

El impacto del análisis experimental de la conducta en la psicobiología: El caso de la farmacología conductual¹

The impact of the experimental analysis of behavior in psychobiology: the case of behavior pharmacology

Víctor A. Colotla

Facultad de Psicología,
Universidad Nacional Autónoma de México

RESUMEN

Pese a la aparente postura anti-fisiológica de Skinner desde sus primeros escritos, el análisis experimental de la conducta y la psicobiología han marchado de la mano y se han beneficiado mutuamente fuera de cualquier duda. El presente trabajo examina el impacto que el enfoque del análisis conductual ha tenido sobre la psicobiología a través del ejemplo de la farmacología conductual. Con este fin, se revisan las áreas de: (a) selección y evaluación preclínica de compuestos; (b) el sustrato bioquímico del reforzamiento y de la conducta controlada por programas de reforzamiento; (c) la modulación de los efectos de las drogas por factores ambientales; (d) los mecanismos de condicionamiento en la farmacodependencia; y (e) la toxicología conductual. El acercamiento entre las dos disciplinas mencionadas extiende las áreas de aplicación de los procedimientos conductuales, incrementa las posibilidades de investigación y reafirma los hallazgos básicos del investigador operante.

DESCRIPTORES: farmacología conductual, psicobiología, análisis de la conducta, farmacodependencia, toxicología conductual, reforzamiento, control de estímulos.

ABSTRACT

Despite Skinner's apparent anti-physiological posture, since his early writings, the experimental analysis of behavior and psychobiology have marched hand by hand, and have benefited from each other beyond any doubt. The present paper examines the impact that the behavior analysis approach has had upon psychobiology through the example of behavioral pharmacology. With this purpose, the following areas are reviewed: (a) pre-clinical screening and evaluation of compounds; (b) the biochemical substratum of

¹Basado en una conferencia dictada en el XII Simposio Internacional de Modificación de Conducta, 26-30 de octubre de 1982, Riberáo Preto, Sao Paulo, Brasil. Dirigir peticiones de copias de este trabajo al autor, Apartado postal 69-716, México 21, D.F. 04460 México.

reinforcement and schedule-controlled behavior; (c) the modulation of drug effects by environmental factors; (d) the conditioning mechanisms of drug addiction; and (3) behavioral toxicology. The rapprochement between the two disciplines expands the areas of application of behavioral procedures; increases research possibilities and support the basic findings of the operant researcher.

DESCRIPTORS: *behavioral pharmacology, psychobiology, behavior analysis, drug addiction, behavioral toxicology, reinforcement, stimulus control.*

Desde hace más de 50 años, Skinner (1931) proporcionó un análisis operacional del concepto del reflejo que, junto con partes de su libro *La conducta de los organismos* (Skinner, 1938) y otros artículos posteriores (Skinner, 1947, 1950) fueron interpretados como una postura anti-teórica y principalmente como anti-fisiológica. Desde entonces, algunos investigadores conductistas radicales han visto con desdén la investigación en psicobiología. Sin embargo, como el mismo Skinner (1947) afirma, su ataque era hacia la teoría fisiológica de la conducta, no hacia el psicólogo fisiológico; y añade que eventualmente es posible que "los hechos y los principios de la psicología sean reducidos no solamente a la fisiología sino a través de la bioquímica y la química a la física y la física subatómica. Pero esta reducción está indudablemente todavía muy lejana".

Como será evidente en este trabajo, la suposición que Skinner veía como muy lejana hace 35 años, se puede decir que es casi inminente en nuestros días. Por ejemplo, la explicación de algunos conceptos básicos como el reforzamiento en términos de la bioquímica. Por otra parte, y quizá a pesar de la resistencia de los conductistas ortodoxos, el análisis experimental de la conducta y la psicobiología han marchado de la mano desde hace tres décadas y la influencia de la metodología conductista en la psicobiología está más allá de cualquier duda.

El presente trabajo proporciona una evaluación del impacto del análisis de la conducta en la investigación psicobiológica, para lo que se examina en cierto detalle una área de interés contemporáneo: la farmacología conductual.

Probablemente el campo de la psicobiología que ha recibido el mayor impacto de la tecnología y principios del análisis experimental de la conducta ha sido la farmacología. A partir de la introducción de la clorpromazina en la psiquiatría y el desarrollo subsecuente del interés por los fármacos anti-psicóticos y neurolépticos, la farmacología conductual se empezó a desarrollar en una forma realmente notable (Pickens, 1977). En esta revisión se examinarán los avances más importantes de la farmacología conductual en lo que se refiere a: (s) la selección y evaluación preclínica de compuestos; (b) el estudio del sustrato bioquímico del reforzamiento; (c) la modulación de los efectos de las drogas por factores ambientales; (d) la investigación sobre los mecanismos de condicionamiento en la dependencia a las drogas y el alcohol; y (e) la introducción de la toxicología conductual como una rama de la farmacología conductual, para la caracterización de los efectos sobre el comportamiento de sustancias tóxicas inhalables y de otro tipo, como los metales pesados y los aditivos colorantes de los alimentos.

