

PROPIEDADES DISCRIMINATIVAS Y REFORZANTES DE LA ANFETAMINA¹

*DISCRIMINATING AND REINFORCING PROPERTIES
OF AMPHETAMIN*

**GABRIELA OROZCO, AYLEEN CASTAÑEDA,
MARCELA LÓPEZ-CABRERA, LOURDES LIZARRAGA
Y DAVID N. VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ²**
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

RESUMEN

La farmacología conductual incluye diversos métodos de estudio mediante los cuales se investigan los efectos y relaciones que los fármacos tienen sobre la conducta. Dos de estos métodos son la discriminación de drogas y el condicionamiento de preferencia de lugar. El presente trabajo utilizó estos métodos para estudiar las propiedades discriminativas y reforzantes de la anfetamina. En el estudio de discriminación de drogas se encontró que la anfetamina es capaz de discriminarse de la solución salina; en las pruebas de combinación la señal discriminativa de la anfetamina es inhibida por el TFMPP y el mCPP y potenciada por la m-clorofelbiguanida (mCFBG). En cuanto al procedimiento de condicionamiento de preferencia de lugar se encontró que la anfetamina es capaz de provocar condicionamiento de lugar mientras que esto no ocurre con la mCPP.

Palabras clave: anfetamina, reforzamiento, discriminación de drogas, preferencia de lugar.

-
1. Artículo recibido el 4 de marzo de 2003 y aceptado el 2 de mayo de 2003.
 2. Este Trabajo fue apoyado por DGAPA IN208201 y CONACyT 37066-H. Agradecemos el apoyo técnico del Ingeniero Fernando Salinas Iñiguez de URIDES. Dirigir correspondencia: David N. Velázquez-Martínez. Depto. de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 04510. Tel.: 56 22 22 30 y 38 ext. 41214. Fax: 5556-16-0778.
E-mail: velazque@servidor.unam.mx / gababrux@hotmail.com

ABSTRACT

Behavioral pharmacology includes a variety of procedures to study the effect that drugs have on behavior. Two of those procedures are drug discrimination and conditioned place preference. They have been widely used to study the subjective and reinforcing properties of drugs; in this paper we summarize some studies of the reinforcing and stimulus properties of amphetamine. In the drug discrimination procedure it has been found that amphetamine is discriminated from saline; in combination tests the stimulus function of amphetamine is inhibited by TFMPP and mCPP but facilitated by m-chlorophenylbiguanide (mCPBG). Amphetamine produced conditioned place preference, but the 5-HT_{2c} agonist mCPP did not, and it may be able to modulate the reinforcing properties of amphetamine. The modulation of the subjective and reinforcing effects of amphetamine by serotonin drugs may open a new way to treat addiction.

Key words: Amphetamine, Drug Discrimination, Place Preference, Reinforcement, Rats.

El uso de antagonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la adicción a la anfetamina y cocaína no ha sido de mucha utilidad debido a los efectos colaterales y secundarios que pueden producir Parkinsonismo y desordenes motores (Srisurapanon y cols., 2001). Es por esto que surge la necesidad de evaluar otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico, que puedan ayudar al tratamiento del abuso de estas drogas.

La anfetamina es una sustancia que tiene propiedades estimulantes sobre el sistema nervioso central (SNC), además de acciones periféricas. La anfetamina es considerada una droga de abuso. Pertenece al grupo de las aminas simpatomiméticas. Facilita la liberación de neurotransmisores como la noradrenalina y dopamina principalmente. En el SNC la acción de la anfetamina se encuentra relacionada directamente con la liberación de dopamina de las terminales centrales que corresponden a las vías mesolímbica y mesocortical que integran al circuito de la recompensa cerebral (O'Brien, 2001). La cocaína es un psicoestimulante que comparte con la anfetamina algunos mecanismos de acción en el SNC (Johanson y Barret, 1993); también produce abuso y dependencia. El principal mecanismo de acción de la cocaína es el bloquear reversiblemente el transportador de la dopamina provocando un incremento en los niveles de éste neurotransmisor en las neuronas del sistema mesolímbico-cortical (Kuhar y cols., 1991), aunque también bloquea el transportador de la serotonina y de la noradrenalina incrementando los niveles extracelulares de estas aminas (White y cols., 1993).

