



DISCRIMINACIÓN DE DROGAS: APORTACIÓN DE LA PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL A LAS NEUROCIENCIAS

Patricia Victoria Millán Mejía², Laura Nallely Cedillo Zavaleta², Alma Rosa Sandoval-Sánchez², Juan Carlos Jiménez Mejía² y Florencio Miranda¹

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala,

RESUMEN

La mayoría de las drogas psicotrópicas producen poderosos estímulos interoceptivos que difieren de una droga a otra. Los procedimientos de discriminación de drogas utilizan estos estímulos interoceptivos como indicadores para entrenar una respuesta conductual específica. Aunque los procedimientos de discriminación surgieron en la psicología experimental, en la actualidad son herramientas conductuales importantes que se utilizan en las neurociencias para estudiar *in vivo* la neurobiología de las drogas de abuso, para clasificar y caracterizar nuevas drogas con un potencial adictivo y para el cernimiento de nuevas drogas.

Palabras Clave: Discriminación de drogas, psicología experimental, neurobiología, drogas, adicción.

¹Av. de los Barrios 1 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla Edo. De México, CP 54090. Tel. 56232993 ext. 131 e-mail: fmirandah@yahoo.com

²Psicólogos egresados de la carrera de Psicología

ABSTRACT

Most of psychotropic drugs produce powerful interoceptive stimuli which are distinct from one other. Drug discrimination procedures use these interoceptive stimuli as cues for training a specific behavioral response. Although discrimination procedures arose from experimental psychology in current time these procedures are important behavioral tools in neuroscience for studying *in vivo* the neurobiology of addictive drugs, for classifying and characterizing new drugs with an addictive potential and for screening new drugs.

Key words: Drug discrimination, experimental psychology, neurobiology, drugs, addiction

Introducción

Los avances en las pasadas décadas en las áreas de la neurobiología, la farmacología molecular, la genética, la neurofarmacología y las ciencias del comportamiento han contribuido a elucidar la estructura y función del sistema nervioso central y su relación con la conducta. También se ha establecido el papel funcional de los neurotransmisores endógenos que operan en sitios receptores específicos y la teoría del receptor ha proporcionado la estructura conceptual para entender los efectos conductuales de las drogas psicoactivas (Bergman et al., 2000).

En el caso de la neurofarmacología y otras, la mayoría de estos avances están relacionados con desarrollo de modelos animales porque muchas de las herramientas farmacológicas y tecnológicas sólo pueden usarse con sujetos no humanos. Los modelos de discriminación de drogas con animales de laboratorio se utilizan ampliamente para evaluar *in vivo* la neurobiología de las drogas de abuso, la psicofisiología de la percepción, los mecanismos moleculares y celulares de acción de las drogas y el cernimiento preclínico de nuevas drogas, entre otros aspectos.

El presente trabajo está dirigido a los estudiantes de las ciencias del comportamiento y la biomedicina y tiene como propósito mostrar las bondades y

limitaciones de los procedimientos de discriminación de drogas. Cabe aclarar que estos procedimientos que surgieron en la psicología experimental se utilizan actualmente en diversas áreas de las neurociencias para explorar la relación entre el funcionamiento del sistema nervioso central y la conducta.

RELACIÓN ENTRE LA PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL Y LAS NEUROCIENCIAS

Durante su evolución histórica, la Psicología se ha desarrollado en relación estrecha con otras disciplinas científicas. Esto es así ya que las distintas ramas de la ciencia son interdependientes entre sí. Sin embargo, la Psicología adquirió el carácter de ciencia independiente durante la segunda mitad del siglo XIX, influida principalmente por las investigaciones físicas y fisiológicas.

Por un lado, Ernest Weber (1795-1878) y Gustav T. Fechner (1801-1887) demostraron la posibilidad de la medición en Psicología. Sus estudios se centraron en los métodos para medir los umbrales sensoriales. Intentaron establecer la correspondencia entre las propiedades físicas de los estímulos y la apreciación subjetiva que de ellos se hacía, es decir, la "sensación". Debido a dichos estudios, Fechner es considerado por algunos autores como el fundador de la Psicología Experimental.

Sin embargo, puede decirse que quien estableció definitivamente a la Psicología como ciencia experimental fue Wilhem Wundt (1832-1920). Aunque para algunos autores esta interpretación es errónea por el hecho de que a principios del siglo XX aún se discutía si la Psicología era una ciencia o no. Wundt estableció el primer laboratorio de esta disciplina en Leipzig, Alemania, en 1879. Era un laboratorio de psicología fisiológica, aunque dependía de una cátedra de filosofía. La mayoría de los estudios de Wundt se centraron en los procesos sensoriales y perceptuales.

El surgimiento de la Psicología como ciencia experimental independiente se caracterizó principalmente por el uso del método experimental importado de la

fisiología. Aunque originalmente la psicología experimental se encontraba íntimamente ligada a la fisiología, a principios del siglo XX se separó con el advenimiento del conductismo. Sin embargo, en la actualidad la relación entre la psicología experimental y otras disciplinas como la farmacología, la fisiología y las neurociencias en general, ha dado áreas híbridas como la farmacología conductual, la neurofarmacología conductual y otras. Es tal la relación que en revistas de gran prestigio en la farmacología, como *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, tienen una sección dedicada a la farmacología conductual. Otras revistas de prestigio internacional publican artículos de las mencionadas áreas híbridas. Tal es el auge, que incluso, en las principales universidades y hospitales universitarios del mundo, hay un departamento o laboratorio de farmacología o neurofarmacología conductual.

