-2.0 mg/kg) se observó un porcentaje de 100%, equivalente a los 25 ensayos programados en la sesión.

En el grupo de automantenimiento se observaron efectos de la cocaína sobre el porcentaje de ensayos con respuesta, aunque no de una manera relacionada con la dosis. Las dos primeras dosis (0.0625 y 0.125 mg/kg) decrementaron este porcentaje, las dos siguientes (0.25 y 0.50 mg/kg) lo regresaron a su

nivel de línea base, y las dos más altas del rango manejado (1.0 y 2.0 mg/kg) lo volvieron a decrementar.

En la figura 4 se presentan los efectos de la cocaína sobre los valores promedio del porcentaje de ensayos con respuesta en los dos grupos. En el grupo de automoldeamiento, con todas las dosis se observó el mismo porcentaje de ensayos con respuesta en 100%. En el grupo de automantenimiento, con excepción de la dosis más baja (0.0625 mg/kg), todas las demás decrementaron el porcentaje de ensayos con respuesta, aunque no de manera ordenada ni relacionada con la dosis.

Como puede observarse en la tabla 2, en el grupo de automoldeamiento todos los sujetos con excepción de A4, emitieron todas las respuestas en los ensayos programados en la sesión, y no se observó ningún efecto con las dosis de cocaína. Para el sujeto A4 las dosis altas decrementaron ligeramente el número de ensayos con respuesta, las dosis de 0.50 y 1.0 mg/kg a 24 respuestas, y la de 2.0 mg/kg a 23.

La cocaína tuvo efectos notables sobre el número de ensayos con respuesta en el sujeto B4 del grupo de automantenimiento; la dosis de 0.125 mg/kg decrementó el número de ensayos con respuesta a 17; no obstante, con las dosis de 0.25 y 0.50 mg/kg el decremento fué dramático hasta 6 y 5 respuestas emitidas respectivamente en esas dos sesiones. Las dosis más altas, 1.0 y 2.0 mg/kg, incrementaron el número de ensayos con respuesta a 14 y 11 respectivamente, valores sin embargo, notablemente inferiores a los de línea base. Este sujeto fué el único que mostró estos notables efectos en el grupo.

También los sujetos B1 y B3 mostraron un decremento en el número de ensayos con respuesta, pero no de una manera tan notable como el sujeto B4. Para el sujeto B1 las dosis de cocaína de 0.25, 1.0 y 2.0 mg/kg decrementaron esta variable a 20, 22 y 16 ensayos con respuesta respectivamente, mientras que para el sujeto B3 la única dosis que provocó un decremento sobresaliente en ella fué la de 0.125 mg/kg, la cual hizo que el número decrementara a 9 ensayos con respuesta, cuando en línea base había presentado un valor de 24.

En general, los efectos de la cocaína fueron más notables y diferenciales sobre la variable del número de ensayos con respuesta que sobre la latencia a la primera respuesta.

Debido a que en el procedimiento de automantenimiento positivo podía ser evaluado el número de respuestas emitido por un sujeto en cada ensayo, también se utilizó este dato para analizar los efectos de la cocaína. En la tabla 3 se presenta el número de respuestas emitido por sesión para el grupo de automantenimiento. La media de estos datos muestra que las tres primeras dosis (0.0625, 0.125 y 0.25 mg/kg) decrementaron el número de respuestas por sesión, la dosis intermedia de 0.50 mg/kg lo incrementó y finalmente, las dosis más altas (1.0 y 2.0 mg/kg) lo volvieron a decrementar. Con excepción de la dosis de 0.50 mg/kg, todas las demás mantuvieron el número de respuestas por sesión por debajo del nivel observado en la fase de línea base. Puede observarse que los efectos de la cocaína sobre esta variable fueron semejantes a los obtenidos con las otras dos variables.

