

## *LINEA DE INVESTIGACIÓN EN PSICOFARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA Y EL ETANOL EN RATAS Y RATONES*

MARÍA DEL PILAR SANTACRUZ\*

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE COLOMBIA

I present a brief summary of the research, about two drugs of great abuse in Colombia: Cocaine and alcohol, carried out at Universidad Católica de Colombia's laboratory of experimental psychology. By means of animal model, we have evaluated the effects of different doses of cocaine and alcohol (0.1, 1.0, 10 y 20, mg/kg) on several parameters of aggressive, emotional, and social behavior in adult female and male rats and mice, as in sons of addicted mothers along gestation time. Moreover we have assessed the effects of acute administration (one injection), chronic administration (ten to twelve consecutive injections), withdrawal syndrome with the same parameters, and long term persistence of pharmacological effects. The results of the research are presented, as well as the titles of investigations recently started. *Key words:* Cocaine, alcohol, emotional behavior, aggressive behavior, social behavior, agonistic behavior, behavioral theratology.

La psicofarmacología, evalúa los efectos de compuestos farmacológicos sobre la conducta. Esta disciplina es el producto de la combinación de la farmacología y de las ciencias de la conducta, se enfoca en las interacciones entre los sistemas vivos y las moléculas de las sustancias químicas que se introducen desde el exterior del sistema, esta sustancia se denomina droga, "Se entiende por droga cualquier sustancia, natural o sintética, que altera la estructura o las funciones del organismo. (Katzung, 1991, p.1). Uno de los fundamentos básicos de la psicofarmacología es la función dosis/ respuesta que es la relación entre la cantidad de droga administrada y sus efectos observables, de esta forma se evalúan los efectos de una droga sobre una medida de conducta.

De acuerdo a los efectos que las sustancias tienen en el Sistema Nervioso se han clasificado en tres categorías: a) Psicodélicos o tranquilizantes como la morfina; b) Psicoanalépticos o excitatorios como la cocaína, (Wood y Lal, 1987) y c) Psicodislépticos o alucinógenos como el ácido lisérgico (LSD). Dentro de las innumerables áreas de estudio, una de las de mayor interés, es la drogodependencia. Su estudio se ha complementado con los experimentos en animales, usando diversos modelos que han mostrado gran utilidad para aclarar los diversos mecanismos y relaciones entre las drogas y el sistema biológico, que es el que media la respuesta del organismo a la droga. Los modelos animales permiten analizar factores específicos asociados al consumo de fármacos y evaluar diversas variables y su relación con el comportamiento, mediante estudios controlados que faci-

\* Directora de la línea de investigación.

litan la manipulación del volumen, de la concentración y de la forma de administración de la droga; como también del control de variables ambientales y factores inherentes al organismo en el que se estudia esta interacción fármaco-organismo-ambiente.

Así el estudio farmacológico en modelos animales, permite aclarar diversos factores relacionados que inciden en el inicio y/o el mantenimiento de las conductas adictivas, con el fin de permitir el diseño de estrategias terapéuticas efectivas que permitan el control de estas conductas en el humano, los estudios del comportamiento en animales han permitido sentar interesantes bases en lo referente al comportamiento en humanos.

Existen gran variedad de modelos animales o paradigmas mediante los cuales se estudian una diversa gama de comportamientos como el emocional, social, sexual, la conducta materna, la agresiva y su relación con determinadas drogas.

Estas investigaciones se agrupan en dos grandes formas de trabajo, las operantes libres y las condicionadas. En las *operantes libres*, se evalúa la alteración que un fármaco causa en alguna conducta que está incluida dentro del repertorio comportamental del sujeto y que no han sufrido ningún proceso de aprendizaje, se coloca al sujeto en una situación específica donde se elicitte determinada conducta, la que se evalúa cualitativa y cuantitativamente. Para esta forma de trabajo son esenciales los etogramas, o inventarios de las pautas conductuales que conforman un comportamiento general característico de cada especie, un ejemplo sería la agresión territorial.

Las *operantes condicionadas*, la otra forma de trabajo, se basan en la observa-

ción de una respuesta que ha sido sometida a aprendizaje y con diversos manejos experimentales se incluye el fármaco y/o la droga.

Dentro de estas dos metodologías se ha movido la línea de investigación en farmacología que adelanta la universidad Católica de Colombia, con dos drogas de gran abuso de acuerdo a los estudios epidemiológicos recientes, como son la cocaína y el alcohol, drogas de amplio consumo en todos los grupos de edad y además se observa un incremento en el consumo de estas dos drogas en combinación (consumo mixto).

La cocaína, es un alcaloide que se extrae de la hoja de la coca, un poderoso estimulante del sistema nervioso central, (Pérez, 1987). Se usaba desde la época precolombina en América, revestido de un sentido mágico-religioso (Bula, 1994). La llegada de los españoles inicia un gran cambio en su consumo, producción y de significado de la coca. (Arango y Child, 1984). Posteriormente, ciertos atributos medicinales de la sustancia, desde que Wohler y Albert Niemann aislaron la cocaína, popularizaron su uso. Más adelante su abuso incrementa la lucha en contra de su producción, comercialización y consumo lo que la ha hecho convertirse en un elemento polémico por su tráfico y efectos devastadores por su uso. Por estas razones se han fortalecido las campañas de prevención, promoviendo el interés por los estudios epidemiológicos para conocer características de la población consumidora y de las variables importantes para el entendimiento de la adicción a esta droga y de su control.

La cocaína inhibe la recaptura de dopamina, norepinefrina y serotonina

con igual potencia, pero muchos de sus efectos conductuales y de reforzamiento aparecen como resultado del bloqueo de la recaptura de la dopamina (Volkow y Swann, 1990). El incremento en los niveles de concentración cerebral de dopamina y norepinefrina se explica porque la cocaína bloquea la recaptación presináptica del neurotransmisor, dejando en la hendidura sináptica concentraciones de dopamina y norepinefrina mayores a las normales (Kalivas y Duffy, 1989), cualquier entorpecimiento de estos mecanismos altera el frágil equilibrio neuroquímico, que se extiende sobre los otros neurotransmisores. Los metabolitos de la cocaína son excretados principalmente en la orina, los más importantes son benzoylecgonina, ecgonina-metil-esterasa y la norcocaína. Sus efectos principales se observan en el incremento en la respiración, tasa cardíaca, presión arterial y metabolismo, y la presentación de alteraciones anímicas como irritabilidad, angustia, depresión y temor. (Cano, 1995); incremento de motricidad general, el desarrollo de esterotipias, la ejecución involuntaria de movimientos sin un fin determinado, actividades indirectamente asociadas con el hiperfuncionamiento de las estructuras basales, temblor, insomnio y modificaciones en el pensamiento.

El abuso crónico de la cocaína se correlaciona con una reacción tóxica de tipo esquizoparanoide, caracterizada por alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, ideación paranoide y alteraciones afectivas. Como resultado del uso continuado de sustancias psicoactivas estimulantes o estupefacientes, los sujetos pueden presentar el Síndrome de Abstinencia tras la privación repentina de dichas sustancias.

Según Hug (1973), los síntomas en humanos incluyen cefaléas, abatimiento, depresión e irritabilidad, mareos, taquicardia, cólicos, delirios, vómitos, malestar, diarrea o estreñimiento, dolores abdominales, tos o disnea. Algunas características son comunes a la abstinencia para las distintas vías de administración: depresión, temblor, dolor muscular, perturbaciones alimenticias, cambios electroencefalográficos y disfunciones del sueño, alternados con episodios de hiperactividad que pueden transformarse en agresividad e incluso comportamientos antisociales. La presentación y características del síndrome de abstinencia dependen de la sustancia que lo provoque y del tiempo de consumo de la misma. (Hug, 1973).

El abuso simultáneo de cocaína y etanol es común entre los toxicómanos, el cocaetileno es un éster etílico de la benzoylecgonina, detectado en la orina de pacientes que reportan haber consumido cocaína y alcohol en altas cantidades, el cocaetileno solo se encuentra en el plasma al ingerir las dos sustancias; se elimina más lentamente que el metabolito de la cocaína y los efectos euforizantes se incrementan y prolongan. (Walsh, Preston, Sullivan, Fromme y Bigelow, 1994)

Con base en la historia y los estudios epidemiológicos, se puede apreciar que el consumo de cocaína es un problema de gran incidencia dentro de la población mundial, puesto que es una droga que debido a sus características químicas y su acción en el organismo ocasiona un nivel de adicción elevado.

Gran cantidad de investigaciones se han enfocado en los efectos del consumo agudo (una sola administración) o crónico (habitual) de la cocaína, en modelos ani-

males y se observan las alteraciones que la administración pueda producir en diversas conductas como agresión, emocionalidad, sueño, hambre, sed, jerarquías sociales, conducta materna, sexual, consumo de los hijos de madres adictas entre otras.

## EXPERIMENTO 1

La presente línea de investigación se inició con el estudio de la conducta emocional<sup>1</sup>, se quería observar la *influencia de la administración aguda y crónica de cocaína, evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo en la emocionalidad del ratón*.

La emocionalidad es una conducta de gran importancia a estudiar, dadas las propiedades ansiolíticas o ansiogénicas que puede tener la cocaína, estas investigaciones se han realizado sobre diferentes parámetros conductuales de emocionalidad, que se han descrito como índices válidos para el análisis de comportamientos más complejos como los desórdenes afectivos y estados psicomotores agudos en humanos. (Hollister, 1993).

En el estudio de esta conducta se han desarrollado diversos modelos, dentro de los cuales la "Caja de Agujeros" y el "Laberinto en Cruz" se han validado como paradigmas útiles y complementarios para medir conducta emocional dado que utiliza diversos parámetros conductuales, sin involucrar estímulos nocivos como choques eléctricos, privación del sujeto o diversas situaciones que pueden alte-

rar la respuesta del animal al fármaco. (Salas y Cintra, 1979; Ades y Oliveira, 1984; Pellow, Chopin, File y Briley, 1985 y Birke y Sadler, 1986).

En estos modelos se analiza la conducta exploratoria, o sea la conducta ambulatoria, elicitada por la estimulación de un medio no familiar. Dada la amplia gama de formas de respuestas ante una situación o estimulación novedosa, (Salas y Cintra, 1979; Birke y Sadler, 1986; Geyer, Petersen y Rose, 1980 y Ades y Olivera, 1984) generalmente se toman conductas que son tendencias innatas relacionadas con compuestos ansiolíticos en ratas, ratones y monos (Crawley, 1985). Un compuesto ansiolítico es aquel "agente que reduce la ansiedad y ejerce un efecto calmante con escaso efecto, o sin él, en las funciones motoras o mentales".

Buscando evaluar efectos ansiogénicos de algunos fármacos, con el tablero de agujeros, Costall, Kelly, Naylor y Onaivi, (1989) evaluaron la acción de la nicotina y la cocaína sobre la ansiedad en ratones. Una inyección aguda de cocaína (0.1 y 10.0 mg/kg) incrementó la aversión al área iluminada, la administración crónica de cocaína (1.0 mg/kg dos veces al día durante 14 días) redujo dicha aversión y con el retiro de la droga se incrementó nuevamente la aversión. Por lo tanto se observa que la administración aguda de cocaína en dosis de (0.1 y 10.0 mg/kg) es ansiogénica y la administración crónica en dosis de 1.0 mg/kg es ansiolítica.

Acerca del efecto dosis-dependiente, George y Ritz (1990) evaluaron la actividad locomotora inducida por la cocaína en un rango de dosis de (1.0 a 75.0 mg/kg) en dos cepas distintas de ratones Short Sleep (SS) y Long Sleep (LS) por vía in-

<sup>1</sup> Con la participación de Victoria Góngora, Angélica Hermosa, Lady Javela y Doris Tellez.

traperitoneal (i.p.). En la cepa SS una dosis baja de cocaína (3.0 mg/kg) decrementó la actividad locomotora, mientras que a dosis altas (30.0, 56.0 y 75.0 mg/kg) producía un incremento significativo. En la cepa LS, las dosis (1.0, 3.0, 10.0 y 75.0 mg/kg) decrementaron la actividad locomotora y las dosis (30.0 y 56.0 mg/kg) no mostraron diferencias respecto al control. Dosis medianas y altas de cocaína producen estimulación locomotora y dosis bajas tienen efectos depresivos, además se observaron grandes diferencias genéticas en respuesta a la cocaína.

Kovács, Sarnyai, Babarcsi, Szabó y Telegdy, (1990) encontraron que la cocaína facilita la actividad locomotora en forma dosis/relacionada en ratones; dosis de 30 mg/kg causan mayor hiperactividad locomotora que dosis de 15 mg/kg. Posteriormente Ukai, Kamiya, Toyoshi y Kameyama (1992) sustentaron los efectos dosis-dependientes de la cocaína sobre la conducta locomotora en ratones y sobre otros parámetros conductuales. En la locomoción lineal, locomoción circular, erguidas y autoaseo; la dosis de 1.0 mg/kg no tuvo efecto, en tanto que las dosis de 3.0 a 30.0 mg/kg. Incrementaron su frecuencia. Estos resultados muestran la influencia de otros factores importantes al evaluar los efectos de la cocaína.