PROCEDIMIENTOS DE DISCRIMINACIÓN DE DROGAS

Una propiedad importante de los efectos de muchas drogas es su capacidad para servir como estímulos discriminativos. Durante los últimos 40 años se han desarrollado y refinado diversos métodos para estudiar las propiedades discriminativas de las drogas en animales de laboratorio. En estos procedimientos, los animales son entrenados a emitir una respuesta (por ejemplo, a presionar la palanca izquierda en una cámara de condicionamiento operante) después de la administración de una dosis específica de una droga (llamada droga de entrenamiento o dosis de entrenamiento); y a emitir una respuesta diferente (por ejemplo, presionar la palanca derecha) después de la administración del vehículo de la droga de entrenamiento (ver figura 1). Hay una variedad de formas para reforzar la discriminación, la más común es la entrega de comida a animales privados de esta.

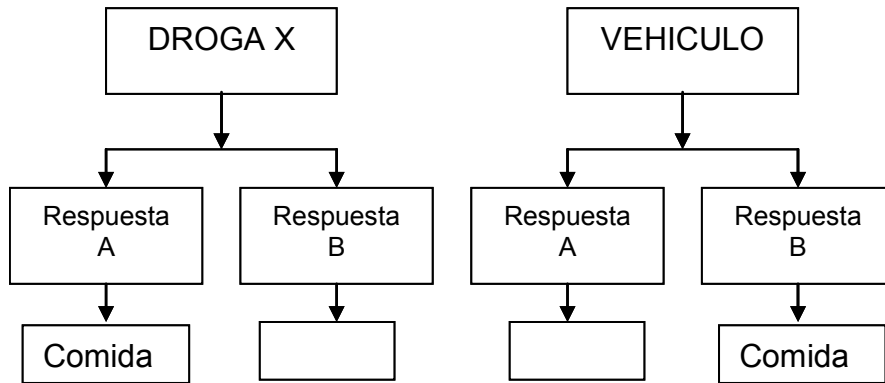


Figura 1. Esquema del entrenamiento de discriminación de drogas. Los animales, usualmente ratas, ratones o primates, se entrenan por medio del reforzamiento diferencial a presionar una palanca específica después de la administración de la droga de entrenamiento y a presionar otra palanca después de la administración del vehículo de la droga. Las respuestas apropiadas son reforzadas con comida.

Con este tipo de entrenamiento, los animales alcanzan un alto grado de precisión (entre el 80 y el 100% de respuestas apropiadas a la condición). La figura 2 muestra los resultados de este tipo de entrenamiento.

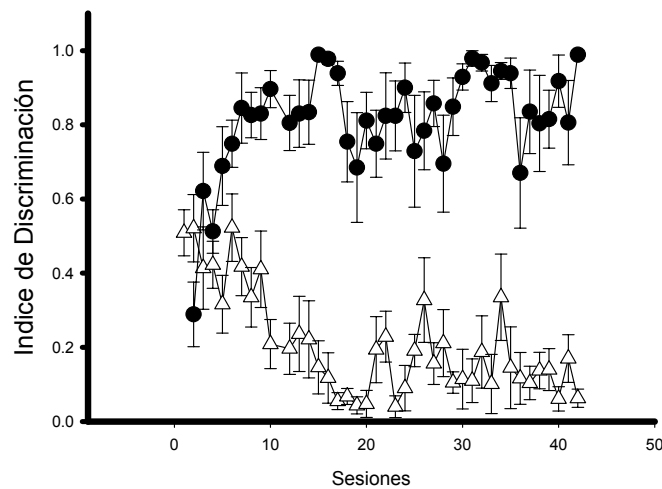


Figura 2. Se muestran los resultados del entrenamiento discriminativo utilizando d-anfetamina como estímulo discriminativo. En la abscisa se presenta el número de sesiones y en la ordenada el índice de discriminación. Este índice se obtiene dividiendo el número de respuestas apropiadas a la palanca asociada a la droga entre el número total de respuestas a ambas palancas. Así, un índice cercano a 1.0 indica discriminación y un índice cercano a 0.0 indica no discriminación. Con círculos cerrados se presentan las sesiones en las que se administró d-anfetamina (1.0 mg/kg) y con triángulos abiertos se presentan las sesiones en las que se administró solución salina (datos proporcionados por el Dr. David N Velázquez-Martínez). Como se puede notar, los animales aprendieron la discriminación d-anfetamina-salina.

Una vez que los animales de experimentación aprendieron la discriminación droga-vehículo, se llevan a cabo pruebas de generalización o sustitución (ver figura 3), donde se evalúan otras dosis de la droga de entrenamiento u otras drogas para determinar si estas dosis o nuevas drogas producen respuestas apropiadas a la droga de entrenamiento. El porcentaje de respuestas a la palanca asociada a la droga de entrenamiento después de la administración de una dosis nueva de la droga de entrenamiento o una droga nueva, determina el grado de generalización o sustitución. Comúnmente, si este porcentaje es de más del 80% se dice que hay una sustitución total. Si el porcentaje es de menos de 80% pero mayor a 30%, se dice que hay una sustitución parcial. Por el contrario, si el porcentaje es menor al 30%, se dice que no hay sustitución. La interpretación de los resultados de las pruebas de generalización o sustitución es que si una droga de prueba produce sustitución total, es que tiene mecanismos neurobiológicos de acción similares a la droga de entrenamiento. Otra medida importante en las pruebas de sustitución es el número total de respuestas en las dos palancas, la asociada a la droga de entrenamiento y la asociada al vehículo de la droga. Si el total de respuestas es muy bajo, significa que la droga de prueba produce alteraciones motoras generales.