En general, la cocaína tuvo efectos diferenciales sobre el número de respuestas por ensayo pero no sobre la latencia a la primera respuesta en los dos grupos, automoldeamiento y automantenimiento. Sin embargo, aunque el rango de dosis de cocaína utilizado tuvo efectos sobre el número de ensayos con respuesta, estos efectos no fueron ordenados ni dependientes de la dosis.

DISCUSION

La cocaína afectó diferencialmente el número de ensayos con respuesta pero no la latencia a la primera respuesta en los grupos de automoldeamiento y automantenimiento, aunque estos efectos no se presentaron de manera ordenada y en función de la dosis.

Estos datos sobre la ausencia de efectos diferenciales de la cocaína sobre la latencia confirman otros resultados obtenidos en este laboratorio, donde otras drogas como la anfetamina y el pentobarbital tampoco han tenido efectos sobre esta medida con los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento (Fierros, inédito). Esta uniformidad de datos sobre la ausencia de efectos diferenciales de varias drogas sobre la latencia, hacen hipotetizar que ésta medida no es sensible a los efectos de un fármaco con los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento.

Por otro lado, sí se observaron efectos diferenciales de la cocaína sobre el número de ensayos con respuesta en cada uno de los procedimientos. Mientras ninguna dosis afectó el número de ensayos con respuesta en el grupo de automoldeamiento, la mayoría de ellas decrementó esta variable en el grupo de automantenimiento. Sin embargo, a pesar de haberse observado efectos diferenciales de la cocaína sobre esta variable, estos no siguieron una tendencia ordenada en relación con el incremento en la dosis, es decir, los efectos no fueron dependientes de la dosis. Los datos obtenidos no apoyan una relación ordenada dosis-efecto.

Deben considerarse una serie de variables metodológicas para explicar por qué los efectos de la cocaína no se presentaron de manera ordenada y en relación con la dosis. Una de estas variables es la interacción existente entre el rango de dosis de cocaína utilizado y la vía de administración de la misma. En la investigación enfocada a la evaluación de los efectos de la cocaína sobre variables conductuales existen datos relacionados con las dosis de drogas utilizadas con una vía de administración determinada, esto en base a la acción bioquímica de la cocaína en un organismo.

Misra (1976) afirma que la dosis letal de la cocaína en la rata está determinada por la vía por la cual la droga es administrada dentro del organismo del animal; la LD50 de la cocaína administrada por vía intraperitoneal en la rata es de 70 mg/kg (Rose, 1930).

Si se consideran estos datos y la regla empírica que indica que una dosis de 1/10 o mayor a la LD50 es inocua para utilizarse experimentalmente (Boren, 1966), puede afirmarse que las dosis utilizadas en la presente investigación fueron muy bajas para tener efectos notables dependientes de la dosis sobre las variables conductuales medidas. Es decir, el rango de dosis utilizado fué bajo con respecto a la vía de administración empleada.

Los reportes de investigación farmacológica, específicamente los que han evaluado los efectos conductuales de la cocaína, apoyan esta afirmación al presentar un dato particularmente interesante para el presente estudio. Las dosis de

cocaína utilizadas en estudios experimentales y administradas a través de la vía intravenosa, generalmente en pichones y monos, difieren de las administradas por la vía intraperitoneal, empleadas comunmente con ratas. Por lo general, las dosis de cocaína administradas por vía intravenosa son considerablemente más bajas que las dosis administradas por vía intraperitoneal.

