



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

CONTROL DE ESTIMULOS POR EL
INDORRENATO: GENERALIZACION DE
ESTIMULOS CON EL 8-OH-DPAT.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
GABRIELA OROZCO CALDERON

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID N. VELAZQUEZ MARTINEZ

1 9 9 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

174
2.



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

A mi padre Ricardo Orozco, que con su ejemplo siempre me ha enseñado que vale la pena seguir luchando.

A mi familia Gilda, Juan Carlos, Ricardo, Jose Luis, Jose Luis (Tete), Fernanda y Bertha por su apoyo y cariño.

A mis abuelas Carmen y Aurora que me dieron la pauta de mujer independiente.

DEDICATORIA

A mi padre Ricardo Orozco, que con su ejemplo siempre me ha enseñado que vale la pena seguir luchando.

A mi familia Gilda, Juan Carlos, Ricardo, Jose Luis, Jose Luis (Tete), Fernanda y Bertha por su apoyo y cariño.

A mis abuelas Carmen y Aurora que me dieron la pauta de mujer independiente.

AGRADECIMIENTOS

A:

Dr. David Velázquez por su apoyo, paciencia, pero principalmente por su AMISTAD, siempre seras el "Master".

Mtro. Gustavo Bachá porque constantemente sugería la elaboración del presente trabajo y por su participación en mi formación.

Mtro. Alfonso Salgado por sus comentarios, su apoyo y su participación en mi formación.

Mtro. Fernando Vázquez por sus acertadas sugerencias al presente trabajo y por su participación en mi formación.

Dra. Sara Cruz por sus comentarios y sugerencias al presente trabajo.

Por su apoyo incondicional, gran cariño y compañía a través de los años:

Alicia Vélez: que con su amistad, cariño y ayuda pudo elaborarse este trabajo, particularmente por la inolvidable fenilbiguanida GRACIAS.

Gabriela Castillo: te costo trabajo, ahora ni modo.

Salvador Castañeda: por la oportunidad que me das de soñar.

Sandra Fernández: porque compartimos infinidad de cosas.

Rubén González: porque siempre tienes un buen consejo.

César Casasola: un encuentro después de tantos años y a pesar de eso sigue conservandose una linda amistad.

Adrián Reyes: en los buenos tiempos por tu cariño y confianza.

Vladimir Orduña: Definitivamente, es posible hacer una tesis en un fin de semana y las correcciones en una tarde.

A mis compañeros y amigos que siempre tuvieron una palabra de aliento:

Lorena Guadarrama, Laura Villalva, Andromeda Valencia, Adela Mendoza,
Sheyla Mejía, Karina Simón, Olga Rojas y Enrique Pérez-Garci.

A mis alumnos.

GRACIAS

INDICE

RESUMEN.....	1
1.CONTROL DE ESTIMULOS.....	3
1.1. Definiciones.....	3
1.2. Discriminación y generalización.....	4
2. DISCRIMINACION DE DROGAS.....	14
2.1. Serotonina.....	17
2.1.1. Clasificación de la serotonina.....	21
2.2. Indorrenato.....	27
2.3. 8-Hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin(8-OH-DPAT).....	29
III. METODO.....	32
IV. RESULTADOS.....	38
V.DISCUSION.....	48
VI.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la afinidad y especificidad de fármacos serotoninérgicos utilizando un modelo conductual en animales denominado discriminación de drogas; es decir, se investigó específicamente si la señal del indorrenato (que es un fármaco que muestra afinidad y eficacia por los subtipos de receptores 5-HT1A, 5-HT1B y 5-HT2C) puede, en primer lugar, ejercer control de estímulos en una tarea que implica la elección entre dos alternativas de respuesta; y, posteriormente, determinar si la señal del indorrenato puede ser generalizable con otros fármacos serotoninérgicos que muestren o no afinidad por los mismos receptores. En especial se determinó la comparación en pruebas de generalización entre el indorrenato con el fármaco 8-OH-DPAT que se ha descrito como un fármaco particularmente específico por los subtipos de receptores 5-HT1A.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso de 200-250 g. Se entrenó a los sujetos a discriminar entre una dosis de indorrenato (10 mg/kg) y su vehículo (solución salina isotónica); ambas sustancias fueron administradas intraperitonealmente 90 min. antes de las sesiones correspondientes. Las sesiones se llevaron a cabo en cajas de condicionamiento operante provistas de dos palancas. Se entrenó a los sujetos bajo un programa de reforzamiento de razón fija (RF10), en el cual la administración de indorrenato o de salina fueron los estímulos discriminativos para cada uno de los componentes. En uno de los componentes el sujeto debía seleccionar la palanca derecha cuando le era administrado el fármaco, lo que tenía como consecuencia la entrega del reforzador (0.5 ml de solución azucarada, 0.6M). En las sesiones en que se administraba la salina las respuestas reforzadas fueron las emitidas en la

palanca izquierda; es decir, el estímulo farmacológico indicaba al sujeto la palanca que debía de ser seleccionada. Una vez que los sujetos alcanzaban el criterio de respuesta (no emitir más de dos respuestas en la palanca incorrecta antes del primer reforzador) se realizaron las pruebas de generalización; en estas pruebas en sustitución del indorrenato se administró el 8-OH-DPAT, Buspirona, Yohimbina, Quipazina, TFMPP y Fenilbiguanida en diferentes dosis cada fármaco. Los fármacos fueron administrados en diferente tiempo antes de la sesión y se dió por finalizada la sesión cuando los sujetos completaron 10 respuestas en cualquiera de las dos palancas, sin otorgar reforzamiento.

Se observó que el indorrenato es capaz de ejercer control sobre las respuestas de los sujetos funcionando como estímulo discriminativo. El 8-OH-DPAT, la yohimbina, el TFMPP y la buspirona presentaron generalización parcial con el indorrenato; es decir, conforme se incrementó la dosis de las drogas los sujetos tendieron a responder en la palanca correlacionada con el indorrenato, aunque en ningún caso la administración de los fármacos mimetizó por completo la señal discriminativa del indorrenato. Sin embargo con la quipazina y la fenilbiguanida no se presenta generalización de estímulos. La observación de una generalización parcial tal vez se deba a las posibles diferencias entre las señales discriminativas de los compuestos ya sea por algunas diferencias en su mecanismo de acción y/o acciones farmacológicas.

1. CONTROL DE ESTÍMULOS.

1.1. DEFINICIONES.

Al referirnos al control de estímulos, se describe una situación en la cual la presencia o ausencia de un estímulo particular modifica la probabilidad de emisión de una respuesta. En conducta operante se describe que el comportamiento aparte de ser controlado por sus consecuencias, también está controlado por los estímulos y eventos del medio ambiente que preceden o acompañan la conducta. En virtud de que siempre existen estímulos que anteceden o acompañan a una respuesta cuando ocurre el reforzador, estos estímulos también se asocian con el reforzador; como consecuencia de tal asociación el estímulo correlacionado con el reforzador adquiere la propiedad de controlar la probabilidad de emisión de la conducta. Por ejemplo, se puede entrenar a una paloma a que la consecuencia de picar una tecla de color verde es la entrega de un reforzador y que este no es entregado cuando la tecla es de color rojo; así, la paloma aprenderá a picar la tecla únicamente cuando aparezca el verde en la tecla lo que tendrá como consecuencia la entrega del alimento. El estímulo en este caso es la tecla verde y esta ejerciendo control sobre la conducta porque el sujeto aprende a emitir sus respuestas solo en su presencia. Otro ejemplo cotidiano sería la luz de un semáforo: rojo-para, verde-avanza, estos colores se correlacionan con la seguridad durante el manejo o bien, el evitar recibir una infracción de tránsito (castigo).

Kalish (1976) describió que cada vez que se producen variaciones en alguna de las dimensiones del estímulo (color, forma, longitud de onda,

tamaño, frecuencia etc.) y estas variaciones se correlacionan con los cambios correspondientes en la conducta del organismo, estamos hablando de control de estímulos. Rilling (1977) explica que se observa el control de estímulos cuando cambios en una característica particular del estímulo produce cambios en una respuesta particular, ya sea en la tasa o en la probabilidad con que la respuesta ocurre. Han sido varios los autores que concuerdan con esta visión del control de estímulos (Catania, 1975; Terrace, 1975; Mackintosh, 1975; Rachlin, 1976).

Dentro del área de control de estímulos están inmersas diversas relaciones entre los organismos y el medio ambiente. Tales como el control discriminativo, la capacidad sensorial, el mundo perceptual y el aprendizaje perceptual de los animales y del ser humano (Schwartz, 1978). El concepto de control de estímulos, a su vez, unifica dos procesos importantes en teoría de la conducta: discriminación y generalización.

1.2. DISCRIMINACIÓN Y GENERALIZACIÓN

Los organismos estamos expuestos a cambios constantes en el medio que nos rodea, por esta razón debemos adaptarnos a un ambiente dinámico. Así, por ejemplo, algunas aves pueden alimentarse de mariposas pero en particular la mariposa monarca les produce malestar al consumirla; estas aves aprenderán a *distinguir* o a *discriminar*, de entre varias mariposas, cuales son las que les producen la enfermedad (Staddon, 1989). De igual modo los seres humanos en algunas ocasiones aprenden a *generalizar* los prejuicios raciales cuando han tenido una experiencia desagradable con personas pertenecientes a una raza, etnia o religión particular (Klein, 1994).

Estas situaciones de la vida cotidiana de los organismos son explicadas por los procesos que en teoría de la conducta se conocen como discriminación y generalización. Rachlin (1976) explica que cuando estudiamos estos procesos en conducta operante debemos recordar los antecedentes en condicionamiento pavloviano y sus explicaciones de E+ y E-. Se ha propuesto que el estímulo de entrenamiento que está presente solo cuando el reforzador está disponible es el E+ (que en condicionamiento operante es Ed o estímulo discriminativo). De igual forma el estímulo que está presente cuando no hay disponibilidad del reforzador es el E- (que en condicionamiento operante es EΔ o estímulo delta).

En la *discriminación* se entrena a los sujetos a emitir sus respuestas ante la presencia de cierto estímulo particular; también simultáneamente se les entrena a abstenerse de emitir tal respuesta cuando no es presentado el estímulo o cuando es presentado un estímulo diferente. Así, se entrena a los sujetos a responder *diferencialmente* ante un estímulo llamado discriminativo (Ed) que señala la disponibilidad del reforzador, y a no emitir respuestas ante el estímulo que predice la ausencia del reforzador (Estímulo delta, EΔ). Durante el condicionamiento ambos estímulos pueden ser presentados sucesiva o simultáneamente (Rachlin, 1976; Klein, 1994; Schwartz, 1978).

En la *discriminación sucesiva* los estímulos son presentados uno a la vez. En este caso los sujetos responden cuando se presenta un estímulo y no responden o dan una respuesta diferente cuando se presenta un estímulo diferente. Por ejemplo, la luz de un semáforo puede ser verde o roja (se presenta una u otra, pero no las dos al mismo tiempo) entonces las personas

aprenden a cruzar la calle cuando la luz del semáforo es verde y a no cruzar cuando la luz es roja. En la *discriminación simultánea* los dos estímulos son presentados al mismo tiempo y el sujeto elige entre las dos alternativas; por ejemplo, se puede entrenar a un pichón a elegir entre dos opciones: si pica a la tecla izquierda le puede dar reforzamiento inmediato pero en poca cantidad, pero si responde a la otra opción (tecla derecha) le da reforzamiento demorado pero en mayor cantidad.

El reforzamiento durante el entrenamiento de discriminación es entregado *diferencialmente*, esto es, se reforzarán las respuestas al estímulo correlacionado con el reforzador y las respuestas ante otros estímulos no serán reforzadas. Jenkins y Harrison (citado en Terrace, 1975) demostraron que el reforzamiento diferencial es necesario para que se pueda ejercer control de estímulos aún cuando los sujetos previamente hallan tenido experiencias con alguna dimensión de los estímulos con los que posteriormente se entrenan experimentalmente. Estos autores entrenaron a pichones a responder ante la dimensión frecuencia auditiva sin reforzamiento diferencial y obtuvieron como resultado gradientes de generalización planos; es decir, no obtuvieron control de estímulos en esta dimensión; cuando entrenaron a un segundo grupo bajo la misma dimensión de estímulo pero esta vez se aplicó el reforzamiento diferencial correlacionando el tono con el estímulo reforzante y la ausencia de tono fue correlacionada con la extinción; esto resultó en la aparición de gradientes de generalización inclinados.