Adicionalmente, se puede evaluar si una droga nueva produce potenciación o antagonismo de los efectos de la droga de entrenamiento al evaluar el pretratamiento de esta nueva droga en pruebas de combinación. Así, los procedimientos de discriminación de drogas ofrecen un poderoso método *in vivo* para identificar los mecanismos neurobiológicos y neuroquímicos que median las drogas que afectan el comportamiento (Colpaert, 1997).

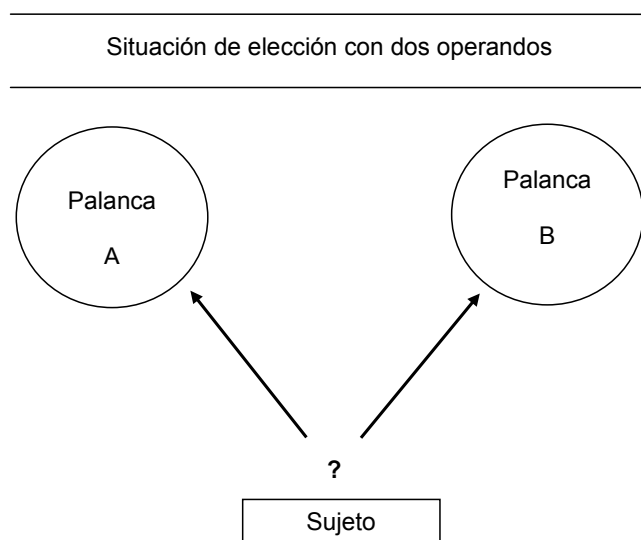


Figura 3. La elección de una de las palancas está en función de la similitud de los efectos de la droga de prueba con los efectos de la droga de entrenamiento. A mayor similitud, mayor número de respuestas a la palanca asociada a la droga de entrenamiento, a menor similitud, mayor número de respuestas a la palanca opuesta.

Veamos un ejemplo, el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) es una droga alucinógena que afecta profundamente la percepción, la cognición y el humor. De acuerdo a la literatura, el LSD es un agonista de los receptores de la serotonina (5-HT), específicamente del subtipo de receptor 5-HT_{2A}. Esto quiere decir que su mecanismo de acción involucra la estimulación de los receptores 5-HT_{2A}. Sin embargo, se ha sugerido, que aunque la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} es un componente necesario, es probable que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} también module los efectos del LSD. Reissig et al. (2005) utilizaron el procedimiento de discriminación de drogas para evaluar esta posibilidad. Ellos entrenaron a ratas de laboratorio a discriminar LSD (0.1 mg/kg) de salina bajo un programa RF10. Una vez que las ratas aprendieron la discriminación, se llevaron a cabo pruebas de sustitución y de combinación, donde la dosis de entrenamiento del LSD fue substituida por diferentes dosis de LSD (0.01-0.1 mg/kg), 8-OH-DPAT (agonista selectivo 5-HT_{1A}: 0.05-1.0 mg/kg), WAY100635 (antagonista selectivo 5-HT_{1A}: 0.3 mg/kg), 8-OH-DPAT + LSD, y WAY100635 + 8-OH-DPAT + LSD. Los

resultados mostraron que la dosis más alta de 8-OH-DPAT produjo sólo el 53% de respuestas apropiadas al LSD. Sin embargo, la administración conjunta de 8-OH-DPAT y LSD produjo un aumento en la señal discriminativa del LSD. Este efecto fue anulado por la administración de WAY100635. De acuerdo a los autores de este estudio, los datos obtenidos con el procedimiento de discriminación de drogas proporcionan apoyo a la hipótesis de que la estimulación de los receptores 5-HT1A juega un papel modulador en los efectos del LSD.

Este tipo de estudios ilustran la eficacia del procedimiento de discriminación de drogas con técnicas operantes para evaluar si dos o más drogas comparten propiedades farmacológicas similares.

DISCRIMINACIÓN DE DROGAS CON EL CONDICIONAMIENTO AVERSIVO A LOS SABORES

Los procedimientos de discriminación de drogas con técnicas operantes resultan muy eficaces. Sin embargo, una desventaja de este tipo de procedimientos es que requieren semanas o meses de entrenamiento antes de que la discriminación sea estable. Un método alternativo es utilizar el condicionamiento de aversión a los sabores (CAS) para generar una línea base conductual para el aprendizaje de discriminación de drogas.

El primer estudio reportado en esta área fue el de Revusky et al. (1982). Sin embargo, los resultados mostraron poca evidencia de que los animales aprendieron la discriminación debido principalmente a la complejidad de las relaciones entre los eventos presentados a los animales. En investigaciones posteriores se simplificó el diseño experimental encontrando que los animales aprenden rápidamente una discriminación utilizando el procedimiento del CAS. Bajo estas circunstancias, a ratas privadas de agua se les administra una droga y minutos después se les permite consumir una solución de sacarina. Inmediatamente después del acceso a la sacarina, se les administra una inyección de LiCl. En días alternos, a las ratas se les

administra el vehículo de la droga y se les proporciona acceso a la sacarina seguido por la administración de una inyección de solución salina. Una representación de lo anterior sería:

$$\text{Droga (E}^d\text{)} \rightarrow \text{Sacarina} \rightarrow \text{LiCl}$$
$$\text{Vehículo (E}^A\text{)} \rightarrow \text{Sacarina} \rightarrow \text{NaCl}$$

En este procedimiento, la presencia de los efectos de la droga señala los apareamientos sacarina-LiCl, mientras que la ausencia de tales efectos señala los apareamientos sacarina-NaCl. Bajo estas circunstancias las ratas aprenden rápidamente la discriminación evitando el consumo de sacarina después de la administración de la droga, pero consumiendo la sacarina después de la administración del vehículo.