Una serie de estudios experimentales que han evaluado los efectos de la cocaína administrada por vía intraperitoneal sobre variables conductuales en ratas, han utilizado dosis más altas a las manejadas en la presente investigación. Algunas de las variables medidas en estas investigaciones han sido: propiedades discriminativas de la cocaína con dosis de 1.0, 2.5, 7.5 y 10.0 mg/kg/IP (Bedford y cols., 1981, a y b; McKenna, Ho y Englert, 1979); evitación condicionada con dosis de 10.0 mg/kg/IP (Torrelío e Izquierdo, 1976); conducta estereotipada con dosis de 12.5 mg/kg/IP (Collins, Lesse y Dagan, 1979), y con dosis de 20.0 mg/kg/IP (Epstein y Altshuler, 1979); aversión condicionada del gusto con dosis de 24.0 mg/kg/IP (Foltin y Schuster, 1982); propiedades aversivas de la cocaína con dosis de 9.0 y 36.0 mg/kg/IP (Foltin y cols., 1981); actividad locomotora con dosis de 10.0, 20.0 y 40.0 mg/kg/IP (Bedford, Borne y Wilson, 1980); sensibilización a la cocaína con dosis de 30.0 y 40.0 mg/kg/IP (Hinson y Poulos, 1981); y conducta mantenida por un programa de razón fija con un rango de dosis de 3.3 a 56.6 mg/kg/IP, equivalente al rango de 1.0 a 16.0 mg/sujeto (McPhail y Seiden, 1975).

Por otro lado, las investigaciones que han evaluado los efectos de la cocaína por vía intravenosa con ratas, han utilizado dosis más bajas, parecidas a las manejadas en el presente estudio, evaluando variables generalmente relacionadas a la auto-administración de droga: auto-administración de cocaína bajo un IF en dosis de 0.32 a 0.64 mg/kg/IV (Dougherty y Pickens, 1973; Pickens y Thompson, 1968), y bajo un TF con dosis de 0.1 mg/kg/IV (Papasava, Oei y Singer, 1981); auto-administración de cocaína bajo diferentes estados de privación con dosis de 0.1 mg/kg/IV (Papasava y Singer, 1985); y recuperación espontánea de una conducta reforzada con cocaína en dosis de 0.5 y 2.0 mg/kg/IV (Wit y Stewart, 1981).

Algunas investigaciones con otras especies como el mono, también han encontrado efectos notables con dosis bajas de cocaína, pero administradas por vía intramuscular o intravenosa: efectos de la cocaína sobre la conducta controlada por el programa bajo programas múltiples y de segundo orden IF-RF en dosis de 0.3 a 3.0 mg/kg (González y Goldberg, 1977); bajo programas múltiples RF-RF e IF-IF con una contingencia negativa, con dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg (Spealman, 1979); bajo programas múltiples IF-RF con terminación de un choque como reforzador, con dosis de 0.09 a 8.9 mg/kg (Spealman y cols., 1979); bajo programas múltiples IF-RF con presentación de comida y terminación de un choque como reforzadores, con dosis de 0.01 a 3.0 mg/kg (Spealman y cols., 1977); y auto-administración de cocaína bajo programas de segundo orden con dosis de 0.0125 a 0.5 mg/kg (Johanson, 1982).

Estos datos sugieren analizar un aspecto importante relacionado a la interacción existente entre las dosis de cocaína manejadas en la presente investigación y la vía de administración utilizada. El rango de dosis empleado parece haber sido muy bajo para producir efectos notables y ordenados en las variables conductuales medidas, la latencia a la primera respuesta y el número de ensayos con respuesta. De acuerdo con los reportes de investigación citados anteriormente, el rango de dosis manejado en el presente estudio (0.0625-2.0 mg/kg/IP), parece haber sido muy bajo para tener efectos conductuales notables.

Esta conclusión es apoyada por datos extraídos de dos estudios sobre discriminación de cocaína en ratas, en los cuales se encontró que una dosis de 2.5 mg/kg/IP es discriminada en un nivel del 90% en relación a solución salina, mientras que una dosis de 1.0 mg/kg/IP es apenas discriminada en un 15% (Bedford y cols., 1981a y 1981b). Es decir, los sujetos discriminaron la administración de cocaína en un nivel alto con una dosis superior (2.5 mg/kg) a la dosis más alta utilizada en la presente investigación (2.0 mg/kg). Una dosis que los sujetos alcanzan a discriminar solo en un porcentaje del 15% (1.0 mg/kg) es poco probable que tenga algún efecto conductual importante.