Selección y evaluación preclínica de compuestos

Aunque prácticamente son miles los compuestos que cada año son sintetizados por las compañías farmacéuticas, es mínima la cantidad de ellos que llegan al mercado. Después de la selección inicial pasando por pruebas de toxicidad y eficiencia, los compuestos son sometidos a evaluación preclínica en la que los métodos derivados del análisis de la conducta se utilizan para determinar importantes efectos. Por ejemplo, una de las pruebas consiste en determinar la potencialidad adictiva de un nuevo compuesto. Esta prueba tiene por objeto el evaluar si una droga preparada para el tratamiento de un padecimiento humano (ansiedad, epilepsia, obesidad, etc.) no posee propiedades reforzantes que la pudieran convertir en una droga de abuso una vez que es puesta a disposición del público. Se han desarrollado por lo menos dos procedimientos para este propósito. El primero fue descrito inicialmente por Yanagita y sus colaboradores (por ejemplo, Yanagita, 1973) y consiste en entrenar al animal, usualmente mono, a presionar una palanca a fin de recibir una inyección intravenosa de una droga de conocida acción reforzante, como la cocaína. Una vez que la tasa de respuesta por esta droga es estable, se sustituye por solución salina, lo que produce una disminución en la tasa de respuesta. Posteriormente, se sustituye nuevamente la salina, ahora por el compuesto que se desea evaluar y se determina el nivel de respuesta que produce. Si el compuesto nuevo se autoadministra como la cocaína, entonces podemos sospechar de fuertes propiedades reforzantes de ese compuesto. Si, por el contrario, genera una tasa baja de respuesta, similar a la producida por la solución salina, se podría suponer que el compuesto no es reforzante. No obstante, como existe la posibilidad de que la dosis del compuesto evaluada no sea suficiente para producir efectos conductuales, o que el compuesto mismo tenga como efecto el reducir la tasa de respuesta, estas evaluaciones son frecuentemente acompañadas de estudios sobre los efectos del nuevo compuesto en conducta mantenida por otros reforzadores.

Utilizando este procedimiento de sustitución, Woods y Tessel (1974) encontraron que la fenfluramina, un congénere de la anfetamina, no mantuvo la tasa de respuesta de autoadministración en monos que se inyectaban cocaína, por lo que sugieren que esta sustancia puede producir menos problemas de abuso en los humanos que las anfetaminas.

El otro procedimiento desarrollado para la evaluación preclínica de las propiedades reforzantes de compuestos nuevos es el descrito por Johanson y Schuster (1975). Utilizando monos como sujetos y cocaína como droga de referencia, estos investigadores proporcionaban a los animales una muestra de la sustancia antes de ensayos de elección. En los ensayos de muestreo, el sujeto tenía la oportunidad de probar cada solución de droga apareada con una luz de diferente color presionando 5 veces la palanca apropiada; una droga A estaba disponible para las primeras 5 inyecciones; seguía un periodo de tiempo fuera de 30 min. después del cual la solución disponible por las siguientes 5 inyecciones era la droga B. Seguía nuevamente un periodo de

tiempo fuera y se presentaba al animal un ensayo de elección en el que se encendían las dos luces asociadas a las dos drogas y el animal elegía una de ellas presionando la palanca. Este procedimiento permite evaluar el desarrollo de una preferencia por una droga sobre la otra, o incluso las preferencias de los animales por diferentes dosis de una misma droga.

Mecanismos farmacológicos del reforzamiento y de la conducta controlada por programas de reforzamiento

Una de las áreas de investigación de la farmacología conductual que parecen más prometedoras en cuanto a llegar a entender los procesos básicos del comportamiento, lo constituyen los experimentos destinados a determinar cuál es el (o los) neurotransmisor(es) responsable(s) de la mediación de la recompensa y cuáles son los cambios bioquímicos asociados a la ejecución en programas de reforzamiento.

