

Efectos de la anfetamina sobre un estímulo inhibitor de la tolerancia condicionada al pentobarbital

Effects of amphetamine upon the stimulus inhibition of the conditioned tolerance to pentobarbital

Javier Vila, Anders Agmo y Cristina Fernández
ENEP-Iztacala, UNAM y Escuela de Psicología, Universidad Anáhuac¹

RESUMEN

Los efectos de dos ambientes explícitamente pareados y no pareados con la administración de pentobarbital, fueron evaluados sobre la actividad producida en ratas por inyecciones de anfetamina. La actividad producida por el estimulante fue menor en la presencia de los estímulos no pareados al pentobarbital que ante los pareados con la droga. Los resultados son coherentes con el modelo de tolerancia condicionada de Siegel.

Palabras clave: Pentobarbital, anfetamina, tolerancia condicionada, inhibición condicionada, ratas.

ABSTRACT

The effects of two contexts, paired and unpaired with pentobarbital, upon the activity produced in rats by amphetamine, were evaluated. The activity under the stimulant was greater under the paired than under the unpaired stimulus. Our results are congruent with the model of conditioned tolerance, as proposed by Siegel.

Key words: Amphetamine, pentobarbital, conditioned tolerance, conditioned inhibition, rates.

La tolerancia se define como una reducción en los efectos de una droga debido a exposiciones repetidas de la misma (Kalant, LeBlanc, y Gibbins, 1971). Recientemente se ha propuesto la participación del condicionamiento pavloviano en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia a los fármacos (Siegel, 1985; en

1 Para toda correspondencia relacionada con este artículo, favor de escribir a: Javier Vila, ENEP-Iztacala. División de Estudios de Posgrado. Apartado postal 314, Tlalnepantla, Edo. de México, MEXICO.

prensa). En este modelo se considera al ambiente o contexto que antecede a la droga como el estímulo condicionado (EC), y a los efectos de la droga como el estímulo incondicionado (ED). Con los repetidos apareamientos entre EI-droga contexto, se desarrolla una respuesta condicionada (RC) opuesta a los efectos de la droga administrada la cual produce tolerancia.

Una predicción de este modelo sería el desarrollo de una RC farmacológica a señales de ausencia de EI-droga, la cual sería similar a los efectos de la droga, si se considera que las RC inhibitorias son casi siempre opuestas en dirección a las RC excitatorias (Lolordo y Fairles 1985), en condicionamiento farmacológico este hecho se reflejaría en una pérdida de tolerancia, ya que es producida por una RC farmacológica excitatoria, Siegel (en prensa) ha llamado a este fenómeno tolerancia reversible ya que la tolerancia desaparece ante el EC inhibitorio aun en presencia del EC excitatorio. Hinson y Siegel, han reportado sensibilización al Pentobarbital en ratas tolerantes cuando este se administró en presencia del EC apareados a su ausencia, por otro lado Vila y Miranda (1990), han encontrado una RC inhibitoria polidíptica a los efectos adípsicos de la escopolaminante señales no apareadas a la administración de la droga utilizando un procedimiento de inhibición condicionada (Pavlov, 1927). En el presente estudio se intentó establecer una RC inhibitoria a un depresor del SNC como el Pentobarbital empleando un procedimiento similar de Vila y Miranda (1990), pero en lugar de medir la RC directamente se utilizó una droga estimulante de efectos contrarios al Pentobarbital como la Anfetamina, esperando así que una RC excitatoria opuesta al Pentobarbital, aumente los efectos de la Anfetamina, y una RC inhibitoria los disminuya al actuar en el mismo sentido que el Pentobarbital, dependiendo de los estímulos presentes en el momento de su administración.

METODO

Sujeto

Los sujetos fueron 24 ratas macho Wistar de aproximadamente 90 días de edad, provenientes del bioterio de la *ENEP-Iztacala*. Los sujetos fueron alojados en jaulas individuales, y tuvieron libre acceso al alimento y agua.

Aparatos

Se empleó un activómetro (BRS/LVE) de 60 cm de diámetro el cual tenía nueve divisiones, en las cuales se activaba un contador en cada cruce de cada división por medio de fotoceldas, y contaba además con un generador de ruido blanco de 78 db. Se empleó también esencia comercial de almendra (McCormick)

diluida en agua al 10%. Los fármacos empleados fueron Pentobarbital Sódico (Anestosal), y Sulfato de d-anfetamina.