Por lo tanto, las dosis manejadas en esta investigación pueden considerarse muy bajas para haber tenido efectos notables sobre las variables medidas con los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento.

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio pueden plantearse algunas alternativas para la investigación futura de los efectos conductuales de la cocaína sobre la conducta mantenida por las relaciones E-E y R-E. Una es la experimentación con dosis más altas de cocaína en relación a las utilizadas en este estudio, sobre las variables medidas en los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento. Esto puede llevarse a cabo tomando como base el rango de dosis manejado en los reportes de investigación que han evaluado los efectos conductuales de la cocaína en ratas.

También puede tomarse como base la dosis letal de la cocaína administrada por vía intraperitoneal; en este caso, siendo la LD50 de la cocaína administrada por esta vía una dosis de 70 mg/kg, pueden calcularse las dosis que pueden ser efectivas alrededor del valor de una décima parte de este dato investigado.

Otra alternativa es investigar los efectos de la cocaína sobre la conducta mantenida por contingencias E-E y R-E en otras especies y utilizando otras vías de administración. Por ejemplo, podrían investigarse los efectos de la cocaína sobre la conducta de pichones a través de la administración de la droga por vía intramuscular o intravenosa. De este modo, podrían compararse los efectos de una misma droga en diferentes especies y con diferentes vías de administración, lo que redundaría en un conocimiento más amplio sobre los efectos de un fármaco sobre la conducta mantenida por las diferentes relaciones de contingencia E-E y R-E.

En general, puede concluirse que la cocaína, en un rango de dosis de 0.0625 a 2.0 mg/kg/IP, afecta diferencialmente algunas variables de la conducta mantenida por las relaciones de contingencia E-E y R-E, aunque no de manera ordenada y en relación con la dosis.

En la investigación futura en esta área se recomienda analizar cuidadosamente antes de realizar un estudio, la interacción de los elementos de una investigación farmacológica que son, entre otros, el tipo de droga, la especie, las dosis y la vía de administración, elementos de cuya interrelación dependen en gran medida los efectos conductuales de un fármaco.

REFERENCIAS

- Aigner, T. y Balster, R. Choice behavior in rhesus monkeys: Cocaine versus food. Science, 1978, 201, 534-535.
- Atnip, G. Stimulus and response-reinforcer contingencies in autoshaping, operant, classical and omission training procedures in rats. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1977, 28, 59-69.
- Bedford, J., Borne, R. y Wilson, M. Comparative behavioral profile of cocaine and norcocaine in rats and monkeys. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1980, 13, 69-75.
- Bedford, J., Nail, G., Borne, R. y Wilson, M. Discriminative stimulus properties of cocaine, norcocaine and N-Allyl-norcocaine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 14, 81-83.(a)
- Bedford, J., Nail, G., Elsohly, H., Wilson, M. y Turner, C. Comparative stimulus properties of two fractions of the coca leaf. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 15, 907-909. (b)
- Bergman, J. y Johanson, Ch. The effects of electric shock on responding maintained by cocaine in rhesus monkeys. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 14, 423-426.

- Bhattachryya, A. y Pradhan, S. Interactions between motor activity and stereotypy in cocaine treated rats. Psychopharmacology, 1979, 63, 311-312.
- Boren, J. El estudio de las drogas mediante técnicas operantes. En la obra de W.K. Honig (dir.), Conducta operante: Investigación y aplicaciones. Ed. Trillas, México, 1975, pags. 626 a 666.
- Brown, P. y Jenkins, H. Autoshaping of the pigeon's key peck. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1968, 11, 1-8.
- Catania, Ch. Investigación contemporánea en conducta operante. Ed. Trillas, México, 1974, pag. 444.
- Collins, J., Lesse, H. y Dagan, L. Behavioral antecedents of cocaine induced stereotypy. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1979, 11, 683-687.
- De la Garza, R., Bergman, J. y Hartel, Ch. Food deprivation and cocaine self-administration. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 15, 141-144.
- Dews, P. Studies on behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on schedule of reward. Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics, 1955, 113, 393-401.

