

## Propiedades disociativas y discriminativas del alcohol I: Estudios con animales

*Dissociative and Discriminative Properties of Alcohol I:  
Animal Studies*

Marcela López Cabrera y David N. Velázquez Martínez

Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

### RESUMEN

En el presente trabajo se presenta una revisión de los trabajos que analizan las propiedades disociativas del alcohol así como de aquellos en los que se utiliza la administración de éste como estímulo discriminativo. También se presenta un resumen de los resultados obtenidos cuando se realizan pruebas de generalización de estímulos con sujetos entrenados previamente a discriminar la administración del alcohol de alguna otra condición farmacológica. De los trabajos revisados se puede concluir que el alcohol posee efectos disociativos y que su administración puede ser utilizada como señal discriminativa; sin embargo, estos efectos son singulares ya que la mayoría de las drogas evaluadas en las pruebas de generalización de estímulos no se generalizan con la señal discriminativa del alcohol. La excepción la constituyen los barbitúricos (aunque se ha demostrado que los sujetos pueden diferenciar entre la administración del alcohol y los barbitúricos) y el 3-carboxisalsolinol, que es un producto metabólico del alcohol. Finalmente, se han observado diferencias en el grado de disociación dependiendo de si el entrenamiento inicial se realizó bajo los efectos del alcohol o de alguna otra condición farmacológica.

DESCRIPTORES: Aprendizaje dependiente del estado, Discriminación de drogas, Disociación, Alcohol.

### ABSTRACT

*The present article offers a review of papers that deal with alcohol's dissociative properties and alcohol's administration as a discriminative stimulus. Also, a review is presented of the results when generalization tests were carried out on subjects previously trained to discriminate the administration of alcohol from some other pharmacological condition. From this review it is concluded that alcohol has dissociative properties and that its administration can serve as a discriminative cue; however both the discriminative and dissociative properties are unique, since almost all drugs evaluated on generalization tests*

*did not cross-generalize with the alcohol cue. The only drugs that cross-generalize with alcohol are barbiturates (although it has been shown that subjects can discriminate between alcohol and barbiturates) and 3-carboxysalsolinol which is a metabolic by-product of alcohol. Finally, some differences on the degree of dissociation have been observed, depending on whether the initial training was carried out under alcohol or some other drug.*

**DESCRIPTORS:** *State dependent learning, Drug discrimination, Dissociation, Alcohol.*

## INTRODUCCIÓN

El término DISOCIACIÓN hace referencia a un decremento o alteración en la ejecución de una conducta aprendida en ciertas condiciones cuando se examina la misma ejecución de la conducta bajo condiciones diferentes en las que se realizó el entrenamiento. En dichas circunstancias el decremento o alteración de la ejecución también se describe como falta o falla de TRANSFERENCIA ya que se considera que una pieza de información almacenada en la memoria, la cual fue aprendida bajo ciertas condiciones, no puede ser recordada (o transferida) a otras condiciones.

Nosotros estamos interesados en revisar únicamente los trabajos en los que se reporta que la administración de algún fármaco o su vehículo o placebo es el estado o condición bajo la cual se realiza el aprendizaje; en este caso el fenómeno de disociación también se le denomina APRENDIZAJE DEPENDIENTE DE ESTADO (Overton, 1964). Fueron Girden y Culler (1973) quienes por primera vez describieron el fenómeno de disociación inducido por drogas al cual denominaron "dissociation of learning". En su estudio observaron que sus sujetos (perros) aprendían una respuesta condicionada (flexión de una pata a la presentación de un choque) bajo los efectos de una droga del tipo del curare, pero cuando examinaron dicha respuesta sin la administración de la droga observaron que se producían déficits en la ejecución de la misma. A partir de este estudio el fenómeno ha sido observado con diversas drogas, sujetos y condiciones experimentales.

Una extensión del área la constituyen los experimentos en los cuales se entrena una respuesta bajo una condición farmacológica particular y, bajo otra condición farmacológica diferente se entrena otra respuesta. Con este procedimiento la probabilidad de la emisión de una u otra conducta está determinada por la presencia o ausencia de cada condición de droga. Este procedimiento usualmente se denomina DISCRIMINACIÓN DE DROGAS y en la mayoría de los trabajos se realizan pruebas de TRANSFERENCIA o GENERALIZACIÓN en las cuales se administra a los sujetos previamente entrenados algún fármaco o dosis diferente de aquel con el que fue entrenado. El trabajo inicial con esta metodología lo realizó Conser (1951, cit. Winter, 1978) con alcohol interpretando correctamente que el animal podía establecer una discriminación confiable basada en los efectos de las drogas.

Si los estudios de aprendizaje dependiente de estado y los de discriminación de drogas presentan fenómenos empírica o conceptualmente diferentes

o solo incluyen variaciones de procedimiento es aun una cuestión controvertida. Algunos autores suponen que aunque los procedimientos son diferentes los fenómenos están mediados por los mismos principios (v. gr. Bliss, 1974). En esta perspectiva Overton (1964, 1978) ha sugerido, suponiendo que ambos fenómenos están mediados por los efectos discriminables de las drogas, que éstos se observan con dosis diferentes de la droga. Con dosis altas los efectos se fácilmente discriminables y se produce disociación; con dosis bajas se requiere entrenamiento (y que durante éste se contrasten los efectos de la droga con la ausencia de éstos o con los efectos de otras drogas) para que sea discriminable la administración de una droga particular.