Rogério y Takahashi, (1990) observaron que los efectos ansiogénicos de la cocaína (10.0 mg/kg), dependían del estado emocional de la rata, es decir la administración aguda del fármaco induce ansiedad en ratas con conducta no ansiosa, lo que no sucedía en los animales ansiosos.

Estos dos modelos validados para evaluar el efecto de los fármacos sobre la

emocionalidad en roedores, la Caja de Agujeros "hole board" y el Laberinto en Cruz "plus maze", permiten la medición objetiva de los efectos de drogas ansiolíticas y ansiogénicas en ratones. La "Caja de Agujeros" (Boissier y Simon, 1989; Lister, 1987) es un cajón de campo abierto con medidas de 40 x 40 x 30 cm y 4 agujeros espaciados de 3 cm. de diámetro cada uno; se registra cada asomada de cabeza o entrada del ratón dentro del agujero, el número de inclinaciones de cabeza y el tiempo gastado en cada una; la actividad locomotora por medio de erguidas y deambulación central y periférica y el número de excretas.

Con este modelo, Crawley (1985) encontró que fármacos ansiolíticos incrementan la frecuencia de asomadas dentro de los agujeros, así una droga ansiogénica reduce la frecuencia de dicho parámetro y de otras conductas como la locomoción y las erguidas, estas se incrementan bajo los efectos de fármacos ansiogénicos.

En el "Laberinto en Cruz", Montgomery (1958) encontró que exposiciones a una rampa abierta y elevada evoca un conflicto de aproximación-evitación mucho mayor que el evocado en una rampa cerrada, posteriormente con un aparato en forma de "Y" compuesto por brazos abiertos y cerrados, observó que los animales prefieren los brazos cerrados en todos los casos; característica que correlaciona positivamente como índice efectivo de ansiedad; Barneth, (1975) considera que el mayor determinante de conductas en este paradigma es la aversión incondicionada a las alturas y a los espacios abiertos que es consistentemente manifiesta en los roedores de laboratorio y/o en los salvajes. El ratón se coloca en la plataforma

ma central del laberinto y se registran la frecuencia de entradas del sujeto a cada brazo, elección inicial de brazo, tiempo de permanencia en cada uno de ellos, permanencia en la plataforma central y excretas. Pellow, Chopin, File, y Briley (1985) destacan la rapidez de la prueba y que actúa sobre comportamiento espontáneo, sin involucrar situaciones que alteran los efectos farmacológicos. En numerosos estudios, se encontró que la aversión a los brazos abiertos no se condiciona con el tiempo y que el tiempo de permanencia en los brazos es más sensible que el número de entradas a los mismos.

Bajo este modelo, se encontró que los fármacos ansiogénicos incrementan la aversión a los brazos abiertos causando así un incremento en la frecuencia de entradas y en el tiempo de permanencia en los brazos cerrados (Handley y Mithani, 1984 y Pellow y cols., 1985). Este modelo combinado con la caja de agujeros, provee de índices útiles de la conducta emocional. Lister (1987), utilizó fármacos ansiolíticos (etanol, pentobarbital sódico y clordiazepoxide (CDP)) y ansiogénicos (cafeína, d-anfetamina y picrotoxina) para analizar la ansiedad en ratones machos. La cafeína y la picrotoxina decrementaron el tiempo de permanencia en los brazos abiertos, además esta última decrementó el número de entradas a los mismos, el número de entradas a los agujeros y el tiempo de permanencia en estos; la anfetamina incrementó la actividad locomotora y decrementó la exploración directa; el CDP, el etanol y el pentobarbital sódico incrementaron el tiempo de permanencia en los brazos abiertos, este último incrementó la actividad locomotora. Se observa que drogas ansiolíticas incremen-

tan el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y las ansiogénicas lo reducen.

Handley y Mithani (1984) y Pellow y cols. (1985) observaron un significativo incremento en el tiempo de permanencia y el número de entradas en los brazos abiertos bajo los efectos de drogas ansiolíticas clínicamente efectivas como el clordiazepoxide y el diazepam; las ratas prefieren los brazos cerrados como reflejo a la aversión a los brazos abiertos causada por el miedo o ansiedad.

Hay que tener en cuenta que las evaluaciones conductuales de los fármacos están sujetas a numerosos factores, por lo tanto es imprescindible tener en cuenta variables tales como: forma de administración, modelos utilizados y validación de este(os) dosis y la vía de administración del fármaco, al igual que factores inherentes a los sujetos, como cepa, sexo, edad y parámetros conductuales evaluados, los que introducen una alta variabilidad en los efectos farmacológicos encontrados.

Salas y Cintra (1979), Ades y Oliveira (1984) y Birke y Sadler (1986), utilizaron la caja de agujeros y laberinto en cruz, para medir emocionalidad en ratones, en diferentes parámetros conductuales claramente diferenciables y relacionados directamente con la emocionalidad. Se evaluaron diferentes dosis y formas de administración -aguda ó crónica-. Estos estudios mostraron las propiedades ansiogénicas de la cocaína en la administración aguda, con dosis como 0.1 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg y 30 mg/kg. Se incrementaron parámetros conductuales como la aversión a los espacios abiertos y la locomoción por el área periférica. (George y Ritz, 1990 y Ukay, Kamiya, Toyoshi y Kameyama 1992).

Teniendo en cuenta que el uso de estos dos modelos permite una valoración ansiogénica o ansiolítica efectiva de la cocaína. El objetivo del primer estudio fue evaluar los efectos de la administración aguda y crónica de cocaína en dosis de 0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg sobre la emocionalidad en ratones, si se presentan efectos de abstinencia (7 días después de la última administración del fármaco) y evaluar los efectos a largo plazo al suspender el suministro de fármaco (15 días después de la última administración).

La emocionalidad se registraba en la *caja de agujeros* con la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los agujeros, erguidas, locomoción periférica, locomoción central y total, autoaseo y defecación. Seguidamente en el *laberinto en cruz* se observaba la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia a los brazos abiertos y cerrados, tiempo de permanencia en la zona neutra y defecación.

## MÉTODO

### *Diseño*

Se utilizó un diseño experimental con cuatro grupos (tres experimentales y uno control) con medidas repetidas.

### *Sujetos*

Se utilizaron 60 ratones machos de la cepa CD1, con peso de  $30 \pm 3$  gr.; obtenidos de Laboratorios VECOL (Bogotá). Se mantuvieron en un cuarto experimental en condiciones constantes de ruido y temperatura de  $20 \pm 5^\circ$  C. Se distribuyeron aleatoriamente en cuatro cajas de vivienda de aluminio (60 x 30 x 15 cm);

con libre acceso a comida y agua. Se mantuvieron en un ciclo invertido luz/oscuridad 12/12 horas, desde 7 días antes del experimento para habituación y durante todo el tiempo de la realización del mismo.

### *Instrumentos*

Dentro de los materiales que se utilizaron en el presente estudio están.

*Droga:* Clorhidrato de cocaína (HCL) en dosis de 0.1 mg/kg a una concentración de 0.005%, 1.0 mg/kg a una concentración de 0.05%, 10 mg/kg a una concentración de 0.5% y solución salina al 0.9%.

*Caja de agujeros:* Caja de madera de 40 x 40 x 30 cm; con una base dividida en 16 cuadrados de 10 x 10 cm, con cuatro agujeros proporcionalmente ubicados en el centro de 3 cm de diámetro cada uno.

*Laberinto en cruz:* formado por dos brazos abiertos de 5 x 30 cm; dos brazos cerrados de 5 x 30 x 30 cm; los brazos se conectan en cruz por una zona de 5 x 5 cm (zona neutra). El laberinto se eleva del piso 38 cm.

### *Procedimiento*

Los 60 sujetos se asignaron aleatoriamente a 4 grupos; tres experimentales y uno control, con 15 sujetos en cada grupo. Se inyectaba (ip.) a cada grupo la dosis aleatoriamente asignada de cocaína (HCL) y sol. salina, un volumen de 0.5 cc.

Para la administración aguda se aplicó a cada grupo la dosis correspondiente (10.0, 1.0 y 0.1 mg/kg) de HCL y solución salina al 0.09% se utilizó el control doble ciego, después de 30 minutos de la inyección se realizó la observación.

Cada sujeto fue observado durante 10 minutos consecutivos, inicialmente 5 mi-

nutos en la caja de agujeros, seguido de 5 minutos en el laberinto en cruz donde se registraban los parámetros conductuales respectivos.

Para la administración crónica se aplicó a los sujetos de cada grupo diariamente el fármaco (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg de cocaína y solución salina al 0.09%) durante seis días consecutivos; 30 minutos después de la última inyección se realizó la observación, registrando los parámetros y en las mismas condiciones anteriores.

La medición de abstinencia, se realizó 7 días después de la última administración del fármaco y los efectos a largo plazo se evaluaron 15 días después de la última administración, teniendo en cuenta las mismas condiciones experimentales anteriormente mencionadas.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos por medio del Análisis de Varianza de una vía y la prueba Tukey. En la caja de agujeros, para la administración aguda, se encontró que el grupo con dosis baja (0.1 mg/kg) fue el más sensible al fármaco porque con una ( $p < 0.05$ ) presentó disminución significativa en las entradas a los agujeros y tiempo de permanencia en los mismos, mientras que en locomoción periférica y locomoción total presentó la frecuencia más alta.

En la administración aguda en el laberinto en cruz, el número de entradas a brazos cerrados es el único que presentó incremento significativo, ( $p < 0.01$ ), en la dosis (0.1 mg/kg),  $F = 20 \pm 6.3$ , los demás parámetros no se alteraron.

En la administración crónica se encontró incremento significativo en las entradas a brazos cerrados y en el tiempo de permanencia en zona neutra, en el grupo con dosis 0.1 mg/kg ( $p < 0.05$ ),  $F = 86.5 \pm 31.2$ .

No se encontraron diferencias significativas en abstinencia y en efectos a largo plazo.

## DISCUSIÓN

En la presente investigación se estudió la conducta emocional mediante dos pruebas secuenciadas "la caja de agujeros" y el "laberinto en cruz".

Se encontró que la *Administración aguda* de cocaína en la dosis menor (0.1 mg/kg) produce efectos ansiogénicos caracterizados por un decremento de la exploración en los agujeros tanto en el número de entradas como en el tiempo de permanencia en ellos y un incremento en el nivel de activación observado por la exhibición de un mayor número de erguidas (locomoción vertical), de la locomoción periférica y de la total. Las dosis restantes (1.0 y 10.0 mg/kg) no alteraron significativamente estos parámetros. Las dosis usadas (0.1, 1.0 y 10 mg/kg) en la administración aguda no alteran la locomoción central, la defecación y el autoaseo; parámetros importantes para el análisis de la ansiedad, similares resultados a los de Rogerio y Takashi (1990)

La administración crónica de cocaína (0.1 mg/kg) produce decremento de la conducta exploratoria, con disminución en el tiempo de exploración en los agujeros y aumento en la locomoción general -la periférica y la central-; se incre-



mentaron también la frecuencia de entradas a los brazos cerrados y el tiempo de permanencia en la zona neutra del laberinto en cruz. Esta dosis administrada crónicamente incrementó significativamente la activación general por la alta frecuencia de locomoción en las dos pruebas. En general se observó mayor actividad en las áreas centrales -cuadros centrales en la caja de agujeros y zona neutra en el laberinto en cruz- lo que permite suponer que la administración crónica de la cocaína tiene efectos ansiolíticos ya que desinhibe las conductas de evitación al área central, fundamentadas en el temor natural que tienen los roedores de permanecer en los espacios abiertos y más iluminados (timotaxis) teniendo en cuenta que los fármacos ansiolíticos incrementan la locomoción central y la actividad en los espacios abiertos e iluminados (Rogerio y Takahashi, 1990; Pellow y col, 1985).

El nivel observado de los parámetros analizados en la caja de agujeros en conjunción con los del laberinto en cruz hace catalogar a la cocaína administrada crónicamente como ansiolítica, ya que esta forma de administración desinhibe conductas de evitación que muestra el ratón por miedo o ansiedad, caracterizadas por incremento de la locomoción en los espacios cerrados y un incremento en la locomoción central y el tiempo de permanencia en la zona neutra. Estas son las conductas que desinhiben los ansiolíticos, como se ha demostrado en estudios anteriores (Crawley, 1985; Costall, Kelly, Naylor y Ovan, 1989).

El comportamiento observado en abstinencia hace pensar claramente en un comportamiento no ansioso, contrario a lo que se esperaría, en otros estudios se observó que la abstinencia causa respuestas caracterizadas por alta ansiedad en las ratas. Costall y cols, (1989) afirman que la ansiedad esta involucrada en la etiología del aislamiento de la cocaína. Es posible que no se encontrara abstinencia porque el tiempo de medición fue amplio (7 días después de la supresión del fármaco). En posteriores estudios se deberá incrementar la administración en la misma dosis (dos veces al día, o cada 8 horas por ejemplo, o la concentración de la droga) o hacer la observación en menor tiempo.