Dews, P. Studies on behavior. IV. Stimulant actions of methamphetamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1958, 122, 137-147.

Dougherty, J. y Pickens, R. Fixed-interval schedules of intravenous cocaine presentation in rats. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1973, 20, 111-118.

Epstein, P. y Altshuler, H. Altered response to Apomorfina and Haloperidol after nine days of cocaine injections. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1979, 10, 189-193.

Estevez, V., Ho, B. y Englert, L. Metabolism correlates of cocaine induced stereotypy in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1979, 10, 267-271.

Fierros, L.E. Efectos del pentobarbital sobre la conducta mantenida por relaciones E-E y R-E. Tesis de licenciatura inédita, E.N.E.P. Iztacala, U.N.A.M. (en prensa).

Foltin, R., Preston, K., Wagner, G. y Schuster, Ch. The aversive stimulus properties of repeated infusions of cocaine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 15, 71-74.

- Foltin, R. y Schuster, Ch. The effects of cocaine in a gustatory avoidance paradigm: A procedural analysis. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1982, 16, 347-352.
- Goldberg, S. y Kelleher, R. Behavior controlled by scheduled injections of cocaine in squirrel and rhesus monkeys. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1976, 25, 93-104.
- González, F. y Goldberg, S. Effects of cocaine and amphetamine on behavior maintained under various schedules of food presentation in squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1977, 201, 33-43.
- Griffiths, R., Bradford, L. y Brady, J. Progressive ratio and fixed ratio schedules of cocaine maintained responding in baboons. Psychopharmacology 1979, 65, 125-136.
- Hearst, E. y Jenkins, H. Sign-tracking: The stimulus-reinforcer relation and directed action. Austin, Texas: Psychonomic society, 1974.
- Herling, S., Downs, D. y Woods, J. Cocaine, d-amphetamine and pentobarbital effects on responding maintained by food or cocaine in rhesus monkeys. Psychopharmacology, 1979, 64, 261-269.

- Hinson, R. y Poulos, C. Sensitization to the behavioral effects of cocaine: Modification by pavlovian conditioning. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 15, 559-562.
- Johanson, Ch. The effects of electric shock on responding maintained by cocaine injections in a choice procedure in the rhesus monkey. Psychopharmacology, 1977, 53, 277-282.
- Johanson, C.E. Behavior maintained under FI and second order schedules of cocaine or pentobarbital in rhesus monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1982, 221, 384-393.
- Johanson, Ch. y Schuster, Ch. A choice procedure for drug reinforcers: Cocaine and methylphenidate in the rhesus monkey. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975, 193, 676-688.
- Kelleher, R. y Morse, W. Escape behavior and punished behavior. Fed. Proc., 1964, 23, 808-817.
- Levine, R. Farmacología: Acciones y reacciones medicamentosas. Ed. Salvat, Barcelona, 1982, pags. 165 a 199.
- McKearney, J. y Barrett, J. Schedule controled behavior and the effects of drugs. En la obra de D. Blackman y D. San-

ger (dirs.), Contemporary research in behavioral pharmacology. New York: Plenum Press, 1977, pags. 1 a 68.

McKenna, M., Ho, B. y Englert, L. Generalization of norcocaine to the discriminative stimulus properties of cocaine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1979, 10, 273-276.

McPhail, R. y Seiden, L. Time course for the effects of cocaine on fixed-ratio water reinforced responding in rats. Psychopharmacology, 1975, 44, 1-4.

Misra, A. Disposition and biotransformation of cocaine. En la obra de S.J. Mulé (dir.), Cocaine: Chemical, biological, clinical, social and treatment aspects. New York: CRC Press, inc., 1976.