Otros autores (v. gr. Colpaert, 1977) han sugerido que al menos en el caso de los narcóticos se trata de fenómenos diferentes ya que se pueden distinguir farmacológicamente.

En el caso del alcohol, que aquí nos ocupa, no se han descrito diferencias farmacológicas entre los estudios que examinan las propiedades disociativas de éste y aquellos en los que se le utiliza como señal discriminativa, sin embargo presentaremos primero los estudios de discriminación y posteriormente aquellos en los que se examinan sus propiedades disociativas.

#### HALLAZGOS INICIALES CON ALCOHOL

En el artículo inicial en esta área Conger (1951, cit. Winter, 1978) observó que las ratas eran capaces de aprender una tarea de discriminación consistente en aproximarse a un comedero o alejarse del mismo dependiendo de la condición de droga. Este trabajo fue seguido por varios estudios en los que se demuestra que el alcohol es capaz de inducir efectos disociativos y/o discriminativos. Overton (1966) estudió a un grupo de ratas en las cuales entrenó una respuesta instrumental (recorrer un laberinto electrificado), administrándoles alcohol (2.4 g/kg, i.p., 15 minutos antes de la sesión) vs. la no-administración indicando al sujeto el brazo del laberinto por el cual podían escapar del choque; Overton observó que las ratas aprendían esta discriminación con la misma facilidad con que otros grupos de ratas aprendían la discriminación de otras drogas (pentobarbital, uretano, fenobarbital y meprobamato) vs. la solución salina. Bueno et al, (1976) confirmaron este resultado: después de 56 sesiones las ratas emitían más del 90% de respuestas correctas en la discriminación de alcohol (1.2 g/kg, i.p., 5 min) vs salina; las dosis de alcohol entre 0.6 y 1.6 g/kg producían la respuesta apropiada en tanto que una dosis de 0.4 g/kg producía la respuesta apropiada de salina. Jarbe (1977) extendió estas observaciones a otra especie al demostrar que los gerbils pueden ser entrenados en la discriminación entre alcohol (1.0, 1.5 y 2.0 g/kg i.p., 5 min) vs. solución salina. La relación entre la dosis de entrenamiento y la rapidez con que las ratas aprenden la discriminación (8 primeros ensayos correctos en 10 sesiones) fue examinada por Overton (1974; 1977; 1982) quien encontró que había una relación lineal

(pendiente  $-2.18$ ) entre el logaritmo de la dosis y el de las sesiones requeridas al criterio; una dosis de 0.6 g/kg requería de más de 52 sesiones en tanto que una dosis de 2.4 g/kg requería de solo 2.4 sesiones (una dosis mayor 3.0 producía efectos tóxicos y requería de 2.6 sesiones).

Los hallazgos con respuestas instrumentales se han extendido a situaciones operantes. Se ha demostrado que las ratas pueden elegir entre dos palancas según se correlacionen con su estado de droga: Kubena y Barry (1969a, b) y Krimmer y Barry (1973, cit. Barry 1974), Schechter (1974, 1980, 1981) y Altshuler et al. (1981) con programas de intervalo variable (IV 1'), razón fija (RF 10) y diferenciales de tasas bajas (DRL 10 seg.), respectivamente, establecieron la discriminación entre salina y alcohol a diferentes dosis (Kubena y Barry y Krimmer y Barry; 1.2 g/kg i.p., 15 min; Schechter, 1974: 1.5 g/kg i.p.; 1980: 0.2 g/kg i.p.; 1981: 0.6 g/kg i.p.; Altshuler et al.: 0.6 g/kg i.p. 10 min), aunque con el programa DRL el aprendizaje demoró 170 días y requería de un entrenamiento previo con 1.0 g/kg vs solución salina. En sus sujetos entrenados con 1.2 g/kg, Kubena y Barry examinaron un rango de dosis de 0.3 a 1.2 g/kg y encontraron que la dosis efectiva 50 (DE50) fue de 0.604 g/kg.

Las ratas también son capaces de aprender que la droga señala la fuente de reforzamiento (estímulo discriminativo, ED) contra la ausencia de reforzamiento o la presencia de castigo (E-delta, Ed). Kubena y Barry (1969a, b) entrenaron la discriminación entre ED (RF 5) y Ed (castigo en RF 5); para la mitad de los sujetos de alcohol (1.2 g/kg i.p., 15 min) fue ED y para la otra mitad Ed, la DE50 fue de 0.528 g/kg (entre un rango de 0.3-1.2 g/kg). Winter (1975, 1977) y York (1978) independientemente, demostraron que se podía establecer la discriminación entre ED (Winter: RF8; York RF7) y Ed (castigo o extinción, respectivamente) utilizando dosis menores de alcohol (Winter: 0.630 g/kg i.p., 20 min; York: 0.33, 0.66 o 0.99 g/kg i.p., 20 min) vs. salina. York describió que se requerían entre 30-40 sesiones con las dosis mayores y 80-100 con la dosis de 0.33 g/kg.