La investigación dirigida al primer problema se basa generalmente en el paradigma de la autoestimulación eléctrica cerebral. El primer paso, pues, consiste en implantar a un animal, usualmente rata, electrodos en las llamadas "zonas del placer" del sistema límbico. Como la mayoría de estas áreas de la recompensa utilizan las catecolaminas norepinefrina y dopamina como sus transmisores sinápticos (Kalat, 1980), los experimentos se han dirigido a la modificación de estos neurotransmisores. De esta manera, se ha encontrado que agentes bloqueadores de la norepinefrina y la dopamina reducen la tasa de respuesta por estimulación y que la administración de estas catecolaminas también reduce la tasa de autoadministración, al reducir, supuestamente, el valor de reforzamiento de la autoadministración (Yokel y Wise, 1975). Kalat (1980) ha resumido otras investigaciones que apoyan la suposición de que las catecolaminas son los neurotransmisores de la recompensa. Recientemente, se ha acumulado cierta evidencia de que la dopamina, no la norepinefrina, juega un papel principal en la función de la recompensa. Por ejemplo, Yokel y Wise (1975) encontraron que la pimozida, un agente bloqueador de la dopamina, aumentó la tasa de autoadministración intravenosa de anfetamina, mientras que los agentes bloqueadores de la norepinefrina: la fentolamina y el propranolol, redujeron la tasa de respuesta. Los autores proponen para la dopamina, pero no para la norepinefrina, un papel en la mediación central de la recompensa. Mora y Myers (1977) proporcionaron también evidencia en favor de la dopamina: entrenaron ratas a autoestimularse la corteza prefrontal media, una región rica en terminales dopaminérgicas.

Larry Stein, quien ha sido uno de los principales investigadores de los mecanismos farmacológicos de la recompensa, ha propuesto recientemente que existen otros mediadores del "placer" y la recompensa: las encefalinas cerebrales (Stein, 1983). Estas encefalinas son péptidos cerebrales que se ha encontrado recientemente juegan un papel importante como neurotransmisores (Snyder, 1980), y Stein demostró: (a) que inyecciones centrales de encefalina sirvieron como reforzamiento para conducta de autoadministración; y

(b) que la estimulación eléctrica de muchas regiones ricas en encefalina sirvió también como reforzamiento en un paradigma de auto-estimulación.

Una línea de investigación asociada a la anterior se ha dirigido a los cambios bioquímicos cerebrales que ocurren durante los programas de reforzamiento. Por ejemplo, se ha reportado que la conducta operante cambia el metabolismo de la norepinefrina: ratas entrenadas a presionar una palanca para recibir agua como reforzamiento mostraron un aumento en el metabolismo cerebral de norepinefrina cuando se les comparó con grupos control (Lewy y Seiden, 1972). Este grupo de investigadores, dirigidos por Seiden, ha dirigido su interés a las relaciones entre las drogas, la conducta, el ambiente y la bioquímica cerebral (Seiden, McPhail y Oglesby, 1975). El razonamiento ha sido que como muchas drogas que muestran interacciones con la conducta también producen efectos característicos en el metabolismo de las catecolaminas cerebrales, entonces la ejecución de la conducta operante *per se* modifica el metabolismo de esas catecolaminas y de esa manera el subsecuente efecto de la droga. Una de las investigaciones de este grupo involucró el entrenar a ratas en programas de razón fija (RF) y de tiempo variable (TV) con diferentes cantidades de agua como reforzamiento. En todos los programas, la tasa de metabolismo de la norepinefrina varió con el número de presentaciones de agua, pero no el número de respuestas o con el volumen de agua ingerido (Albert, Emmertt-Oglesby y Seiden, 1977). Más recientemente, se ha demostrado que estos cambios en metabolismo catecolaminérgico inducidos por la conducta parecen estar restringidos al caudado, el hipotálamo anterior y la amígdala, y que la ejecución en dos diferentes programas de reforzamiento (razón fija e intervalo) es acompañada por cambios neuroquímicos cualitativa y cuantitativamente similares (Heffner, Luttinger, Hartman y Seiden, 1981). Este tipo de investigaciones parece proporcionar un modelo útil para explicar las interacciones drogas conducta como los de la dependencia de la tasa e incluso las interacciones con el control de estímulo a ser descritas posteriormente, así como para ayudar en el entendimiento de los mecanismos bioquímicos del reforzamiento.