Existen algunas características del estímulo que deben de tomarse en cuenta para explicar el control que éste ejerce sobre la respuesta operante: la *redundancia*, la *predictividad* y la *incidentalidad* (Schwartz, 1978).

Cuando están presentes varios estímulos que predicen igualmente la consecuencia reforzante, siempre habrá uno que ensombrecerá o será más saliente que los otros. También el sujeto en su ejecución se verá influenciado por la experiencia previa con otros estímulos, en este caso, estímulos previos que no son *rodundantes* en la situación actual podrán ejercer control conductual.

De todos los estímulos que están presentes en el momento del entrenamiento (en la caja operante: luces ambientales, sonido, ventilador, la textura del piso etc.), los sujetos responden a los estímulos que *predicen* con más confiabilidad la aparición del estímulo reforzante.

Por otro lado, es posible que cuando los sujetos son expuestos a entrenamientos que no llevan implícita la discriminación, puedan aparecer estímulos incidentales que comparten el control del comportamiento. Imaginemos a un pichón que es entrenado a responder a una tecla de color y después se expone a una prueba en la que se presentan varios colores, el pichón podrá responder a todos por igual porque la asociación que pudo haber aprendido es entre varios estímulos incidentales: color + brillantez+ luz ambiental+ el piso de la caja de tal manera que aunque cambie el color, los otros estímulos que el pichón asocia con el reforzador están presentes; es decir, el pichón no tiene un parámetro de comparación previo que le indique cual estímulo en particular es el predictor exacto del reforzador, excepto la correlación consistente entre los cambios en los estímulos con los cambios en la densidad del reforzador.

Otro aspecto que se ha discutido el cual juega un papel relevante en el control de la conducta es el de la *atención*. Se dice que el sujeto presta atención al estímulo predictor de la aparición del reforzador. Si se entrena a sujetos a responder ante un tono de 1000 Hz como Ed y como EΔ a un tono de 950 Hz, se prestará atención a la frecuencia del tono (Jenkins y Harrison 1962, citado en Schwartz). Sin embargo en experimentos en los que se debe discriminar entre el color y forma de dos estímulos (es decir, los dos estímulos se diferencian tanto en el color como en la forma) la atención puede ser prestada al color, a la forma o a ambos (Reynolds, 1961 citado en Schwartz, 1978).

La transferencia de entronamiento, es decir, la forma en que el resolver primeramente un problema de discriminación a su vez afecta el poder resolver un segundo problema, nos sirve para entender los conceptos de *cambios intradimensionales* y *extradimensionales*. Estos conceptos se explicaran con el siguiente ejemplo: dos grupos de pichones se entrenaron a discriminar entre dimensiones de estímulo diferentes. En la primera fase del experimento uno de los grupos se entrenó para responder ante círculos (rojos y verdes) y ante cuadrados (rojos y verdes); las respuestas reforzadas eran las emitidas ante el color rojo (E+), no siendo reforzadas las respuestas emitidas a la presencia del color verde (E-), sin tener la menor importancia la forma de las figuras. En el segundo grupo la dimensión a la cual debían responder los sujetos para ser reforzados era la forma de las figuras, es decir, las respuestas reforzadas eran las emitidas al presentarse el cuadrado independientemente de que su color fuera rojo o verde (E+); las respuestas a los círculos de cualquier color no fueron recompensadas. En la segunda fase del experimento ambos grupos fueron expuestos a los siguientes estímulos:

triángulos y diamantes, los cuales podían ser de color amarillo o azul. En esta fase la dimensión de estímulo relevante fue el color, es decir, el azul como E+ y el color amarillo como E-, la forma (diamante o triángulo se presentaron como estímulos irrelevantes). Así, ambos grupos en la segunda fase debían responder al color azul y no al amarillo. Se encontró que debido a que el grupo 1 tuvo entrenamiento previo en la dimensión de color aprendió más rápido que el grupo 2. En esta circunstancia, podemos decir que el grupo 1 tuvo que realizar un cambio intradimensional, es decir, entre los diferentes valores de una misma dimensión (color) para solucionar el segundo problema. Sin embargo, el grupo 2 que previamente aprendió a responder a la forma, tuvo que hacer un cambio extradimensional (con diferentes dimensiones relevantes) para resolver el segundo problema.

En *la generalización de estímulos* se observa que al introducir estímulos diferentes en alguna de las dimensiones del estímulo de entrenamiento, la probabilidad de emisión de la respuesta está en función de la similitud de los estímulos prueba con el estímulo de entrenamiento. La similitud puede tener varias dimensiones como color, forma, brillantez, tamaño, localización (Catania, 1975; Schwartz, 1978; Kalish, 1976). Usualmente, en las pruebas de generalización las respuestas a los estímulos no son reforzadas, debido a que podría gestarse una situación de aprendizaje a los estímulos novedosos (prueba) por parte de los sujetos. El parámetro que se usa para detectar si en realidad los estímulos están ejerciendo control sobre la respuesta es el gradiente de generalización. Un gradiente de generalización es expresado en el grado en que la respuesta es elicitada no solo por el Ed sino por otros estímulos a lo largo del mismo continuo. Esto es, si entrenamos a responder a un Ed y conforme presentamos estímulos cada

vez menos parecidos al Ed el sujeto responde cada vez menos a los estímulos, entonces se notará un decremento en la probabilidad de respuesta es decir, un *gradiente de generalización*. Sin embargo, cuando el gradiente que se obtiene en las pruebas de generalización tiene forma horizontal, el o los estímulos no están ejerciendo control sobre la conducta (Kalish, 1976; Catania, 1975; Klein, 1994). En la figura 1 se muestran gráficamente los gradientes de generalización horizontal e inclinado.

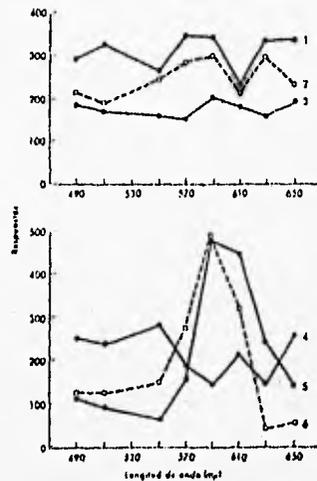


FIGURA 10.2. Gradientes de generalización de estímulos individuales de gophers. Los aves 1 a 4 fueron criados en un medio monocromático; los 5 y 8 no. (Reproducido con permiso de Patterson, M. Effect of monochromatis rearing on the control of responding by wavelength. Science 1982, 126, 774-772.)

Figura 1. Gradientes de generalización de forma horizontal (gráfica superior) que indica la ausencia de control de estímulos y gradiente de generalización inclinado (gráfica inferior) que indica la presencia de control de la conducta por estímulos, es decir, conforme aumenta o disminuye la dimensión del estímulo decremента la respuesta de los sujetos (Tomado de Kalish, 1976).

La forma en que se presentan los gradientes de generalización se ve afectada por la experiencia previa que pueden tener los sujetos con los estímulos a los que son expuestos durante el entrenamiento. Por ejemplo, Peterson (1965) al tratar de determinar si es posible que se presente un gradiente de generalización cuando no se ha asociado el reforzador con los estímulos, expuso a unos palitos desde su nacimiento en un ambiente controlado con luz monocromática. En pruebas posteriores se les presentaron a estos animales diferentes longitudes de onda a las que debían responder picando un disco de color para obtener agua. En estos sujetos al realizar las variaciones en la dimensión de longitud de onda se observó un gradiente de respuestas plano, es decir, se notó la ausencia de control de estímulos.

Pavlov postuló la posibilidad de que existan dos gradientes que se presentan en las pruebas de generalización. El gradiente excitatorio cuando el estímulo es seguido por alimento y el gradiente de inhibición cuando el estímulo no precede al alimento (Schwartz, 1978). En conducta operante Spence propuso una formulación teórica paralela a la de Pavlov en los conceptos E+ y E-. En 1965 Jenkins propuso una teoría que sintetiza el trabajo de Pavlov la cual sugiere que responder al E+ o al E- puede estar determinado por ciertas reglas:

- 1- Si el sujeto responde cuando está presente el E+, esto puede indicar que las respuestas son controladas por la presencia o ausencia del E+, lo que da

como resultado un gradiente de generalización excitatorio y que no se genera un E- específico que este controlando el no responder.

2- Si el sujeto no responde al presentarse el E-, esto puede indicar que la ocurrencia de las respuestas está controlada por la desaparición del E-. Cabe mencionar que en este caso es posible que ningún E+ controle las respuestas. Se debe responder cuando no está presente el E-, lo que tiene como consecuencia la entrega del reforzador. Esta ejecución resulta en un gradiente inhibitorio.

3- Si el sujeto responde al E+ y no responde al E- entonces es posible postular la presencia de ambos controles el excitatorio y el inhibitorio. El sujeto aprende que el E+ predice la aparición del reforzador y el E- predice la ausencia del reforzador; en este caso es posible que se presenten ambos gradientes, el excitatorio y el inhibitorio.

Así, Spence (citado en Schwartz, 1978) propuso que los animales aprenden a responder al E+ y a no responder al E-, es decir, según la síntesis propuesta por Jenkins, diríamos que aprenden según la tercera regla mencionada previamente, de tal modo que al ser asociado un estímulo con reforzamiento, se va desarrollando un gradiente de excitación cuando se presenten estímulos similares al E+ y un gradiente de inhibición cuando los estímulos presentados se asemejan al E- en la misma dimensión. Cuando los dos tipos de gradiente son presentados a través de una misma dimensión de estímulo los gradientes interactúan (por ejemplo diferentes intensidades de un tono). Al contrario, no se observa interacción cuando las dimensiones de estímulo presentadas durante el entrenamiento son independientes (luz y

tono). De acuerdo con la teoría de Spence (Schwartz, 1978). -"... los gradientes se suman algebraicamente; para determinar la capacidad neta excitatoria de cualquier estímulo, uno simplemente sustrae el valor inhibitorio (tomado del gradiente inhibitorio) del valor del gradiente excitatorio (tomado del gradiente excitatorio). De esta forma se obtiene un gradiente resultante derivado de la sustracción del valor excitatorio y del valor inhibitorio de todos los estímulos". Esta suma del gradiente excitatorio y del gradiente inhibitorio resulta en un fenómeno conocido como desplazamiento de pico que se presenta cuando los gradientes al ser sumados comúnmente muestran que el pico de la curva no se presenta en el estímulo de entrenamiento (E+), sino que esta desplazado a puntos cercanos de éste, en dirección opuesta al E- lo que da como resultado que el gradiente no sea simétrico. Spence explica que este fenómeno ocurre porque al entrenar el E_d y E_Δ bajo un mismo continuo van a interactuar lo que resulta en el corrimiento de pico (figura 2).

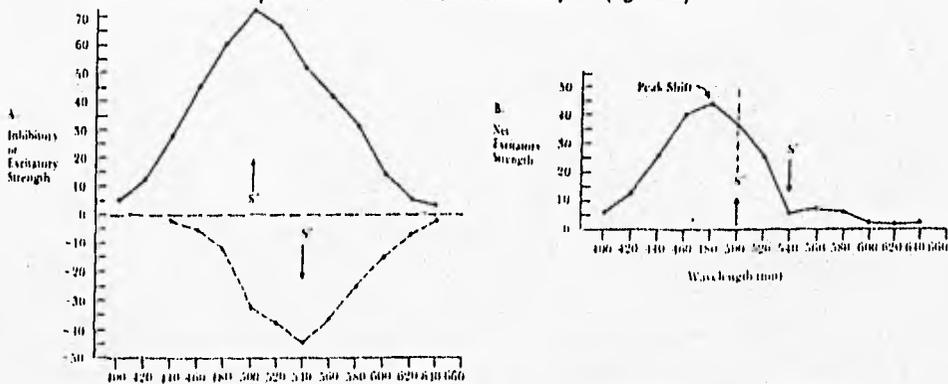


Figura 2. Teoría de Spence de discriminación y generalización. En A se presentan los gradientes de excitación (S+) y de inhibición (S-). El gradiente resultante de la combinación de los gradientes excitatorio e inhibitorio se muestran en la gráfica B. Nótese que el pico se encuentra desplazado lejos de S- (modificado de Schwartz, 1978).

Refiriéndonos al presente estudio el paradigma de discriminación es utilizado en sujetos para que al ser entrenados en la tarea que implica la elección de dos opciones aprendan a diferenciar la señal del indorrenato de la señal de la solución salina ambos funcionando como Ed que le van a indicar al sujeto la aparición del estímulo reforzante. Por otra parte, los gradientes de generalización son utilizados para evaluar la señal discriminativa del indorrenato con otros fármacos que comparten o no el mismo mecanismo de acción. En este estudio se presenta solamente la primera parte del gradiente de generalización debido a que son graficados los índices de discriminación de las respuestas de los sujetos antes del primer reforzador.