No sólo el etanol administrado i.p. ejerce funciones discriminativas: Ando (1975) demostró que la discriminación entre ED (RF1) vs. Ed (extinción) puede ser controlada por la administración intravenosa (i.v.) (infusión 0.05 ml/seg) de etanol (100 mg/kg) o salina, dando oportunidad a realizar varios ensayos con los ED o Ed en un solo día.

También se ha demostrado que en las ratas el alcohol produce efectos disociativos: Holloway (1972) entrenó ratas con etanol (1.5 g/kg i.p., 15 min) o salina en tareas de prevención pasiva y evitación activa de dos vías y de una vía y encontró que no se producían déficits cuando los animales eran entrenados y examinados bajo las mismas circunstancias, pero que se producían déficits sólo cuando se entrenaba a los sujetos con droga y se examinaban con salina.

## PRUEBAS DE GENERALIZACION DE ESTIMULOS

La evaluación de la similitud entre las propiedades discriminativas del alcohol y otras drogas ha seguido dos estrategias: a) en sujetos entrenados con alcohol probar otras drogas y b) examinar si el alcohol mimetiza otras drogas de entrenamiento.

### I. ALCOHOL vs. BARBITURICOS

Con estas estrategias se ha examinado la posible similitud entre los barbitúricos y el alcohol ya que algunas observaciones en el hombre sugieren que los efectos del etanol son percibidos como similares a aquellos producidos por los barbitúricos, además también se ha observado que algunos sujetos adictos usan el alcohol y los barbitúricos en forma intercambiable (Fraser et al., 1957; Hill et al. 1963). Overton (1966) encontró que varias drogas se generalizaban (fenobarbital 89 mg/kg, uretano 750 mg/kg y meprobamato 200 mg/kg) con la señal inducida por el alcohol (2.4 g/kg i.p., 15 min). Estos resultados han sido confirmados por York (1978) quien encontró que en ratas entrenadas con etanol (0.33, 0.66 o 0.99 g/kg i.p., 20 min) el fenobarbital (20.0 - 50.0 mg/kg i.p., 40 min) producía gradientes de generalización similares al alcohol sin importar que éste fuese ED o Ed. También Kubena y Barry (1969a, b) han confirmado estos resultados aunque encontraron resultados diferentes dependiendo de si la tarea era una elección entre dos palancas (IV 1' para cada palanca) o una tarea de discriminación (Ed castigo, ED RF5); el clordiazepóxido (5-15 mg/kg i.p., 15 min) se generalizó con el alcohol, pero sus DE50 fueron 6.3 y 4.5 mg/kg dependiendo de si la tarea era elección o discriminación respectivamente; las DE50 del pentobarbital (50-20.0 mg/kg i.p., 15 min), que se generalizó con el alcohol, fueron 5.0 y 7.0 mg/kg respectivamente; el hidrato de cloral (60.0-90.0 mg/kg) sólo fue examinado en la tarea de elección y se observó que se generalizaba (DE50: 71.0 mg/kg) con el alcohol. York (1978) observó que el barbital se generalizaba con el alcohol pero que esta generalización dependía de la dosis y de la función estímulo (ED o Ed) del alcohol; el barbital (20.0 a 160.0 mg/kg i.p., 60 min) se generalizaba con una dosis de entrenamiento de 0.33 g/kg independientemente de la función estímulo; cuando la dosis de entrenamiento era de 0.66 g/kg el barbital se generalizaba con el alcohol solo si éste era utilizado como ED. Bueno et al. (1976) demostraron que 20.0 mg/kg (i.p.) de pentobarbital se generalizaban con la señal del alcohol (1.2 g/kg, i.p., 5 min), pero que dosis menores (5.0 o 10.0 mg/kg) producían respuestas tipo salina. Schechter (1981) también demostró que el pentobarbital (2.0 - 12.0 mg/kg i.p., 15 min) se generalizaba con el alcohol (0.6 g/kg i.p., 15 min), sin embargo la DE dependía de la medida conductual obtenida, que fue de 4.0 mg/kg para la elección de palancas y de 2.0 mg/kg cuando se registraba la perseverancia en la palanca de droga antes de cambiar de palanca.