Papasava, M., Oei, T. y Singer, G. Low dose cocaine self-administration by naive rats: Effects of body weight and a fixed-time one minute food delivery schedule. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1981, 15, 485-488.

Papasava, M. y Singer, G. Self-administration of low dose cocaine by rats at reduced and recovered body weight. Psychopharmacology, 1985, 85, 419-425.

Pickens, R. y Thompson, T. Cocaine reinforced behavior in

rats: Effects of reinforcement magnitud and fixed ratio size. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1968, 161, 122-129.

Rose, C.L. Studies in the pharmacology of local anesthetics. Journal of Laboratory Clinical of Medicine, 1930, 15, 731-735.

Schwartz, B. y Gamzu, E. Control pavloviano de la conducta operante. En la obra de W.K. Honig y J. Staddon (dirs.), Manual de conducta operante. Ed. Trillas, México, 1983, pags. 79 a 138.

Schwartz, B. y Williams, D. The role of the response-reinforcer contingency in negative automaintenance. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1972, 17, 351-357. (a)

Schwartz, B. y Williams, D. Two different kinds of key peck in the pigeon: Some properties of responses maintained by negative and positive response-reinforcer contingencies. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1972, 18, 201-216. (b)

Spealman, R. Comparison of drug effects on responding punished by pressurized air or electric shock delivery in squirrel monkeys: Pentobarbital, chlordiazepoxide, d-am-

phetamine and cocaine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1979, 209, 309-315.

Spealman, R., Goldberg, S., Kelleher, R., Goldberg, D. y Charlton, J. Some effects of cocaine and two cocaine analogs on schedule controlled behavior of squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1977, 202, 500-509.

Spealman, R., Goldberg, S., Kelleher, R., Morse, W., Goldberg, D., Hakansson, C., Hieforth, K. y Lazer, E. Effects of norcocaine and some norcocaine derivatives on schedule controlled behavior of pigeons and squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1979, 210, 196-205.

Spealman, R., Katz, J. y Witkin, J. Drug effects on responding maintained by stimulus-reinforcer and response-reinforcer contingencies. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1978, 30, 187-196.

Stiers, M. y Silberberg, A. Lever contact responses in rats: Automaintenance with and without a negative response-reinforcer dependency. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1974, 22, 497-506.

- Thompson, T. y Schuster, Ch. Behavioral pharmacology. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1966, pags. 9 a 31.
- Thompson, T. y Boren, J. Farmacología conductual operante. En la obra de W.K. Honig y J. Staddon (dirs.), Manual de conducta operante. Ed. Trillas, México, 1983, pags. 721 a 759.
- Torrelío, M. e Izquierdo, J. Pre-trial cocaine and performance in rat. Psychopharmacology, 1976, 45, 283-285.
- Williams, D. Biconditional behavior: Conditioning without constraint. Obra inédita, University of Pennsylvania, 1974.
- Williams, D. y Williams, H. Auto-maintenance in the pigeon: Sustained pecking despite contingent non-reinforcement. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1969, 12, 511-520.
- Wit, N. y Stewart, J. Reinstatement of cocaine reinforced responding in the rat. Psychopharmacology, 1981, 75, 134-143.
- Woolverton, W. y Trost, R. Cocaine as a discriminative stimulus for responding maintained by food in squirrel

monkey. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1978, 8, 627-630.

Luccarelli, R. y Barrett, J. A comparison of the effects of amphetamine, cocaine, imipramine and pentobarbital on local and overall rates of responding maintained under a four component FI schedule. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1980, 12, 899-907.

NOTA

Las claves expuestas a continuación se aplican a las 4 figuras siguientes (fig. 1, pag. 68; fig. 2, pag. 69; fig. 3, pag. 70; y fig. 4, pag. 71), las cuales representan los resultados de la investigación.