No se lograron aclarar factores relacionados con la abstinencia, un factor de gran relevancia y que se cree contribuye a aumentar y perpetuar el consumo del fármaco, de igual forma los efectos a largo plazo, temas que se deben abordar en estudios posteriores ya que son una parte crucial de las conductas de abuso y de los factores relacionados con su mantenimiento.

## EXPERIMENTO 2

Paralelamente al estudio de la conducta emocional, se quería analizar los *Efectos de la administración aguda y crónica de clorhidrato de cocaína (0.1, 1.0, y 10 mg/kg), evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo en las conductas agonísticas del ratón*<sup>2</sup>.

El comportamiento agonístico o agresivo es toda actividad de lucha intra o

<sup>2</sup> Con la participación de Myriam Castro; Zulima Gil; Jorge Quintero y Gineth Silva.

interespecífica; que incluye la lucha misma, los desafíos, amenazas, actividades de imposición, apaciguamiento y sumisión, posturas de defensa, rituales de combate u otras manifestaciones activas o pasivas utilizadas en la lucha (OEA, 1984). Scott (1992), define las conductas agonísticas como comportamientos funcionales y adaptativos exhibidos en situaciones de conflicto entre las especies. Estos comportamientos pueden involucrar conductas defensivas o conductas destructivas hacia los oponentes.

Para estudiar las conductas agonísticas se utiliza entre otros paradigmas el del Residente/Intruso, es de los más prácticos y fáciles de aplicar ya que mediante este se describe el comportamiento diferencial del animal que habita un lugar determinado (animal residente) en cuyo hábitat es introducido un animal intruso. El animal residente usualmente y bajo condiciones normales defiende su territorio agrediendo al intruso. Por su parte el ratón intruso ejecuta conductas defensivas acordes con la agresividad del oponente.

Las conductas agonísticas de diferentes especies sufren cambios significativos como producto de la ingestión de diferentes sustancias, usadas individualmente o en combinación con otras. Dichos cambios dependen del tipo de sustancia, de la dosis y del efecto diferencial o conjunto que estas sustancias generan en el organismo. En los roedores, la lucha consiste en posturas de desafío, saltos contra el contrincante y mordeduras; conductas que se ubican como no sociales, sociales, agresivas y defensivas, según Jones y Brain (1984) que en su etograma describen los diferentes parámetros de conducta agonística que pueden asumir los ratones en una situación de residente/intruso.

Espert (1993), estudió el efecto de la administración aguda de Morfina (0.3, 0.6 y 1.25 mg/kg) en las conductas agonísticas de ratones machos y Panksepp (1981), encontraron que la morfina en dosis bajas incrementa la frecuencia de la interacción social en ratas; pero esta relación, puede ser limitada a ciertas especies o clases de conducta social (Fabre-Nys, Meller, & Keverne, 1982),

Mitchell y Fletcher (1993) midieron los efectos de la administración aguda y crónica de Ventalafaxina (fármaco antidepressivo) sobre las conductas agonísticas en ratas machos bajo el paradigma de Residente-Intruso. Sus datos comprobaron su efectividad como antidepressivo, y su efecto diferencial sobre las conductas agonísticas relacionadas al tipo de administración (aguda o crónica) o simultáneo de dos sustancias, ya que se incrementaron los parámetros de conductas agresivas en los residentes y se disminuyeron las sociales.

Winslow y Mickzek (1988) observaron que la anfetamina tiene efectos relacionados con el estatus dentro del grupo tratado. Igual sucedió con la naltrexona, ya que los monos dominantes no se vieron afectados por la droga, a diferencia de los monos subordinados que incrementaron sus contactos sociales y su investigación olfativa. La conducta social de los ratones fue distinta de la de los monos, tal vez debido a diferencias en la distribución de receptores opiáceos presinápticos en las neuronas dopaminérgicas, así como diferencias hormonales y fisiológicas entre las dos especies.

La evidencia de los efectos de drogas estimulantes sobre la conducta animal se encuentra muy limitada hacia las anfe-

taminas y la cocaína ha recibido relativamente poca atención. La cocaína ha sido considerada como elicitadora de actividad y de reacciones agresivas en monos ardilla, pero decreta dichas conductas en ratones.

Darmani, Hadfield, Carter y Martin (1990) administraron cocaína en ratones para ver los cambios en las conductas agonísticas agresivas con dos formas de administración (aguda o crónica). Dosis bajas de cocaína (0.5-5.0 mg/kg) en forma aguda no mostraron cambios significativos en la conducta agresiva, pero se redujeron dichas conductas ante dosis altas (10 y 20 mg/kg). Para los animales expuestos a administración crónica (inyecciones dos veces al día durante una semana), la cocaína en dosis de 0.5 o 1.0 mg/kg incrementó la frecuencia de ataque hacia los ratones intrusos.

Miczeck (1979) con el modelo de residente/intruso encontró que bajas dosis de cocaína no produjeron efectos en las frecuencias de ataques por parte de los residentes. En altas dosis, el ataque y amenaza se redujeron substancialmente. Miczeck y O'Donnell (1978) encontraron resultados similares cuando una hembra era introducida en la caja de un ratón independientemente de si había sido aislado o no.

Las conductas agonísticas son conductas que se presentan entre los animales con un fin específico de protección, defensa, posesión de territorio o apareamiento, entre otros. Son exhibidas por diferentes especies de creciente complejidad de acuerdo con su grado de desarrollo en la escala evolutiva y tienen como función principal permitir la supervivencia de quien las ejecuta, incluso bajo situaciones

en las que el comportamiento está influido por la presencia o administración de sustancias químicas que alteran la dinámica de la conducta animal.

Dada la importancia de las conductas agonísticas, la presente investigación quería establecer: Cuales son los efectos de la administración de clorhidrato de cocaína (0.1, 1.0, y 10) mg/kg. en forma aguda y crónica sobre las conductas agonísticas clasificadas en no sociales, sociales, agresivas y defensivas de ratones machos de la cepa CD1 observadas en el paradigma del Residente/Intruso, si se presentan cambios debidos al retiro del fármaco, y si los efectos del fármaco permanecen a largo plazo.

Se evaluaba la Frecuencia en las Conductas Agonísticas: Entendida como la frecuencia que el ratón presenta las conductas *no sociales* (deambulación, exploración, escudriñamiento, autoaseo y descanso), *sociales* (atención, aproximación, seguimiento, arrastrarse debajo, husmeo corporal, husmeo genital, husmeo de cabeza, erguir lomo y aseo social), *agresivas* (embestida, latigüeo, acicalamiento agresivo, persecución, ofensiva vertical, ofensiva lateral, morder cabeza, morder cola, morder cuerpo y pelear) y *defensivas* (postura sumisa, huir, patear, saltar, activarse y retraerse), bajo una situación típica de conflicto residente/intruso.

## MÉTODO

### *Diseño*

La presente investigación utilizó un diseño experimental, con tres grupos experimentales y uno control para la administración aguda, con observación después de 30 minutos de la administración,

y medidas repetidas (dos medidas posteriores observación crónica después de administración de 5 días consecutivos, la abstinencia (7 días después de la supresión del fármaco) y Efectos a Largo Plazo 15 días después.

#### *Sujetos*

Se utilizaron 56 ratones machos adultos, de la cepa CD1, con peso de  $30 \pm 5$  gms adquiridos en el bioterio de VECOL (Veterinaria de Colombia). Los ratones se mantuvieron bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad 12/12 horas y condiciones ambientales constantes de ruido y temperatura ( $20^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C.}$ ), con libre acceso a agua y alimento en el laboratorio de Psicología Experimental de la Universidad Católica de Colombia; se dividieron aleatoriamente en 28 residentes y 28 intrusos. Los residentes se albergaron aisladamente en 28 jaulas separadas de 31 X 28 X 16 cm. Los intrusos se ubicaron en condiciones gregarias, siete ratones por jaula, en cuatro jaulas grandes de 41 X 28 X 17 cm. Estas condiciones ambientales se mantuvieron durante todo el experimento.

#### *Instrumentos*

Se utilizó el etograma diseñado por Jones y Brain (1984) para el registro de las conductas en los momentos de observación.

Se utilizó una cámara de vídeo Sony Handycam 8 x 1:1.6 (vídeo 8) con el fin de realizar una segunda observación en la que se optimizaba el nivel de confiabilidad de los registros en el etograma.

#### *Procedimiento*

Los 56 ratones se dividieron aleatoriamente quedando 14 para los tres grupos

experimentales para la dosis de (0.1, 1.0 y 10 mg/kg) y uno control (sol. salina). En cada uno de los grupos se escogieron aleatoriamente 7 ratones para la condición de residentes y 7 para la de intrusos. Los 28 ratones residentes se mantuvieron en jaulas separadas durante todo el estudio. Los intrusos se dividieron por grupos en cuatro jaulas de siete ratones cada una.

En la administración aguda se inyectó a cada uno de los grupos intraperitonealmente (i.p.) clorhidrato de cocaína (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg) y sol. salina. Treinta minutos después se les observaba ante el oponente durante cinco minutos consecutivos registrando la presencia de las conductas cada 5 segundos mediante el etograma de Jones y Brain (1987), en la administración crónica se inyectaba a los animales durante cinco días consecutivos a la misma hora y 30 minutos después de la última inyección se registraban la conductas ante el oponente mediante el mismo etograma.

Para realizar la observación de los efectos del retiro de la droga (abstinencia) y la permanencia de los efectos a largo plazo, se tomaron registros a los 7 y 22 días respectivamente después de la última inyección de la administración crónica, durante este tiempo los ratones permanecieron en su condición de residentes o intrusos con libre acceso a agua y alimento, en condiciones constantes de ruido y temperatura y con el mismo ciclo invertido de luz y oscuridad.

## RESULTADOS

Para la comparación entre las dosis (0.1 mg/kg., 1.0 mg/kg y 10.0 mg/kg) se

utilizo la prueba Chi-Cuadrado para muestras independientes, adicionalmente la *t* de student para la comparación de las frecuencias de las conductas de una misma dosis a lo largo de las fases del estudio.

El Autoaseo en los intrusos, se decremento en los tres grupos experimentales bajo la administración crónica ( $\text{Chi}^2: 7.81$ ,  $p: 0.0467$ ) y en la fase de efectos largo plazo ( $\text{Chi}^2: 6.76$ ,  $p: 0.0452$ ).

En Descanso, los intrusos en administración aguda disminuyeron significativamente ( $\text{Chi}^2: 0.88$ ,  $p: 0.043$ ) esta conducta. Y se incremento bajo la dosis de 0.1 mg/kg en la fase de administración crónica ( $\text{Chi}^2: 12.59$ ,  $p: 0.032$ ).

En Husmeo Cabeza, los intrusos presentaron incrementos significativos en las administración aguda y crónica, los tratados con la dosis (1.0 mg/kg) de clorhidrato de cocaína ( $\text{Chi}^2: 15.23$ ,  $P: 0.0285$  en administración aguda y  $\text{Chi}^2: 14.85$ ,  $P: 0.0413$  en administración crónica).

## DISCUSIÓN

Se encontró que la cocaína produjo efectos diferenciales dependiendo del estatus. En los residentes no se observaron efectos farmacológicos bajo las tres dosis usadas en ninguna de las conductas tanto en la administración aguda como en la crónica, por lo tanto no se observó ni el desarrollo de cambios asociados a la abstinencia ni la permanencia de sus efectos a largo plazo. Similar a estudios de Panksepp et al. (1978), Miczek y Gold (1983<sup>a</sup>) y Winslow y Miczek (1985, 1988), quienes encontraron que el estatus social es un determinante importante de los efectos de las drogas sobre la conducta.

A la acción conjunta de estos dos factores: el estatus de dominante y el aislamiento social previo, podría atribuirse la ausencia de efectos farmacológicos en los residentes en el presente estudio.

El incremento de la exploración en los intrusos, por pequeñas dosis de cocaína bajo la administración aguda permite clasificar la cocaína como ansiolítica y al disminuir la exploración se comporta como un fármaco ansiogénico, que es lo que se encontró con la dosis mayor (10 mg/kg) similar a los estudios de Kalivas, Duffy, Dumass y Skinne (1988), Reith (1986), Eister (1990) y File y Zangrossi (1993).

El autoaseo está mediado por los receptores Dopaminérgicos tipo 1 ( $D_1$ ) (Tirrelli y Terry, 1992) y la cocaína interactúa principalmente con los Dopaminérgicos tipo 2 ( $D_2$ ) Tal vez a esto se deba principalmente la ausencia de efectos farmacológicos de la cocaína en estas dosis y en este parámetro conductual, similar al estudio de Santacruz, Gongora, Hermosa, Javela y Tellez, (1996), donde se no se encontraron efectos de la Cocaína en las mismas dosis en esta conducta.