2. DISCRIMINACION DE DROGAS

Las acciones que los fármacos tienen sobre la conducta han sido estudiada en diversos tipos de tareas tales como laberintos, evitación, escape, campo abierto, y en tareas operantes como picar una tecla o presionar palancas (Thompson y Boren, 1983). A esta aproximación se le ha llamado farmacología conductual y su objetivo es buscar el mecanismo conductual que subyace la administración de fármacos. Los métodos conductuales utilizados en farmacología conductual son efectivos para indicar la acción que las drogas tienen en conducta; son métodos sensibles y confiables que proveen un sustrato conceptual que permite interpretar los resultados de las acciones de los fármacos sobre la conducta.

La farmacología conductual incluye diversos métodos de estudio mediante los cuales se investigan los efectos y relaciones que los fármacos tienen sobre la conducta; uno de estos métodos, de particular relevancia para

el propósito de la presente investigación es el denominado discriminación de drogas.

En el modelo de *discriminación de drogas* se entrena a sujetos (primates, ratas, pichones, incluso seres humanos), a seleccionar la respuesta A cuando ha sido administrada alguna dosis de un fármaco. Asimismo deberá seleccionar la respuesta B cuando le sea administrado el vehículo del fármaco. La elección apropiada en ambas respuestas dependiendo de la condición farmacológica del sujeto esta correlacionada con la entrega del reforzador. Es decir, se entrena a los animales a emitir una respuesta cuando es administrada un fármaco y una respuesta diferente bajo el efecto de otras sustancias sean o no fármacos (Overton citado en Lucki, 1992).

Los procedimientos que se utilizan comunmente en discriminación de drogas son los que involucran la discriminación entre droga vs. vehículo (salina), droga vs droga y generalización con drogas (Glennon, McKenney y Young, 1982). El procedimiento droga vs vehículo puede aplicarse de dos formas; una en la que la administración de un fármaco funciona como estímulo discriminativo que predice la aparición del estímulo reforzante y la administración del vehículo tiene la función de estímulo delta ante el cual las respuestas no son reforzadas o anuncia la llegada de un castigo; el otro procedimiento implica el uso de una tarea operante de dos palancas en donde la emisión de las respuestas a la palanca correcta es la que produce el reforzamiento, es decir, el fármaco se asocia a una respuesta (a la palanca izquierda por ejemplo) y el vehículo a una segunda respuesta (a la palanca derecha). El responder correctamente de acuerdo a la sustancia

administrada tiene como consecuencia la entrega del estímulo reforzante. En el procedimiento droga vs droga, después de un entrenamiento prolongado con una droga particular se introduce otra droga diferente, si sucede que ambas drogas pueden ser discriminadas del vehículo se puede pensar que ambas drogas son diferentes en algún aspecto. En la generalización de drogas se administra una droga de entrenamiento y, posteriormente, se aplican otras drogas para observar si el control ejercido por la primera droga puede ser sustituido por las otras drogas.

El modelo de discriminación de drogas permite examinar la actividad de agonistas y antagonistas¹; además, por medio de las pruebas de generalización se puede dar evidencia de que las drogas pueden ejercer control sobre las respuestas e identificar simultáneamente la similitud entre los *mecanismos de acción y/o la acción farmacológica* que pueden tener los fármacos entre sí (Colpaert, 1982). El mecanismo de acción se refiere a un proceso bioquímico o fisiológico que va a mediar el efecto que tiene la droga sobre una respuesta; la acción farmacológica indica el efecto terapéutico o conductual que se observa de un fármaco.

La discriminación de drogas puede tener diversas aplicaciones. Se ha utilizado para ver los efectos que tienen las drogas en programas de reforzamiento aumentando o disminuyendo la tasa de respuestas por ejemplo Herrnstein y Morse en 1956 (citado en Thompson y Boren, 1977) estudiaron el efecto de pentobarbital sobre la ejecución en un programa tandem. Observaron que el pentobarbital en dosis altas no se presentaba la pausa

¹ Agonista.- Fármaco que posee afinidad (capacidad de unirse a un receptor) y eficacia (capacidad del fármaco para inducir una respuesta).

Antagonista.- fármaco que posee afinidad y carece de eficacia.

característica del programa de reforzamiento intervalo fijo mientras que el programa de razón no se veía afectado. También se ha utilizado para estudiar nuevos fármacos que han sido sintetizados y observar si pueden ser usadas como medicamentos, permite predecir que compuestos pueden ser tóxicos o tienen la posibilidad de crear adicción en los seres humanos, también permite predecir si algún compuesto administrado durante la gestación pudiera afectar la vida adulta de los organismos; de igual forma puede determinar las diferencias y/o similitudes que pueden tener los fármacos entre sí o determinar los mecanismos neuroquímicos que subyacen a los efectos de los fármacos (Thompson y Boren, 1983; Colpaert, 1982).

Se ha descrito que los fármacos pueden ejercer control de estímulos funcionando como indicadores internos que permiten que se condicionen respuestas específicas. De esta forma, en la discriminación de drogas la condición farmacológica del sujeto va a servir como un estímulo discriminativo que incrementa la probabilidad de emisión de una respuesta para que tenga como consecuencia la entrega del reforzador. Se ha descrito también que fármacos similares al del entrenamiento de igual forma pueden ejercer control de estímulos y producir generalización de estímulos.

2.1. SEROTONINA

Las técnicas de discriminación de drogas usando agonistas y antagonistas han servido en farmacología para explorar las propiedades estímulo de los fármacos (Lucki, 1992). Innumerables estudios de discriminación de drogas han utilizado diversos agonistas de la serotonina debido a que se observa una alta especificidad farmacológica.

La *serotonina* (5- Hidroxitriptamina, 5-HT) es una sustancia que se ha encontrado en sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, en el sistema cardiovascular y en el sistema gastrointestinal. La serotonina esta distribuida en el reino animal y vegetal, se ha encontrado en vertebrados, moluscos, artrópodos, y celenterados; en alimentos como en plátano, piña, nueces etc.; en venenos de avispas y escorpiones (Sanders-Bush y Mayer,1996).

En los seres humanos se encuentra distribuida en las células enterocromafines que están localizadas en la mucosa gastrointestinal, principalmente en el duodeno. El 90% de la 5-HT se encuentra distribuida en estas células. Su principal papel es el de regular la motilidad gastrointestinal. En cantidades menores (8%) se ha encontrado 5-HT en las plaquetas de la sangre, las cuales tienen la función de modular la coagulación de la sangre. La 5-HT es almacenada y secretada en las células enterocromafines y las plaquetas. En el sistema nervioso central (SNC) se encuentra la menor concentración de 5-HT (2%), en donde funciona como neurotransmisor y como neuromodulador regulando la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores.

En SNC se localiza en las terminales presinápticas correspondientes a los axones de células que se originan en las regiones más bajas del cerebro, principalmente en los núcleos del raquí los cuales proyectan a diversas regiones tanto de la médula espinal como de las porciones anteriores del sistema nervioso central entre los que se pueden mencionar estructuras

como la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo, ganglios basales etc. (Radja, Laporte, Daval, Vergè y Gozlan , 1991; Cowen, 1991).

La serotonina esta implicada en diversos procesos fisiológicos y patológicos, pero no ha sido posible responsabilizarla directamente en ningún proceso. Se ha considerado que esta proyección serotoninérgica interviene en algunos procesos conductuales como ingesta de alimento, discriminación temporal, aprendizaje y memoria, agresión, émesis, conducta sexual, termoregulación, sueño y en enfermedades humanas tales como la ansiedad, depresión, migraña, desordenes neurodegenerativos, desordenes obsesivo-compulsivo y epilepsia, por citar solo algunos ejemplos. Así, en la conducta de ingesta de alimentos , la estimulación directa o indirecta de los receptores postsinápticos serotoninérgicos decrementa la ingesta de alimento, involucrando particularmente los subtipos 5HT1A, 5HT1B y los 5HT2C (Brailowski, 1995; Brown, 1989; Dzoljic, Ukponmwan y Saxena, 1992; Whitaker citado en Jacobs y Casimir, 1995; Luckl, 1992); en la émesis se ha descrito que al administrar fármacos serotoninérgicos se inhibe el vómito que induce la quimioterapia. En el sueño, durante la etapa de sueño MOR se suprime totalmente la actividad de las neuronas 5-HT, tal vez por esto hay atonía muscular al inhibirse las motoneuronas que controlan el tono muscular. En cuanto a los procesos fisiopatológicos, en la ansiedad se observa que al ser administrados fármacos serotoninérgicos se nota un incremento en la respuesta de comer o beber en ratas en las que esta conducta fué suprimida por castigo. Se ha encontrado que en algunas formas de depresión se presenta un déficit en la neurotransmisión de 5-HT; y que los antidepresivos facilitan la neurotransmisión de serotonina en el hipocampo. En el desorden

obsesivo-compulsivo, los pacientes presentan conducta motora compulsiva concomitante a un incremento en la actividad serotoninérgica (Jacobs, 1995).

Se han mencionado que los fármacos son cualquier sustancia que cuando entra al organismo produce un efecto biológico (abre canales iónicos, produce ansiedad o la disminuya, aumente la frecuencia respiratoria etc.). Pero para que produzcan los efectos biológicos la molécula o la sustancia debe llegar a un lugar específico, no a cualquier lugar, y este lugar específico son los receptores. Los receptores son macromoléculas por lo general proteínas que reciben el mensaje del neurotransmisor (se conjugan con la molécula del fármaco); frecuentemente están localizados sobre la superficie de la membrana celular para reconocer las moléculas que les llegan y estas deben cubrir un criterio de estructura y arreglo espacial para que puedan ser reconocidas (criterio estereoespecífico).

Para que un fármaco se una a un receptor debe cumplir el criterio de afinidad, que es la capacidad del fármaco para unirse a un receptor y, una vez unido, puede o no presentar actividad la cual es la capacidad del fármaco para inducir respuestas y/o cambios biológicos; a esto se le denomina interacción fármaco-receptor.

Los fármacos pueden actuar como agonistas o antagonistas. Un *agonista* va a ser un fármaco que posee afinidad y actividad. Los agonistas se pueden clasificar en agonistas completos o parciales. Los agonistas completos son los fármacos que al interactuar con el receptor produce los efectos máximos posibles. Y los agonistas parciales son los fármacos que tiene afinidad por el receptor, pero no produce los efectos máximos aunque

ocupen todos los receptores, por lo que se dice que tienen actividad limitada. Un antagonista es un fármaco que tiene afinidad pero carece de eficacia, el antagonista ocupa el receptor y no permite que se una con otro agonista que llegue a ese receptor (Lujan, 1995).

2.1.1. CLASIFICACION DE LA SEROTONINA

Haciendo un poco de historia a la 5-HT el siglo pasado la llamaron vasotonina; posteriormente se detectó en el suero de la sangre, y se notó que al aplicarla sobre músculo liso éste se contraía. Ersparmer en 1930 (citado en Zifa y Fillion, 1992) estudiando la distribución de las células enterocromafines encontró grandes concentraciones de una sustancia en la mucosa gastrointestinal (el intestino), seguida por las plaquetas y luego en SNC, que también contraía el músculo liso y la llamó enteramina puesto que las encontró primero en las células enterocromafines. Años mas tarde (1947) Rapport (citado en Zifa,1992)aisió la sustancia del suero sanguíneo y la llamó serotonina. En 1948 Rapport (citado en Zifa, 1992) encontró que la serotonina y la enteramina eran idénticas química y farmacológicamente, por lo cual finalmente le dieron el nombre de serotonina. Hamlin y Fischer (citado en Zifa, 1992) fueron los primeros en reproducirla sintéticamente en 1951. Twarog y Page (citado en Zifa,1992) la localizaron en el cerebro de varios mamíferos en 1953. En 1954 Amin (citado en Zifa, 1992) demostró que la 5-HT esta distribuida heterogéneamente en el cerebro del perro por lo que propuso que podía ser un neurotransmisor.