Diversos estudios han reportado la utilidad del CAS para entrenar la discriminación de drogas utilizando un amplio rango de compuestos que incluyen; la fenciclidina (Mastropaolo et al., 1989), agonistas serotoninérgicos (Lucki, 1988), morfina (Martin et al., 1990), fentanil (Jaeger y Mucha, 1990), pentobarbital (Riley et al., 1989), ANF (Miranda y Velázquez-Martínez, 1997) e indorrenato (Miranda et al., 2001), entre otros.

Evaluación de sistemas de neurotransmisores que participan en los efectos de la droga de entrenamiento

Cuando las drogas producen sus efectos en el cerebro, ya sea activando un receptor, alterando el tono endógeno de un neurotransmisor o bloqueando el transportador de membrana, inician una cascada de eventos que aumentan o disminuyen la actividad de circuitos neuronales específicos. Estos efectos podrían ser limitados a un neurotransmisor y un área cerebral o podrían ser mucho más amplios. El procedimiento de discriminación de drogas puede utilizarse para

determinar el sistema o sistemas de neurotransmisores que participan en los efectos de la droga de entrenamiento.

Nosotros reportamos un estudio que evaluó la participación de diferentes tipos de receptores 5-HTérgicos en las propiedades discriminativas del indorrenato (Miranda et al., 2001). El indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato, INDO) es un agonista serotoninérgico con alta afinidad por los receptores 5-HT1, particularmente por los receptores 5-HT1A, 5-HT1C (ahora 5-HT2C) y 5-HT1B. En estudios conductuales se había reportado que los efectos cardiovasculares, ansiolíticos, inductores de algunos componentes del síndrome serotoninérgico, sexuales y anoréxicos del INDO son mediados por la estimulación de los receptores 5-HT1A. Nosotros nos preguntamos si el INDO podría adquirir propiedades discriminativas y cual subtipo de receptor estaría implicado en estas propiedades. Utilizamos el procedimiento de discriminación de drogas con el CAS para responder a estas preguntas. De manera breve, aunque utilizamos dos grupos de ratas, sólo mencionaremos uno de ellos. A este grupo de ratas ($n=10$) se le administró INDO (10 mg/kg) antes de los apareamientos sacarina-LiCl, en días alternos, se les administró salina (1 ml/kg) antes de los apareamientos sacarina-salina. La figura 4 muestra el resultado de este tipo de entrenamiento.

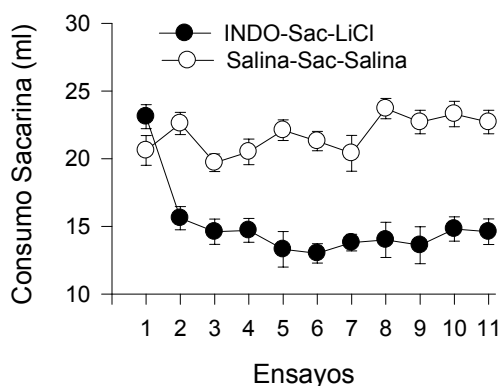


Figura 4. Se muestra el aprendizaje de la discriminación INDO-salina. Como se puede notar, las ratas aprendieron en pocos ensayos esta discriminación. Los círculos representan el consumo medio de sacarina \pm error estándar de la media (datos adaptados de Miranda et al., 2001).

Con el fin de averiguar cual o cuales subtipos de receptores 5-HTérgicos median las propiedades discriminativas del INDO, este compuesto se substituyó por agonistas con afinidad por los receptores 5-HT1A (8-OHDPAT), 5-HT1B (RU24969), 5-HT2C (MK212), 5-HT3 (2-Me-5-HT) y 5-HT4 (cisaprida). La figura 5 muestra los resultados de substitución con estas drogas.

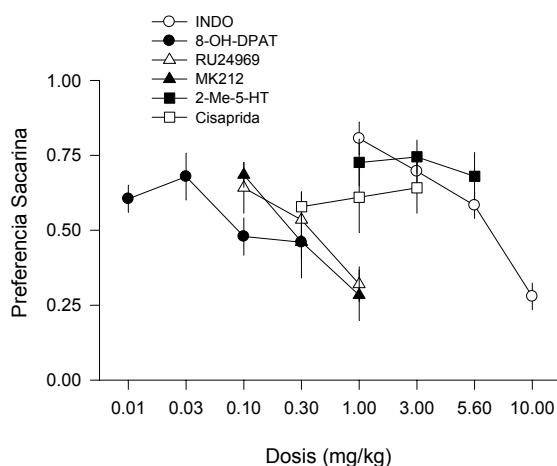


Figura 5. Se muestran los resultados de las pruebas de substitución con agonistas con afinidad por distintos subtipos de receptores. Los puntos representan la preferencia por la sacarina que se calculó con la formula $A/A+B$, donde A es el consumo de sacarina y B es el consumo de agua. Así, un índice de 1.0 indica preferencia por la sacarina y un índice de 0.0 indica aversión por la sacarina (datos adaptados de Miranda et al., 2001).