Cuando se ha evaluado si el alcohol se generaliza en sujetos entrenados con barbitúricos se han obtenido resultados contradictorios: Barry y Krimmer (1972 cit. Barry, 1974) y Krimmer y Barry (1973 cit. Barry, 1974) encontraron que en ratas entrenadas con pentobarbital (10.0 mg/kg i.p., 15 o 20 min) el etanol (0.6 a 0.5 g/kg respectivamente) no se generalizaba con la droga de entrenamiento independientemente de que si la tarea se trataba de una discriminación o de una elección. Krimmer y Barry (1976) demostraron que podían establecer el control discriminativo con pentobarbital (5.0 mg/kg, 15 seg) cuando éste se administraba i.v.; en estos sujetos el alcohol (0.125-0.5 g/kg i.v., 15 seg. DE50 0.348 g/kg) generalizaba parcialmente la señal del pentobarbital, cuando a las mismas ratas se les reentrenaba con pentobarbital (10.0 mg/kg, 10 min) i.p. El alcohol (0.25-1.5 g/kg) i.p. también se generalizaba parcialmente (DE50 menor de 1.5 g/kg) con el pentobarbital. York (1978) encontró que en ratas entrenadas con barbital (80.0 mg/kg i.p., 60 min) vs. salina o con fenobarbital (25.0 mg/kg i.p., 40 min) vs. salina el etanol (0.22 a 0.99 g/kg i.p., 20 min) no se generalizaba con las drogas de entrenamiento. Sin embargo, Herling et al. (1980) encontraron que en Pichones entrenados con pentobarbital (5.0 o 10.0 mg/kg i.m., 15 min) vs. salina el etanol (0.3-3.2 g/kg p.o., 20 min) se generalizaba parcialmente con la droga de entrenamiento, la ketamina y el dextorfam también se generalizaban parcialmente; en tanto que las benzodiazepinas (diazepam y clobazepam) y barbitúricos (metoxital, fenobarbital y barbital) se generalizaban completamente con la señal del pentobarbital.

En los estudios mencionados el pentobarbital se generalizaba total o parcialmente en ratas entrenadas con alcohol y viceversa, razón por la cual Barry (1974) los clasificó como similares en base a sus generalizaciones cruzadas; sin embargo Overton (1974), postuló que un procedimiento más efectivo para juzgar la similitud entre las propiedades discriminativas de las drogas es entrenar discriminaciones entre las drogas (droga vs. droga), entendiendo que si los sujetos son incapaces de aprender esta discriminación, las propiedades estímulo de las drogas son similares. Siguiendo su recomendación, Overton (1977) encontró que el fenobarbital (40.0 mg/kg i.p., 20 min) muy difícilmente era discriminado del pentobarbital a dosis de 5 o 25 mg/kg (i.p. 15 min) y que además no era discriminado para nada de dosis intermedias (10.0-15.0 mg/kg i.p., 15 min) de pentobarbital, sin embargo el etanol (1.2 o 1.8 g/kg i.p., 20 min) fácilmente era discriminado del pentobarbital (10.0 o 15.0 mg/kg i.p., 15 min), por lo cual se concluyó que en realidad el etanol y el pentobarbital aunque comparten algunas propiedades sus características estímulo son diferentes. En la literatura ya se había reportado (Krimmer y Barry, 1973 cit. Barry, 1974) que el alcohol (1.0 g/kg i.p., 20 min, DE50: 0.617 g/kg) se podía discriminar del pentobarbital (10.0 mg/kg i.p., 20 min, DE50: 7.2 mg/kg) y que esta discriminación era aprendida tan rápidamente como una discriminación entre droga vs. salina, pero los autores la interpretaron como una discriminación entre dos valores del mismo continuo apoyados en el dato de que en ratas entrenadas con cada una de estas drogas vs. salina la

administración del etanol (0.5 g/kg) o pentobarbital (5.0 mg/kg) producían respuestas del tipo de la salina, pero su administración conjunta producía respuestas similares a las de la droga.

## II. ALCOHOL vs. SEDANTES (NO-BARBITURICOS)

Se ha examinado la relación del alcohol con drogas que producen sedación (pero que no son barbitúricos) como la clorpromazina y el clordiazepóxido. Kubena y Barry (1969a, b) observaron que la clorpromazina (2.0 mg/kg i.p., 20 min) no se generalizaba con el alcohol (1.3 g/kg i.p. 15 min) independientemente de la función estímulo del alcohol (ED o Ed), sin embargo Krimmer y Barry (1973, cit. Barry 1974) observaron que el clordiazepóxido (DE50 7.2 mg/kg) y la clorpromazina (DE50 1.6 mg/kg) se generalizaban con el alcohol (1.0 g/kg i.p., 20 min) cuando la tarea era una elección entre dos palancas.

Varios estudios han examinado la relación entre la anfetamina y el etanol ya que ambas son drogas de abuso y se ha propuesto (Overton y Batta, 1977) que las propiedades discriminativas de las drogas pueden predecir o estar relacionadas con sus propiedades reforzantes; sin embargo, ninguno de los estudios ha encontrado que estas drogas se generalicen entre sí: Kubena y Barry (1969a, b) encontraron que una dosis de anfetamina (0.5 mg/kg i.p., 15 min) produce sólo el 20% de respuestas similares al alcohol (1.2 g/kg i.p., 15 min). Estudiando un rango mayor de anfetamina (0.25 a 2.0 mg/kg i.p., 15 min) se ha comprobado que ésta no mimetiza la señal del alcohol cuando éste se entrena a dosis de 1.2 g/kg (Bueno et al. 1976) ó de 0.33 a 0.99 g/kg (York, 1978). En ratas entrenadas con anfetamina administrada i.v. (Ando, 1975: 0.2 mg/kg, infusión de 0.05 ml/seg) o i.p. (Bueno et al. 1976: 1.0 mg/kg, 15 min) el etanol (infusión de 100 mg/kg o 1.2 g/kg i.p., 5 min) no se generaliza con la droga de entrenamiento.