La serotonina se sintetiza a partir del triptofano. Cuando consumimos ciertos alimentos como plátano, piña, nueces etc. realmente ingerimos una

porción de triptofano que al entrar al organismo es transformado por diversas enzimas. La primera enzima que transforma al triptofano es la hidroxilasa del triptofano, la cual añade un grupo OH (hidroxilo) convirtiendo al triptofano en L-5-hidroxitriptofano; sobre este actúa otra enzima, la descarboxilasa de L-aminoácidos que quita un grupo carboxilo (COOH) de la molécula y la convierte en serotonina (5-hidroxitriptamina). Para que la serotonina pueda prepararse para su excreción es degradada por la enzima monoaminoxidasa (MAO) la cual le quita un grupo amino (NH₃) de la molécula y le dona un oxígeno (O) (es decir lo oxida) con lo cual se vuelve 5-hidroxiindoacetaldehído; sobre este actúa otra enzima, la deshidrogenasa de aldehídos, le agrega un grupo hidroxilo (OH) y se convierte en ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA). La serotonina al ser convertida por todos estos pasos en 5-HIAA, pasa al líquido cefaloraquídeo, de ahí pasa a la sangre y, posteriormente, al riñón para finalmente ser desechada a través de la orina (Sanders-Bush y Mayer, 1996).

La clasificación actual de los receptores serotoninérgicos ha necesitado de años de estudio. En 1957, Gaddum y Picarelli (citado en Zifa, 1992) propusieron la existencia de 2 tipos de receptores serotoninérgicos a los cuales los llamaron M y D. En sus experimentos con músculo liso encontraron que al inyectar dibenzilina (D) se inhibía la respuesta al 50% y al administrar morfina (M) se bloqueaba la respuesta también al 50%. Al administrar juntas la dibenzilina y la morfina, la respuesta era inhibida al 100%; con estas observaciones dedujeron que había 2 subtipos de receptores a la serotonina. Más tarde, Peroutka y Snyder en 1971 (citado en Zifa, 1992), marcaron con tritio a la 5HT y a diversos agonistas, lo que les permitió identificar 2 sitios a los cuales llamaron 5-HT₁ y 5-HT₂. Pedigo y cols en 1981 (citado en Zifa, 1992) describieron que se presentaban en distintas formas los receptores 5HT₁: los

5-HT1A (con alta afinidad por el espiroperidol), 5-HT1B (con baja afinidad por el espiroperidol) y los 5-HT1C (con alta afinidad por la mesulergina).

Bradley en 1986 (citado en Zifa, 1992) describió un grupo al que llamó 5-HT1-like por compartir algunas características con los 5-HT1 previamente descritos, aunque también describió diferencias respecto a los 5-HT1. Se identificó que los 5-HT2 que corresponden a los D, y los 5-HT3 que corresponden a los M de Gaddum y Picarelli, para los cuales se identificó fármacos agonistas y antagonistas.

Previamente, todos los agonistas y antagonistas de los subtipos 5-HT se identificaron con técnicas de radioligandos (poniendo una substancia radioactiva en un agonista o antagonista se deduce el lugar y la cantidad que se pega a una determinada membrana), sin embargo, posteriormente se debe descubrir si pueden o no funcionar biológicamente para ser considerados como receptores biológicamente activos. Así finalmente Hoyer y cols. en 1994 propone tres criterios que deben cumplir los receptores para que formen parte de la clasificación actual:

- 1- El operacional: que describe a los criterios farmacológicos; es decir, la interacción del receptor con agonistas y antagonistas, su afinidad etc.
- 2- El transduccional: que se refiere a los cambios moleculares que se producen en la célula: si sale potasio (K⁺) o entran sodio (Na⁺) a la membrana celular a través de un canal, o la activación de segundo mensajero, etc.

3- El estructural que describe la secuencia de aminoácidos de los receptores.

Con base en los criterios descritos, se propuso la clasificación actual de los receptores a la serotonina que queda como sigue:

Los 5-HT1 que cumplen los tres criterios descritos, el operacional, transducional y el de estructura; incluyen a los subtipos 5-HT1A, 1B, 1D, 1E, 1F y 1like (contiene a un grupo heterogéneo de receptores). Se nota que ya no aparece el subtipo 5-HT1C descrito por Peroutka y Snyder y es porque se describió que la estructura y la función de los 5-HT1C era idéntica a los del subtipo 5HT2, por lo cual se les denominó 5-HT2C. De los 5-HT2 se identifican los 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT2C. De los 5-HT3 y 5-HT4 todavía no se han descrito subtipos. Así, se puede decir que del 1 al 4 cumplen con los tres criterios. Los 5,6 y 7 no cumplen con los tres criterios, aunque algunos cumplen con uno o dos solamente.

Los efectos fisiológicos de los receptores serotoninérgicos se han descrito como sigue:

Los 5-HT1A,B están implicados en el incremento en la conductancia de potasio lo cual produce una hiperpolarización.

Los 5-HT2A decremantan la conductancia de potasio y producen una depolarización lenta.

Los 5-HT3 pueden participar en la apertura de canales de sodio y potasio, produciendo una depolarización rápida.

Finalmente a los 5-HT₄ se les ha relacionado con el decremento de la conductancia de potasio produciendo una depolarización. Nótese que los 5-HT_{2A} y 5-HT₄ tienen efectos similares.

Los receptores 5-HT específicos se encuentran distribuidos en varias estructuras del sistema nervioso central. Los 5-HT_{1A} en el núcleo de rafe dorsal, hipocampo y corteza cerebral. Los 5-HT_{1B} en sustancia nigra, ganglios basales y colículos superiores. Los receptores 5-HT_{1D} en la sustancia nigra, ganglios basales y colículos superiores. Por otro lado los 5-HT_{2A} se localizan en el claustró, el tubérculo olfatorio y la corteza cerebral. Los 5-HT₃ en nervio vago, tracto solitario, médula espinal. Y finalmente los receptores 5-HT₄ en colículos e hipocampo.

Los receptores a la serotonina pueden estar localizados en las terminales presinápticas y/o postsinápticas. En la terminal presináptica los receptores regulan la cantidad de neurotransmisor que se libera; en la terminal postsináptica reciben el mensaje que manda la célula presináptica (Cowen, 1991). La localización de los receptores serotoninérgicos pre y postsinápticos se presenta en la figura 3.

LOCALIZACIÓN DE RECEPTORES PRE Y POSTSINÁPTICOS

(Adaptado de Cowen, 1991)

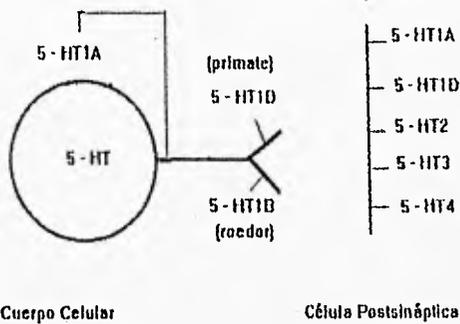


Figura 3. Localización de los receptores serotoninérgicos en una célula presináptica (lado izquierdo) y en una célula postsináptica.

En la Figura 3 de izquierda a derecha, podemos observar 2 células, una presináptica y otra postsináptica. En la célula presináptica se puede apreciar el soma o cuerpo celular, el axón y las terminales presinápticas. Se nota que en el soma de la célula hay un receptor llamado somatodendrítico del subtipo serotoninérgico 5-HT1A. En las terminales presinápticas de la misma célula se encuentran receptores presinápticos del subtipo 5-HT1B que fue descrito en el hipocampo de roedores. El subtipo 5-HT1B no se presenta en primates, pero el subtipo análogo parece ser el 5-HT1D. En la célula postsináptica se localizan los receptores para los subtipos 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2, 5-HT3 y 5-HT4.

2.2. INDORRENATO.

El indorrenato (TR3369, 5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato, INDO) es un agonista parcial con selectividad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}. Se ha descrito que tiene efectos anoréxicos, ansiolíticos y antihipertensivos.

En INDO como compuesto antihipertensivo ha sido descrito por Hong y col.(1981,1983), el cual mimetiza algunos efectos de la serotonina. Bhargava y Tangri (1959) describieron que la administración intraventricular de serotonina produce un decremento en la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la respuesta a la oclusión bilateral de las carótidas; posteriormente se describió que todas estas acciones son producidas también por el INDO (Hong, 1981, 1983; Hong y Villalón, 1988), el cual además puede penetrar la barrera hematoencefálica (a diferencia con la serotonina) cuando es administrado de forma sistémica (por medio de la sangre). Se ha descrito que estos efectos se deben a una acción a nivel central pues se ha notado que en dosis pequeñas intraventricularmente (usualmente inefectivas al ser administradas sistémicamente) producen decremento en la tensión arterial en gatos (Hong,1981; Safdi y col., 1982). Durante un estudio conductual en monos rhesus y en ratas se observó que el indorrenato fué capaz de producir un decremento en la ingesta de alimento (Velázquez-Martínez, Valencia y Villarreal, 1983).

También se ha descrito que el INDO reduce la ansiedad en un modelo de evitación exploratoria en ratones (Fernández-Guasti y López Rubalcava,

1990; López Rubalcava, Saldivar y Fernández-Guasti, 1992) y en un modelo de enterrado de estímulo nociceptivo en ratas y ratones (Fernández-Guasti, Hong y López Ruvalcaba, 1992a, 1992b). Fernandez-Guasti y cols. (1990) reportaron un efecto bifásico del indorrenato sobre la conducta sexual de ratas macho dependiendo de las dosis aplicadas; en la dosis de 10.0 mg/kg se observó una estimulación en la conducta sexual; al contrario, con dosis de 17.8 mg/kg se inhibió la conducta sexual. En adicción, describió que a dosis superiores (31.6 mg/kg i.p. 90 min previos a las evaluaciones), el INDO produce conductas del síndrome serotoninérgico (abducción de las extremidades anteriores, postura plana del cuerpo y arrastrado con las extremidades delanteras).

Se ha sugerido que el INDO muestra afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, Hoyer y col. (1985), en sus experimentos con técnicas de radioligandos, describieron que el indorrenato inhibe la conjugación del 8-OH-DPAT (con afinidad por el subtipo de receptores 5-HT_{1A}) cuando es aplicado en las membranas de las células corticales de puerco. A su vez, al administrar iodocianopindolol (el cual tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1B}) y mesulergina (que muestra afinidad por los receptores 5-HT_{2C}) en las membranas celulares de rata encontraron que el indorrenato también inhibe la conjugación de estos fármacos, aunque en menor grado a algunos otros agonistas a la 5-HT. De esta forma estos autores propusieron que el indorrenato muestra afinidad por los subtipos de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}.

2.3. 8-HIDROXI-2-(DI-N-PROPILANO)TETRALIN (8-HO-DPAT).

El 8-OH-DPAT ha sido descrito como un agonista completo que muestra una alta afinidad y selectividad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Ha sido usado comunmente como una herramienta que puede mediar respuestas conductuales (Middlemiss y Tricklebank, 1992). Se ha descrito que tiene efectos ansiolíticos, antidepresivos, hiperfágicos, hipotérmicos y antinocioceptivos (Cowen, 1991).

La aplicación sistémica de este fármaco produce un incremento en la conducta de consumo de alimento en ratas, aún cuando estas se encuentran saciadas o no hayan sido privadas de alimento (Dourish, Hutson, Kennet y Curzon, 1986). Este efecto hiperfágico puede ser bloqueado si son aplicados antagonistas del receptor 5-HT_{1A}. De igual forma, la administración sistémica del 8-OH-DPAT produce una reducción marcada de la temperatura de roedores (Goodwin, 1986). Algunas características del síndrome 5-HT, tales como salivación intensa, piloerección, hiperreactividad, etc., son elicitadas por este fármaco (Lucki, 1992). En los estudios de discriminación de drogas se ha descrito que establece control de estímulos y es un parámetro confiable para ser comparado con otros fármacos (Winter y Rabin, 1992; 1993). Se ha descrito que en ratas a las cuales se les suprimió la conducta de beber y comer por medio del castigo, vuelven a presentar dichas conductas después de ser administrado el 8-OH-DPAT, por lo cual se ha propuesto su efecto ansiolítico (Engel, Hjorth, y Svensson, 1984).