LB.

Representa el promedio de las últimas 5 sesiones de la fase de línea base.

NaCl.

Corresponde a la sesión de administración de solución salina, previa a la aplicación de la droga.

DOSIS.

- 1) 0.0625 mg/kg.
- 2) 0.125 mg/kg.
- 3) 0.25 mg/kg.
- 4) 0.50 mg/kg.
- 5) 1.0 mg/kg.
- 6) 2.0 mg/kg.

□

Datos del grupo de automoldeamiento.

+

Datos del grupo de automantenimiento.

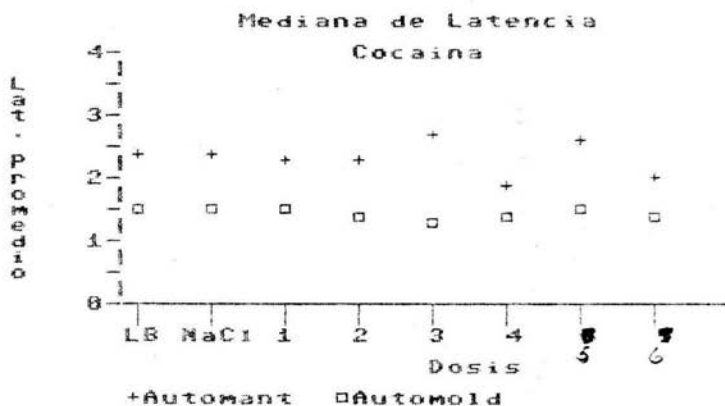


Fig. 1. Efectos de la cocaína sobre la latencia a la primera respuesta en los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento. Cada punto representa la mediana de 4 sujetos.

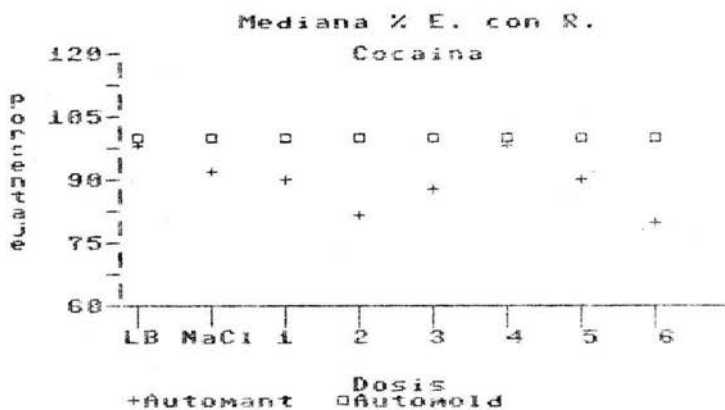


Fig. 2. Efectos de la cocaína sobre el porcentaje de ensayos con respuesta en los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento. Cada punto representa la mediana de 4 sujetos.

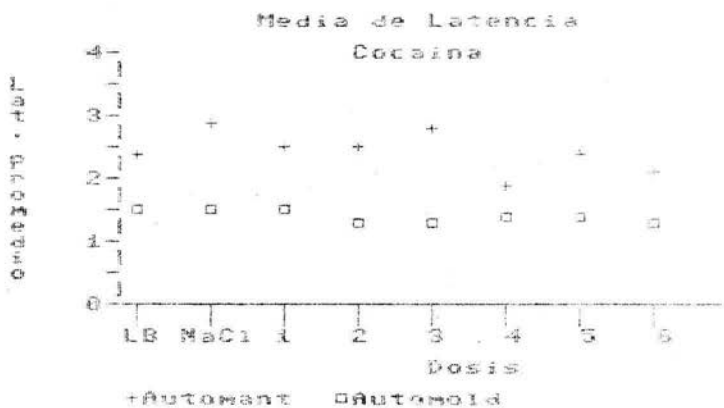


Fig. 3. Efectos de la cocaína sobre la latencia a la primera respuesta en los procedimientos de autotoldeamiento y automantenimiento. Cada punto representa la media de 4 sujetos.