Como se puede notar, el agonista con afinidad por los receptores 5-HT1A produjo una substitución parcial, los agonistas con afinidad por los receptores 5-HT1B y 5-HT2C produjeron una substitución total y los agonistas con afinidad por los receptores 5-HT3 y 5-HT4 no substituyeron al INDO. Lo anterior indica que la señal discriminativa producida por el INDO es modulada por los receptores 5-HT1B/2C y parcialmente por los receptores 5-HT1A. Una estrategia para obtener

información adicional sobre la participación de los receptores 5-HTérgicos en las propiedades discriminativas del INDO es la utilización de antagonistas con afinidad por los receptores 5-HT. Esta estrategia la seguimos en una investigación posterior para evaluar la capacidad de estos antagonistas en bloquear la señal discriminativa del INDO (ver Miranda et al., 2003). Después que los animales aprendieron la discriminación INDO-salina, se llevaron a cabo pruebas de generalización, donde la administración de INDO fue precedida por la administración de diferentes dosis de diferentes antagonistas con afinidad por algún subtipo de receptor. Los antagonistas administrados fueron WAY100635 (5-HT1A), GR127935 (5-HT1B), mesulergina (5-HT2C) y tropiseton (5-HT3/4). Los resultados (no mostrados) indicaron que el único antagonista que no bloqueó la señal discriminativa del INDO fue el tropiseton. De esta forma confirmamos la conclusión de que la señal discriminativa del INDO es modulada por varios subtipos de receptores 5-HTérgicos como el 5-HT1B, 5-HT2C y 5-HT1A.

Las investigaciones previas sugieren que la función discriminativa del INDO es modulada principalmente por la estimulación de los receptores 5-HT1B y 5-HT2C. Sin embargo, los receptores 5-HT1A también contribuyen a esta función. Lo anterior sugiere que la señal discriminativa del INDO podría estar compuesta por varios elementos modulados por cada uno de los subtipos de receptores mencionados previamente. Si esto es cierto, entonces la administración combinada de dosis de dos drogas que producen individualmente una substitución parcial del INDO, podrían producir una substitución total del INDO. Nosotros evaluamos esta posibilidad (ver Miranda et al., 2002). Después que los animales aprendieron la discriminación INDO-salina, en pruebas de generalización, el INDO se substituyó por la administración conjunta de 8-OH-DPAT y TFMPP a dosis que administradas individualmente no substituyen al INDO. Los resultados (no mostrados) indicaron que esta combinación reprodujo completamente la señal discriminativa del INDO.

Evaluación de sistemas de neurotransmisores relacionados con el abuso de los psicoestimulantes

Las drogas de abuso pertenecen a diferentes clases, y aunque tienen diferentes blancos moleculares en diversos sitios neuroanatómicos, tienen en común aumentar la neurotransmisión de la dopamina (DA) en el núcleo accumbens (NAcc) (Koob et al., 1998). En el caso particular de los psicoestimulantes, como la cocaína y la anfetamina (ANF), hay evidencia de que su mecanismo neurobiológico implica un aumento en la neurotransmisión de la DA en el circuito mesolímbico que surge del área tegmental ventral y proyecta al núcleo accumbens (Koe, 1976); la cocaína inhibe el transportador de la recaptura de la DA mientras que la ANF facilita la liberación de DA en las terminales presinápticas al invertir la función de los transportadores de las vesículas y de las membranas plasmáticas de las neuronas DAérgicas (Rothman y Baumann, 2003). De esta forma, el efecto funcional de ambas drogas es prolongar la estimulación de los receptores DAérgicos en el núcleo accumbens (Koe, 1976).

Sin embargo, evidencia reciente sugiere que otros sistemas de neurotransmisión podrían jugar un papel modulador en la liberación de DA en el NAcc, y como consecuencia, modular algunos efectos conductuales relacionados con las drogas de abuso como los psicoestimulantes. Los procedimientos de discriminación de drogas podrían ser de utilidad en la investigación de las relaciones entre el sistema mesolímbico de la DA y otros sistemas como el de la 5-HT, el glutamato (Glu) y el GABA. Esta sugerencia está apoyada por el hecho de que la mayoría de las drogas adictivas producen poderosos estímulos internos que difieren de una droga a otra, y son parte de la percepción subjetiva que de ellos se tiene (Colpaert, 1997). Estos estímulos internos pueden adquirir control discriminativo sobre algún tipo de comportamiento. En las líneas siguientes, describiremos algunos de nuestros experimentos en esta área.

Modulación 5-HTérgica de las propiedades discriminativas de la anfetamina

Anteriormente habíamos señalado que los efectos conductuales relacionados con el abuso de los psicoestimulantes como la cocaína y la ANF se debían al incremento de la neurotransmisión de la DA en el NAcc. Sin embargo, la utilización de compuestos DAérgicos no ha producido intervenciones terapéuticas exitosas en la dependencia a esos psicoestimulantes. Algunos han sugerido que una estrategia alternativa para disminuir los efectos reforzantes y adictivos de esos compuestos podría implicar la manipulación de sistemas no DAérgicos que modulan la actividad mesolímbica de la DA, y también han sugerido que un candidato para modular esta actividad es el sistema de la 5-HT. Aunque la evidencia actual indica que la 5-HT modula la actividad del sistema de la DA (Kelland y Chiodo, 1996), la naturaleza exacta de esta modulación es compleja dependiendo del subtipo de receptor 5-HTérgico involucrado. Así, no es sorprendente que los efectos conductuales de los psicoestimulantes como la ANF y la cocaína puedan ser alterados con tratamientos que alteran la función 5-HTérgica. Específicamente, se ha reportado que los receptores 5-HT1B juegan un papel modulador en esos efectos (Filip et al., 2003; Papla et al., 2002). Nosotros evaluamos esta sugerencia en un experimento de discriminación de drogas con CAS (Miranda et al., 2007). Brevemente, las ratas fueron entrenadas a discriminar 1.0 mg/kg de ANF de salina. Una vez que las ratas mostraron una discriminación estable, la ANF se substituyó por diferentes dosis de RU24969, CP94253 (agonistas 5-HT1B), GR127935 (antagonista 5-HT1B) o la combinación de RU24969 o CP94253 y ANF o la combinación de GR127935 + CP94253 + ANF. Los resultados (no mostrados) de estas pruebas de generalización indicaron que el RU24969 y el CP94253 sólo produjeron una substitución parcial de la ANF, el GR127935 no substituyó a la ANF. Sin embargo, el RU24969 y el CP94253 aumentaron la señal discriminativa de la ANF cuando se administraron en combinación. Este efecto fue revertido por el pretratamiento con GR127935. Estos datos proporcionan evidencia de que los agonistas 5-HT1B modulan las conductas relacionadas con el abuso de las drogas psicoestimulantes, particularmente, las propiedades discriminativas de la anfetamina.