A partir de los antecedentes presentados previamente, que indican que las drogas serotoninérgicas pueden funcionar como estímulos discriminativos que señalan la ocasión para la emisión de respuestas que puedan ser posteriormente reforzadas, se pueden descubrir similitudes o diferencias entre los fármacos en lo referente a su mecanismo de acción y acción farmacológica. Se intenta por medio del modelo de discriminación de drogas analizar los mecanismos cerebrales que subyacen la capacidad de los animales para discriminar sus estados farmacológicos además de analizar el papel que juega la vía serotoninérgica en el control de la conducta por estímulos. Particularmente el modelo de discriminación de drogas en animales se utiliza para evaluar dosis muy pequeñas lo que permite un mayor grado de exactitud en la evaluación de fármacos que compartan o no el mismo mecanismo de acción. El presente estudio se centra particularmente en el INDO que como se describió previamente muestra afinidad por los receptores serotoninérgicos del subtipo 1A, 1B y 2C, su señal es comparada con el 8-OH-DPAT debido a que se ha descrito que muestra una afinidad particular por los subtipos de receptores serotoninérgicos 1A, por lo que puede ser un parámetro confiable que indique de manera específica la afinidad del INDO por este subtipo de receptor (5-HT_{1A}). A su vez son evaluados mediante las pruebas de generalización otros fármacos tales como el 8-OH-DPAT (afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1A}), yohimbina (con afinidad por los receptores del subtipo 5-HT_{1A} y alfa-adrenoreceptores), buspirona (con afinidad por los receptores del subtipo 5-HT_{1A}), la fenilbiguanida (con afinidad por los receptores 5-HT₃), la quipazina (con afinidad por el subtipo 5-HT₃) y el TFMPP (con afinidad por el subtipo de receptores 5-HT_{1B}). El objetivo de evaluar los fármacos anteriores se debe a la necesidad de verificar si el INDO puede mostrar una mayor afinidad por otros subtipos de receptores

serotonérgicos, y así, utilizarlos como un parámetro de comparación para la señal discriminativa del INDO.

Por lo descrito anteriormente se plantean las siguientes hipótesis:

- Hipótesis 1. El indorrenato es capaz de ejercer control discriminativo y generalizar su señal a otras dosis de indorrenato.
- Hipótesis 2. El indorrenato no es capaz de ejercer control discriminativo y no puede generalizar su señal con otras dosis de indorrenato.
- Hipótesis 3. Los agonistas del subtipo 5-HT_{1A} pueden generalizarse con la señal del indorrenato.
- Hipótesis 4. Los agonistas del subtipo 5-HT_{1A} no pueden generalizarse con la señal del indorrenato.
- Hipótesis 5. Los agonistas de subtipos diferentes al 5-HT_{1A} pueden generalizarse con la señal del indorrenato.
- Hipótesis 6. Los agonistas de subtipos diferentes al 5-HT_{1A} no pueden generalizarse con la señal del indorrenato.

MÉTODO

SUJETOS: Se utilizaron 12 ratas machos de la cepa Wistar sin experiencia experimental previa, con un peso aproximado de 250 a 300 g al inicio del experimento. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM. A su llegada al laboratorio fueron alojadas en cajas-habitación de manera individual bajo un ciclo luz - oscuridad (12 hrs) normal y se permitió el acceso libre al agua y al alimento (Purina Rat Chow).

APARATOS: Se utilizaron tres cámaras de condicionamiento operante, cada una de las cajas estuvieron alojadas en cubículos amortiguadores de sonido y estuvieron provistas de dos palancas colocadas a ambos lados del dispensador; el piso de las cajas fué de barrotes. Las cajas estuvieron provistas con 5 focos: uno colocado sobre cada palanca, uno situado sobre el dispensador del reforzador (0.5 ml. de agua azucarada), y dos para proporcionar luz ambiental en la pared posterior de la caja. Durante las sesiones permanecieron constantemente prendidas las luces ambientales las cuales se apagaban al terminar la sesión; las luces colocados sobre cada una de las palancas también estuvieron prendidas, pero fueron apagadas cuando el sujeto recibía el reforzador; en estos casos la luz que se prendía era la situada sobre el dispensador. Las cajas fueron controladas por una computadora PC 386 a través de una interfase PCLabcard (modelo PCL-725).

PROCEDIMIENTO: El procedimiento fué basado en el protocolo de discriminación de drogas en tareas de dos palancas descrito por Colpaert (1978). A su llegada al laboratorio los animales fueron alojados de manera individual en cajas-habitación y se registró el peso corporal de los sujetos

durante 3 días el cual se promedió y se tomó como el 100% del peso corporal. Una vez obtenido el promedio del peso corporal de los animales se prosiguió a privarlos de alimento con el fin de reducirlos al 85% de su peso inicial; esta condición se mantuvo durante el resto del experimento. Los animales fueron entrenados a beber del dispensador 0.5 ml de una solución 0.6 M de sucrosa (51.6 g sucrosa / 250 ml agua). Posteriormente se entrenó a los sujetos por aproximaciones sucesivas a presionar cualquiera de las dos palancas bajo un programa de reforzamiento continuo. En sesiones alternadas se entrenó a presionar cada una de las palancas. Las sesiones tuvieron una duración de 15 minutos y se llevaron a cabo una vez por día, seis días a la semana. El número de respuestas emitido para la entrega del reforzador fué gradualmente incrementado de 1 a 10.

Entrenamiento de Discriminación: Se entrenó a los sujetos bajo un programa de reforzamiento RF10 (razón fija 10), en el que la administración de la droga o la solución salina fungían para señalar los componentes. Cada componente estuvo en efecto durante una sesión alternandose aleatoriamente. Se entrenó a los animales a discriminar entre una dosis de indorrenato (10.0 mg/kg) y su vehículo (solución salina isotónica), ambas administradas intraperitonealmente 90 minutos antes de las sesiones correspondientes. En las sesiones (que tuvieron una duración de 15 minutos) los sujetos debían seleccionar sus respuestas hacia la palanca derecha cuando era administrado el fármaco, lo que tenía como consecuencia la entrega del reforzador. En las sesiones en las que la solución salina era administrada las respuestas reforzadas eran las emitidas a la palanca izquierda. Una vez alcanzado el criterio de respuesta (no emitir mas de 2 respuestas en la palanca incorrecta antes del primer reforzador durante 3 sesiones

consecutivas) en ambos componentes (fármaco o salina), se llevarón a cabo las pruebas de generalización. Además del índice de discriminación se tomaron en cuenta los reforzadores totales obtenidos 3 sesiones antes de las pruebas de generalización. La tabla 1 muestra los reforzadores totales obtenidos 3 sesiones antes de comenzar las pruebas generalización.

SUJETOS	Sesión 110	Sesión 111	Sesión 112
1	23	20	26
2	66	70	70
3	59	70	28
4	30	70	49
5	17	70	10
6	66	18	70
7	9	12	70
8	13	2	70
9	64	22	63
10	70	70	63
11	46	51	51
12	22	25	28
13	66	66	45

Tabla 1. Reforzadores totales obtenidos por cada uno de los sujetos en las 3 últimas sesiones antes de comenzar las pruebas de generalización.

Pruebas de Generalización: En las pruebas de generalización no se entrega reforzador, además de que las sesiones finalizaban a la emisión de 10 respuestas en la palanca correspondiente al fármaco de entrenamiento. Las pruebas se realizaron 2 veces por semana sustituyendo la administración del Indorrenato por los siguientes fármacos: indorrenato (INDO), 8-Hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT), yohimbina, quipazina, fenilbiguanida y triflurometilfenil-piperazina (TFMPP). Cada uno de estos fármacos se administró a la dosis indicadas en la tabla 2. Y en la tabla 3 se muestra la secuencia de administración de los fármacos.

Se utilizó un diseño de muestras repetidas en el que los sujetos son su propio control, es decir, los mismos sujetos están bajo la condición de fármaco en unas sesiones y a su vez en otras sesiones bajo la condición de solución salina. Para el procesamiento de datos en las sesiones de adquisición o entrenamiento se tomó como parámetro el índice de discriminación obtenido antes del primer reforzador. En las pruebas de generalización se permitió que las respuestas fueran emitidas a las dos palancas, siendo registrados por separado, obteniéndose el índice de discriminación de la palanca donde fue cumplido el criterio de respuesta (RF10). En cada sesión se registraron por separado las presiones de palanca a ambas palancas. Con las respuestas emitidas antes del primer reforzador se calculó un índice de discriminación que consistió en: $\text{Respuestas a la palanca salina} / (\text{Respuestas a la palanca salina} + \text{Respuestas a la palanca droga})$. Un índice de discriminación de 1.0 indica que los sujetos emitieron 10 respuestas en la palanca correcta antes del primer reforzador al administrarse el vehículo (solución salina). Y un índice de discriminación de 0.0 indica la emisión de 10 respuestas en la palanca correlacionada con la administración del indorrenato.

FÁRMACOS: Los fármacos a evaluar fueron indorrenato (5-Metoxitriptamina-metilcarboxilato), quipazina (Miles Inc. Cinvestav, México), 8-OH-DPAT (8-Hidroxil-2(di-n-propilamino) tetralin, TFMPP (trifluorometilfenilpiperazina), fenilbguanida, buspirona y yohimbina (Research Biochemicals, Inc. Natick, MA, USA). Todos los fármacos se disolvieron en solución salina isotónica y se inyectaron intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de 1.0 ml/kg.

FÁRMACO	DOSIS	T I E M P O D E ADMINISTRACION (antes de la sesión)
Indorminal	1.8 mg/kg	90 minutos
	3.0 mg/kg	
	5.6 mg/kg	
β-OH-β-Ala	0.01 mg/kg	30 minutos
	0.03 mg/kg	
	0.1 mg/kg	
Yohim	1.0 mg/kg	30 minutos
	3.0 mg/kg	
	5.6 mg/kg	
Buprop	0.1 mg/kg	30 minutos
	0.3 mg/kg	
	1.0 mg/kg	
Quil	0.9 mg/kg	30 minutos
	1.78 mg/kg	
F	0.3 mg/kg	30 minutos
	1.0 mg/kg	
	3.0 mg/kg	
TF	0.1 mg/kg	15 minutos
	0.3 mg/kg	
	1.0 mg/kg	
	1.6 mg/kg	

Tabla 2. Fármacos y dosis utilizadas en las pruebas de generalización.

Fármaco	Dosis	s1	s2	s3	s4	s5	s6	s7	s8	s9	s10	s11	s12	s13
Indorrenato	1.8	* (113)	*	*	*	*								
	3.0	* (116)	*	*	*	*								
	5.6	* (123)	*	*	*	*								
Yohimbina	1.0	* (149)	*	*	*	*								
	0.3	* (154)	*	*	*	*								
	5.6	* (157)	*	*	*	*								
Quipazina	0.3	* (176)						*	*	*				
	1.0	* (203)	*	*	*	*	*							
	3.0	* (203)									*	*	*	*
TFMPP	0.1	* (207)												
	0.3	* (210)					*	*	*	*		*		
	1.0	* (216)	*	*	*	*								*
	1.8	* (235)	*	*	*	*								
8-OH-DPAT	0.01	* (225)	*	*	*	*						*		
	0.03	* (225)					*				*	*	*	*
	0.1	* (227)	*	*	*	*	*	*						
Fenilbiguanidi	0.1	* (233)					*	*	*		*	*	*	
	1.8	* (233)	*	*	*	*								*
Buspirona	0.1	* (244)					*	*	*		*			
	0.3	* (244)	*								*	*	*	
	1.0	* (244)		*	*	*								*

Tabla 3. Se muestran las dosis de los fármacos administrados durante las pruebas de generalización; entre paréntesis se presenta el número de la sesión correspondiente a la prueba de generalización, y el asterisco indica los sujetos que realizaron la prueba.

RESULTADOS

Los resultados son el promedio de los índices de discriminación de los sujetos en dos condiciones: el entrenamiento o adquisición y en las pruebas de discriminación. En el presente experimento se observó que el indorrenato fue capaz de ejercer control discriminativo. Como se muestra en la Figura 4, al inicio del entrenamiento tanto en los días en los que se administró indorrenato como en aquellos días en los que se administró el vehículo el índice de discriminación estuvo cercano a 0.5. En la misma figura se muestra que conforme transcurrieron las sesiones de entrenamiento, el índice de discriminación se fue acercando a 0.0 en los días en los que se administró indorrenato y en los días que se administró salina el índice se fue acercando a 1.0. A partir de la sesión 40 y hasta el final de la etapa de entrenamiento los sujetos fueron capaces de identificar correctamente el estímulo discriminativo que se les administró, logrando, por tanto, alcanzar el criterio de ejecución, a saber: no emitir más de dos respuestas a la palanca equivocada antes del primer reforzador tanto en la condición en la que se administró el fármaco como en la que administró el vehículo.

