

Control de estímulos con fármacos: aplicaciones en psicofarmacología

Gabriela Orozco*
Marcela López**
David N. Velázquez*

Summary

Main purpose of pharmacological research is to identify new drugs and to determine their mechanism and site of action; such findings besides the therapeutical benefit will improve our knowledge of the physiopathology of the diseases. Usually, through the comparison in different experimental models it is possible to determine the therapeutical and collateral effects of a drug. Since there are a large number of experimental models it is not always convenient or efficient to search through all those models. Drug discrimination procedures (or more appropriately, stimulus control of drugs) may offer an efficient alternative to establish the similarities and differences between drugs. The use of these models has become extended, particularly within psychopharmacology, so it is convenient to understand the theoretical principles beyond the model to evaluate its deficiencies and worth.

As to drug discrimination procedures, when comparing some drugs, one of them is established as discriminative stimulus; such drug, therefore, acquires the property of controlling behavior through the stimulus cue that it produces. Under the effect of this drug, the subject must learn to emit a particular behavior which is correlated with a particular reinforce. On different occasions, the same subject is trained to emit another response correlated with some other reinforce. After performance criteria, the training drug is substituted on generalization tests with a novel or test drug to determine the similarity between them in a particular set of dimensions which were varied (effect of the drug, dose, mechanism of action, etc.). It is assumed that response selection will be a direct function of the similarity between the drugs. This particular model is exemplified with serotonin partial agonists for the 5-HT_{1A} receptor; this class of compounds were selected due to the great interest these compounds have promoted after their possible application on depression, anxiety and food regulation, among other possible effects.

Key words: Drug discrimination, discrimination, generalization, serotonin.

Resumen

Uno de los principales objetivos de la farmacología es identificar nuevos y mejores medicamentos, tratando de determinar el mecanismo y el sitio de acción de los mismos, en el

* Depto. Procesos Básicos y Metodología, Facultad de Psicología.

** Depto. Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Dirigir correspondencia a: David N. Velázquez. Depto. Procesos Básicos y Metodología, Facultad de Psicología. UNAM-México D.F. 04510 E-Mail velazque@servidor.unam.mx

entendido de que aparte del beneficio terapéutico, dichos hallazgos amplían nuestro conocimiento acerca de la fisiopatología de los padecimientos. Para cubrir este propósito, se comparan los diferentes fármacos, se determinan los efectos terapéuticos y los efectos colaterales, utilizando diversos modelos experimentales. No obstante, debido al gran número de modelos experimentales disponibles, no siempre es eficiente la comparación entre las moléculas. Sin embargo, los modelos conductuales conocidos como *discriminación de drogas*, o más apropiadamente *control de estímulos con fármacos*, ofrecen una alternativa eficiente para establecer las similitudes y las diferencias entre éstos. El uso de modelos experimentales ha cobrado cierta popularidad, particularmente en el área de psicofarmacología, por lo cual es conveniente familiarizarse con los principios conceptuales de dichos modelos para evaluar sus bondades y deficiencias.

En la discriminación de drogas para comparar a diferentes fármacos entre sí uno de ellos se establece como estímulo discriminativo, lo cual significa que este fármaco adquiere una propiedad específica que se encarga de controlar la conducta de los organismos por medio de las señales del estímulo que produce. Durante la adecuación del sujeto bajo el efecto de este fármaco, debe aprender a emitir una cierta respuesta la cual está relacionada congruentemente con una consecuencia en particular. Además, al mismo sujeto se le entrena para que emita una respuesta diferente en las ocasiones en las que se le presenta algún otro estímulo farmacológico correlacionado con una consecuencia diferente. Después del entrenamiento, en las pruebas de sustitución, se examina la conducta del sujeto ante estímulos diferentes, con los cuales se pretende determinar la similitud que hay con respecto al estímulo de entrenamiento. La proporción de una u otra de las respuestas del sujeto será una función directa de la similitud que exista entre los fármacos (efecto, dosis, mecanismo de acción, etc.). En este trabajo, esta preparación se ilustra con agonistas parciales del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, por el gran interés que estos compuestos han despertado por sus posibles aplicaciones en el tratamiento de la depresión, de la ansiedad, de la ingesta de alimento y otras más.

Palabras clave: Discriminación de drogas, discriminación, generalización, serotonina.