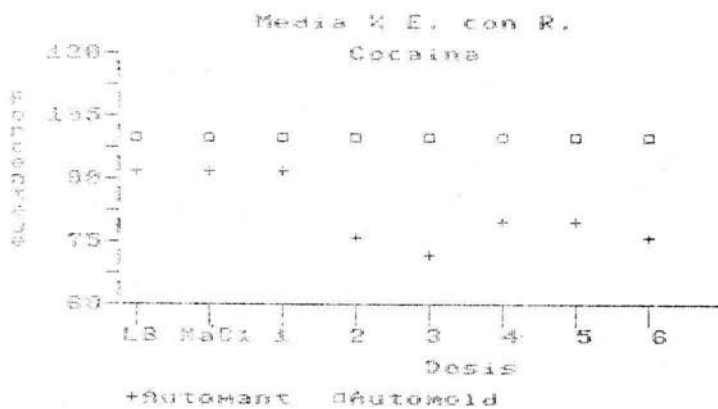


Fig. 4. Efectos de la cocaína sobre el porcentaje de ensayos con respuesta en los procedimientos de automoldeamiento y automantenimiento. Cada punto representa la media de 4 sujetos.

Tabla 1

Valores individuales de latencia a la primera respuesta
para los dos grupos

DOSIS	SUJETOS							
	AUTOMOLDEAMIENTO				AUTOMANTENIMIENTO			
	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	B4
Línea base +	1.3	1.6	1.4	1.8	2.6	2.0	3.0	2.3
Sol. salina	1.1	1.9	1.3	1.8	2.3	2.3	4.4	2.6
0.0625 ++	1.4	1.7	1.4	1.7	2.3	2.2	3.4	2.3
0.125	1.1	1.4	1.5	1.4	2.4	1.7	3.6	2.3
0.25	1.3	1.3	1.3	1.5	2.6	2.1	3.8	2.9
0.50	1.1	1.5	1.4	1.7	2.2	1.6	2.4	1.6
1.0	1.1	1.7	1.3	1.8	2.8	1.6	2.6	2.6
2.0	1.1	1.5	1.3	1.6	2.2	1.8	2.6	1.8

+ Los valores representan el promedio de las últimas 5 sesiones de la fase de línea base.

++ Las dosis son expresadas en mg/kg.

Tabla 2

Valores individuales de número de ensayos con respuesta
para los dos grupos

DOSIS	SUJETOS							
	AUTOMOLDEAMIENTO				AUTOMANTENIMIENTO			
	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	B4
Línea base +	25	25	25	25	24	23	24	22
Sol. salina	25	25	25	24	24	25	20	22
0.0625 ++	25	25	25	25	25	21	24	21
0.125	25	25	25	25	24	25	9	17
0.25	25	25	25	25	20	24	24	6
0.50	25	25	25	24	24	25	25	5
1.0	25	25	25	24	22	23	23	14
2.0	25	25	25	23	16	25	24	11

+ Los valores representan el promedio de las últimas 5 sesiones de la fase de línea base.

++ Las dosis son expresadas en mg/kg.



U.N.A.M. CAMPUS
IZTAOALA

Tabla 3

Número de respuestas por sesión en el grupo de
automantenimiento positivo

DOSIS	SUJETOS				
	B1	B2	B3	B4	X
Línea base +	69	122	110	43	344
Sol. salina	32	150	69	48	299
0.0625 ++	50	99	98	46	293
0.125	50	156	30	36	272
0.25	34	126	86	9	255
0.50	58	145	118	5	326
1.0	28	142	86	21	277
2.0	20	141	81	12	254

+ Los valores representan el promedio de las últimas 5 sesiones de la fase de línea base.

++ Las dosis son expresadas en mg/kg.

IZT. 1000994