Al establecer la respuesta diferencial correlacionada con la presencia o ausencia del fármaco se demuestra que el indorrenato es capaz de ejercer control discriminativo. Después de lograr el criterio de entrenamiento, se realizaron las pruebas de generalización en las cuales se substituyó la dosis del fármaco de entrenamiento por otras dosis del mismo fármaco o por dosis de algún otro fármaco. Las primeras pruebas de generalización realizadas fueron aquellas en las se administró el indorrenato a diferentes dosis. Como se puede observar en la Figura 5, al administrar el indorrenato a una dosis

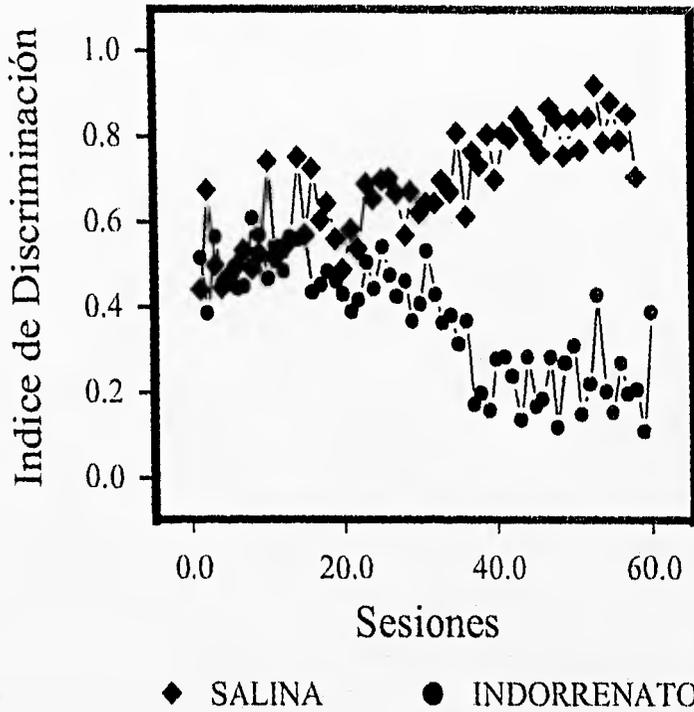


Figura 4. Entrenamiento utilizando al indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presenta el número de sesiones y en las ordenadas el índice de discriminación. Con círculos llenos se presentan las sesiones en las que se administró indorrenato (10 mg/kg) y con rombos las sesiones en las que se administró el vehículo (solución salina).

de 1.8 mg/kg los animales respondieron como si se les hubiera administrado solución salina; conforme se incrementó dosis mayores, los sujetos respondieron eligiendo la palanca correlaciona con el fármaco.

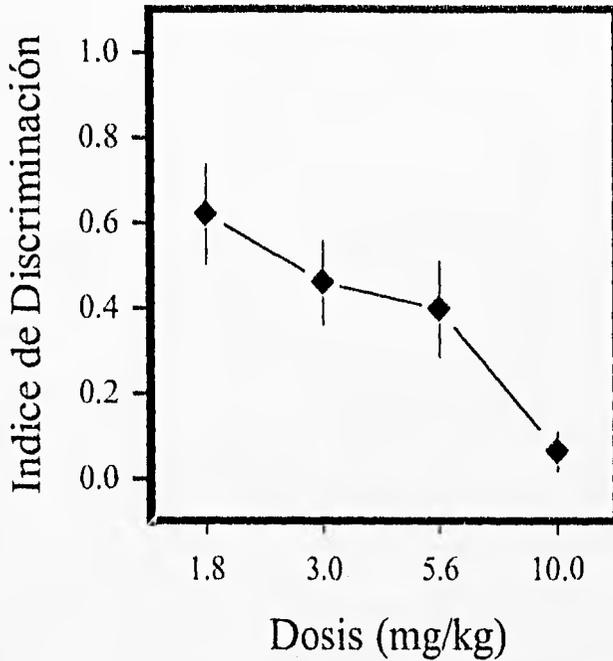


Figura 5. Gradiente de Generalización del indorrenato en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró el indorrenato en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

Se puede observar en la gráfica que la selección de la palanca correlacionada con la presencia del fármaco depende de la dosis del fármaco administrada en la prueba de generalización. Así, observando que a las variaciones en la dimensión dosis corresponden variaciones en la probabilidad de selección de la respuesta correlaciona con la administración del fármaco, se demuestra claramente que el indorrenato es capaz de ejercer control de estímulos sobre la respuesta operante de los sujetos entrenados.

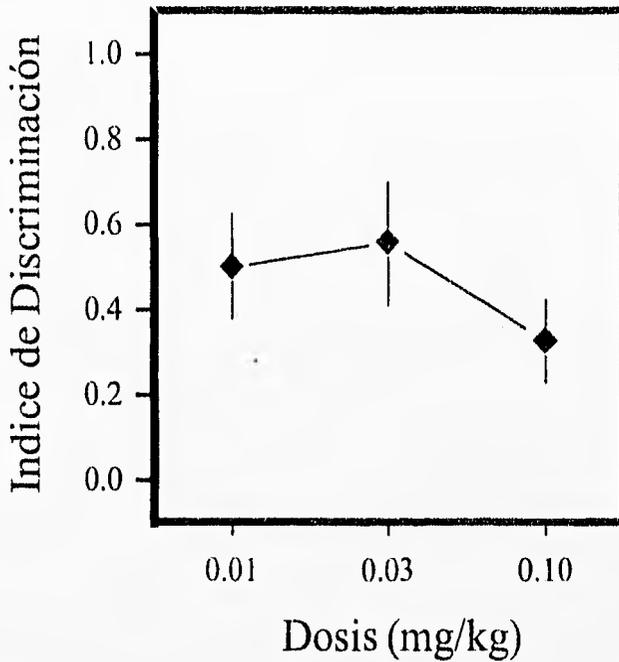


Figura 6. Gradiente de Generalización del 8-OH-DPAT en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró el 8-OH-DPAT en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

En otra prueba de generalización se administraron las dosis de 0.01, 0.03 y 0.10 de 8-OH-DPAT (Figura 6). La gráfica indica que conforme aumenta la dosis del fármaco-prueba, los sujetos muestran una preferencia para emitir sus respuestas hacia la palanca correlacionada con la droga de entrenamiento, es decir, hacia la palanca correlacionada con la presencia de indorrenato. Sin embargo solo se presenta un gradiente de generalización parcial de la señal del 8-OH-DPAT respecto a la señal del indorrenato.

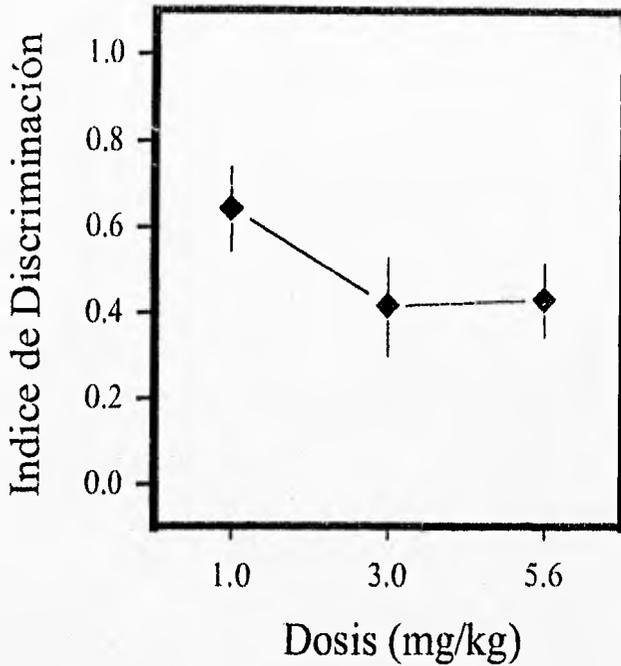


Figura 7. Gradiente de Generalización de la yohimbina en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró la yohimbina en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

Los resultados de las pruebas de generalización con yohimbina (Figura 7) demuestran que en la dosis de 1.0 mg/kg los sujetos responden como si se les hubiera administrado solución salina. Al incrementar la dosis de yohimbina administrada (5.6 mg/kg) se observa una tendencia de que el índice de discriminación se acerque a 0.0 (asociado con la administración de indorrenato). Particularmente en estas dosis (3.0 y 5.6 mg/kg) parece notarse una estabilidad en la selección de respuestas bajo la dimensión dosis, sin

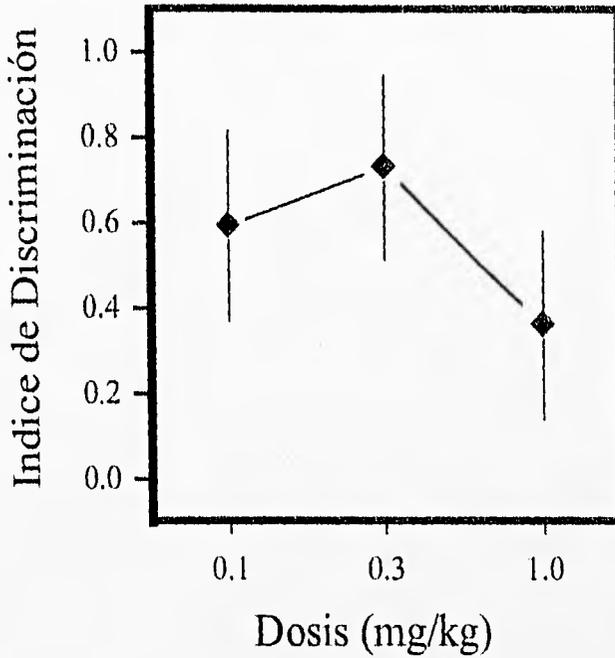


Figura 8. Gradiente de Generalización de la buspirona en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró la buspirona en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

embargo, no se presenta una generalización completa después de la administración de las distintas dosis de yohimbina.

Al evaluar si la buspirona es capaz de mimetizar la señal discriminativa del indorrenato en las ratas entrenadas con indorrenato (Figura 8) se muestra un gradiente de generalización en el que el aumento en la dosis se

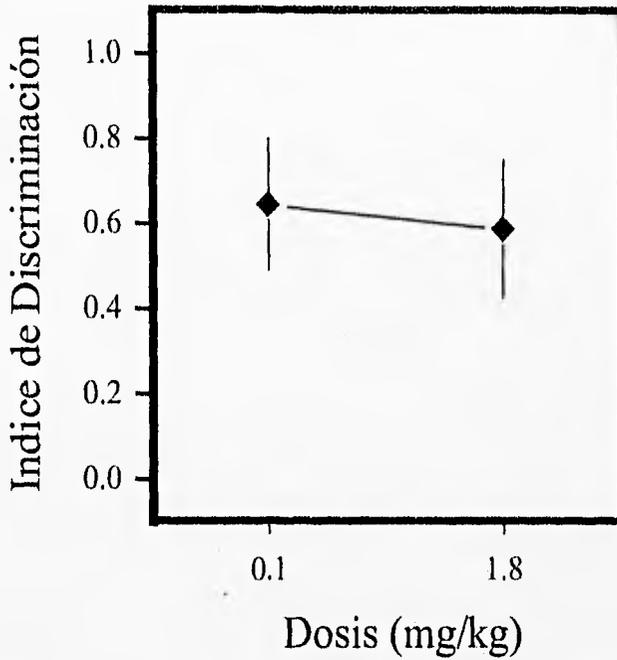


Figura 9. Gradiente de Generalización de la fenibeguanida en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró la fenibeguanida en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

correlaciona con la preferencia por aproximarse a la palanca reforzada al haber sido administrado el fármaco de entrenamiento, aunque a semejanza con el 8-OH-DPAT y la yohimbina, la máxima dosis evaluada (1.0 mg/kg) de bupiriona no mimetiza la señal discriminativa de la dosis de 10.0 mg/kg de indorrenato.

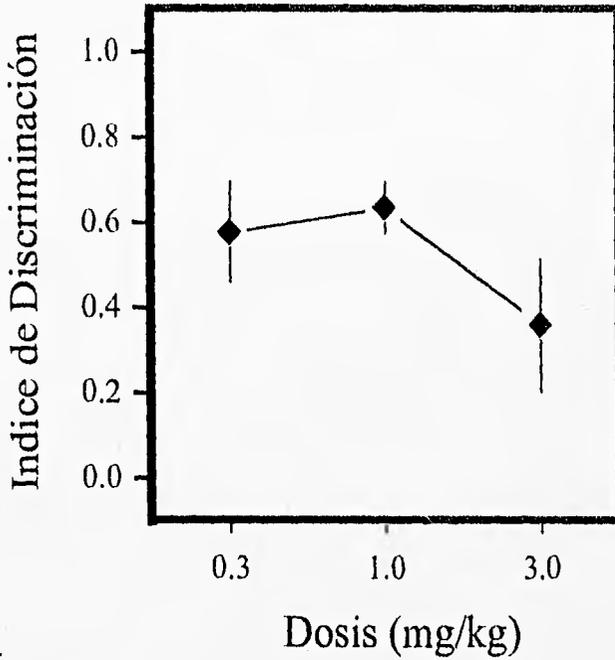


Figura 10. Gradiente de Generalización de la quipazina en ratas entrenadas con indorrenato como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró la quipazina en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

Como se observa en la Figura 9, cuando se evaluaron las dosis de fenilbiguanida se nota que en el rango de dosis empleadas, la fenilbiguanida no mimetiza la señal discriminativa del indorrenato. Incluso se observa una clara inclinación para elegir la palanca correlacionada con la solución salina, por lo cual se puede decir que la fenilbiguanida no mimetiza la señal discriminativa del indorrenato.