La discriminación de drogas (incluida en el área de control de estímulos)

y el condicionamiento de preferencia de lugar son dos procedimientos conductuales que han servido para estudiar las propiedades conductuales que pueden presentar la anfetamina así como su interacción con otros sistemas de neurotransmisión como es el caso del serotoninérgico

MODULACIÓN SEROTONÉRGICA DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La serotonina es un neurotransmisor y neuromodulador que tiene varios receptores en el SNC, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇; estos receptores a su vez son divididos en subtipos, por ejemplo los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ se dividen respectivamente en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F} y 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Varios estudios han demostrado las interacciones entre los sistemas serotoninérgico (5-HT) y dopaminérgico (DA); por ejemplo, en electrofisiología se ha encontrado que el incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens producido por la anfetamina es reducido por antagonistas 5-HT_{2A/2C} (Porras y cols., 2002). En la corteza prefrontal ocurre lo contrario, la administración del antagonista 5-HT₂ ritanserina potencia la liberación de dopamina inducida por anfetamina (Pehek y Bi, 1997). En estudios de locomoción se ha descrito que la inyección de agonistas 5-HT_{1A} en el núcleo accumbens atenúa la hipermotilidad elicitada por anfetamina (Leyer y cols., 1992); también se ha encontrado que un decremento de 5-HT en humanos atenúa la búsqueda de cocaína y sus efectos en el humor (Aronson y cols., 1995).

CONTROL DE ESTÍMULOS

Control de estímulos es un área del análisis experimental de la conducta en la cual se ha descrito que la presencia o la ausencia de un estímulo particular modifica la probabilidad de emisión de una conducta. El comportamiento aparte de ser controlado por sus consecuencias, también es controlado por los estímulos y eventos del medio ambiente que preceden o acompañan la conducta. Comúnmente existen estímulos cuando ocurre el reforzador; como consecuencia de tal asociación el estímulo correlacionado con el reforzador adquiere la propiedad de controlar la emisión de la conducta (Orozco y cols., 1998). En el control de estímulos se han descrito dos procesos: la discriminación y la generalización (Kalish, 1969). Se ha propuesto que el estímulo de entrenamiento que esta presente solo cuando el reforzador esta disponible se denomina estímulo discriminativo mientras que el estímulo que se encuentra presente cuando no existe la posibilidad de ocurrencia del reforzador se llama estímulo delta (Rachlin, 1976). En la discriminación, el control que ejerce un

estímulo por entrenamiento puede enfocarse a una dimensión particular del estímulo (longitud de onda, frecuencia, amplitud, tamaño, localización etc.) y se establece cuando una respuesta y su consecuencia se condicionan a la presencia del estímulo. Por otro lado, en la generalización, otros estímulos que nunca han sido asociados con una conducta pueden ser capaces de inducir en el organismo la emisión de una respuesta en función de la similitud con el estímulo de entrenamiento (Velázquez-Martínez, 1996). Los estímulos que pueden ejercer control sobre nuestra conducta pueden localizarse internamente (estímulos interoceptivos), como los estados internos que provocan un fármaco o una droga de abuso. El control de estímulos inducido por fármacos es un área que se denomina discriminación de drogas. En el modelo de discriminación de drogas se utiliza un fármaco como estímulo discriminativo permitiendo su comparación con otros fármacos respecto al posible uso terapéutico y/o mecanismo de acción de los mismos (Velázquez-Martínez, 1996; Orozco y cols., 1998). En un experimento típico de discriminación de drogas los animales son entrenados a discriminar entre una inyección de un fármaco en una dosis particular y la administración de una inyección de solución salina. Después de la inyección del fármaco, el animal debe presionar una de dos palancas (la palanca asociada al fármaco) para obtener un reforzador (alimento o agua), y las presiones a la otra palanca no tienen consecuencias. Después de la inyección con salina, el animal debe presionar palanca asociada a la salina para obtener el reforzador y de igual manera las presiones a la palanca contraria no tiene consecuencias. Una vez que los animales son entrenados a seleccionar la palanca apropiada después de las inyecciones de fármaco o salina se llevan a cabo las pruebas de generalización. En éstas se evalúan diferentes dosis del mismo fármaco de entrenamiento o dosis de otros fármacos diferentes (Colpaert, 1999). En este caso, si el animal responde a los fármacos como si fuera el fármaco de entrenamiento se dice que la señal producida por el fármaco de prueba sustituyó a la del fármaco de entrenamiento. Así, este modelo permite evaluar la similitud entre moléculas en base a su mecanismo de acción y/o su efecto fisiológico; así mismo, sirve para evaluar el posible potencial de abuso que puedan tener (Velázquez-Martínez, 1996). Como se dijo anteriormente la anfetamina y la cocaína comparten su mecanismo de acción, esto puede verse en estudios de discriminación de drogas ya que la anfetamina y la metanfetamina sustituyen la señal discriminativa de la cocaína (Johanson y Barret, 1993).