## III. ALCOHOL vs. OPIACEOS

Se ha postulado la participación de mecanismos opiáceos en algunas acciones del etanol, principalmente a través de subproductos de tipo opiáceo en el metabolismo del etanol que pueden, al menos en teoría, estar involucrados en algunos efectos del etanol (Davis y Walsh, 1970). Así, se ha postulado que los mecanismos opiáceos están involucrados en las propiedades reforzantes del etanol ya que la naltrexona atenúa la autoadministración del etanol en monos (Altshuler et al. 1980). También se ha observado que la naloxona antagoniza la narcosis y letalidad del etanol (Ho y Ho, 1979) y que antagoniza los efectos excitatorios inducidos por la autoestimulación (Lorenz y Sainati, 1978). Sin embargo, en la presente preparación se ha observado que la morfina (6.0 mg/kg i.p., 60 min.) no se generaliza en ratas entrenadas con alcohol (0.63 s6ks. i.p., 20 min.), que el etanol tampoco mimetiza

la señal de la morfina (en las mismas dosis) y que la naloxona (0.4 mg/kg. i.p., 15 min.) no antagoniza las propiedades discriminativas del etanol (Winter, 1975). Altshuler et al. (1981) han confirmado que ni la naloxona (1.0 o 10.0 mg/kg. im. 15 min) ni la naltrexona 1.0 o 10.0 mg/kg 1. m, 30 min.) modifican los efectos discriminativos del etanol (0.6 g/kg. i.p., 10 min.).

#### IV. ALCOHOL vs. ANTAGONISTAS NO-ESPECIFICOS DEL ALCOHOL

Se han realizado algunos estudios de la interacción de varias drogas con el alcohol, específicamente orientadas a estudiar el posible antagonismo o sinergismo entre las drogas. Como se ha mencionado previamente, existen varios reportes en los que se observó que los barbitúricos comparten propiedades estímulo entre sí y parcialmente con el alcohol (generalizaciones cruzadas), por lo cual se ha postulado que si las propiedades de estas drogas son afectadas por alguna manipulación experimental y éstas se generalizan con el alcohol, es posible que las mismas manipulaciones afecten las propiedades del alcohol de una manera similar. Siguiendo esta estrategia experimental, se ha reportado que el bemergide (Herling et al. 1980; Jarbe, 1976) y el metrazol (Johansson y Jarbe 1975a, b) revierten las propiedades discriminativas del diazepam, de algunos barbitúricos y de la metacualona; además se ha descrito que la pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas y el incremento del tiempo de sueño inducidos por el alcohol son revertidos por el bemergide, razón por la cual Jarbe (1977) examinó si este fármaco también podía revertir las propiedades discriminativas del alcohol. Para tal fin entrenó tres grupos de sujetos con las dosis de 1.0, 1.5 y 2.0 g/kg. (i.p., 5 min.) de alcohol vs. salina encontrando en cada caso que el bemergide (10 y 20 mg/kg. i.p., 5 min.) no alteraba la discriminación del alcohol.

Se ha descrito que el propranolol, bloqueador beta adrenérgico, inhibe algunos efectos conductuales en animales (Smith et al. 1970) y en humanos (Tyer, 1972), aunque Mendelson et al. (1974) no observaron evidencia alguna sobre los efectos agudos del alcohol en pacientes alcohólicos crónicos. En esta preparación se observó que el pretratamiento con propranolol (1.0 a 20.0 mg/kg. i.p., 30 min.) no modifica los efectos discriminativos del alcohol (1.5 g/kg. i.p., 15 min.) (Schechter, 1974); Winter (1975) confirmó estas observaciones aunque observó que el propranolol (3.0-30.0 mg/kg. i.p.) decrementa la tasa de respuestas en forma inespecífica.

Usualmente se considera que la cafeína mejora la ejecución de sujetos alcoholizados, sin embargo, a dosis de 100 mg/kg. (i.p., 30 min.) no modifica los efectos discriminativos del etanol (Schechter, 1974).

El DH524 (2, 3, 4 diclorofenoxi) metil-2-imidazolina se ha descrito que reduce el incremento en el tiempo de sueño inducido por los barbitúricos y el alcohol (Jarbe et al. 1975). Sin embargo a dosis de 10-20 mg/kg. (i.p., 20 min.) el DH524 fue incapaz de modificar la discriminación del alcohol (Jarbe, 1977).