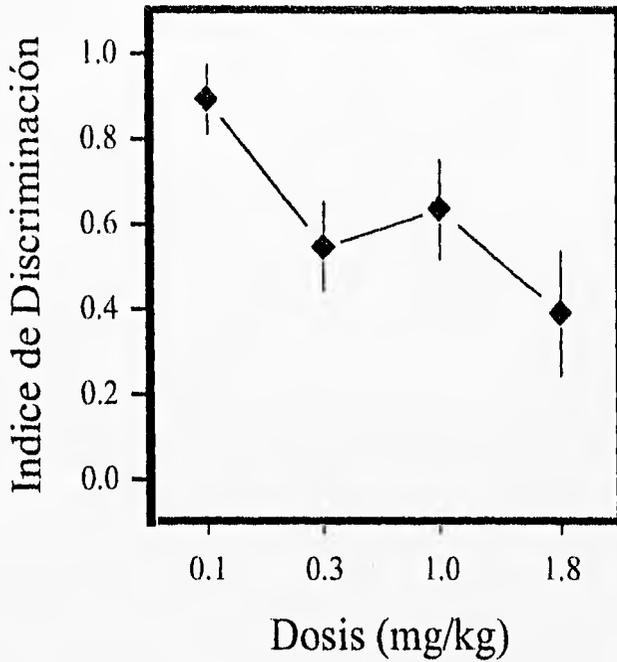


Figura 11. Gradiente de Generalización del TFMP en ratas entrenadas con indorrenalol como estímulo discriminativo. En las abscisas se presentan las dosis en las que se administró el TFMP en las pruebas de generalización y en las ordenadas se presenta el índice de discriminación.

La figura 10 muestra los resultados de la prueba de generalización con varias dosis de quipazina. En este caso puede decirse que los sujetos pudieron diferenciar esta droga como diferente a la solución salina y diferente al indorrenalol, ya que los índices de discriminación obtenidos quedaron cercanos a 0.5, es decir lejos de los obtenidos con salina (1.0) o con indorrenalol (0.0), aunque a la dosis mayor (3.0 mg/kg) de quipazina se observó una ligera preferencia de los sujetos por presionar la palanca correlacionada con el indorrenalol.

En la Figura 11, se presenta el gradiente de discriminación de las pruebas en las que se empleo el fármaco TFMPP. Como puede verse en la gráfica es claro el descenso del gradiente al ir aumentando las dosis. Así, a la dosis de 0.1 mg/kg puede observarse que no es lo suficientemente potente como para ser percibida como fármaco, y por lo tanto, los sujetos emiten sus respuestas a la palanca correlacionada con salina. Al ir aumentando de manera gradual las dosis, la dosis de 1.8 tiende a diferenciarse aunque no completamente como el fármaco de entrenamiento.

DISCUSION

Los resultados obtenidos indican que el indorrenato es capaz de adquirir la función discriminativa cuando su presencia señala la disponibilidad del reforzador ya que a consecuencia del entrenamiento los días en que se administra indorrenato los sujetos eligen apropiadamente la palanca correlacionada con el reforzador y no emiten respuestas a la palanca correlacionada con la administración de salina; asimismo, en las ocasiones en que a los sujetos se les administra salina, éstos son capaces de elegir apropiadamente la palanca correcta sin emitir respuestas a la palanca correlacionada con el indorrenato. Es decir, los estímulos producidos por la administración del indorrenato pueden adquirir la función discriminativa cuando la presencia del fármaco o del vehículo se correlaciona con el reforzador.

También se observó que la probabilidad de respuesta en presencia del indorrenato es una función directa de las variaciones en la intensidad de la señal del indorrenato (cambios en la dosis); es decir, se forma un gradiente de generalización cuando se varía la dosis del indorrenato, de tal manera que cuando se administran dosis pequeñas del fármaco los sujetos responden como si se les hubiera administrado el vehículo y, conforme se incrementa la dosis del indorrenato se observa un incremento en la probabilidad de elegir la palanca correlacionada con el fármaco durante el entrenamiento, demostrando por lo tanto que el indorrenato es capaz de ejercer control de estímulos sobre la respuesta operante.

El 8-OH-DPAT, la buspirona y la yohimbina, descritos como agonistas parciales o totales de los receptores 5-HT_{1A}, generalizaron parcialmente con el indorrenato. Es decir, conforme se incremento la dosis de estos fármacos, los sujetos tendieron a responder en la palanca correlacionada con el indorrenato, aunque en ningún caso la administración de tales fármacos mimetizó por completo la señal discriminativa del indorrenato.

Se observó que el TFMPP produjo el gradiente de generalización más empinado cuando su administración substituyo la administración del indorrenato, aunque a la dosis más alta evaluada no mimetizó por completo la señal discriminativa del indorrenato.

En cuanto a los fármacos evaluados que no muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, quipazina y la fenilbiguanida, se observó que estos fármacos no se generalizan con el indorrenato, demostrando que la señal discriminativa del indorrenato es farmacológicamente específica a un mecanismo de acción particular, y que este mecanismo no incluye a los receptores 5-HT₃. De los datos obtenidos se puede deducir que es indispensable la estimulación de un subtipo particular de receptores serotoninérgicos para generar la misma señal discriminativa del indorrenato y que la estimulación de otro (u otros) subtipos de receptores serotoninérgicos es insuficiente para generar la señal discriminativa del indorrenato.

Como se comentó en la introducción, se ha descrito que el 8-OH-DPAT es un agonista de los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos y se han descrito sus efectos ansiolíticos, antidepresivos, hiperfágicos, hipotérmicos y antinocioceptivos (Cowen, 1991).

Otros autores han demostrado que el 8-OH-DPAT es capaz de ejercer control discriminativo cuando es entrenado a ser discriminado de la solución salina en tareas operantes de dos palancas (Winter y Rabin, 1992; 1993; Tricklebank, y cols. 1986; Lucki, 1988), que su señal discriminativa se generaliza con la de la bupirona, TVX Q 7821, yohimbina, rauwolfscina, flesinoxan, BMY 14802 y L657,743, pero que no se generaliza con la de la quipazina, LSD, MK 212, RU 24969, idazoxan o atipamezola; también se ha descrito que su señal discriminativa puede ser antagonizada por pindolol, alprenolol y NAN 190, pero no por los antagonistas ketanserín, betaxolol e ICI 118,551 (Tricklebank y cols., 1986).

En el caso de la bupirona también se ha demostrado que es capaz de ejercer control discriminativo. Este control discriminativo es más efectivo en pichones entrenados en tareas que implican la elección de dos alternativas que en otras especies tales como ratas, monos ardilla y mandriles (Mansbach y Barret 1987). Además se ha descrito que su señal discriminativa se generaliza con MJ-13805 (gepirona), flesinoxan, tandospirona y 8-OH-DPAT, pero que no se generaliza con miladozan, metisergida, apomorfina o MCPP y que su señal discriminativa puede ser antagonizada por clozapina, MCPP y 8-OH-DPAT (Mansbach y Barret, 1987) pero no por los antagonistas Ro 15-1788, haloperidol y clopazina.

La yohimbina fue descrita inicialmente como un fármaco que muestra afinidad por los subtipos de receptores alfa-2-adrenérgicos (Browne, 1984); sin embargo, se ha demostrado que también es un agonista de los receptores 5-HT_{1A} (Winter y Rabin, 1992). De la yohimbina también se ha

demostrado que es capaz de ejercer control discriminativo en tareas de discriminación de drogas por medio de la elección de dos palancas (Winter y Rabin, 1992; 1993; Colpaert, 1984) y en las pruebas de generalización realizadas, se ha demostrado que su señal discriminativa es mimetizada por la ipsapirona, gepirona, tandospirona y el 8-OH-DPAT (Winter y Rabin, 1989), pero no por el indorrenato, eltopazina, idazoxan y atipamezola (Winter y Rabin, 1992). De particular importancia para este trabajo es la descripción de Winter y Rabin (1992) quienes evaluaron en ratas entrenadas con yohimbina si el indorrenato era capaz de sustituir la señal discriminativa de la yohimbina. Estos autores utilizaron la tarea de dos palancas encontrando que la yohimbina ejerce control de estímulos sobre la respuesta de los sujetos; posteriormente evaluaron diferentes fármacos y, entre estos, el indorrenato. Lo que encontraron fue que el indorrenato mimetiza pobremente la señal discriminativa de la yohimbina. Además encontraron que al entrenar sujetos con 8-OH-DPAT y posteriormente al hacer pruebas con indorrenato observaron que tampoco fue generalizable esta señal, por lo que concluyeron que el indorrenato puede actuar como un agonista parcial de los efectos de estas sustancias. Como se ha descrito, Winter observó que el indorrenato no se generalizaba con la señal discriminativa de la yohimbina, sin embargo, en este estudio el indorrenato se administró en un volumen de 1.0 mg/kg y 15 min antes de la sesión. Considerando que en el artículo de Benítez King (1991) se describió que las concentraciones plasmáticas de INDO alcanzaban su máximo después de 90 min de la administración, inicialmente pensamos que la falta de generalización descrita por Winter se debía a que el INDO no había tenido tiempo suficiente para alcanzar una concentración adecuada en el sitio de acción; sin embargo, en nuestro estudio se replica, ahora con ratas entrenadas con indo, que solo existe una generalización

parcial entre el indo y la yohimbina, por lo cual se puede proponer la existencia de diferencias entre las propiedades discriminativas de estos fármacos, a pesar de que se ha descrito que ambos compuestos estimulan los receptores 5-HT1A (Hoyer y cols, 1985; Winter y Rabin, 1992).

Así, en el caso de los fármacos agonistas 5-HT1A, la observación de una generalización parcial sugiere posibles diferencias entre las señales discriminativas de estos compuestos, ya sea por diferencias en su mecanismo de acción y/o en sus efectos farmacológicos. En particular, se sugiere la posibilidad de la existencia de subpoblaciones de receptores 5-HT1A para explicar la generalización parcial observada, o bien, que la afinidad del INDO por el subtipo 5-HT1A es mínima, comparada con la afinidad por los receptores 5-HT1B y/o 5-HT2C. Sin embargo, para evaluar esta última posibilidad se debe considerar que en los estudios de radioligandos se determinó la afinidad del INDO por el subtipo 5-HT1A como máximo, con respecto a los subtipos 5-HT1B y 5-HT2C; también debe considerarse que los métodos de radioligandos estiman sitios de unión, mas no actividad biológica de los receptores, por lo cual alternativamente se puede sugerir que aunque la afinidad del INDO por el receptor 5-HT1A es alta, tiene una actividad reducida en este sitio receptor.

En el caso del TFMPP, se ha descrito que es capaz de ejercer control discriminativo. Cunningham en 1986 y Glenon y cols. en 1984 demostraron que el TFMPP puede ser discriminable de la solución salina, que su señal discriminativa se generaliza con el RU-24969 o mCPP, pero que no se generaliza con DOM, 8-OH-DPAT, apomorfina, LSD, anfetamina o triptamina y que su señal discriminativa puede ser antagonizada por la ketanserina,

pirenperona, LY53857 o espiroxatrina (Cunningham, 1986; Glenon, 1984; Arnt,1989) pero no por los antagonistas espiperona, metergolina, BC105 o BOL (Cunningham, 1986; Glenon, 1984; Arnt. 1989). En el presente estudio, como se comentó al inicio de esta sección, el gradiente de generalización más empinado ocurrió entre este fármaco y el indorrenato, por lo cual, con base a los datos obtenidos, es posible sugerir que existe gran similitud entre el indorrenato y el TFMPP. Tal vez, si se hubiese evaluado una dosis mayor de TFMPP, hubiera sido posible observar un generalización total con la señal discriminativa del indorrenato. Como se ha descrito que el TFMPP estimula los receptores 5-HT1B y en un menor grado los 5-HT1A y que el indorrenato muestra afinidad por los receptores 5-HT1A, 5-HT1B y 5-HT2C, entonces es posible que la generalización observada se debe a que los fármacos comparten el mismo mecanismo de acción farmacológico a través de los receptores 5-HT1B, es posible que la generalización observada se debe a la actividad que el INDO tiene en el sitio 5-HT1B.