Influencia del sistema de neurotransmisión del Glu en las propiedades discriminativas de la ANF

Actualmente hay evidencia de que las interacciones entre la DA y el Glu juegan un papel muy importante en los efectos conductuales de los psicoestimulantes (Kalivas, 2000). Aunque inicialmente se evaluó el papel de antagonistas de receptores ionotrópicos del Glu en la hiperlocomoción provocada por cocaína, recientemente se ha comenzado a explorar el papel que juegan los receptores metabotrópicos del Glu en algunas propiedades conductuales de los psicoestimulantes. Por ejemplo, Chiamulera et al. (2001) reportaron que los ratones que les falta el gen que codifica a los receptores metabotrópicos 5 del Glu (mGluR5) no se autoadministran cocaína ni muestran un aumento en la locomoción después del tratamiento con cocaína. Adicionalmente, se ha reportado que el bloqueo de los mGluR5 por el antagonista 6-metil-2-(feniletinil) piridina (MPEP) inhibe los efectos conductuales de la cocaína y la ANF relacionados con su abuso (Lee et al., 2005).

Las investigaciones anteriores indican que los mGluR5 contribuyen de manera importante en los efectos conductuales de los psicoestimulantes que están relacionados con la adicción. Nosotros diseñamos un experimento para evaluar los efectos del antagonista MPEP en las propiedades discriminativas de la ANF utilizando el CAS como procedimiento de discriminación de drogas (Miranda et al., 2006). Una vez que los animales aprendieron la discriminación ANF-salina, se condujeron pruebas de generalización en las cuales la administración de ANF fue precedida por la administración de diferentes dosis de MPEP. Los resultados de estas pruebas (datos no mostrados) demostraron que el MPEP anuló la señal discriminativa de la ANF de forma dependiente de la dosis de MPEP; la dosis más alta de MPEP (10.0 mg/kg) anuló completamente la señal discriminativa producida por 1.0 mg/kg de ANF. Estos resultados son consistentes con los reportados en estudios previos que muestran que el MPEP atenúa los efectos conductuales de

los psicoestimulantes que están relacionados con la adicción. Por ejemplo, McGeehan et al. (2004) reportaron que la actividad locomotora inducida por 3 mg/kg de ANF en ratones fue anulada por la administración sistémica de MPEP (1-30 mg/kg ip). Pietraszek et al. (2004) también reportaron que la administración ip de 5 mg/kg de MPEP produjo una disminución dependiente de la dosis del aumento en la locomoción inducido por 1 mg/kg de ANF en ratas.

Esto proporciona evidencia adicional del papel del Glu, particularmente, el de los mGluR5, en la regulación de los efectos conductuales de los psicoestimulantes relacionados con la adicción. Sin embargo, se necesita mayor investigación para una conclusión definitiva.

Influencia del sistema de neurotransmisión del GABA en las propiedades discriminativas de la ANF

Recientemente se ha sugerido que no solo la DA, sino también el sistema de neurotransmisión del ácido gamma aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) juega un papel modulador en los efectos neuroquímicos y conductuales de los psicoestimulantes (Brebner et al., 2002). Por ejemplo, se ha reportado que el agonista GABAB baclofen reduce las propiedades reforzantes de la cocaína (Roberts y Andrews, 1997), la nicotina (Fattore et al., 2002) y reduce los puntos de ruptura generados con programas de razón progresiva reforzados con cocaína (ver revisión de Roberts y Brebner, 2000). También se ha reportado que el baclofen disminuye las autoadministraciones de ANF (Brebner et al., 2005). Estos resultados y los de otros estudios indican un papel potencialmente importante para los receptores GABAB en los efectos conductuales relacionados con el abuso de los psicoestimulantes.

Nosotros examinamos en una investigación si la administración de baclofen altera las propiedades discriminativas de la ANF con la finalidad de averiguar si la

neurotransmisión GABAérgica modula conductas relacionadas con la adicción a los psicoestimulantes. Adicionalmente, evaluamos la administración de 2-hidroxisaclofen, antagonista selectivo GABAB, para determinar si los efectos del baclofen sobre las propiedades discriminativas de la ANF son mediados específicamente por los receptores GABAB (Miranda et al., 2006).