La cocaína en forma aguda disminuyó la conducta de descanso, porque es un potente estimulante psicomotor que incrementa la actividad en general" (Damian, Hadfield, Carls & Mautin, 1990 y Miczek, 1989). En la administración crónica, se incrementa considerablemente ésta conducta, pero solo en la dosis menor, tal vez porque en la administración crónica la cocaína tiene efectos ansiolíticos que permiten el incremento en esta conducta (Santacruz y Col, 1996).

Husmeo Cabeza se incrementó bajo la administración crónica sin generar efectos de tolerancia ni a largo plazo. Posi-

blemente la cocaína interactúa indirectamente con sistemas que regulan la actividad social, como los sistemas opiopeptidérgicos, gabaérgicos y/o serotoninérgicos, de tal forma que la administración crónica de cocaína module específicamente esta conducta facilitándola.

Los parámetros conductuales más afectados fueron los no sociales, o sea los relacionados con la actividad motora en general y básicamente en las dos formas de administración. Esto es de acuerdo con diferentes estudios donde la cocaína es un potente estimulante psicomotor; (Reith y Selmea, 1991; Lewin y June, 1994; y Esposito, Perry y Kornetsky, 1980.).

Ukay, Kamiya, Toyoshi y Kameyara (1992) han reportado que los sitios donde se liga la cocaína son los que explicarían los efectos de este fármaco, además de los autorreceptores dopaminérgicos que están regulados por el tratamiento de la cocaína. También podrían ocurrir cambios en sistemas diferentes de los circuitos dopaminérgicos, tales como las vías gabaérgicas o serotoninérgicas, colinérgicas y también con el sistema opiáceo (Reith y Selmea, 1991).

Por otra parte la cocaína produce alteraciones transitorias en la liberación de la Dopamina (DA) extracelular e incrementa la transmisión de la misma aumentando las concentraciones en el Hipocampo y Núcleo Caudado (Kalivas y Duffy, 1993). La DA endógena facilita la liberación del ACH en el hipocampo y participa en la modulación de los procesos cognoscitivos y sociales (Imperato, Obinu y Gessa, 1993).

Numerosos sistemas neuroquímicos están involucrados con el abuso de la cocaína y las conductas agonísticas; el hecho de aclarar estos sistemas por medio de modelos animales, ayudara al incremento del conocimiento de los efectos de este fármaco sobre la neuroquímica humana y la psicofarmacología.

### EXPERIMENTO 3

Dados los anteriores resultados, se decidió explorar en estas mismas conductas, con el mismo fármaco pero con las dosis incrementadas, *Efectos de la administración aguda y crónica de clorhidrato de cocaína (10 y 20 mg/kg), evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos a largo plazo en la conducta de agresión territorial en el ratón de la cepa CDI*<sup>3</sup>.

La agresión territorial es una respuesta de defensa activa provocada por cualquier intruso que viole los límites de una zona en la que el sujeto o un grupo de sujetos ha establecido ya sus actividades vitales. Los componentes implícitamente defensivos y competitivos de la agresión territorial no invalidan su diferenciación en los demás tipos de conductas agresivas, debido a la base del territorio, en cuanto estímulo en el cual la presencia de cualquier intruso provoca el ataque, por su parte este disminuye la frecuencia de intrusión y la persecución al intruso le obliga a alejarse del territorio invadido (Moyer, 1976). La forma como las especies establecen y distinguen su territorio es por medio de feromonas: sustancias hormonales secretadas por la mayoría de los mamíferos por medio de glándulas

<sup>3</sup> Con la participación de Nancy Alvarado, Sandra Lombana y Esperanza Luna.

humorales especiales. Los animales lo detectan porque tienen órganos olfatorios muy sensibles. Cuando un miembro de una colonia extranjera penetra por inadvertencia en los lugares de otra colonia, no tardara en haber muertes. Stinger, citado por Lorenz (1986) observó que algunas hembras se acercan lenta y cautelosamente a su víctima para saltar sobre ella cuando más descuidada este y le asentan un mordisco en el lado del cuello, lesionando la carótina. La lucha es cosa de segundos. El animal herido a muerte se desangra. En condiciones naturales, las respuestas agresivas presentan rasgos muy precisos y la conducta intraespecífica ostenta un carácter ceremonial o ritual. Los contrincantes atacan no solo cuando están frente a frente, si el vencido abandona el escenario del combate o territorio el otro no lo detiene. Si uno de ellos muestra gestos de sumisión, el atacante suspende su agresión, así las respuestas de apaciguamiento deben ser muy diferentes a las de la agresión. Los animales producen ataques mortales solo cuando están en condiciones de cautiverio, ya que no tienen oportunidad de retirarse uno con el otro a una distancia suficiente entonces causan heridas graves que posteriormente podrían causar la muerte la muerte.

El presente trabajo tubo por fin observar los efectos de la administración aguda y crónica de clorhidrato de cocaína (10 y 20 mg/kg.), evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos a largo plazo en la conducta de agresión territorial en el ratón de la cepa CD1 mediante el paradigma del residente intruso.

## MÉTODO

### *Diseño*

La presente investigación utilizó un diseño experimental, con tres grupos experimentales y uno control para la administración aguda, con observación después de 30 minutos de la administración, y medidas repetidas (dos medidas posteriores observación crónica después de administración de 7 días consecutivos, la abstinencia (5 días después de la supresión del fármaco) y Efectos a Largo Plazo 10 días después

### *Sujetos*

Se utilizaron 36 ratones machos adultos, de la cepa CD1, cuyos pesos fueron de  $30 \pm 5$  gms. adquiridos en el bioterio de VECOL (Veterinaria de Colombia). Los ratones se mantuvieron bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad 12/12 horas y condiciones ambientales constantes de ruido y temperatura ( $20 \pm 5 \infty C.$ ), con libre acceso a agua y alimento, en el laboratorio de Psicología Experimental de la Universidad Católica de Colombia. Fueron divididos aleatoriamente en 28 residentes y 28 intrusos. Los residentes se albergaron aisladamente en 28 jaulas separadas de 31X 28X 16 cm. Los intrusos se ubicaron en condiciones gregarias, siete ratones por jaula, en cuatro jaulas grandes de 41X28X17 cm. Estas condiciones ambientales se mantuvieron durante todo el experimento.

### *Instrumentos*

Se utilizó el etograma de Jones y Brain (1984) para el registro de las conductas en los momentos de observación.

Se utilizó una cámara de video Sony Handycam 8x1:1.6 (video 8) con el fin

de realizar una segunda observación en la que se optimizaba el nivel de confiabilidad de los registros en el etograma.

### *Procedimiento*

Los 36 ratones se dividieron aleatoriamente quedando 18 residentes y 18 intrusos, 6 por grupo; tres experimentales para la dosis de 10 y 20 mg/kg y uno control (solución salina). Los 18 ratones residentes se mantuvieron en jaulas separadas durante todo el estudio. Los 18 restantes (intrusos) se dividieron por grupos en cuatro jaulas de 6 ratones cada una para cada tratamiento farmacológico y el grupo control.

En la administración aguda se inyectó a cada uno de los grupos (i.p.) clorhidrato de cocaína en dosis de 10. y 20 mg/kg y solución salina. Treinta minutos después se les observaba ante el oponente durante cinco minutos consecutivos registrando la presencia de las conductas cada 5 segundos mediante el etograma diseñado por Jones y Brain (1987) modificado. En la administración crónica se inyectaba a los animales durante cinco días consecutivos a la misma hora; 30 minutos después de la última inyección se registraba las conductas ante el oponente mediante el mismo etograma, se evaluaba Latigüeo, lucha libre y feroz, morder cuerpo, patada agresiva, perseguir el otro, Arquear el lomo, Bloqueo, exponer el flanco, erguida, hecharse sobre la espalda y huida.

Para realizar la observación de los efectos del retiro de la droga (abstinencia) y la permanencia de los efectos a largo plazo, se tomaron registros a los 5 y 8 días respectivamente después de la última inyección de la administración crónica (10 días consecutivos). Se mantuvieron las

mismas condiciones experimentales durante todo el estudio.

### RESULTADOS

Se analizaron mediante un anova de una vía relacionada y no relacionada y variancia factorial con un nivel de significancia de 0.05. Se encontró que el fármaco con dosis de 10 mg/kg reafirma el estatus, los residentes presentaron mayores frecuencias de conductas agresivas como latigüeo, morder cuerpo y patada agresiva en los diferentes momentos de la observaciones y los intrusos mayores frecuencias en la huida  $p= 0.05$ .

En el Latigüeo se encontraron incrementos significativos en la dosis de 10 mg/kg en la administración crónica. En Mordidas al cuerpo, en la dosis de 10 mg/kg en abstinencia y efectos a largo plazo, se incremento significativamente en este grupo de dominantes, la patada agresiva en los grupos experimentales se incremento sobre todo en la observación de efectos a largo plazo, de igual forma la conducta. Perseguir al otro, aunque en efectos a largo plazo esta conducta presento una disminución significativa.

En los INTRUSOS, solo se encontraron incrementos significativos en Huida, en la dosis de 10 mg/kg. incremento que se mantiene desde la administración crónica, hasta la evaluación de abstinencia y efectos a largo plazo.

### DISCUSIÓN

El grupo de residentes fue más vulnerable al fármaco en la dosis de 10 mg/kg,



tal vez debido a las condiciones propias de este estatus y en la dosis mas alta, el aislamiento a la que fueron sometidos durante todo el tiempo del experimento, ya que se sabe que el aislamiento incrementa la agresión y podría hacer al sujeto más vulnerable, el aislamiento es una condición de estrés porque los ratones son esencialmente gregarios. También se encontraron alteraciones reversibles en algunas conductas como el latigüeo, morder cuerpo dado que en la observación de abstinencia ya se habían recobrado los niveles normales de ejecución, esto se presento también en patada agresiva.

A grandes rasgos se podría decir que el fármaco en dosis de 10 mg/kg de peso se comporta como ansiogénico, en ambos grupos de investigación ya que a los residentes les incrementa algunos parámetros de agresión y a los intrusos las conductas de lucha o huida que son propias del estatus.

Estos efectos diferenciales de la cocaína en las conductas agonísticas resalta la importancia de tener en cuenta los diversos factores que pueden estar involucrados en el efecto de un fármaco, el estatus, es una variable importante que media la respuesta al fármaco, la dosis y los parámetros conductuales observados.

#### EXPERIMENTO 4

Por otra parte el consumo de cocaína en mujeres gestantes, plantea el interrogante si el abuso de un fármaco por parte de la madre causa efectos en las conduc-

tas de los hijos, fue otra de las áreas que se estudiaron dentro de esta línea de investigación, por lo tanto se decidió evaluar la *Influencia de la administración crónica prenatal de cocaína (1.0 y 10.0 mg/kg) sobre la conducta social de ratas jóvenes machos y hembras*<sup>4</sup>.

Los reportes iniciales sobre los efectos nocivos de la cocaína durante el embarazo en los neonatos hacen ver la elevada incidencia de malformaciones congénitas, retardo en el desarrollo intrauterino, muerte súbita infantil y parto prematuro. Adicionalmente, como la cocaína se excreta libremente en la leche materna, trae serias implicaciones a lo largo del organismo. Los efectos de la cocaína en varios aspectos de la reproducción; hormonas, fertilidad, libido, embarazo, desarrollo fetal, neonatos e infantes, deben analizarse sistemáticamente. El estudio y el entendimiento de los efectos de la cocaína en diversos aspectos de la reproducción, son esenciales para diagnosticar, tratar la mujer en embarazo y proteger al recién nacido. (Das, 1994).

El reporte del consumo ilícito de drogas durante el embarazo se ha incrementado dramáticamente, paralelamente con el desarrollo de la popularidad de la cocaína en la década de los años ochenta, en 1990 se estimó que 2,1 millones de mujeres consumían cocaína y 8,8 millones consumía marihuana en el grupo de los 18 a 34 años de edad, rango que se caracteriza por ser uno de los periodos de más alto índice de embarazo (Shiono, Klebanoff y Satel, 1995)

Los efectos indirectos de la cocaína pueden atribuirse a cambios en el desarrollo y efectos en el sistema nervioso central de la madre; la cocaína causa vaso-

<sup>4</sup> Con la participación de Elsa Cristina Jimenez Moreno, y Claudia Patricia Pérez Rivera.

constricción y cuando los vasos sanguíneos están constreñidos, el suministro de oxígeno y otros nutrientes en el feto se reducen, el resultado es una hipoxia fetal.