Procedimiento

Durante todo el experimento, al principio de la sesión los sujetos eran pesados en el bioterio y después eran llevados a un cuarto experimental de 2 x 3 m, donde recibían Pentobarbital o solución salina en presencia de olor a almendra o del ruido blanco, después de 15 mins de haber sido transferidos, y en el cual permanecía durante 30 mins más, antes de regresar al bioterio. Fase 1; Condicionamiento Inhibitorio. En esta fase los sujetos fueron asignados a cuatro grupos de seis sujetos cada uno, y recibieron tres diferentes tipos de ensayos para cada grupo. Esta fase terminaba cuando todos los sujetos recibían 18 inyecciones i.p. de Pentobarbital en una dosis de 25 mg/kg de tal forma que todos los sujetos tenían la misma historia farmacológica. Para el grupo **Olor-Inh** en el primer día los sujetos recibieron un apareamiento del ruido blanco con los efectos de una inyección de Pentobarbital, en el segundo día los animales recibieron un estímulo compuesto por olor de almendra y ruido blanco y la administración de solución salina, el tercer día fue de descanso para los animales. Para el grupo **Olor-Neu** en el primer día se presentó un apareamiento ruido blanco y administración de solución salina, en el segundo día se presentó el compuesto olor-ruido seguido de solución salina, y el tercer día fue de descanso. En el grupo **Olor-Exc** los ensayos fueron iguales que en el grupo **Olor-Neu**, solamente que en lugar de solución salina se administraba Pentobarbital, por último en el grupo **No-Olor** se administraba en días alternados una inyección Pentobarbital y una de solución salina, con un día de descanso intermedio.

Fase 2: Pruebas con Anfetamina. En los siguientes dos días de la fase 1, todos los sujetos recibieron dos pruebas una ante ruido blanco y la otra ante el olor de almendra y el ruido. En cada una de estas pruebas los animales eran llevados al cuarto experimental y se presentaba el EC olor o ruido y después de 16 mins se administraba una inyección i.p. de 4 mg/kg de d-anfetamina y se dejaba a los sujetos durante 40 mins más ante los EC, posteriormente los sujetos eran colocados uno por uno en el activómetro y se registraba su actividad durante 5 mins con el EC correspondiente presente. La tabla 1 muestra un esquema del diseño experimental empleado en el presente estudio.

TABLA 1. Muestra las condiciones experimentales de entrenamiento y prueba para cada grupo.		
GRUPO	ENTRENAMIENTO	PRUEBAS RUIDO Y OLOR
Olor-Inh	1. Ruido/Pentobarbital 2. Olor, Ruido/Salina	A N F
Olor-Neu	1. Ruido/Salina 2. Olor, Ruido/Salina	E T
Olor-Exc	1. Ruido/Pentobarbital 2. Olor, Ruido/Pentobarbital	A M I
No Olor	1. Pentobarbital 2. Salina	N A

RESULTADOS Y DISCUSION

La diferencia promedio de la actividad producida por la anfetamina en cada ambiente de prueba cada grupo se muestra en la figura 1. Un análisis de Varianza de dos vías con los cuatro distintos tratamientos por grupo y los dos ambientes de prueba mostró un efecto principal para el tratamiento, $F(3,16) = 4.96$, $p < 0.05$, y para los dos ambientes, $F(1,16) = 4.85$, p , y ningún efecto de interacción entre variables, $F(3,16) = 0.390$, p . En el grupo **Olor-Inh**, la anfetamina tuvo un efecto significativamente menor sobre la actividad de los sujetos ante el compuesto olor-ruido que ante el ruido solo, (Wilcoxon, $W=0$, $p < 0.01$) no habiendo diferencias significativas en sus efectos en los dos ambientes para los demás grupos (Wilcoxon, $W=6,7,10$, $p > 0.05$). Este hecho sugiere que la anfetamina tiene menos efecto en el grupo **Olor-Inh** ante el EC olor-ruido y que el es mayor solamente ante el EC ruido y por tanto la diferencia de actividad entre los dos ambientes de prueba es grande. La diferencia de actividad entre ambientes (4.1) es muy pequeña en el grupo **No-Olor**, debido tal vez a que el efecto de la anfetamina pudo disminuir en ambos ambientes por la novedad de los estímulos. En el grupo **Olor-Exc** la diferencia es pequeña también (5.5) ya que posiblemente ambos estímulos generan una RC compensatoria debido a que olor y ruido fueron apareados a la administración de Pentobarbital, y en el grupo **Olor-Neu** la diferencia es mayor (7), tal vez porque el olor se presentó un menor número de veces que el ruido. Sin embargo en el grupo **Olor-Inh** la diferencia en actividad es de 16.5 cruces de fotocelda mostrando un menor efecto de la anfetamina en presencia del EC olor-ruido, debido quizá a la presencia de una RC inhibitoria que actúa en el mismo sentido que el Pentobarbital y por tanto es opuesta a la RC compensatoria, la cual actuaría en un sentido opuesto a la anfetamina.