Modulación de los efectos de las drogas por factores ambientales

Uno de los hallazgos más importantes dentro de la farmacología conductual, que ha llevado a plantear serias dudas acerca de las concepciones farmacológicas tradicionales acerca de las drogas y sus efectos, es que una droga puede tener un efecto determinado en una conducta bajo ciertas condiciones, pero otro cuando las condiciones ambientales son manipuladas. Es decir, ciertos eventos ambientales pueden modular los efectos de las drogas. Para ejemplificar, se describirán los efectos de algunos compuestos cuando se manipula el control de estímulos y cuando se varía la historia conductual del sujeto. El primer investigador que examinó la interacción entre el control de estímulos y los efectos de las drogas fue Peter Dews (1955), quien entrenó palomas en una tarea sencilla de discriminación de colores y observó que la

metanfetamina no afectaba esta discriminación en dosis que reducían dramáticamente la tasa de respuesta. Por otro lado, pichones entrenados en una tarea de discriminación más compleja se vieron más afectados en su desempeño en esta tarea que las palomas de la tarea más simple. Laties y Weiss (1966) examinaron más detalladamente esta interacción, utilizando un programa múltiple intervalo fijo, intervalo fijo en el que uno de los componentes tenía un "reloj" asociado, es decir, estímulos diferentes proyectados en la tecla de respuesta que cambiaban regularmente conforme avanzaba el tiempo del intervalo. Laties y Weiss calcularon el índice promedio de curvatura de los intervalos y encontraron que tanto la anfetamina como la escopolamina y el pentobarbital afectaron la ejecución de los pichones en el intervalo fijo regular pero no la afectaron en el intervalo fijo con reloj. Sin embargo, otras dos drogas, la promazina y la clorpromazina, afectaron igualmente la ejecución de los animales en ambos programas. Experimentos posteriores del mismo Laties con palomas (1975) y con ratas (Laties, Wood y Rees, 1981) demostraron que en un programa NFC8 (número fijo consecutivo 8) en el que los animales debían responder en un operando por un número fijo y consecutivo de veces antes de pasar a otro operando que accionaba el comedero automático, la ejecución de los animales se veía más afectada cuando no existía señal alguna que le indicara cuándo se habían completado las respuestas, que cuando una luz le indicaba ésto al sujeto.

Ferraro (1979) ha proporcionado otros ejemplos interesantes de cómo interactúan los efectos de las drogas con el control de estímulos. En uno de sus experimentos, este investigador entrenó a ratas a presionar una palanca y mantenerla presionada por lo menos durante un segundo. Las respuestas con duraciones inferiores no eran reforzadas. A unos animales les proporcionó una señal externa, una luz que se encendía cuando había transcurrido el segundo, mientras que otros debían estimar el paso del tiempo por medio de su propia información interoceptiva. Los efectos del Δ^9 TCH confirmaron los hallazgos de Laties: para el grupo con señal, la droga prolongó las duraciones de las respuestas, obteniendo de esta manera más reforzamientos, mientras que el grupo sin señal abrevió las duraciones y su ejecución se vió de este modo más afectada.

En una investigación reciente, Florez Alarcón, Bruner y Colotla (1981) intentaron evaluar los efectos del metilfenidato en ratas, en relación con el control de estímulos. En este experimento se encontró que el grupo que recibía una señal en el programa de intervalo fijo mostró un mayor efecto del metilfenidato en el índice de discriminación, la pausa pos-reforzamiento y la tasa de respuesta, que un grupo de ratas que no recibía señal alguna. Como estos resultados son contradictorios a los descritos anteriormente, debe señalarse que el hallazgo de Laties de que algunas fenotiazinas afectan la ejecución de los animales sin importar el control de estímulos, debe complementarse con la sugerencia de que quizá algunos compuestos, en este caso el metilfenidato, producen los efectos opuestos a los encontrados con otras drogas, es decir, que afectan más la conducta controlada por un estímulo exteroceptivo.

El segundo conjunto de datos de esta sección se refiere a la modulación de los efectos de las drogas con la historia experimental del sujeto. Uno de los primeros trabajos en esta línea es el experimento de Terrace (1963), quien entrenó a un grupo de pichones en una discriminación utilizando el método tradicional, con los dos estímulos con la misma duración e intensidad desde el inicio del entrenamiento. Este procedimiento estableció la discriminación después de que los animales habían cometido un número considerable de errores, es decir respuestas al estímulo negativo (E -). Otro grupo de pichones fue entrenado a discriminar los mismos estímulos, pero con un procedimiento de introducción progresiva del estímulo negativo desarrollado por el mismo Terrace y que logra el establecimiento de la discriminación sin que prácticamente el animal cometa errores. Posteriormente, Terrace probó los efectos de dos drogas, una fenotiazina (la clorpromazina) y un antidepresor (la imipramina), encontrando que ambas drogas afectaron la ejecución de los animales que habían aprendido cometiendo errores, pero no la de los pichones del grupo sin errores.