De forma breve, después que los animales aprendieron la discriminación ANF-salina, se sometieron a pruebas de sustitución en las cuales la ANF se substituyó por diferentes dosis de baclofen (1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg), 2-hidroxisaclofen (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) o las combinaciones baclofen (1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg) + ANF (0.3 mg/kg) o 2-hidroxisaclofen (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) + baclofen (5.6 mg/kg) + ANF (0.3 mg/kg). Los resultados de las pruebas de sustitución (datos no mostrados) indicaron que ni el baclofen ni el 2-hidroxisaclofen substituyeron a la anfetamina. Sin embargo, las pruebas de combinación (véase la figura 6) mostraron que la señal discriminativa de la ANF fue anulada completamente por el baclofen y este efecto fue revertido por el pretratamiento con 2-hidroxisaclofen. Esto proporciona evidencia adicional del papel de la neurotransmisión del GABA, particularmente, el de los receptores GABAB, en regular los efectos conductuales de los psicoestimulantes relacionados con la adicción.

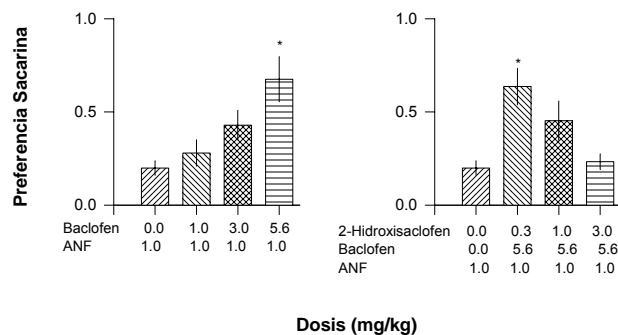


Figura 6. Resultados de las pruebas de combinación con ANF + baclofen (izquierda) y 2-hidroxisaclofen + baclofen + ANF en ratas entrenadas a discriminar ANF de salina. Las barras indican la preferencia por la sacarina de 10 ratas \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias significativas con los valores obtenidos con la dosis de entrenamiento de ANF en ausencia de alguna dosis de baclofen y/o 2-hidroxisaclofen)

CONCLUSIONES

El propósito de este manuscrito fue mostrar cómo los procedimientos de discriminación de drogas son útiles para investigar la relación entre el sistema nervioso central y la conducta. Aunque originalmente los estudios de discriminación surgieron en la psicología experimental, posteriormente se amplió su uso al campo de lo que conocemos actualmente como neurociencias. Esta ampliación se debió a que muchas drogas que afectan el sistema nervioso central, principalmente las drogas adictivas, producen poderosos estímulos internos que pueden funcionar como señales para llevar a cabo una respuesta conductual específica. De esta forma, surgieron los procedimientos de discriminación de drogas.

La fuerza principal de estos procedimientos conductuales radica en la especificidad molecular de los efectos discriminativos de las drogas de entrenamiento, la correspondencia entre los mecanismos moleculares y neuroquímicos y las medidas conductuales. Estas características son el complemento perfecto de otras técnicas que se utilizan en las neurociencias.

En el caso de la investigación de las conductas relacionadas con las drogas adictivas, los procedimientos de discriminación de drogas pueden proporcionar información sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la adicción. Sin embargo, hay otros procedimientos que pueden proporcionar una medida más directa; los procedimientos de autoadministración intravenosa y el condicionamiento de preferencia de lugar. Aunque cada uno de estos procedimientos tienen también sus desventajas. Por ejemplo, es muy difícil mantener por tiempos prolongados los catéteres intravenosos. En contraste, en los procedimientos de discriminación de drogas no se requieren catéteres y los animales pueden utilizarse por periodos prolongados. En el caso del condicionamiento de preferencia de lugar, no se requieren catéteres y se requiere poco tiempo para el entrenamiento. Sin embargo, una dificultad que presenta este

tipo de estrategia es que los sujetos solo pueden someterse a una prueba. Por lo tanto, se necesitan grupos independientes de animales para evaluar una función dosis-respuesta. En el caso de los procedimientos de discriminación de drogas, una rata puede someterse a diferentes pruebas con diferentes dosis de las drogas de prueba.

Así, aunque los procedimientos de discriminación de drogas son útiles para investigar los efectos de las drogas y sus mecanismos neurobiológicos, la elección final del investigador dependerá de qué quiere evaluar o investigar.

Agradecimientos: Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT IN300107)

REFERENCIAS

- Bergman, J., France, C. P., Holtzman, S. G., Katz, J. L., Koek, W. y Stephens, D. N. (2000). Agonist efficacy, drug dependence, and medications development: preclinical evaluation of opioid, dopaminergic, and GABAA-ergic ligands. ***Psychopharmacology***, **153**, 67-84.
- Brebner, K., Ahn, S. y Phillips, A. G. (2005). Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. ***Psychopharmacology***, **177**, 409-417.
- Brebner, K., Childress, A. R. y Roberts D. C. S. (2002). A potential role for GABAB agonists in the treatment of psychostimulant addiction. ***Alcohol and Alcoholism***, **37**, 478-484.
- Chiamulera, C., Epping-Jordan, M. P., Marcom, C., Cottiny, C., Tacconi, S., Corsi, M., Orzi, F. y Conquet, F. (2001). Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. ***Nature Neuroscience***, **4**, 873-874.
- Colpaert, F. (1997). Drug discrimination in neurobiology. ***Pharmacology Biochemistry and Behavior***, **64**, 337-345.