En cuanto a los efectos de la cocaína en la conducta, se ha observado que en los hijos de madres consumidoras de cocaína se presentan deterioros que interfieren en el funcionamiento social y académico (Coles y Platzman, 1993). Un estudio longitudinal con niños expuestos a la cocaína, con edades entre los 3 y los 6 meses evidenció varios problemas neurológicos, cognoscitivos y motrices. Otros estudios longitudinales con niños expuestos a la cocaína en los cuales se utilizó la escala Baley de desarrollo infantil y la Stanford Binet de inteligencia, mostraron niños con una pobre resolución de tareas que involucran lenguaje, mayor inmadurez en la comprensión de juegos, caracterizada por dispersión, golpear y tirar juguetes más que curiosear, explorar o fantasear con el juego; a nivel emocional se encontraron expresiones de inquietud hacia la familia, altos niveles de estrés, depresión, distracción, sensibilidad, irritación y llanto intenso (Lawton, 1994)

Un estudio de Johns, Means, Bass, Means, Zimmerman, y McMillen, (1994) realizado con la descendencia de ratas Sprague Dawley a las cuales se administró cocaína (15 mg/kg) y (1,5 mg/kg) de ácido amofonélico diariamente, provocó un incremento fuerte de la frecuencia de 11 conductas agresivas en las ratas a las cuales se administró cocaína prenatal.

Jonhs, Noonan, Zimmerman y Pedersen (1994), estudiaron los efectos de la administración aguda y crónica de cocaína en la conducta materna y la agresión en ratas Sprague Dawley encontrando que las

ratas con administración crónica de cocaína se comportaron más agresivas con los machos intrusos versus el grupo con administración aguda; además, el período de latencia para la construcción del nido fue más largo en las de administración crónica; la latencia de cubrir a los recién nacidos decrementó en 30 minutos. De esta forma se evidencian algunos cambios comportamentales producidos por la administración de la cocaína en los patrones de conducta social y no social.

A partir de 1960 surge el área de la teratología, que estudia los efectos de la administración de sustancias durante el período de gestación sobre las malformaciones de los hijos, esta área surge a partir del estudio de los efectos de la talidomida; más adelante aparece la teratología conductual la cual estudia los efectos del consumo materno de drogas sobre el comportamiento de los hijos, muchos de los estudios de teratología conductual se han realizado con animales, especialmente roedores los cuales poseen una extensa y compleja gama de conductas sociales y no sociales.

La conducta social incluye todo lo que los individuos realizan frente de otros de su misma especie y que no harían solos (incluyendo actividades de desplazamiento) de la misma forma, por lo tanto es ampliamente compleja, aunque existen numerosas conductas complejas como las ceremonias de cortejo y copulación (Morris, 1956 citado por Silverman, 1978).

Dada la frecuencia de consumo de cocaína por madres embarazadas, por medio de un modelo animal se planteó la interrogante respecto a ¿qué efectos tiene la administración crónica prenatal de clorhidrato de cocaína en dosis de 1.0 y 10 mg/kg subcutánea (s.c.), sobre la con-

ducta social estudiada a través del etograma de Silverman(1978) en ratas jóvenes machos y hembras?

## MÉTODO

### *Diseño*

Mediante un diseño experimental de grupos independientes con grupo control, la variable independiente tomó tres niveles: clorhidrato de cocaína de 1.0 y 10.0 mg/kg. y sol salina al 0,9%. Se utilizó el método del doble ciego, donde los experimentadores desconocían la dosis administrada a los sujetos en los tres grupos de ratas (A, B, C).

### *Sujetos*

Inicialmente se utilizaron 9 ratas Wistar hembras de 4 meses de edad con pesos entre los 250 y 280 g, se dividieron aleatoriamente en tres grupos; se colocaron en cada caja 3 hembras y 2 machos durante 15 días, para el apareamiento, posteriormente se sacaron los machos. Se mantuvieron con libre acceso a comida y agua, con condiciones de temperatura constante de  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  se obtuvieron en total seis crías en cada camada, dos pertenecientes a cada grupo, en total 39, 20 machos y 19 hembras con un promedio de 6 sujetos por camada.

A los 10 días se produjo el destete y se separaron machos y hembras de cada camada, las crías se mantuvieron bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12/12 horas en condiciones constantes de ruido y temperatura.

### *Procedimiento*

Se colocó cada hembra preñada en una

caja etológica y se procedió a administrar el tratamiento a cada uno de los grupos, utilizando el método del doble ciego.

El fármaco y la sol. salina se administraron vía subcutánea (s.c) diariamente, a la misma hora, desde el día octavo hasta el día veinte de gestación en un volumen de 0.5 cc. De cada una de las ratas se llevó registro de peso cada tercer día.

A las 4 semanas de nacidas las crías se efectuó el destete. Las crías se dividieron en camadas de machos y hembras, para evitar la posible reproducción entre ellos. A las dos semanas se realizaron las observaciones de cada una de las camadas, haciendo el registro correspondiente en el Etograma de Silverman (1974) que en la conducta social incluye: Husmeo Corporal; Husmeo Genital; Husmeo Cabeza; Acercamiento; Amontonamiento social; Patada; Apoyo en la otra; Acicalamiento Social; Monta; Seguir al otro.

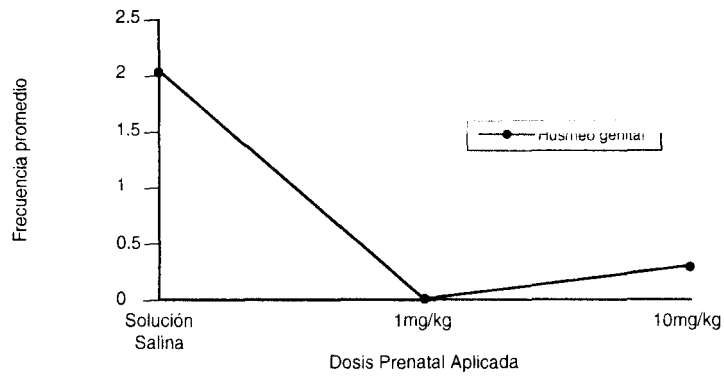
Además se filmó cada grupo 10 minutos diarios consecutivos, durante dos días.

## RESULTADOS

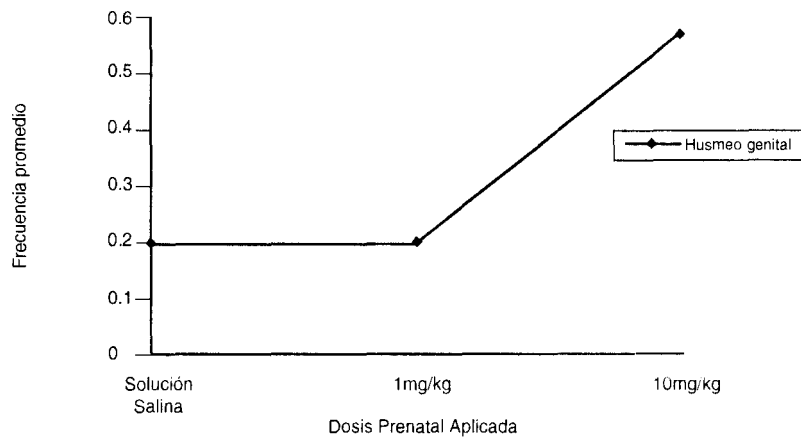
Los datos se agruparon teniendo en cuenta las frecuencias de respuesta de los grupos y las desviaciones estándar en cada parámetro de conducta social.

Por medio del análisis de Varianza (ANOVA) de un factor para grupos no relacionados, se analizaron los datos. Y Para comparar las conductas entre machos y hembras se aplicó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis.

Se decrementó significativamente el Husmeo Genital ( $\chi^2 < 7.36$ ) a un nivel  $p < 0.05$  en los machos pretratados con las dos dosis de cocaína.



**Figura 1.** Frecuencia Promedio de Respuesta de los Machos en la Conducta Husmeo Genital

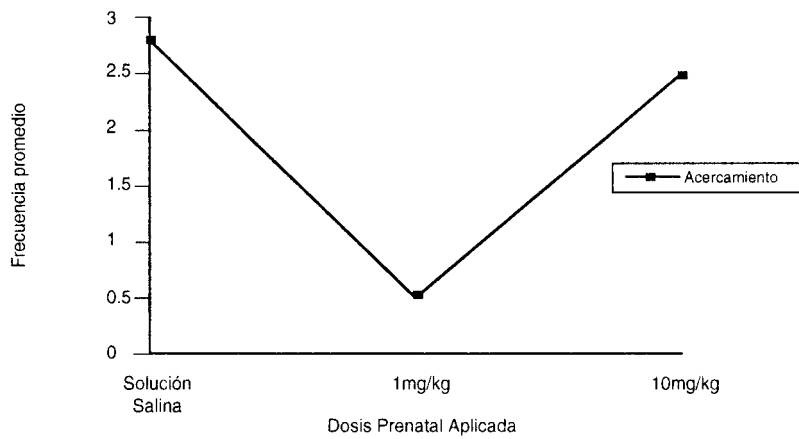


**Figura 2.** Frecuencia promedio de respuesta de las Hembras en la conducta Husmeo Genital.

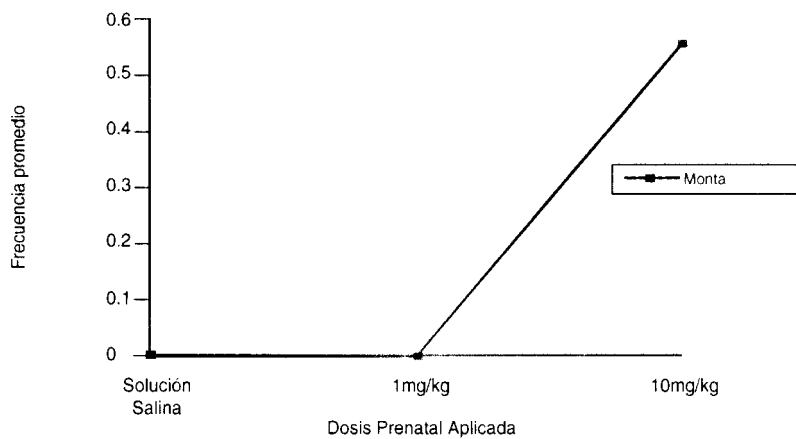
La prueba Kruskal Wallis encontró un incremento significativo de las hembras pretratadas con cocaína en las conductas de husmeo genital y monta y se decrementaron significativamente en las hembras pretratadas con dosis menor.

## DISCUSIÓN

Al analizar las frecuencias de respuesta de las conductas sociales emitidas por las seis camadas de ambos sexos en los grupos de la presente investigación, no se observan diferencias significativas entre



**Figura 3.** Frecuencia promedio de respuesta de las Hembras en la conducta Acercamiento



**Figura 4.** Frecuencia promedio de respuesta de las Hembras en la conducta Monta

los grupos tratados. Es posible que esto se deba a que al analizar en conjunto los sujetos en cada grupo se enmascaran las diferencias existentes por sexo. Sin embargo, si se analizan diferencialmente las conductas emitidas por los machos y las hembras tratados prenatalmente con clorhidrato de cocaína, se observan alteracio-

nes en ciertos parámetros de conducta social.

*En los machos* solo se encontraron efectos farmacológicos en Husmeo Genital, con un decremento significativo en los grupos tratados farmacológicamente con dosis mayor (10.0 mg/kg.). El husmeo genital se ha clasificado más como conducta

sexual que como conducta de investigación social y generalmente se presenta en situaciones en que están agrupados 2 o más congéneres; comúnmente se da en los machos y se puede ver que precede a la conducta de Monta, razón por la cual se ha clasificado como una conducta que denota cierto nivel de motivación sexual. (Silverman, 1978). Por lo que se puede concluir que el tratamiento prenatal con clorhidrato de cocaína puede decrementar la motivación sexual entre los machos en forma dosis/dependiente.

En las hembras, la cocaína disminuyó significativamente la frecuencia de acercamiento en el grupo de (1.0 mg/kg.), lo cual coincide con los hallazgos de otros estudios (Porrino, Dome, Crane y Sokoloff, 1988) donde se ha encontrado que dosis menores del fármaco pueden alterar selectivamente el metabolismo de la glucosa en la corteza medial prefrontal y en el núcleo acumbens, la selectividad de los efectos de la cocaína ante dosis bajas demuestra la sensibilidad particular de estas estructuras a la acción de estimulación del cerebro y la cocaína puede utilizar esta sensibilidad en el sistema límbico, el cual es un mediador en la conducta social. Otros estudios (George y Ritz, 1990) han encontrado que dosis bajas del fármaco pueden tener efectos depresivos a nivel locomotriz lo que puede ser un factor de explicación para esta disminución conductual.

Por otra parte, en husmeo genital, se observó un incremento significativo en el grupo pretratado con dosis mayor de cocaína (10. mg/kg); el husmeo genital está relacionado con cierto nivel de motivación sexual, de lo cual puede concluirse que el tratamiento prenatal con cocaína puede incrementar la motivación sexual en las hembras.