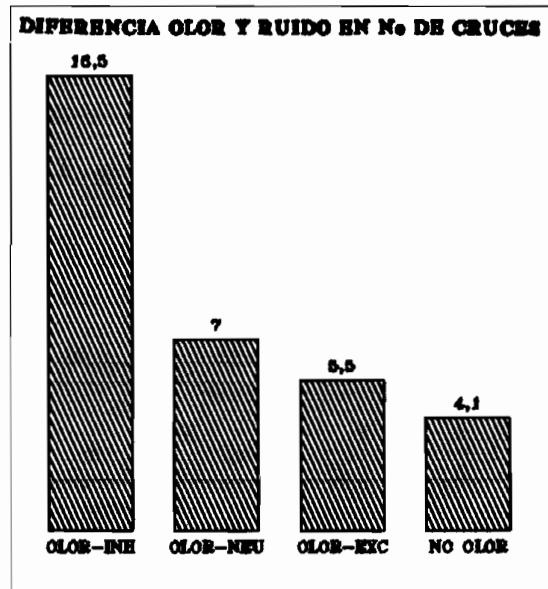


Figura 1. Diferencia promedio de actividad entre los dos ambientes para cada uno de los grupos empleados, ante la administración de anfetamina.

Los presentes datos confirman la existencia de una RC inhibitoria en condicionamiento farmacológico, la cual se desarrolla y mantiene a partir de estímulos que señalan la ausencia de los efectos de una droga (Vila y Miranda, 1990; Hinson y Siegel, 1986). Siegel (en prensa) sugirió la administración de efectos contrarios como una forma útil para identificar la RC compensatoria a las drogas, el presente estudio amplía esta posibilidad hacia la detección de RCs inhibitorias farmacológicas, y señala que los efectos de una droga dependen en gran medida no sólo de los estímulos presentes en el momento de su administración, sino también de aquellos estímulos cuya presencia señala la ausencia de sus efectos.

REFERENCIAS

- Hinson, R.E. y Siegel, S. (1986). Pavlovian inhibitory conditioning and tolerance to pentobarbital-induced hypothermia in rats. *Journal of Experimental Psychology, Animal Behavior Processes*, 12, 363-370.
- Kalant, R., LeBlanc, C. y Gibbins, M. (1971). Tolerance to and dependence on some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacological Review*, 23(3), 135-191.

- Lolordo, V.M. y Fairless, J.L. (1985). Pavlovian Conditioning Inhibition: The Literature since 1969. En R.R. Miller y N.E. Spear (eds.) *Information Processing in animals, Conditioned Inhibition*, Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Pavlov I.P. (1927). *Conditioned Reflexes* (G.V. Anrep trad.) Oxford University Press, London.
- Siegel S. (1985). Drug anticipatory responses in animals. En White L., Tursky B. y Schwartz G. (eds.) *Placebo: Theory, Research and Mechanisms* Guilford press, New York.
- Siegel, S. (en prensa). Pharmacological conditioning and drug effects. En emmet, M., Oglesby, W. y Goudie A.J. (eds.) *Tolerance and Sensitization to Psychoactive Drugs*. Clifton NJ: Humana press.
- Vila, J. y Miranda, F. (1990). Pavlovian inhibitory conditioning and reverse tolerance to scopolamine-induced adipsia in rats. Manuscrito remitido a publicación.