## V. ALCOHOL vs. DERIVADOS DE LA CANABIS

De particular interés es la interacción del alcohol con el delta-9- tetrahidrocanabinol (delta-9-THC, principio activo de la marihuana) ya que los dos son usados como drogas de abuso y frecuentemente son ingeridas en conjunto, a este respecto hay que mencionar que se ha descrito en ratas tolerancia cruzada entre el alcohol y el delta-9-THC (Newman et al. 1974, 1977) y que el delta-9-THC (2.0 y 8.0 mg/kg.) incrementa las propiedades discriminativas del pentobarbital (Jarbe et al. 1975), aunque también hay reportes de que el delta-9-THC produce efectos diferentes al alcohol en la percepción del tiempo, frecuencia cardiaca y cambios subjetivos en humanos (Tinklenberg et al. 1976). Sin embargo, Bueno et al. (1976) encontró que 1.25- 10.0 g/kg. (o.p., 20 min.) de delta-9-THC solo produce entre el 7-42% de las respuestas apropiadas con etanol (1.2 g/kg. i.p., 5 min.) y que 5.0- 10.0 mg/kg. (i.p., 20 min.) de delta-8-THC (menos potente que el delta-9) produce solo entre el 31-33% de las respuestas con alcohol. Otros análogos del delta-9-THC como el cannabidiol o el cannabinol (20.0 o 40.0 mg/kg. i.p.) solo producen entre el 0-12% y 30-53% respectivamente de respuestas similares a la droga. Jarbe (1977) confirmó en gerbils que el delta-9-THC (4-8 mg/kg. i.p., 30 min.) no modifica las propiedades discriminativas del etanol (1.0, 1.5 o 2.0 g/kg. i.p., 5 min.) además de que no se generaliza con esta droga. En ratas entrenadas con delta-9-THC el alcohol tampoco mimetiza la droga de entrenamiento: Barry y Kubena (1972, cit. Barry, 1974), Jarbe y Henriksson (1974) y Bueno et al. (1976) observaron que en ratas entrenadas con delta-9-THC (4.0 o 5.0 mg/kg i.p., 30 min.), el etanol (Barry y Kubena: 0.5 g/kg. i.p.; Jarbe y Henriksson: 1.0 a 2.0 g/kg i.p., 15 min.; Bueno et al: 0.8 a 1.6 g/kg. i.p., 6 min) no se generaliza con la droga de entrenamiento.

## VII. ALCOHOL vs. ANFETAMINA

También se ha descrito que la anfetamina revierte algunos efectos del alcohol en el hombre y que antagoniza los efectos depresores sobre la conducta exploratoria en ratas (Leonard y Weisman, 1970) debido a que produce efectos opuestos (excitación y sedación). Sin embargo, en las tareas de discriminación existen datos contradictorios, Schechter (1974) demostró que 4.0 mg/kg. (i.p., 30 min.) de anfetamina decrementaban significativamente las propiedades discriminativas del etanol (1.0 g/kg. i.p., 15 min.) en ratas. Mientras que en gerbils Jarbe (1977) encontró que la anfetamina (4-8 mg/kg. i.p., 10 o 20 min.) no modificaba el efecto discriminativo de la droga (1.0, 1.5 y 2.0 g/kg. i.p., 5 min.); tal discrepancia puede deberse a que como la anfetamina no antagoniza en forma competitiva los efectos del alcohol y que sólo se evaluó un rango restringido de dosis, pequeñas variaciones en la intensidad de los efectos (probablemente relacionados con la especie) pueden proporcionar resultados diferentes.

### VIII. ALCOHOL vs. SEROTONERGICOS

Se ha postulado que mecanismos serotoninérgicos median algunos efectos del etanol. Sin embargo, Winter (1977) observó que el pretratamiento con el depletor de serotonina (5-HT) paraclorofenilalanina (PCPA) (300 mg/kg. i.p., 68 horas antes de la sesión) o la administración del antagonista serotoninérgico cinanserin (Furiguete et al. 1965) (3.0, 10.0, 30.0 o 60.0 mg/kg. i.p., 60 min.) no modificaban los efectos discriminativos del etanol (0.63, g/kg. i.p., 20 min.).

### IX. ALCOHOL vs. METABOLITOS DEL ALCOHOL

Se ha postulado que el etanol al entrar al sistema nervioso central (SNC) libera la dopamina central (Wajda et al. 1977), además de producir acetaldehído (Truitt, 1970) y que la presencia de estas dos sustancias se requieren para la formación del salsolinol (Collins y Bigdeli, 1975) el cual es el responsable de los efectos centrales del alcohol ya que su administración decrementa la actividad locomotora (Church et al. 1976), previene el síndrome de abstinencia (Blun et al, 1976) e incrementa la ingesta de alcohol (Melchoir y Myers, 1977). La administración de 3-carboxisalsolinol (3C-sal) después de entrar al SNC produce salsolinol como producto de su decarboxilación (Myers y Melchoir, 1978) por lo que se ha utilizado para medir la generalización con el alcohol, encontrándose que en ratas entrenadas con etanol (0.2 g/kg i.p., 15 min, DE50: mg/kg) vs. salina (Schechter, 1980) la administración de 3C-sal (i.p., 30 min.) se generalizó en forma dosis dependiente con el alcohol ya que 1.8 mg/kg de 3C-sal mimetizan completamente la droga de entrenamiento (DE50: 0.45 mg/kg), sin embargo, en tanto que 200 mg de etanol se generalizaban en ratas entrenadas con apomorfina (0.16 mg/kg i.p., 30 min) vs. salina, el 3C-sal no se generalizó en estas ratas.