La monta, con la dosis más alta se incrementó significativamente, esta conducta pertenece más a las conductas sexuales que a las sociales y se traduce como un indicador de alta motivación sexual, la que tradicionalmente exhiben los machos (Silverman, 1978), de lo cual se puede inferir que el tratamiento prenatal con cocaína altera de alguna forma la identidad sexual en las hembras puesto que se presentó una conducta, que exhiben tradicionalmente los machos. Similarmente, en otros estudios la cocaína prenatal altera características sexuales en los machos, traducido en la presentación de conductas propias del sexo contrario como por ejemplo, la presentación de lordosis, conducta de las hembras u otras conductas que caracterizarían una desmasculinización en los machos (Raum, McGivern y Peterson, 1990).

De igual forma, otros estudios (Frick y Dow, 1995) han encontrado que las hembras suelen ser más susceptibles al tratamiento con clorhidrato de cocaína, decrementando sensiblemente la dopamina en diferentes estructuras de los sistemas motores y sensoriales. Miller, Diane, Sedler y Frederic (1994) encontraron mayor sensibilidad para el tratamiento con cocaína en las hembras, esta vulnerabilidad farmacológica puede explicarse por la participación de los ciclos endocrinos propios de las hembras durante el estro.

Es importante resaltar que el modelo de tratamiento prenatal con cocaína utilizado en este estudio, ha sido ampliamente validado y se considera de gran utilidad para el tratamiento y prevención de problemas en nuestra sociedad, este modelo ha contribuido notablemente en el control de diferentes factores que influyen

en la conducta debido al abuso de sustancias psicoactivas. (Kosofsky, Barry, Willkins, Aaron y Pierre, 1994)

Los resultados de esta investigación son un aporte a la psicofarmacología, con investigaciones en cocaína en teratología conductual, dado que en estudios con humanos han revelado que el consumo prenatal trae consecuencias fisiológicas y comportamentales funestas.

## EXPERIMENTO 5

Dentro de la teratología conductual también es importante involucrar otra droga de gran abuso, por madres gestantes, el alcohol, por esta razón se quería conocer la *Influencia de la administración crónica prenatal de etanol en dosis de 1.0 y 10 mg/kg sobre la conducta social de ratones jóvenes machos y hembras*<sup>5</sup>.

El consumo de alcohol es un problema multicausal, intervienen diversos factores relacionados con la interacción entre el individuo, el medio ambiente sociocultural y los hechos biológicos que facilitan su crecimiento y desarrollo. El consumo ocasional de pequeñas cantidades de alcohol para promover la relajación durante las reuniones sociales es permisible en diversas culturas y por regla general se puede practicar moderadamente sin ocasionar aparentes efectos adversos al organismo.

El consumo del alcohol en Colombia se mantuvo en unos límites normales hasta 1850, cuando se racionalizó su fabri-

cación y difusión comercial. Actualmente el consumo se ha incrementado por lo que se han creado legislaciones que detienen los problemas causados por el abuso del alcohol.

Según el Estudio Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas (1992), con una muestra de 8975 con edades entre los 12 y los 60 años de seis grandes regiones colombianas, se encontró que el 13.2% eran alcohólicos, el 13.4% tenían alto riesgo de ser alcohólicos y el 73.4% no lo eran. El consumo era mayor en hombres y es creciente con la edad. La cerveza es la bebida más popular con 69.8% en hombres y 44.5% en mujeres, seguida del aguardiente con 50% en hombres y 41.6% en mujeres (Rodríguez y Duque, 1993).

También se observó que un poco más de 3.9 millones de la población general restituida, que habían tenido al menos un embarazo, consumió alcohol antes de su última gestación (100%). En el embarazo un poco más de la mitad dejó de beber alcohol (59.7%), como la quinta parte de estas mujeres no modificó el consumo en el embarazo (21.3%) y la mayoría de las restantes disminuyó el consumo (18.6%). Solo unas 19 mil aumentaron el consumo (0.4%) (Rodríguez y Duque, 1993).

El etanol se absorbe primariamente en el intestino delgado, hay cierta absorción en el estomago, (Smith y Reynard, 1983). La cantidad de etanol oxidado por unidad de tiempo es proporcional al peso corporal y al peso del hígado (Smith y Reynard, 1983).

La metabolización del etanol se lleva a cabo por la enzima Alcohol Deshidrogenasa convirtiéndolo en Acetaldehido, el cual proviene en un 90% del alcohol consumido. (Katzung, 1993). Muchos de

<sup>5</sup> Con la participación de Natalia Izquierdo y Luz Dary Ramírez.

los efectos se deben al aumento de cloruro inducido por el ácido Gama Amino Butírico (GABA) en sus receptores GABA-A (Smith y Reynard, 1993). El GABA actúa como neurotransmisor inhibitorio del SNC. En su mayor parte las neuronas GABA-érgicas son interneuronas cortas. El receptor postsináptico del GABA es un receptor que incorpora un canal para el cloruro. El GABA aumenta el flujo de cloruro a través de este canal y causa la hiperpolarización de la membrana de la neurona blanco y la inhibición postsináptica. El aumento del flujo de cloruro inducido por el GABA es producido por el etanol por una acción alostérica, por una acción que no se da exactamente en el sitio de reconocimiento del GABA (Smith y Reynard, 1993).

El consumo en exceso de alcohol afecta más notablemente al SNC que a otros sistemas orgánicos. El etanol se clasifica como depresor del SNC del mismo modo que los barbitúricos y los sedantes hipnóticos. El etanol induce una depresión del SNC que lleva a la alteración progresiva y monofásica de la función cerebelosa y cognoscitiva, que se deterioran en forma progresiva a medida que aumenta el etanol en la sangre y donde se hace evidente la tolerancia en los moderados y grandes bebedores (Cedric y Alan, 1992). Dentro de los principales efectos de la intoxicación aguda de etanol se destacan la pronunciación defectuosa, incoordinación motora, aumento de la autoestima y euforia. Cuando los niveles de intoxicación son elevados, el estado de ánimo se vuelve muy lábil con períodos sucesivos de euforia/melancolía y de agresividad/sumisión (Rang y Dale, 1992).

La Embriopatía Alcohólica es la causa más frecuente de retraso mental y del crecimiento. Es conocido como Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) pero es preferible la denominación de EA ya que las malformaciones son inducidas en el período embrionario, la calificación de síndrome debería restringirse a alteraciones en las que se conozca o sospeche una etiología genética (Majewski, 1992). Existe una gran variabilidad en esta embriopatía, que según Majewski (1992) las clasifica en tres grados de severidad según el dismorfismo y las alteraciones en el SNC: EAI, caracterizada por un marcado retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas graves, retraso mental pronunciado, defectos cardíacos, malformaciones genitourinarias y anomalías faciales; EAI, representada por retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso, microcefalia, leves anomalías faciales y escasa o ninguna malformación interna y EAI que se caracteriza por retraso en el crecimiento pre y postnatal, bajo peso, microcefalia y pocas o ninguna anomalía facial. Como sintomatología se evidencia que los niños con Embriopatía Alcohólica al nacer, presentan temblor e irritabilidad, son hipersensibles al sonido y muestran una succión débil y con dificultades para alimentarse (Streissguth y La Due, 1992).

En la etapa preescolar, los niños con embriopatía alcohólica suelen ser hiperactivos, distraídos, impulsivos, atrevidos y con una deficiente función motora tanto en los movimientos finos como en los gruesos (Streissguth y La Due, 1992). En un estudio longitudinal, con una muestra de 19 niños con Embriopatía Alcohólica



se hizo un seguimiento entre uno y cuatro años, en donde se detectó que 15 de los niños no mostraron un cambio destacable en su CI, mientras que cuatro de ellos si lo hicieron, lo cual se explica por la atenuación de la hiperactividad debido al aumento de edad. También se observó algunos cambios en el proceso de interacción social y emocional, incluso en ausencia de cambios claros de CI (Streissguth, Herman, y Smith, 1978).

En 1974 se publicaron dos estudios de hijos de madres alcohólicas, en Rusia y en Seattle, donde se estudiaron 42 niños de 18 madres alcohólicas. Se encontraron trastornos vegetativos, emocionales y conductuales a los 10 años de edad. Otros 23 niños mostraron precozmente en la infancia profundos trastornos del SNC, de donde 14 fueron diagnosticados como retrasados mentales (Shrugyn, 1974).

En general, los estudios sobre el efecto del alcohol en el comportamiento de hijos de madres consumidoras han demostrado que existe relación con disfunciones del SNC, manifestándose en dificultades de aprendizaje, de conducta locomotora y de habilidad mental (Shrugyn, 1974). El mecanismo por el cual el alcohol produce teratogénesis es desconocido, y debido a la dificultad que supone trabajar con humanos numerosos investigadores han tratado de reproducir la EA en animales experimentales (Cahuana, Gairi y López, 1982).

Los experimentos con animales son fuente importante de información sobre los mecanismos del alcoholismo, la facilidad del trabajo con animales es que se pueden evidenciar directamente los efectos del alcohol excluyendo variables propias de los humanos como uso de otras

drogas, la clase social, la edad de la madre, etc. (Cahuana, Gairi y López, 1982).

Se debe tener en cuenta que los animales presentan una gran variedad de conductas dentro de unos parámetros sociales y no sociales. En el caso de las ratas, Grant y Mackintosh (1963) citado por Silverman (1978), describieron una serie de conductas agrupadas en categorías: conductas no sociales como exploración y mantenimiento. Dentro de las conductas sociales se encuentran: Investigación, investigación genital y conducta relacionada con sexo, agresión, agresión-sumisión y evasión-escape.

En 1989, Hilakivi y Lenna midieron la interacción entre el aislamiento y la respuesta al etanol, usando un paradigma de conducta social, los resultados sugirieron que el alcohol altera algunas conductas sociales, como el incremento de conductas agresivas en ratones aislados por más tiempo, en 1992, demostraron que la agresión y la dominancia no eran críticas en los patrones de consumo de alcohol, mientras que sí lo eran en efectos ansiógenos y respuestas no sociales incrementándolas severamente.

Según Blanchard y Yudko (1993), en estudios hechos con ratas tras la administración de etanol, las conductas exhibidas entre los 10 y los 90 días de nacimiento indican déficit en la actividad locomotora, evaluada en la succión de alimento, en la coordinación neuromotriz y rapidez de aprendizaje, evaluada en la consecución de reforzadores.

Nelson, Brightwell y Stephen, (1991), encontraron que las crías de ratas tratadas prenatalmente con etanol y observadas entre los días 10 y 90 después del nacimiento, mostraron un incremento de los

patrones no sociales evidenciadas en la exhibición de conductas no afiliativas en la bebida y comida.

Por otro lado, las ratas tratadas prenatalmente con alcohol y separadas de sus madres después de los 30 días de nacidas, sometidas a periodos de observación entre los 30 y los 80 días de nacimiento, presentaron decremento de conductas gregarias como acicalamiento y agrupamiento (Majewski, 1992). Con respecto a la exposición prenatal al alcohol en animales se ha demostrado que existen periodos críticos, donde el alcohol afecta más a la cría, este es el primer tercio del periodo de gestación. (Hilakivi y Lenna, 1992).

Teniendo en cuenta los efectos que el consumo prenatal de etanol puede acarrear en los sujetos, se decidió explorar si existen diferencias en el comportamiento social de crías machos y hembras provenientes de madres expuestas a etanol (1.0 mg/kg y 10. mg/kg) durante su periodo de gestación en comparación con las no expuestas?

La conducta social, se estudió a través de 10 parámetros como Arrastrarse Deba-

jo de Otro; Agruparse; Acicalamiento Social; Brinco Social; Empujarse; Erguida Social; Husmeo Cuerpo, Cabeza; Husmeo Genital; Seguimiento y Acercamiento. (Silverman, 1978).

## MÉTODO

### Diseño

Se utilizó un diseño experimental con dos grupos experimentales y un grupo control, la variable independiente tomó tres niveles: dosis de etanol de 1.0 y 10. mg/kg y sol. salina al 0.09%.

### Sujetos

Inicialmente se utilizaron 12 ratones hembras y 3 machos con peso de  $30 \pm 5$  gr., se dividieron aleatoriamente en tres grupos, asignando a cada grupo cuatro hembras y un macho para la reproducción. Se obtuvieron en total 110 crías, 56 hembras y 54 machos, a los 21 días se produjo el destete y se separaron machos y hembras de cada camada manteniéndolas en condiciones constantes de mantenimiento.