Un experimento más reciente, de Urbain, Poling, Millam y Thompson (1978), demostró que la d-anfetamina tiene efectos diferentes en la ejecución de ratas con historias operantes distintas: animales sin entrenamiento previo mostraron el efecto de aumento en la tasa de respuesta con dosis de 0.25, 0.5 y 1.0 mg/kg. de la droga, mientras que ratas con experiencia previa en programas de razón fija disminuyeron la tasa de respuesta con las mismas dosis de d-anfetamina. Sin embargo, un estudio de la modulación de la historia operante en los efectos de la d-anfetamina sobre la ejecución en un programa de intervalo variable (Poling, Kraft y Chapman, 1980) no demostró efectos diferenciales de acuerdo al entrenamiento previo, por lo que los autores concluyen que la historia operante influye los efectos de las drogas en algunos, pero no en todos, los programas de reforzamiento.

Las investigaciones que fueron descritas antes, sobre los cambios en metabolismo de las catecolaminas con programas de reforzamiento pueden llevar a la sugerencia de que la exposición prolongada a algunos programas de reforzamiento puede alterar la bioquímica cerebral, al menos temporalmente, y que por lo tanto los efectos de las drogas pueden ser diferentes cuando se examina la ejecución de animales con o sin dicha exposición prolongada.

Mecanismos de condicionamiento en la dependencia a las drogas y al alcohol

Con el aumento en la farmacodependencia y el alcoholismo en varias naciones del mundo en las últimas décadas, el análisis de los aspectos conductuales de estos problemas con las técnicas y procedimientos del condicionamiento clásico y operante han adquirido una creciente importancia. Un trabajo reciente de Schuster y Johanson (1980) proporciona una revisión de las investigaciones sobre autoadministración de drogas, señalando la semejanza de esta conducta con los comportamientos mantenidos por otros reforzadores. El propósito de esta comparación fue la de demostrar que como las varia-

bles que afectan la conducta operante por agua o por comida lo hacen también en el caso de la conducta que es reforzada con droga, esta última conducta puede ser conceptualizada como operante, y por lo tanto la investigación acumulada sobre procedimientos de modificación de la conducta operante puede ser utilizada para el cambio de la conducta de autoadministración de drogas. En su revisión, Schuster y Johanson indican que las siguientes variables que afectan la conducta operante lo hacen también con la conducta de búsqueda de drogas: (a) variables de reforzamiento (demora, magnitud, tasa y duración); (b) condiciones antecedentes (privación y saciedad); (c) variables orgánicas (genotipo, especie, sexo y edad); (d) contingencias ambientales actuales (programa de reforzamiento y extinción); y (e) variables experienciales (farmacológicas y conductuales). Un trabajo semejante en el que se aprecia la adquisición, el mantenimiento y la eliminación de la conducta reforzada por drogas, fue publicado por Thompson y Pickens (1975). Por ejemplo, para reducir o eliminar la conducta de autoadministración de drogas, se puede alterar las propiedades reforzantes de las drogas, cambiar el control de estímulos de la autoadministración de drogas, aumentar la probabilidad del castigo, aumentar la probabilidad de conducta alternativa y hacer reforzante el procedimiento de tratamiento (Thompson, Griffiths y Pickens, 1973).

Por otro lado, la evidencia experimental acerca del papel del condicionamiento clásico en la adicción se ha acumulado desde la proposición clásica de Wikler (1965) de que las recaídas de los adictos a narcóticos podían ser explicadas como un caso de condicionamiento clásico: sugirió que los signos y síntomas de la abstinencia podían condicionarse clásicamente por medio de las asociaciones repetidas de un ambiente específico con el síndrome de abstinencia a la morfina. Por otro lado, Wikler incorpora también el papel del condicionamiento operante, al argumentar que la recaída también se debe al reforzamiento de la actividad instrumental (conducta de adquisición de la droga) por medio de las repetidas reducciones de los fenómenos de abstinencia, por la ingestión de la droga. Experimentos descritos por Goldberg (1970) proporcionan evidencia en apoyo de la teoría de Wikler: estímulos ambientales asociados con la abstinencia inducida por nalorfina pueden convertirse en estímulos condicionados capaces de evocar una variedad de respuestas indicativas del síndrome de abstinencia (supresión de la respuesta de presión de la palanca por comida, cambios en el ritmo cardiaco, salivación, y vómito). Por ejemplo, monos previamente dependientes de la morfina a los que se les presentaban estímulos ambientales cada vez que se les producía experimentalmente el síndrome de abstinencia, presentaban los signos de la abstinencia con la sola presentación de tales estímulos, los que además llevaban a los monos a autoadministrarse nuevamente la droga. Goldberg proporciona cuatro criterios para el tratamiento de pacientes adictos a la morfina y drogas parecidas, criterios derivados de los estudios con animales: (1) el paciente debe ser expuesto a su ambiente original en el que ingería la droga a fin de extinguir los estímulos ambientales condicionados por su aso-

ciación previa con el síndrome de abstinencia; (2) debe permitirse la autoadministración de la droga, pero bloqueando completamente sus efectos, a fin de lograr la extinción de la conducta de tomar la droga y los estímulos asociados; (3) se debe condicionar conducta "positiva" deseable que permita al paciente un funcionamiento social apropiado sin drogas; y (4) los programas de tratamiento deben continuar durante periodos prolongados, para permitir la disminución de los trastornos secundarios de la abstinencia que podrían llevar nuevamente a la búsqueda de droga.