#### *Conclusiones*

De la revisión previa podemos concluir:

- a) El etanol posee efectos discriminativos y disociativos.
- b) Estos efectos (comparados con las drogas evaluadas) son singulares ya que aunque previamente se había encontrado que el alcohol tiene efectos discriminativos similares a los barbitúricos, los sujetos pueden aprender a discriminar entre éstos y los de alcohol (ejem. pentobarbital).
- c) La única droga que se ha demostrado que a dosis bajas se generaliza con el alcohol es el 3C-sal, subproducto metabólico del etanol y sin embargo no se han evaluado otros metabolitos.
- d) La mayoría de las otras drogas evaluadas no se generalizan, a lo hacen parcialmente, con el etanol.

e) Las disociaciones (droga-salina, salina-droga) son asimétricas y en algunos casos también hay generalizaciones parciales asimétricas con otras drogas.

Por todo lo anterior podemos concluir que las propiedades estímulo del etanol son complejas (tiene varias dimensiones en las que se puede generalizar), es decir, se puede aplicar al etanol el concepto de Estímulo Discriminativo Complejo (Colpaert et al. 1976) para describir que el estímulo droga está compuesto por un conjunto de varias dimensiones que hay que definir experimentalmente.

### BIBLIOGRAFIA

- Altshuler, H. L., Applebaum, E. y Shippenber, S. (1981) The effects of opiate antagonists on the discriminative stimulus properties of ethanol. *Pharmacolog Biochemistry and Behavior*. 14, 97-100.
- Altshuler, H. L., Phillips, P. E. y Feinhandler, D. A. (1980) Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Science*. 26, 697-688.
- Ando, K. (1975) The discriminative control of operant behavior by intravenous administration of drugs in rats. *Psychopharmacologia*. 45, 47-50.
- Barry, H. III. (1974) Clasificación de drogas according to their discriminable effects in rats. *Federation Proceedings*. 33, 1814-1824.
- Bliss, E. (1974) Theoretical explanations of drug dissociated behaviors. *Federation Proceedings*. 33, 1787-1796.
- Blum, K., Eubanks, J. E., Wallace, J. E., Schwertner, H. y Morgan, W. W. (1976) A possible role of tetrahydroisoquinoline alkaloids in post alcohol intoxication states. *Annal New York Academy of Science*. 273, 234-246.
- Bueno, O. F. A., Carlini, E. A., Finkelfarb, E. y Suzuki, J. S. (1976) Delta-9-tetrahydrocannabinol, ethanol and amphetamine as discriminative stimuli-generalization test with other drugs. *Psychopharmacologia*. 46, 235-243.
- Church, A. C., Fuller, J. L. y Dubek, B. C. (1976) Salsolinol differentially affects mice selected for sensitivity to alcohol. *Psychopharmacology*. 47, 49-52.
- Collins, M. A. y Bigdelli, M. G. (1975) Tetrahydroisoquinolines in vivo. Rat brain formation of salsolinol. *Life Science*. 16, 585-602.
- Colpaert, F. C. (1977) Narcotic cue and narcotic state. *Life Science*. 20, 1097-1108.
- Colpaert, F. C., Niemegeers, C. J. E. y Janssen, P. A. J. (1976) The narcotic discriminative stimulus complex: relation to analgesic activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 28, 183-187.
- Davis, V. E. y Walsh, M. J. (1970) Alcohol, amines and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. *Science*. 167, 1005-1007.
- Fraser, H. F., Wikler, A., Isbell, H. y Johnson, N. K. (1957) Partial equivalence of chronic alcohol and barbiturate intoxications. *Quarterly Journal of Alcohol Studies*. 18, 541-555.
- Girden, E. y Cyller, E. A. (1937) Conditioned responses in curarized striate muscle in dogs. *Journal of Comparative Psychology*. 23, 261-274.
- Herling, S., Valentino, R. J. y Winger, G. D. (1980) Discriminative stimulus effects of pentobarbital in pigeons. *Psychopharmacology*. 71, 21-28.
- Ho, A. y Ho. C. C. (1979) Toxic interactions of ethanol with other central depressants: antagonism by naloxone to narcosis and lethality. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 11, 111-114.
- Holloway, F. A. (1972) State-dependent effects of ethanol and passive avoidance learning. *Psychopharmacologia*. 25, 238-261.
- Jarbe, T. U. C. (1976) Characteristics of penobarbital discrimination on the gerbil: transfer and antagonisms. *Psychopharmacology*. 49, 33-40.
- Jarbe, T. U. C. (1977) Alcohol discrimination in gerbils: interactions with bemegride, DH524, amphetamine and delta-9-THC. *Archives International of Pharmacology and Toxicology*. 227, 118-129.
- Jarbe, T. U. C. y Henriksson, B. G. (1974) Discriminative response control produced with hashish, tetrahydrocannabinols. *Psychopharmacologia*. 40, 1-16.
- Jarbe, T. U. C., Johansson, J. D. y Henriksson, B. G. (1975) Delta-9-tetrahydrocannabinol and pento-