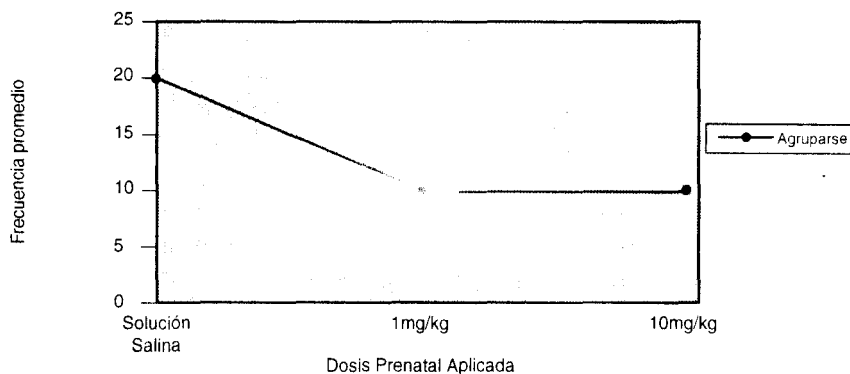
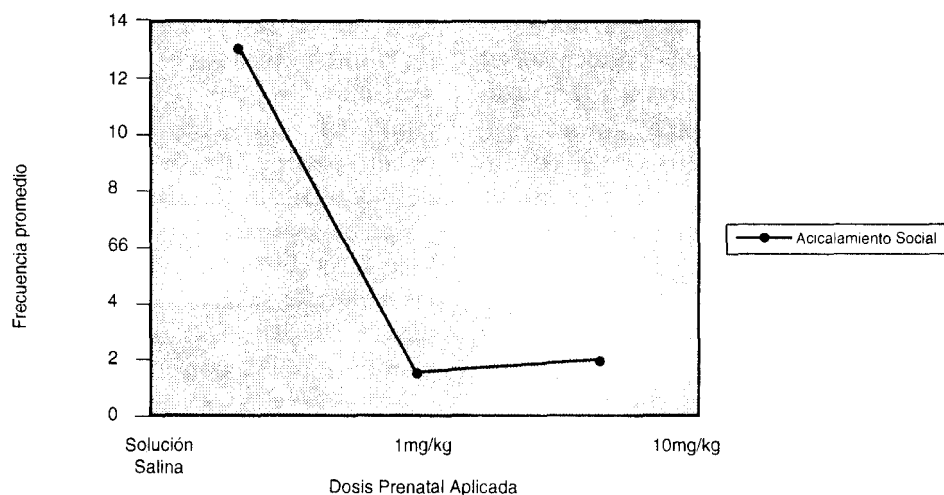


Figura 1. Frecuencia promedio de conducta agruparse en los grupos de tratamiento.



**Figura 2.** Frecuencias promedio de conducta acicalamiento social en los grupos de tratamiento.

### Procedimiento

Se inició con el apareamiento; para esto se asignaron aleatoriamente tres grupos (dos experimentales y uno control) conformado cada uno por cuatro hembras y un macho. Para regular el estro de las hembras se expuso visual y olfativamente al macho a través de una cesta de aislamiento, después de 10 días se liberó al macho permitiéndose la fertilización comprobada por la aparición en las hembras del tapón vaginal.

Una vez se determinó el embarazo, a cada hembra preñada se inyectó por vía subcutánea(s.c.) diariamente el tratamiento, desde el día 5 hasta el día 22 de gestación utilizándose el método de doble ciego, donde los experimentadores desconocían la dosis administrada a los sujetos. Después de cinco semanas de nacidas las crías se realizaron las observaciones de cada una de las camadas, registrándose en los etograma (Silverman,

1975) y filmando cada grupo durante 10 minutos consecutivos.

### RESULTADOS

Se analizaron los datos por medio de un análisis de varianza a una vía no relacionada (ANOVA).

En agrupamiento, hubo una reducción significativa en los grupos pretratados con alcohol (1.0 y 10. mg/kg); con una  $F = 4,9$  y una  $p < 0.05$ , ( $X = 9,2$ ) (Figura 1).

Adicionalmente se redujo significativamente el acicalamiento social en los grupos pretratados con dosis 1.0 mg/kg con una  $F = 7,5$  y una ( $P < 0.05$ ), ( $X = 1,68$ ) y 10. mg/kg ( $X = 2,3$ ). (Figura 2).

Al comparar las conductas de machos y hembras se utilizó la Kruskal Wallis para muestras independientes: En los machos se encontró que el tratamiento prenatal con etanol produjo una notable disminu-

ción en agruparse con un chi cuadrado = 9,39 y una ( $P < 0.05$ ). y la erguida social se incrementó significativamente con un chi cuadrado = 6,68 y una ( $p < 0,05$ ).

En los otros parámetros no se encontraron diferencias significativas ni en machos ni en hembras.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró en los hijos tratados una disminución de conducta social, lo cual concuerda con el de Majewski (1992), donde las ratas tratadas prenatalmente con alcohol y separadas de sus madres después de los 30 días de nacidas, entre los 30 y los 80 días de nacimiento, presentaron decremento de conductas gregarias como acicalamiento y locomoción.

En acicalamiento social se decrementó en los grupos tratados farmacológicamente, se encontró la misma reducción en las dosis (1.0 y 10 mg/kg), por esta razón esta diferencia no se puede atribuir directamente a los efectos del etanol, pero si a un efecto indirecto del fármaco, que bien podría ser la desnutrición. Se ha demostrado en numerosos estudios que el etanol causa desnutrición (Hilakivi y Lenna, 1992), lo que altera la coordinación motora, actividad locomotriz, exploración, lateralidad, aprendizaje entre otras, generalmente disminuyendo su presentación, entonces es probable que la desnutrición que se ha producido por la administración en época gestacional del etanol cause un decremento en este parámetro social y por esta razón no hay diferencias en la frecuencia de esta conducta entre los grupos tratados con dos dosis diferentes.

El agruparse es un potente indicador de la interacción social y facilita la presentación de otras conductas sociales como el husmeo corporal y el acicalamiento social, por lo que la disminución en dicho parámetro conductual impide la presentación de otras conductas sociales con las cuales esta relacionada. Similares resultados se han encontrado en estudios, donde el pretratamiento con etanol disminuye esta conducta (Majewski, 1992), observándose que el etanol prenatal disminuía los contactos sociales, incrementando el tiempo de aislamiento. Los otros parámetros conductuales observados en el presente estudio permanecen sin variaciones significativas.

De tal forma que el tratamiento prenatal crónico con etanol (1.0 y 10.0 mg/kg) altera solo algunos parámetros de conducta social de los observados en la presente investigación, aunque estos parámetros son de gran importancia dentro de la compleja gama de conductas catalogadas como conducta social.

Al analizar separadamente por sexo se encontró que en los machos el tratamiento prenatal disminuyó significativamente la presentación de las conductas de agrupamiento en una forma inversamente proporcional a la dosis es decir la disminución fue mayor en la dosis menor (1.0 mg/kg) pero no sucedió lo mismo con la conducta Erguida Social, ya que se observó un incremento a dosis menor (1.0 mg/kg). El etanol actúa de forma bifásica dependiendo de la dosis, a dosis menores se comporta como estimulante y ansiolítico y a mayores como sedante hipnótico, es posible que este comportamiento del fármaco permanezca invariable aun atravesando la barrera placentaria.

ria y en el parámetro específico de agruparse y erguida social con dosis menor simule el comportamiento de estimulante con dichas conductas sociales (Hilakivi y Kianamma, 1987).

El hecho de que sean machos los más afectados por el tratamiento prenatal de etanol (s.c.) puede ser atribuido a los diferentes niveles de testosterona que alteran el sustrato cerebral de las conductas susceptibles por el etanol (Lancaster y Spiegel, 1989). A estas diferencias relacionadas al sexo contribuyen las variaciones en los niveles de testosterona y los esteroides adrenales, además la serotonina actúa sobre los mecanismos neurales, que median la conducta social, adicionalmente los machos con tratamiento prenatal de alcohol, corren menos y presentan baja puntuación en la dominancia en la formación de jerarquías sociales (Hilakivi y Lenna, 1992), lo que confirma que la exposición prenatal causa una seria disrupción al normal desarrollo conductual.

Los efectos teratogénicos de este fármaco se explican por el hecho de que el etanol atraviesa la membrana placentaria donde una clara e inmediata consecuencia es el síndrome alcohólico fetal, se ha comprobado que el etanol decremента el fluido sanguíneo y por lo tanto la cantidad de aminoácidos y oxígeno para el feto además causa un gran desbalance de prostaglandinas, en el incremento de la diferenciación celular y en el desarrollo embrionario a nivel del sistema nervioso central (Hilakivi y Kianamma, 1987).

Este estudio da indicios de como se puede afectar la conducta en la descendencia de las madres consumidoras habituales de etanol, una droga de alto consumo y que es permitida.

Una vez presentados los resúmenes de las investigaciones finalizadas hasta el momento, se puede observar que en todas estas se ha trabajado bajo el modelo de las operantes libres, en dos grandes grupos de conductas, la emocional y conducta agonística que incluyen las conductas sociales, agresivas y defensivas y las no sociales, se ha estudiado en machos adultos y en la descendencia de madres consumidoras en la etapa de gestación, con las dos drogas de mayor difusión en Colombia como son la cocaína y el alcohol.

Se han analizado diferentes dosis de cocaína, empezamos con la pequeña 0.1 mg/kg, para seguir con 1.0 mg/kg, luego con dosis de 10 mg/kg y 20 mg/kg; con alcohol se han iniciado los ensayos dosis de 1.0 y 10 mg/kg. En general se puede decir que dependiendo de la droga (alcohol o cocaína) de la dosis, solo se afectan algunos de los parámetros conductuales que constituyen una conducta y que existen numerosos factores que cambian este efecto como la vía de administración, si es una sola administración o es en forma crónica, también se ha observado que la droga afecta diferencialmente en relación al género (si es hembra o si es macho) y al estatus (dominante/dominado). Un aspecto de gran interés que aun permanece sin aclararse es el síndrome de abstinencia a la cocaína, en estos estudios, en las dosis probadas y en el tiempo en que se han realizado las observaciones no se ha encontrado efectos de la abstinencia en ninguno de los parámetros conductuales observados, por esta razón en las siguientes investigaciones se va realizando una reducción del tiempo de observación con dosis mayo-

res y en diferentes parámetros. Otro aspecto importante es explorar si los efectos de la droga permanecen a largo plazo, si la droga produce efectos irreversibles o si por el contrario las alteraciones conductuales son temporales, lo que afirmaría la plasticidad del Sistema Nervioso Central, que sería el sustento de las diversas técnicas encaminadas al control del comportamiento adictivo. Hasta el momento no hemos encontrado efectos a largo plazo, lo que quiere decir que en estos parámetros conductuales y en estas dosis no se han observado efectos irreversibles, de todas maneras hay muchas conductas de interés, muchas dosis que probar y muchas variables para estudiar.

Para seguir explorando interrogantes que se plantean en la clínica o para resolver de alguna forma los que se plantean en las investigaciones anteriores, se desarrollaron las siguientes investigaciones, las que actualmente se están finalizando:

I. Efectos de la administración aguda y crónica de etanol (10 y 20 mg/kg) sobre la conducta de agresión territorial del ratón.

II. Efectos de la administración aguda y crónica de la mezcla de cocaína y alcohol (1.0 y 10 mg/kg) sobre la conducta emocional y sexual del ratón.

III. Escogencia de sabores (cocaína 20 mg/kg y agua) en hembras y machos en condiciones de aislamiento y en condiciones gregarias.

IV. Efectos de la cocaína aguda y crónica (10. y 10 mg/kg) sobre el mantenimiento del aprendizaje de presión de palanca en caja de Skinner.

V. Efectos del etanol administrado en forma aguda y crónica (10. y 10 mg/kg) sobre el mantenimiento del aprendizaje de presión de palanca en caja de Skinner.