Toxicología Conductual

El aumento en el nivel de contaminación del aire, el agua y los alimentos causado por los desechos industriales, el uso irrestricto de insecticidas y pesticidas y el notable aumento en la circulación de vehículos de motor de combustión en los grandes centros urbanos, ha generado un interés cada vez mayor en el estudio de todas estas sustancias en la conducta humana. Por otro lado, el abuso extendido en muchos países de sustancias industriales volátiles y los numerosos reportes de los daños en el Sistema Nervioso Central (SNC) causados por esta práctica en niños y adolescentes, ha llevado también a un gran número de investigadores a evaluar los efectos que sobre el comportamiento tienen estas sustancias industriales. En conjunto, todos estos trabajos que estudian los efectos de las sustancias químicas tóxicas en el comportamiento de los organismos ha originado el desarrollo de la toxicología conductual.

La utilidad de la evaluación de estas sustancias en animales como la rata y el mono, es manifiesta en un experimento de Johnson, Setzer, Lewis y Anger (1977), quienes entrenaron ratas a presionar una palanca en un programa múltiple razón fija intervalo fijo y las expusieron a 100 o 1000 ppm de metil-etil-cetona, un disolvente industrial ampliamente utilizado en fábricas e industrias. Estos investigadores encontraron cambios en la conducta, disminución en la tasa de respuesta, a las dos semanas de inhalación con la dosis de 1000 ppm, siendo evidentes los daños neurológicos (neuropatías periféricas) hasta las 21 semanas de inhalación. Este hallazgo indica que con la metodología del análisis experimental de la conducta es posible detectar cambios en el comportamiento mucho antes de que se presenten daños a nivel neurológico, probablemente de carácter irreversible.

En la Universidad Nacional Autónoma de México, hemos llevado a cabo una serie de experimentos para determinar los efectos conductuales del tiner, una mezcla de disolventes industriales y del tolueno, uno de los componentes del tiner. En uno de esos trabajos, encontramos que diversas concentraciones de tiner produjeron un aumento asociado a la dosis en la tasa de respuesta en un programa de intervalo fijo (Colotla, Jacobo y Moctezuma, 1978). En otra investigación, se encontró que dosis de 574, 1148 y 4595 ppm de tolueno disminuyeron la frecuencia del reforzamiento obtenido en los dos componentes de un programa múltiple; pero en uno de ellos, uno de reforzamiento

diferencial de tasas bajas de respuesta (RDB), la tasa de respuesta disminuyó, mientras que aumentaba en el otro componente, un programa de razón fija. Colotla, Lorenzana Jiménez y Rodríguez (1980) encontraron que la exposición diaria a los vapores del tiner causó una disminución en la actividad locomotora de ratas, a partir de la quinta semana de inhalación; mientras que ratas expuestas durante 4, 8 o 16 semanas al tiner mostraron una deficiente adquisición de una discriminación temporal, en un programa RDB, en comparación con ratas control (Colotla, Bautista, Lorenzana-Jiménez y Rodríguez, 1979).

Utilizando otro paradigma, el de la aversión condicionada a sabores, Vila y Colotla (1981) demostraron recientemente que la exposición de 15 o 30 minutos a los vapores del tiner no causa la aversión al sabor de la sacarina apareada a la inhalación, por lo que concluyeron que los disolventes, al menos por la vía de la inhalación, no poseen características de estímulos incondicionados. Sin embargo, cuando las ratas bebieron agua al mismo tiempo que olían el disolvente y recibieron una inyección de LiCl mostraron una aversión al agua asociada al olor del tiner en una prueba de elección. Vila y Colotla sugieren que el tiner puede adquirir propiedades de estímulo condicionado.

Otros investigadores (Yanagita, Takahashi Ishida y Funomoto, 1970; Wood, 1979) han demostrado que los monos realizan una respuesta instrumental para administrarse una infusión de tolueno o para eliminar una atmósfera con amoníaco, por lo que también se concluye que estas sustancias volátiles son estímulos reforzantes.