La 5-HT es capaz de modular la señal discriminativa producida por la cocaína por medio de los receptores 5-HT_{2C} (Walsh y Cunningham, 1997). Sin embargo, los agonistas 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} no tiene efectos sobre la señal discriminativa de la cocaína (Przegalinski y Filip, 1997; Filip y cols., 1999). La 5-HT puede modular también la señal discriminativa de la anfetamina en un paradigma de discriminación de drogas. Por ejemplo, la preadministración de

agonistas 5-HT_{2A/2C} potencian la señal discriminativa producida por anfetamina (Marona-Lewicka y Nichols, 1997). La anfetamina antagoniza parcialmente la señal discriminativa del mCPP (Bourson y cols., 1996). Sin embargo, la administración de agonistas 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} no tiene efectos sobre la señal discriminativa de la anfetamina (Przevalinski y Filip, 1997; Filip y cols., 1999). Esto indica que la serotonina modula la señal tanto de la cocaína como de la anfetamina a través del receptor 5-HT_{2C} y no por el 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.

En pruebas de generalización realizadas en sujetos entrenados a discriminar la anfetamina de una solución salina (Castañeda, 2001), se encontró que con una dosis baja de anfetamina (0.1 mg/kg) las ratas tendieron a responder en la palanca asociada con la solución salina; conforme las dosis fueron incrementándose, se observó una tendencia a seleccionar la palanca asociada a la anfetamina presentándose un gradiente de generalización dosis-respuesta. Al evaluar el TFMPP (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) que es un agonista 5-HT_{1B/2C} y la mCPP que es un agonista 5-HT_{2C} (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) en pruebas de sustitución, los resultados indican que ambas son incapaces de igualar la señal discriminativa de la anfetamina. Pero en las pruebas de combinación ambas pueden atenuar la señal discriminativa producida por la anfetamina. Por esto, se puede sugerir que la activación de los receptores 5-HT_{2C} inhiben la señal discriminativa de la anfetamina. El TFMPP y la mCPP tampoco se generalizan con la cocaína y también pueden antagonizar la señal discriminativa de la cocaína (Callahan y Cunningham, 1995).

También existen datos que muestran que los receptores 5-HT₃ modulan la señal discriminativa de la anfetamina, ya que en las pruebas de combinación al administrar diferentes dosis del agonista de los receptores 5-HT₃, como la m-clorofenilbiguanida, (mCFBG.1.0, 3.0, 10.0 mg/kg) y una dosis fija de anfetamina (0.03mg/kg), se ha observado una potenciación dosis-dependiente de la señal discriminativa producida por la anfetamina; es decir, la mCPBG en la prueba de combinación puede realzar los efectos de una dosis baja de anfetamina por lo cual se sugiere que los receptores 5-HT₃ pueden incrementar los efectos discriminativos de la anfetamina.

CONDICIONAMIENTO DE PREFERENCIA DE LUGAR

El procedimiento de condicionamiento de preferencia de lugar permite evaluar la preferencia que el sujeto desarrolla por un contexto debido a la relación contigua entre este y la presencia de eventos reforzantes (Bardo y Bevins, 2000). Esta basado en la observación de que el apareamiento de estímulos neutros pero distintivos con un reforzador primario da como resultado que los sujetos muestren una preferencia adquirida por el estímulo específico en ausencia del reforzador primario. El entrenamiento normalmente involucra el uso

de una caja de 3 compartimientos; uno pequeño en el área central y otros dos, notoriamente distintos a ambos lados del compartimiento central. En la sesión inicial se permite a los animales la exploración de la caja y se registra el tiempo que el sujeto pasa en cada uno de los compartimientos. En las siguientes sesiones se restringe al sujeto a un compartimiento cuando ha recibido la administración de un fármaco y, al otro compartimiento cuando recibe el vehículo del fármaco. En la sesión de prueba se permite el acceso libre a los dos compartimientos. El tiempo que el sujeto pasa en el compartimiento asociado con el fármaco será una medida del valor apetitivo de éste. De esta manera este modelo trata de emular la situación que vive el adicto al asociar un ambiente con el consumo de la droga. Como se presentó previamente, la Anfetamina es una droga de abuso que posee propiedades reforzantes que pueden ser asociadas con estímulos ambientales (Sutton y Beninger, 1999). Los efectos de condicionamiento de preferencia de lugar están mediados por el núcleo accumbens, una estructura importante del circuito nervioso de la recompensa, en donde se libera dopamina ante la presencia de estímulos reforzantes como la Anfetamina y la Cocaína (Chevrette y cols., 2002; Liao y cols., 2000). La administración de antagonistas dopaminérgicos intra-accumbens revierten los efectos inducidos por la Cocaína en condicionamiento de preferencia de lugar sugiriendo la participación de los mecanismos dopaminérgicos en éste condicionamiento (Baker y cols., 1998). En estudios de microdialisis (Duvauchelle y cols., 2000) se ha encontrado un incremento en la actividad dopaminérgica en núcleo accumbens cuando se utiliza la Cocaína en el condicionamiento de preferencia de lugar.