- Fattore, L., Cossu, G., Martellotta, M. C. y Fratta, W. (2002). Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. ***Alcohol and Alcoholism***, **37**, 495–498
- Filip, M., Papla, I., Nowak, E., Czepiel, K. y Przegalinski, E. (2003). Effects of 5-HT_{1B} receptor ligands microinjected into the ventral tegmental area on cocaine discrimination in rats. ***European Journal of Pharmacology***, **459**, 239-245.
- Jaeger, T. V. y Mucha, R. F. (1990). A taste aversion model of drug discrimination learning: Training drug and condition influence rate of learning. ***Psychopharmacology***, **100**, 145-150.
- Kalivas, P. W. (2000). A role for glutamate transmission in addiction to psychostimulants. ***Addiction Biology***, **5**, 325-239
- Kelland, M.D. y Chiodo, L.A. (1996). Serotonergic modulation of midbrain dopamine system. En: Ashby, C. R. (Ed.). *The modulation of dopaminergic neurotransmission by other neurotransmitters*. Boca Raton FL: **CRC Press**.
- Koe, B. K. (1976). Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. ***Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***, **199**, 649-661.
- Koob, G. F., Sanna, P. P. y Bloom, F. E. (1998). Neuroscience of addiction. ***Neuron***, **21**, 467-476.
- Lee, B., Platt, D. M., Rowlett, J. K., Adewale, A. S. y Spealman R. D. (2005). Attenuation of behavioural effects of cocaine by the metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl) pyridine in squirrel monkeys: comparison with dizocilpine. ***Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***, **312**, 1232-1240.
- Lucki, I. (1988). Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-hydroxytryptamine agonist using conditioned taste aversion. ***The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***, **247**, (3) 1120-1127.
- Mastropaolo, J. P., Moskowitz, K. H., Dacanay, R. J. y Riley, A. L. (1989). Conditioned taste aversions as a behavioral baseline for drug discrimination learning: An assessment with phencyclidine. ***Pharmacology Biochemistry and Behavior***, **32**, (1) 1-8.
- Martin, G. M., Gans, M. y van der Kooy, D. (1990). Discriminative properties of morphine that modulate associations between taste and lithium chloride. ***Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes***, **16**, 56-68.

- McGeehan, A. J., Janak, P. H. y Olive, M. F. (2004). Effect of the mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl) pyridine (MPEP) on the acute locomotor stimulant properties of cocaine, D-amphetamine and the dopamine reuptake inhibitor GBR12909 in mice. *Psychopharmacology* **174**, 266-273.
- Miranda, F., Cedillo, L., Sandoval, A., Hernández, J. C., Sánchez, H. y Velázquez-Martínez, D. N. (2006). El antagonista mGluR5 MPEP reduce las propiedades discriminativas de la anfetamina. *Revista Mexicana de Neurociencia*, **7**, (3), 206-211.
- Miranda, F., Hong, E. y Velázquez-Martínez, D. N. (2001). Discriminative stimulus properties of indorenate in a conditioned taste aversion (CTA) paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **68**, 427-433.
- Miranda, F., Hong, E., Sánchez, H. y Velázquez-Martínez, D. N. (2003). Further evidence that the discriminative stimulus properties of indorenate are mediated by 5-HT_{1A/1B/2C} receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **74**, 371–380.
- Miranda, F., Orozco, G. y Velázquez-Martínez, D. N. (2002). Full substitution of the discriminative cue of a 5-HT_{1A/1B/2C} agonist with the combined administration of a 5-HT_{1B/2C} and a 5-HT_{1A} agonist. *Behavioural Pharmacology*, **13**, 303–311.
- Miranda, F., Sánchez-Castillo, H. y Velázquez-Martínez, D. N. (2006). The GABA_B agonist baclofen attenuates the discriminative signal of amphetamine using a conditioned taste aversion procedure. *Society For Neuroscience Abstracts*.
- Miranda, F., Sandoval-Sánchez, A., Cedillo, L. N., Jiménez, J. C., Millán-Mejía, P. y Velázquez-Martínez, D. (2007). Modulatory role of 5-HT_{1B} receptors in the discriminative signal of amphetamine using a conditioned taste aversion paradigm. *Pharmacological Reports* (aceptado).
- Miranda, F. y Velázquez-Martínez, D. (1997). Discriminative stimulus properties of amphetamine in a conditioned taste aversion paradigm. *Behavioural Pharmacology*, **8**, 458-464.
- Papla, I., Filip, M. y Przegalinski, E. (2002). Effect of intra-tegmental microinjections of 5-HT_{1B} receptor ligands on the amphetamine-induced locomotor hyperactivity in rats. *Polish Journal of Pharmacology*, **54**, 351-357.
- Pietraszek, M., Rogo, Z., Wolfarth, S. y Ossowska, K. (2004). Opposite influence of MPEP, an mGluR5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **55**, (3): 587-593.

- Reissig, C. J., Eckler J. R., Rabin, R. A. y Winter, J. C. (2005). The 5-HT_{1A} receptor and the stimulus effects of LSD in the rat. *Psychopharmacology*, **182**, 197-204.
- Revusky, S., Coombes, S. y Pohl, R. W. (1982). Drug states as discriminative stimuli in a flavor-aversion learning experiment. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **96**, 200-211.
- Riley, A. L., Jeffreys, R. D., Pournaghash, S., Titley, T. L. y Kufera, A. M. (1989). Conditioned taste aversion as a behavioral baseline for drug discrimination learning: Assessment with the dipsogenic compound pentobarbital. *Drug Development Research*, **16**, 229-236.
- Roberts, D. C. S. y Andrews, M.M. (1997). Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. *Psychopharmacology*, **131**, 271-277
- Roberts, D. C.S. y Brebner, K. (2000) GABA modulation of cocaine self-administration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **909**, 145-158.
- Rothman, R. B. y Baumann, M. H. (2003). Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European Journal of Pharmacology*, **479**, 23-40.