## REFERENCIAS

- Ades, C. y Oliveira, B. (1984). Are conditioned stimuli determinant of oriented exploratory behavior in the rat? *Behavior and Neurobiology*. 41, 63-70.
- Beltran, N., Arciniegas, J., Fadul, M., Llanos, C., Llanos, A., Lizcano, F., Vélez, F., Martínez, M., Portela, G. y Ángulo, S. (1989). Prevalencia de farmacodependencia en estudiantes de sexto año de bachillerato de colegios oficiales y privados. *Salud Uninorte*. 4-5, 53-62.
- Birke, L. y Sadler, D. (1986). Patterns of exploratory behaviour in the spiny mouse, *acomys canirinus*. *Behavior and neurobiology*. 45, 88-106.
- Blanchard, R. y Yudco E. (1993) Alcohol, aggression and the neuromotriz behavior. *Journal of studies on alcohol*. Hawaii, Honolulu. (11) 146-155
- Cano, A. (1995). *Psicología de las Drogodependencias*. Madrid: Facultad de Psicología, Universidad Complutense.
- Cahuana, A.; Gairi, J. y Lopez, C. (1982). Embriofetopatía Alcohólica. Estudio de 17 Casos. Barcelona: *Anuario Español de Pediatría*. 4, pp 315-321.
- Cedric, S. y Alan, R. (1992). *Farmacología*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Clark, J. & Hawley, K. (1989). *The Encyclopedia of Chemistry*. Princeton: Corel Publications.
- Coles, C., Platzman, K. (1993). Development in children prenatally exposed to drugs and alcohol. *Journal addiction*. Nov 28 (13), 1393-433.
- Cole, B., Cador, M., Stimus, L., River, C., River J., Vale, W., Le Moal, M. y Koob, G. (1990). Critical role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in amphetamine-induced sensitization of behavior. *Life sciences*. 47, 1715-1720.
- Córdoba, D. (1991). *Tratado de toxicología*. Mexico. Trillas.
- Costall, B., Kelly, E., Naylor, R. y Onaivi, E. (1989). The action of nicotine and cocaine in a mouse model of anxiety. *Pharma-*

- ology, Biochemistry and Behavior*. 33, 197-203.
- Crawley, J. (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience and behavioral reviews*. 9, 37-44.
- Darmani, Nissar A., Hatdfeld M, Gary G., Carter E., Walter H., Martin, H. & Billy R. (1990). Acute and Chronic effects of cocaine on isolation induced aggression in mice. *Psychopharmacology*. 1 37-40.
- Das, G (1994). Cocaine abuse and reproduction. *Journal Clinical Pharmacology*. 32 (1): 7-11.
- Domjan, M. (1996). *Teratology* List Science. American Health, June.
- Esper, R., Navarro, J., Salvador, A., & Simon, V. (1993). Effects of morphine hydrochloride on social encounters between male mice. *Aggressive Behavior*. 19, 337-383.
- Espósito, R., Perry, W., Kornetsky, C. (1980). Effects of d-amphetamine and naloxone on brain stimulation reward. *Psychopharmacology*. 69: 187-191.
- Fabre-Nys, C., Meler, R., Keverne, E. (1982). Opiate antagonists stimulate affiliative behavior in monkeys. *Pharmacol Biochem Behavior*. 16: 653-659.
- Frick, S y Dow E. (1995). The effects of cocaine on cerebral metabolic function in periweanling rat. *Developmental Brain Research*. 88(2): 158-170
- George, F. y Ritz, M. (1990). Cocaine produces locomotor stimulation in SS but not LS mice: Relationship to dopaminergic function. *Psychopharmacology*. 101, 18-22.
- Geyer, M., Petersen, Y. y Rose, G. (1980). Effects of serotonergic lesions on investigatory responding by rats in a holeboard. *Behavior and Neurobiology*. 30, 160-177.
- Goleman, D. (1996) Brain images of addiction in action show. Its neural basis. *New York Times*, august 13th, pg. C3.
- Gómez, A. (1987). *Cocaína: Surgimiento y evolución de un mito*. Santafé de Bogotá: Catálogo científico
- Goodman y Gilman (1991). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires. Médica Panamericana.
- Gorelick, P. (1990). Stroke from Alcohol and Drug Abuse. *Post Graduate Medicine*. 88. 171-178.
- Handley, S. y Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonist and antagonists in a maze-exploration model of "fear"- motivated behavior. *Pharmacology*. 327, 1-5.
- Haaren, F.V. & Zarcone, T.J. (1994). Effects of Chordiazapoxide and Cocaine on concurrent food and avoidance of Time Out Schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 61. 479-486.
- Hollister, L. (1993). Medicamentos de abuso. En B Katzung, (Ed.). *Farmacología Básica y Clínica* (pp 390-401). México: Manual Moderno.
- Hilakivi, L. y Lenna, R. (1989). Effects of ethanol on the social Behavior of the group-house on isolated mice. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 13 pp 622-625.
- Hilakivi, L. y Lenna, R. (1992). Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse During pregnancy. *New England Journal of Medicine*. pp 513-522.
- Hilakivi, L. Y Kianamma J. (1987). Cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. *Britannic Heart Journal*. pp. 1354-1379.
- Imperato, A.; Obinu, M. & Gessa, G. (1993). Effects of cocaine and amphetamine on acetylcholine release in the hippocampus and caudate nucleus. *Europe Journal Pharmacology*. 238, 377-381.
- Jaramillo, M. (1986). *Coca-coca: Historia, manejo político y mafia de la cocaína* Medellín: Editorial dos Mundos.
- Jhons, J., Noonan, L., Zimmerman, L., Pedersen, C. (1994). Effects of chronic and acute cocaine treatment on the onset of maternal behavior and aggression in Sprague Dawley rats. *Behavioral Neuroscience*, Vol. 108 (1).
- Johns, J., Means, M., Bass, E., Means, L., Zimmerman, L., McMillen, B. (1994). Prenatal exposure to cocaine. *Development Psychobiology*, May 27(4): 227-39
- Jones, S. & Brain P. (1984). An Illustration of Simple Sequence Analysis with reference

- to the Agonistic Behavior of four strains of laboratory mouse. *Behavior Processes*. 11, 365-388.
- Kalivas, P., Duffy, P., Dumars, L. & Skinner, C. (1988). Behavioral and Neurochemical effects of acute and daily cocaine administration in rats. *Journal of Pharmacology Experimental*. 245, 485-492.
- Kalivas, P. y Duffy, P. (1989). Similar effects of daily cocaine and stress on mesocorticolimbic dopamine neurotransmission in the rat. *Biol. Psychiatry*. 25, 913-928.
- Katzung, B. (1991). *Farmacología básica y clínica*. México: Manual Moderno.
- Kiyatkin, E. (1994). Change in dopamine-dependent electrochemical signal in the nucleus accumbens associated with repeated cocaine injections in rats. *Neuroscience*. Vol. 78, ISS 1-2
- Kovács, G., Sarnyai, Z., Babarzi, E., Szabó, G. y Telegdy, G. (1990). The role of oxytocin-dopamine interactions in cocaine-induced locomotor hyperactivity. *Neuropharmacology*. 29, 365-368.
- Lancaster G. y Spiegel (1989). Moderate alcohol consumption during pregnancy and Child development. *European Pediatric Journal*, pp. 233-237. e, Behavior and Dysmorphogenesis in the Fetal Alcohol Syndrome: A report on 20 Patients. London: Journal Pediatrics.
- Lawton, T. (1994). The development of cocaine-exposed children. *Current problems in pediatrics*, Sept, 24, 259-266.
- Liang, C. y Quastel, J. (1969). Effects of drugs on the uptake of acetylcholine in cat brain cortex slices. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 18, 1187-1194.
- Lister, R. (1987). The use of a Plus Maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*. 92, 180-185.
- Lewin, M. & June, H. (1994). Synergistic Effects of ethanol and Cocaine on Brain Stimulation Reward. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 61, 223-229.
- Miczek, K. (1979). The Psychopharmacology of aggression in isolated and non-isolated mice. *Psychopharmacology*. 57, 183-327.
- Miczek, K. y Krisiak, K. (1979). Drugs effects on Agonistic behavior. *Advances Behavior Pharmacology*, 2, 87-162.
- Miczek, K., O'Donell, J. (1978). Intruder-evoked aggression in isolated and non-isolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-DOPA. *Psychopharmacology*. 57:47-55.
- Mitchell, P.J., & Fletcher, A. (1993). Venlafaxine exhibits pre-clinical antidepressant activity in the resident-intruder social interaction paradigm. *Neuropharmacology*. 32, 1001-1009.
- Melgarejo, M. (1987). Memorias seminarios alternativas de tratamiento y rehabilitación en farmacodependencia y alcoholismo. *Ministerio de Salud, división de salud mental*. Bogotá.
- Miller, D. Seidler, F Frederick, J. (1994). Prenatal cocaine eliminates de sex dependent differences inactivation observed in adult rat after cocaine challenge. *Brain Research Bulletin*. 33(2): 179-182
- Montgomery, K. (1958). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal Comp. Physiology and Psychology*. 48, 254-260.
- Panksepp, J., Herman, B., Vilberg, T., Bishop, P. & DeEsquirazi, G. (1978). Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience Behavior*. 4, 473-487.
- Pardo, A. (1989). *La coca: Tradición, rito, identidad*. México: Niños héroes.
- Pellow, S., Chopin, Ph., File, S. y Briley, M. (1985). Validation of open: Closed arm entries in elevated plus-maze a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 14, 149-167.
- Pérez, A. (1987). *Cocaína: Surgimiento y evolución de un mito*. Bogotá: Catálogo Científico.
- Posada, J. (1993). *Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas*. Santafé de Bogotá: Editorial Carrera 7a Ltda.
- Reith, M. & Selmeci, G. (1991). Cocaine Binding Sites in Mouse Striatum, Dopamine Autorreceptors, and Cocaine-Induced Lo-



- comotion. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 41, 227-230.
- Ritz, M., Lamb, R., Goldberg, S., Kuhar, M. (1987) Cocaine receptors Dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*. 273. 1219-1223.
- Rodríguez E., (1992). *Estudio Nacional Sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas*. Santafé de Bogotá.
- Rogério, R. y Takahashi, R. (1990). Some calcium channel antagonists have no effect on the open-field behavior of rats nor do they interact with cocaine. *Med. Biol. Res.* 23, 1153-1151.
- Rump, A., Theisohn, M., Klaus, W. (1995). The pathophysiology of cocaine carditoxicity. *Forensic science*. 2, (71), 103-15.
- Ruth JA., Ullman EA., Collins AC. (1988). An analysis of cocaine effects of locomotor activities and hear rate in four inbred mouse strains. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 29, 157-162.
- Santacruz, M.P., Góngora V., Hermosa A., Javela, L. y Tellez, D. (1996). Influencia de la administración aguda y crónica de cocaína, evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo en la conducta emocional del ratón. Tesis para optar el título de psicólogo. Universidad Católica de Colombia.
- Santacruz, M.P., Castro, M., Gil, Z., Quintero, J. y Silva, G. (1996). Efectos de la administración aguda y crónica de clorhidrato de cocaína (0.1, 1.0, y 10 mg/kg.), evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo en las conductas agonísticas del ratón. Tesis para optar el título de Psicólogo. Universidad Católica de Colombia.
- Santacruz, M.P., Jiménez, C. y Pérez, C. (1997). Influencia de la administración crónica prenatal de cocaína (1.0 y 10 mg/kg) sobre la conducta social de ratas jóvenes hembras y machos. Tesis para optar el título de psicólogo. Universidad Católica de Colombia.
- Santacruz, M.P., Alvarado, N., Lombana, S y Luna, E. (1997). Efectos de la administración aguda y crónica de cocaína (10 y 20 mg/kg), evaluación de abstinencia y de la permanencia de los efectos a largo plazo en la conducta de agresión territorial en el ratón. Tesis para optar el título de Psicólogo. Universidad Católica de Colombia.
- Santacruz, M. P., Izquierdo, N. y Ramírez, L.D. (1998) Influencia de la administración crónica prenatal de etanol en dosis de 1.0 y 10 mg/kg en la conducta social de ratones jóvenes hembras y machos. Tesis para optar el título de psicólogo. Universidad Católica de Colombia.
- Salas, M. y Cintra, L. (1979). Undernutrition and novelty responses influence of early food restriction on the responsiveness to the novel stimuli in adults rats. *Estd. Medical and Biology*: 30, 201-204.
- Santacruz M.P., Hermoza A., Javela L. y Tellez D. (1996). Efectos de la Administración Aguda y Cronica de la Cocaína en la conducta emocional de los ratones. Tesis de Grado para Optar el título de Psicología.
- Shiono, S., Klebanoff, A., Satel, H. (1995). *American Journal of Obstetric and Gynecology*. Jan, 172: 19-27
- Scott, J. (1992) Aggression: Functions and control in social systems. *Aggressive Behavior*. 18 1-20.
- Shuster, L., Yu, G. y Bates, A. (1977). Sensitization to cocaine stimulation in mice. *Psychopharmacology*: 52, 185-190.
- Silverman, P. (1978). *Animal behavior in the laboratory*: London: Chapman and Hall.
- Smith, C., Reynard, A. (1992) *Farmacología*. Médica Panamericana, Buenos Aires
- Snyder, S. (1992). *Drogas y cerebro*. Prensa Científica, Barcelona
- Streissguth, A. y La Due. (1992). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. Washington: University of Washington.
- Taylor, J; Harrys, N; Vogel, W. (1.990). Voluntary alcohol and cocaine consumption in "Low" and "High" stress plasma catecholamine responding rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 37 359-363.

- Ukai, M., Kamiya, T., Toyoshi, T. y Kameyama, T. (1992). Systemic administration of dy norphin A(1-13) markedly inhibits different behavioral responses induced by cocaine in the mouse. *Neuropharmacology*, 31, 843-49.
- Vasco, B. (1991). Las Drogas de la felicidad. *Revista Credencial*. Bogotá: Ed. 5.
- Velazco, A. (1988). *Ratas y Ratonés Domésticos*. México: Ed. Limusa.
- Volkow, N y Swann, A. (1990). *Cocaine in the Brain*. London: Rutgers University Press.
- Winslow, J.; & Miczek, K. (1988). Naltrexone blocks amphetamine induced hyperactivity, but not disruption of social and agonistic behavior in mice and squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 96, 493-399.
- Wood, D. y Lal, H. (1987). Anxiogenic properties of cocaine withdrawal. *Life Sciences*, 41, 1431-1436.
- Yang, X., Gorman, L., Dunn, A. y Goeders, N. (1992). Anxiogenic effects of acute and chronic cocaine administration: neurochemical and behavioral studies. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 41, 143-650.