La activación de los receptores 5-HT_{1B} en núcleo accumbens atenúa los efectos de la reforzantes inducidos por la Anfetamina (Fletcher y Korth, 1999). Estudios en nuestro laboratorio han mostrado que la Anfetamina es capaz de producir discriminación y aversión condicionada (Velázquez-Martínez y cols., 1999; Miranda y Velázquez, 1998). Otros trabajos muestran que la Anfetamina es capaz de producir CPP en diferentes condiciones de entrenamiento (O'Dell y cols., 1999; Liao y cols., 2000). Hasta el momento no existe evidencia del papel del mCPP sobre el condicionamiento de preferencia de lugar. Por esta razón hemos evaluado si la Anfetamina, el alimento y el mCPP son capaces de producir condicionamiento de preferencia de lugar (Orozco y cols., 2002). Nuestros resultados indican que los animales tienen una preferencia natural por el compartimiento central cuando es de color negro o gris. Si se priva a los animales de alimento y el otro compartimiento blanco se aparea con la entrega de alimento, los sujetos logran desarrollar preferencia por este. Esta preferencia no se observa cuando la iluminación del compartimiento blanco es muy intensa. Cuando el compartimiento blanco no está muy iluminado es posible observar que la Anfetamina es capaz de producir una preferencia por el compartimiento asociado con su administración, confirmando que posee propie-

dades reforzantes. Sin embargo, el mCPP, que ha sido descrito como agonista con gran afinidad por los receptores a la serotonina del subtipo 5-HT_{1B/2C} (Callahan y Cunningham, 1994) es incapaz de inducir una preferencia por el compartimiento asociado con su administración.

En conclusión el sistema serotoninérgico es capaz de modular las señales discriminativas y reforzantes de la anfetamina. Esto es importante porque la adicción a la anfetamina y posiblemente a la cocaína pueden ser tratadas con fármacos serotoninérgicos evitando los efectos secundarios producidos por el uso prolongado de antagonistas dopaminérgicos.

REFERENCIAS

- Aronson, S.C., Black, J.E., McDougle, C.J., Scanley, B.E., Jatlow, P., Kosten, T.R., Heninger, G.R., Price, L.H. Serotonergic Mechanism of cocaine effects in humans. *Psychopharmacology* 1995. 119 (1): 179-185.
- Baker, D.A., Fuchs, R.A., Specio, S.E., Khroyan, T.V. Neisewander, J.L. Effects of intracumbens administration of SCH-23390 on cocaine-induced locomotion and conditioned place preference. *Synapse* 1998. 30 (2): 181-193.
- Bardo, M.T., Bevins, R.A. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology* 2000. 153 (1): 31-43.
- Bourson, A., Wanner, D., Wyler, R., Petit, N., Zwingelstein, C., Rudler, A., Sleight, A.J. Pharmacologic evaluation of the discriminative stimulus of metachlorophenylpiperazine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1996. 53 (1): 107-114.
- Callahan, P.M., Cunningham, K.A. Involvement of 5-HT_{2C} receptors in mediating discriminative stimulus properties of mCPP. *European Journal of Pharmacology* 1994. 257 (1): 27-38.
- Callahan, P.M., Cunningham, K.A. Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995. 274(3):1414-1424.
- Castañeda, A.E. Propiedades discriminativas de la anfetamina:modulación por mecanismos serotoninérgicos. Facultad de Psicología, UNAM. México. Tesis Inédita. 2001.
- Chevrette, J., Stellar, J.R., Hesse, W.G.W. Markou, A. Both the shell of the nucleus accumbens and the central nucleus of the amygdala support amphetamine self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2002. 71 (3): 501-507.
- Colpaert, F.C. Drug Discrimination in Neurobiology. *Pharmacology. Biochemistry and Behavior* 1999. 64(2): 337-345.