En resumen, se ha encontrado que la metodología del análisis de la conducta es útil para establecer los efectos conductuales de las sustancias industriales inhalables (Colotla, 1980), que estas sustancias producen alteraciones en algunas tareas de aprendizaje, que en la forma volátil no funcionan como estímulos incondicionados pero sí como estímulos condicionados, y que poseen propiedades de estímulos reforzantes.

Conclusión

A lo largo de esta breve revisión se han señalado algunos de los principales resultados del impacto que el análisis experimental de la conducta ha tenido en el campo de la psicobiología. Se describió cómo los procedimientos conductuales permiten evaluar la potencialidad de farmacodependencia, durante la evaluación preclínica de nuevos compuestos químicos. Se resumieron algunas importantes investigaciones contemporáneas sobre el papel de los neurotransmisores, particularmente las catecolaminas, en el substrato bioquímico del reforzamiento y de la conducta controlada por los programas de refuerzo. Otro importante resultado estriba en que los efectos de los fármacos pueden ser alterados, o modulados, por variables determinadas ambientalmente, como el control de estímulos o la historia previa de condicionamiento. Se señalaron además los mecanismos de condicionamiento, tanto

operante como respondiente (o clásico), en la farmacodependencia, y cómo el conocimiento de estos procesos conductuales puede ayudar en la rehabilitación del farmacodependiente. Finalmente, se ofreció una breve reseña de algunas investigaciones contemporáneas en las que se emplean los métodos del análisis conductual en la evaluación de sustancias tóxicas venenosas, dentro del área que se ha conocido recientemente como toxicología conductual.

Como puede apreciarse de este panorama, el acercamiento entre el análisis experimental de la conducta y la psicobiología ha extendido notablemente el área de aplicación de los procedimientos conductuales: su papel dentro de la industria farmacéutica; dentro de la farmacología misma, en tanto que posibilita el entendimiento de los mecanismos de acción de las drogas; dentro de la clínica, por los procedimientos de rehabilitación que puede ofrecer; y dentro del mismo análisis experimental de la conducta, por la comprensión de los cambios bioquímicos concomitantes a los procesos conductuales; todo esto aumenta además las posibilidades de investigación al mismo tiempo que confirma los hallazgos básicos del análisis experimental de la conducta.

REFERENCIAS

- Albert, L. H., Emmett-Oglesby, M. y Seiden, L. S. Effects of schedules of reinforcement on brain catecholamine metabolism in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1977, 6, 481-486.
- Colotla, V. A. Efectos de la exposición aguda y crónica a los inhalantes en la conducta operante de animales infrahumanos. *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 1980, 12, 181-191.
- Colotla, V.A., Bautista, S., Lorenzana-Jiménez, M. y Rodríguez, R. Effects of solvents on schedule-controlled behavior. *Neurobehavioral Toxicology*, 1979, 1 (Suppl. 1), 113-118.
- Colotla, V. A., Jacobo, B.E.Z. y Moctezuma, M.M.G. Efectos agudos del "thinner" en la ejecución de ratas en un programa de intervalo fijo. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 1978, 4, 133-139.
- Colotla, V. A., Lorenzana-Jiménez, M. y Rodríguez, R. Toward a behavioral toxicology of paint thinner. *Neurobehavioral Toxicology*, 1980, 2, 31-36.
- Dews, P. B. Studies on behavior II. The effects of pentobarbital, methamphetamine and scopolamine on performances in pigeons involving discriminations. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1955, 115, 380-389.
- Ferraro, D. P. Behavioral pharmacology and the stimulus control of behavior. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 1979, 5, 131-143.
- Florez Alarcón, L., Bruner, C. y Colotla, V. A. Efectos del metilfenidato en relación con el control de estímulos en ratas. Trabajo presentado en el V Congreso Nacional de Farmacología, Puebla (México), agosto de 1981.
- Goldberg, S. R. Relapse to opioid dependence: The role of conditioning. En R. T. Harris, W. M. McIsaac, C. R. Schuster (Eds.), *Drug dependence*. Texas: University of Texas Press, 1970.
- Heffner, T. G., Luttinger, D., Hartman, J. A. y Seiden, L. S. Regional changes in brain catecholamine turnover in the rat during performance on fixed ratio and variable interval schedules of reinforcement. *Brain Research*, 1981, 214, 215-218.
- Johanson, C. E. y Schuster, C. R. A choice procedure for drug reinforcers: Cocaine and methylphenidate in the rhesus monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1975, 193, 676-688.
- Johnson, B. L., Setzer, J. V., Lewis, T. R. y Anger, K. W. Effects of methyl n-butyl ketone on behavior and the nervous system. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1977, 38, 567-579.
- Kalat, J. W. *Biological Psychology*. Belmont, CH: Wadsworth, 1980.
- Latices, V. G. The role of discriminative stimuli in modulating drug action. En B. Weiss y V. G. Latices (Eds), *Behavioral pharmacology. The current status*. New York: Plenum Press, 1975.