De la quipazina también se ha descrito que es capaz de ejercer control discriminativo. White en 1977 menciona que la quipazina es un fármaco potente que puede servir para adquirir y mantener el control de la tarea que implica la selección de dos palancas; se ha descrito que su señal discriminativa se generaliza con LSD y fenfluramina, pero que no se generaliza con la D-anfetamina o apomorfina y que su señal discriminativa puede ser antagonizada por la ciproheptamina, metisergida, metiotepina o BOL (White,1977;1978), pero no por los antagonistas haloperidol, flupenazina o xilamidina (White, 1977;1978). Sin embargo, en nuestro estudio se observó que la quipazina no se generalizó con el INDO por lo cual es posible sugerir que debido a que la quipazina muestra afinidad por los subtipos de receptores

5-HT_{2C} y 5HT₃, es posible que el indorrenato muestre poca afinidad por estos subtipos de receptores. Tal vez probando dosis mayores pueda ser diferenciada la quipazina de la salina, aunque en tales condiciones su señal puede ser inespecífica.

Finalmente, de la fenilbiguanida no se encontraron estudios que describieran que es capaz de ejercer control discriminativo, a pesar de que en estudios similares los agonistas serotoninérgicos pueden ejercer control sobre las respuestas. Este fármaco cruza la barrera hematoencefálica debido a los efectos que se observaron en la conducta de sujetos. Tal vez la falta de control discriminativo se deba a que el INDO carece de afinidad por receptores 5-HT₃ y/o a que los agonistas 5-HT₃ so ha descrito que tienen un efecto inhibitorio sobre el aprendizaje.

En conclusión podemos decir que:

- 1- Son reproducibles los estudios que indican la participación del sistema serotoninérgico en el control de estímulos. Particularmente la participación de los receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT₁ en la discriminación y generalización de estímulos.
- 2- El indorrenato es capaz de ejercer control de estímulos sobre la respuesta operante de los sujetos entrenados, funcionando como un estímulo discriminativo de la aparición del estímulo reforzate. Además, que el indorrenato es discriminable de la solución salina.

3- Los efectos del indorrenato se generalizan parcialmente al compararse con el 8-OH-DPAT, yohimbina y buspirona que tienen un mecanismo de acción con alta afinidad por el subtipo 5-HT_{1A}.

4- Los efectos del indorrenato no son generalizables con fármacos que no comparten el mismo mecanismo de acción (fenilbiguanida y quipazina).

5- Debido al gradiente de generalización presentado con el TFMPP, se sugiere que el INDO en cuanto a los efectos biológicos de discriminación de drogas presenta una afinidad preferencial por el subtipo 5-HT_{1B}.

REFERENCIAS

- Arnt, J. (1989) Characterization of the discriminative stimulus properties induced by 5-HT1 and 5-HT2 agonists in rats. *Pharmacological Toxicology*. 64:165-172.
- Benítez King, G., Chávez, J.L., Martínez, I., Anton Tay, F. y Hong, E. (1991) Further evidence that indorrenalate is a 5HT1 agonist. *Proceeding of the Western Pharmacological Society* .34:433-437.
- Bhargava, K.P. y Tangri, K.K. (1959) The central vasomotor effect of 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*. 14: 411-414.
- Brailowski, S. (1995) *Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología*. México, D.F., Fondo de Cultura Económica. 80-84.
- Brown, T.S. y Wallace, P.M. (1989) *Psicología Fisiológica*. México, D.F., McGraw Hill. 49, 73, 217, 284, 287, 390, 397,442,443.
- Browne, R.G. (1984) Anxiolytics antagonize yohimbine's discriminative stimulus properties. *Psychopharmacology*. 74:245-249.
- Catania, C.A. (1975) Control del Estimulo. *Investigación Contemporanea en Conducta Operante*. México, Trillas 165-223.

ESTA TESIS NO DEBE
QUEDAR EN LA BIBLIOTECA

57

Colpaert, F.C. (1978) Some properties of drugs as physiological signals: The FR procedure and signal detection theory. En: F.C. Colpaert (Ed.) Stimulus Properties of Drugs: Ten Years of Progress. Amsterdam: Elsevier North- Holland Biomedical Press: 217-227.

Colpaert, F.C. (1984) Cross generalization with LSD and yohimbine in the rat. European Journal of Pharmacology. 102:541-544.

Colpaert, F.C. (1982) The pharmacological specificity of opiate drug discrimination. En: F.C. Colpaert y J.L. Slangen (Eds.) Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology. Amsterdam: Elsevier Biochemical Press 3-15.

Cowen, P.J. (1991) Serotonin receptor subtypes: Implications for psychopharmacology. British Journal of Psychiatry. 159(12): 7-14.

Cunningham, K.A. y Appel, J.B. (1986) Possible 5-Hidroxitriptamine 1 (5-HT₁) receptor involvement in the stimulus properties of 1-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 237:369-377.

Dourish, C.T., Hutson, P.H., Kennett, G.H. y Curzon, G. (1986) 8-OH-DPAT induced hyperfagia: Its neural basis and possible therapeutic relevance. Appetite. 7 (suppl):127-140.

Dzoljic, M.R., Ukponmwan, O.E. y Saxena, P.R. (1992) 5-HT₁-Like receptor agonists enhance wakefulness. Neuropharmacology. 31 (7): 623-633.

Engel, J., Hjorth, S. y Svensson, K. (1984) Anticonflict effect of the putative serotonin receptor agonist 8-OH-DPAT. *European Journal of Pharmacology*. 105:365-368.

Fernández Guasti, A. y López Ruvalcaba, C. (1990) Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in the anxiolytic action of indorenate and ipsapirone. *Psychopharmacology*. 101: 354-358.

Fernández Guasti, A., Hong, E. y López Ruvalcaba, C. (1992a) Species differences in the mechanism through which the serotonergic agonists indorenate and ipsapirone produce their anxiolytic action. *Psychopharmacology*. 107: 61-68.

Fernández Guasti, A., Hong, E. y Agmo, A. (1990) Behavioural actions of the serotonergic anxiolytic indorenate. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 37:83-88.

Fernández Guasti, A., López Ruvalcaba, C., Pérez Urizar, J. y Castañeda Hernández, G. (1992b) Evidence for a postsynaptic action of the serotonergic anxiolytics: ipsapirone, indorenate and buspirone. *Brain Research Bulletin*. 28: 497-501.

Glenon, J.D., McKenney, D. y Young, R. (1984) Discriminative stimulus properties of the serotonin agonist 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP). *Life Sciences*. 35:1475-1480.

Glennon, R.A., Rosencrans, J.A. y Young, R. (1982) The use of the drug discrimination paradigm for studying hallucinogenic agents. A review. En: F.C. Colpaert y J.L. Slangen (Eds.) Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology. Amsterdam Elsevier Biochemical Press 69-75.

Goodwin, G.M., DeSouza, R.J. y Green, A.R. (1985) The pharmacology of the hypothermic response in mice to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT. *Neuropharmacology*. 24: 1187-1194.

Hong, E. (1981) A serotonergic antihypertensive agent. En: T.P. Singer y R. Ondarza (Eds.) *Molecular basis of drug action*. New York: Elsevier North-Holland 247-252.

Hong, E., Nava-Felix, P. y Vidrio, H. (1983) On the central antihypertensive effect of a new tryptamine derivate. *Pharmacologist*. 20: 188.

Hong, E. y Villalon, C.M. (1988) External carotid vasodilatation induced by serotonin and indorenate. *Proceeding of the Western Pharmacological Society*. 31: 99-101.

Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R. y Humphrey, P.P. (1994) International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hidroxitriptamine (Serotonin). *Pharmacological Reviews*. 46 (2): 157-203.

Hoyer, D. , Engel, G., Kalkman, H. (1985) Molecular pharmacology of 5HT1 and 5HT2 recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand

binding studies with (3-OH)5-HT, (3-OH)8-OH-DPAT, (-)(1251) iodociapindolol, (3H) mesulergine and (3H)ketanserin. *European Journal of Pharmacology*. 129:347-352.

Kalish, H.I. (1976) Generalización de estímulos. En: M. Marx (Ed) *Procesos del aprendizaje*. México, Trillas. 299-423.

Klein, S.B. (1994) *Control de la conducta por estímulo*. Aprendizaje. México, McGraw Hill. 251-300.

Jacobs, B.R. y Casimir, A.F. (1995) Serotonin and Behavior: A general hypothesis. *psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. En: E. Floyd, Bloom and J. Davis Kupfer (Eds.) New York, Raven Press, Ltd. 461-469.

López Rubalcava, C., Saldivar, A. y Fernández Guasti, A. (1992) Interaction of GABA and serotonin in the anxiolytic action of diazepam and serotonergic anxiolytics. *Pharmacology Biochemical and Behavior*. 43: 433-440.

Lucki, I (1992) 5 HT1 Receptors and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 16:83-93.

Mackintosh, N.J. (1977) Stimulus control: attentional factors. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon (Eds.) *Handbook of Operant Behavior*. The Prentice-Hall century psychology series.481-510.

- Mansbach, R.S. y Barret, J.E: (1987) Discriminative stimulus properties of buspirone in the pigeon. *The Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*. 240 (2): 364-369.
- Middlemiss, D.N. y Tricklebank, M.D. (1992) Centrally active 5-HT receptor agonists and antagonists. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 16:75-82.
- Rachlin, H. (1976) Secondary reinforcement and stimulus control. En: *Behavior and Learning*. San Francisco, W.H. Freeman and Company.
- Radja, F., Laporte, A.M., Daval, G., Vergè, D. y Gozlan, H. (1991) Autoradiography of serotonin receptor subtypes in the central nervous system. *Neurochemical Invited Review*. 18(1):1-15.
- Rilling, M. (1977) Stimulus control and inhibitory processes. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon (Eds.) *Handbook of Operant Behavior*. The Prentice-Hall century psychology series.432-476.
- Safji, M.E., Kurchacova, E., Shut, R.N., Vidro, H. y Hong, E. (1982) Tryptophan analogues. I. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers. *Journal of Medical and Chemistry*. 6: 723-730.
- Sanders-Bush, E. y Mayer, S.E. (1996) 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptors agonists and antagonists. En: Goodmann y Gilman's (Eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. International Edition, McGraw Hill. Health Professions Division:249-263.

Schwartz, B. (1978) *Psychology of Learning and Behavior*. New York, W.W. Norton and Company, Inc. 182-221.

Staddon, J.E.R. y Ettinger, R.H. (1989) *Learning*. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers:153-162.

Terrace, H. S. (1975) Control del Estímulo. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon (Eds.) *Conducta Operante*. México, Trillas 330-413.

Thompson, T. y Boren, J. (1983) *Farmacología conductual operante*. En: W.K. Honig y J.E.R. Staddon (Eds.) *Manual de Conducta Operante*. México, Trillas.

Tricklebank, M.D., Kidd, N.J. y Fozard, J.R. (1987) Mediation of the discriminative stimulus properties of 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin(8-HO-DPAT) by the putative 5-HT_{1A} receptor. *European Journal of Pharmacology*. 133:47-56.

Velázquez Martínez, D.N., Valencia, M. y Villarreal, J.E. 1983. VII Congreso. Nacional de Farmacología. Puerto Vallarta, Jalisco.

Winter, J.C. y Rabin, R.(1992) Yohimbine as a serotonergic agent: evidence from receptor binding and drug discrimination. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 263(2): 682-689.

Winter, J.C. y Rabin, R. (1993) Antagonism of the stimulus effects of yohimbine and 8-Hydroxydipropylaminotetralin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 44:851-855.

White, F.J., Kuhn, D.M. y Appel, J.B. (1977) Discriminative stimulus properties of quipazine. *Neuropharmacology*. 16:827-832.

White, F.J., Appel, J.B. y Kuhn, D.M. (1978) Discriminative stimulus properties of quipazine: direct serotonergic mediation. *Neuropharmacology*. 18:143-151.

Winter, J.C. y Rabin R.A. (1992) Yohimbine as serotonergic agent:evidence from receptor binding and drug discrimination. *The Journal of pharmacological and Experimental Therapeutics*. 263:682-689.

Winter, J.C. y Rabin, R.A. (1993) Antagonism of the stimulus effects of yohimbine and 8-Hidroxidipropylaminotetralin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 44:852-855.

Zifa, E. y Fillion, G. (1992) 5-Hydroxitryptamine receptors. *Pharmacological Reviews*. 44(3): 401-457.