- Duvauchelle, C.L., Ikegami, A., Castaneda, E. Conditioned increases in behavioral activity and accumbens dopamine levels produced by intravenous cocaine. *Behavioral Neurosciences* 2000. 114 (6): 1156-1166.
- Fletcher, P.J., Korth, K.M. Activation of 5-HT_{1B} receptors in the nucleus accumbens reduces amphetamine-induced enhancement of responding for conditioned reward. *Psychopharmacology* 1999. 142(2): 165-174.
- Filip, M., Nowak, E., Baran, L., Przegalinski, E. Serotonin 1B receptor ligands in the nucleus accumbens shell do not affect the discriminative stimulus effects of amphetamine in rats. *Journal of Pharmacology* 1999. 53(5): 449-457.
- Johanson, C.E., Barret, J.E. The discriminative stimulus effects of cocaine in pigeons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993. 267(1): 1-8.
- Kalish, H.I. Stimulus Control. En: M.H. Marx (Ed) *Learning processes*. MacMillan. London, 1969. pp. 299-423.
- Kuhar, M.J., Ritz, M.C., Boja, J.W. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends in Neurosciences* 1991. 14 (7): 299-302.
- Leyer, R.T., Uretsky, N.J., Wallace, L.J. Effect of serotonergic agonists in the nucleo accumbens on d-amphetamine-stimulated locomotion. *Life Sciences* 1992. 50 (11): 813-820.
- Liao, R.M., Chang, Y.H., Wang, S.H., Lan, C.H. Distinct accumbal subareas are involved in place conditioning of amphetamine and cocaine. *Life Sciences* 2000. 67 (17): 2033-2043.
- Marona-Lewicka, D., Nichols, D.E. 5-HT_{2A/2C} receptors agonists potentiate the discriminative cue of (+)- amphetamine in the rat. *Neuropharmacology* 1997. 36 (10): 1471-1475.
- Miranda, F., Velázquez-Martínez, D. N. Control de estímulos con anfetamina utilizando el procedimiento de condicionamiento aversivo a sabores. *Revista Mexicana de Psicología* 1998. 15 (2): 141-148.
- O'Brien, C.P. Adicción y abuso de drogas. En: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Goodman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Décima Edición, Mc. Graw Hill. México. 2001 pp. 629-651.
- O'Dell, L.E., Sussman, A.N., Meyer, K.L., Neisewander, J.L. Behavioral effects of psychomotor stimulant infusions into amygdaloid nuclei. *Neuropsychopharmacology* 1999. 20(6): 591-602.
- Orozco, G., López-Cabrera, M., Velázquez-Martínez, D.N. Control de estímulos con fármacos: aplicaciones a la psicofarmacología. *Salud Mental*, 1998. 21 (5): 1-6.
- Orozco, G., Osorio, A., Velázquez-Martínez, D.N. Condicionamiento de preferencia de lugar con anfetamina: interacción con el sistema serotoninérgico. *XLV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas*. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 2002. Colima, Colima 8-12 Septiembre.

- Pehek, E.A., Bi, K. Ritanserin Administration potentiates amphetamine-stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Progress in Neuropsychopharmacobiology and Psychiatry* 1997. 21 (4): 671-682.
- Przegalinski, E., Filip, M. Stimulation of serotonin 5-HT_{1A} receptors attenuates the locomotor, but not discriminative effects of amphetamine and cocaine in rats. *Behavioral pharmacology* 1997. 8 (8): 699-706.
- Porras, G., DiMatteo, V., Fracasso, C., Lucas, G., De Deurwaerdere, P., Caccia, C., Esposito, E., Spampinato, U. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C/B} receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002. 26(3): 311-324.
- Rachlin, H. Secondary reinforcement and stimulus control. En: *Behavior and Learning*. W.H. Freeman and Company. San Francisco, 1976.
- Srisurapanont, M., Kittiratanapaiboon, P., Jarusuraisin, N. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database System Reviews* 2001.
- Sutton, M.A., Beninger, R.J. Psychopharmacology of of conditioned reward: evidence of rewarding signal at D-₁ like dopamine receptors. *Psychopharmacology* 1999. 144 (1): 95-110.
- Velázquez-Martínez, D. Control de estímulos con fármacos: un modelo conductual para estudiar interacciones moleculares. *Boletín de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas* 1996. 3 (5): 5-10.
- Velázquez-Martínez, D.N., López-Cabrera, M., Sanchez, H., Ramírez, J.I., Hong, E. Discriminative stimulus properties of indorenate, a serotonin agonist. *Journal of Psychiatry Neurosciences* 1999. 24 (2):122-30.
- Walsh, S.L., Cunningham, K. Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing and subjective effects of cocaine. *Psychopharmacology* 1997. 130 (1): 41-58.
- White, F.J., Hu, X.T., Henry, D. Electrophysiological effects of cocaine in the rat nucleus accumbens: microiontophoretic studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993. 266 (2): 1075-84.
-