- Laties, V. G. y Weiss, B. Influence of drugs on behavior controlled by internal and external stimuli. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1966, 152, 388-396.
- Laties, V. G., Wood, R. W. y Ress D. C. Stimulus control and the effects of d-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology*, 1981, 75, 277-282.
- Lewy, A. J. y Seiden, L. S. Operant behavior changes norepinephrine metabolism in rat brain. *Science*, 1972, 175, 454-456.
- Mora, F. y Myers, R. D. Brain self-stimulation: Direct evidence for the involvement of dopamine in the prefrontal cortex. *Science*, 1977, 197, 1387-1389.
- Pickens, R. Behavioral pharmacology: A brief history. En T. Thompson y P. B. Dews (Eds.), *Advances in behavioral pharmacology*, Vol. 1. New York: Academic Press, 1977.
- Poling, A., Kraft, K. y Chapman, L. d-amphetamine, operant history, and variable-interval performance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1980, 12, 559-562.
- Schuster, C. R. y Johanson, C. E. Análisis de la conducta de búsqueda de drogas en animales. En V. A. Colotla, V. M. Alcaraz y C. R. Schuster (Eds.), *Modificación de conducta. Aplicaciones del análisis conductual a la investigación biomédica*. Mexico: Trillas, 1980.
- Seiden, L. S., MacPhail, R. C. y Oglesby, M. W. Catecholamines and drug-behavior interactions. En B. Weiss y V. G. Laties (Eds.), *Behavioral pharmacology-Current status*. New York: Plenum Press, 1975.
- Skinner, B. F. The concept of the reflex in the description of behavior. *Journal of General Psychology*, 1931, 5, 427-458.
- Skinner, B. F. *The behavior of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1938.
- Skinner, B. F. Current trends in experimental psychology. En *Current trends in psychology*. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1947.
- Skinner, B. F. Are theories of learning necessary? *Psychological Review*, 1950, 57, 193-216.
- Snyder, S. H. Brain peptides as neurotransmitters. *Science*, 1980, 209, 976-983.
- Stein, L. Endorfinas cerebrales: posibles mediadores del placer y la recompensa. En V. M. Alcaraz, V. A. Colotla y V. G. Laties (Eds.), *Drogas y conducta*. México: Editorial Trillas, 1983.
- Terrace, H. S. Errorless discrimination learning in the pigeon: Effects of chlorpromazine and imipramine. *Science*, 1963, 140, 318-319.
- Thompson, T. y Pickens, R. An experimental analysis of behavioral factors in drug dependence. En B. Weiss y V. G. Laties (Eds.), *Behavioral pharmacology-Current status*. New York: Plenum Press, 1975.
- Thompson, T., Griffiths, R. y Pickens, R. Behavioral variables influencing drug self-administration: Implications for controlling human drug use. En L. Goldberg y F. Hoffmeister (Eds.), *Psychic dependence*. Berlin: Springer-Verlag, 1973.
- Urbain, C., Poling, A., Millan, J. y Thompson, T. d-amphetamine and fixed interval performance: Effects of operant history. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1978, 29, 385-392.
- Vila, J. y Colotla, V. A. Some stimulus properties of inhalants: Preliminary findings. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 1981, 3, 477-480.
- Wikler, A. Conditioning factors in opiate addiction and relapse. En D. I. Wilner y G. G. Kassebaum (Eds.), *Narcotics*. New York: McGraw-Hill, 1965.
- Wood, R. W. Reinforcing properties of inhaled substances. *Neurobehavioral Toxicology*, 1979, 1 (Suppl. 1), 67-72.
- Woods, J. H. y Tessel, R. E. Fenfluramine: Amphetamine congener that fails to maintain drug-taking behavior in the rhesus monkey. *Science*, 1974, 185, 1067-1069.
- Yanagita, T. An experimental framework for evaluation of dependence liability of various types of drug in monkeys. En *Pharmacology and the future of man. Proceedings of the 5th International Congress of Pharmacology*. New York: Karger, 1973.
- Yanagita, T., Takahashi, S., Ishida, K. y Funamoto, H. Voluntary inhalation of volatile anesthetics and organic solvents by monkeys. *Japanese Journal of Clinical Pharmacology*, 1970, 1, 13-16.
- Yokel, R. A. y Wise, R. A. Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: Implications for a dopamine theory of reward. *Science*, 1975, 187, 547-549.