- barbital as discriminative cues in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 3, 403-410.
- Johansson, J. O. y Jarbe, T. U. C. (1975) Diazepam as a discriminative cue: its antagonism by bemegride. *European Journal of Pharmacology*. 30, 372-375.
- Johansson, J. O. y Jarbe, T. U. C. (1975) Antagonism of pentobarbital induced discrimination in the gerbil. *Psychopharmacologia*. 41, 225-228.
- Krimmer, E. C. y Barry, H. III. (1976) Discriminative pentobarbital stimulus in rats immediately after intravenous administration. *European Journal of Pharmacology*. 38, 321-327.
- Kubena, R. K. y Barry, H. III. (1969a) Two procedures for training differential responses in alcohol and nondrug conditions. *Journal Pharmacological of Science*. 58, 99-101.
- Kubena, R. K. y Barry, H. III. (1969b) Generalization by rats of alcohol and atropine stimulus characteristics to other drugs. *Psychopharmacologia*. 59, 186-206.
- Leonard, B. E. y Wiseman, B. O. (1970) The effect of ethanol and amphetamine mixtures on the activity of rats in a T. maze. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 22, 967.
- Lorens, S. A. y Sainti, S. M. (1978) Naloxone blocks the excitatory effects of ethanol and chlordiazepoxide on central hypothalamic self-stimulation behavior. *Life Science*. 23, 1359-1365.
- Melchoir, C. L. y Myers, R. D. (1977) Preference for alcohol evoked by tetrahydropapaveroline (THP) chronically infused in the cerebral ventricle of the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 7, 19-35.
- Mendelson, J. H., Rossi, A. M., Bernstein, J. G. y Kuchnle, J. (1974) Propranolol and behavior of alcohol addicts after acute alcohol ingestion. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 15, 571-578.
- Myers, R. D. y Melchoir, C. L. (1978) Differential actions on voluntary alcohol intake of tetrahydroisoquinolines of b-carboline infused chronically in the ventricle of the rat. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 7, 381-392.
- Newman, L. N. M., Lutz, M. P., Gould, M. H. y Domino, E. F. (1977) Delta-9-tetrahydrocannabinol and ethyl alcohol: evidence for cross tolerance in the rat. *Science*. 195, 1022-1023.
- Overton, D. A. (1964) State-dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 57, 3-12.
- Overton, D. A. (1966) State-dependent learning produced by depressant and atropine-like drugs. *Psychopharmacologia*. 10, 6-31.
- Overton, D. A. (1974) Experimental methods for the study of state dependent learning. *Federation Proceedings*. 33, 1800-1813.
- Overton, D. A. (1977) Comparison of ethanol, pentobarbital and phenobarbital using drug vs. drug discrimination training. *Psychopharmacology*. 53, 195-199.
- Overton, D. A. (1978) Major theories of state dependent learning. En: B. T. Ho, D. W. Richards, III. y D. L. Chute (Eds). *Drug discrimination and state dependent learning*. New York: Academic Press, Inc., 283-318.
- Overton, D. A. (1982) Comparison of the degree of discriminability of various drugs using the T-maze drug discrimination paradigm. *Psychopharmacology*. 96, 385-395.
- Overton, D. A. y Batta, S. K. (1977) Relationships between abuse liability of drugs and their degree of discriminability in the rat. En: T. Thompson y K. R. Unna (Eds.): *Predicting dependence liability of stimulant and depressant drugs*. Baltimore: University Park Press. 125-136.
- Schechter, M. D. (1974) Effect of propranolol, d-amphetamine and caffeine on ethanol as a discriminative cue. *European Journal of Pharmacology*. 29, 52-57.
- Schechter, M. D. (1980) Ability of 3-carboxysalsolinol to produce ethanol-like discrimination in rats. *Psychopharmacology*. 68, 277-281.
- Schechter, M. D. (1981) Extended schedule of transfer of ethanol discrimination. *Pharmacology. Biochemistry and Behavior*. 13, 23-25.
- Smith, A., Hayashida, K. y Kim, Y. (1970) Inhibitions by propranolol of ethanol induced narcosis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 22, 644-645.
- Tinklenberg, J. R., Roth, W. T. y Kopell, B. S. (1976) *Psychopharmacology*. 49, 275.
- Truitt, E. B. (1970) Ethanol induced release of acetaldehyde from blood and its effect on determination of acetaldehyde. *Quarterly Journal Studies of Alcohol Alc*. 31, 1-12.
- Tyrer, P. (1972) Propranolol in alcohol addiction. *Lancet*. II, 707.
- Wajda, I. J., Manigault, I. y Hudick, J. P. (1977) Dipamine levels in the striatum and the effect of alcohol and reserpine. *Biochemical Pharmacology*. 26, 653-655.
- Winter, J. C. (1975) The stimulus properties of morphine and ethanol. *Psychopharmacologia*. 44, 209-214.
- Winter, J. C. (1977) Morphine and ethanol as discriminative stimuli: absence of antagonism by p-chlorophenylamine methyl ester, cinanserin or BC 105. *Psychopharmacology*. 53, 159-163.

- Winter, J. C. (1978) Drug induced stimulus control. En: D. E. Blackman y D. J. Sanger (Eds.). *Contemporary research in behavioral pharmacology*. New York: Plenum Press. 208-237.
- York, J. L. (1978) A comparison of the discriminative stimulus effects of ethanol, barbital and phenobarbital in rats. *Psychopharmacology*. 60, 19-23.