Para la farmacología en general y, para la psicofarmacología en particular es de gran importancia determinar el posible uso terapéutico y el mecanismo de acción de nuevos fármacos. Los avances en la farmacología molecular han permitido progresos rápidos en este campo. Así, el uso de radioligandos ha permitido determinar la afinidad de los fármacos con diversos sitios receptores; el conocimiento de los mecanismos efectores y la posible estructura de algunos receptores

han permitido identificar la actividad biológica de diversas moléculas, sugiriendo a su vez, estructuras moleculares para el diseño de nuevos fármacos. Al introducir los medicamentos a la clínica ha sido necesario esclarecer el mecanismo de acción y, en los modelos animales, la patología que se pretende aliviar, establecer el posible uso terapéutico de los fármacos para determinar las similitudes y/o diferencias con fármacos conocidos, investigar los factores que contribuyen a la dependencia y evaluar la eficacia de los nuevos medicamentos en desarrollo. Sin embargo, en algunos casos nuestro conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos de las enfermedades es insuficiente para generar un modelo animal, o es poco práctico realizar las comparaciones entre los fármacos utilizando diversos modelos experimentales, por lo que en ocasiones el uso terapéutico ha sido un descubrimiento fortuito. Un modelo particularmente útil es el de la *discriminación de drogas*, en el que se utiliza un fármaco como estímulo discriminativo y, además, permite la comparación entre los diferentes fármacos respecto al posible uso terapéutico y/o mecanismo de acción en forma más eficiente, en comparación con la utilización de innumerables modelos experimentales. En virtud de que esta preparación ha ocupado un lugar preponderante en la psicofarmacología, el propósito de la presente revisión es familiarizar a los profesionales de la salud mental con dicha preparación para evaluar la bondad y las limitaciones de la misma al establecer la posible similitud entre los diferentes fármacos.

Para comparar a diferentes fármacos entre sí, uno de ellos se establece como estímulo discriminativo, lo cual significa que este fármaco adquiere una propiedad específica: la de controlar la conducta de los organismos a través de las señales estímulo que produce. En este sentido, esta preparación pertenece al área de la psicología que se dedica a estudiar el control de los estímulos. La presencia o ausencia de un estímulo puede influir en la conducta de un organismo. Decimos que la conducta puede ser *producida* por algún estímulo; como cuando retiramos la mano al tocar un objeto caliente. O bien, que la conducta puede ser *inducida* por algún estímulo; como cuando frenamos al ver el semáforo con una luz roja; en este último caso, las consecuencias de la conducta (por ejemplo: evitar un accidente) y la correlación del estímulo con dichas consecuencias determinan la capacidad del estímulo para inducir la conducta.

Al referirnos a un estímulo, existe la tendencia a pensar en un suceso unitario, sin embargo, un estímulo es un suceso que puede ser caracterizado en más de una dimensión (una luz puede ser descrita por su color, intensidad, brillantez, localización, forma, etc.) o puede estar compuesto por sucesos de diferentes modalidades. Cuando existe un cambio en alguna propiedad particular de un estímulo se produce un cambio en alguna característica de la respuesta (como por ejemplo en la topografía, frecuencia o probabilidad de ocurrencia de la respuesta), entonces podemos asegurar que el estímulo en cuestión controla la conducta. Así, por ejemplo, se dice que la presencia de una luz controla la conducta, es decir, una respuesta ocurre con mayor (o menor) frecuencia en presencia de la luz, a diferencia de cuando ésta no aparece.

En el control de los estímulos se han descrito dos procesos básicos: generalización y discriminación (21). En la generalización, como consecuencia del condicionamiento a una respuesta ante un estímulo particular, algunos otros, que por sí mismos nunca han sido asociados con una consecuencia en particular de la conducta, pueden ser capaces de inducir al sujeto a emitir una determinada respuesta. En este caso, la generalización ante un estímulo que previamente no ha sido asociado con el reforzador, es una función directa de su *similitud* con el estímulo de entrenamiento. Cuando de un conjunto de estímulos se varían sistemáticamente sus diferencias respecto al estímulo de entrenamiento, se dice que se realiza una *prueba de generalización*. El resultado de esta prueba es el *gradiente de generalización*, que es una variación ordenada en la emisión de la respuesta en función de la similitud que guardan los estímulos que se varían con respecto al estímulo de entrenamiento.

En la discriminación, el control que ejerce el estímulo se puede restringir por el entrenamiento a un valor particular del estímulo, es decir, es el control que se establece cuando la respuesta (y, por tanto, su consecuencia) es condicional a la presencia de un valor particular del estímulo. En tal caso se dice que un sujeto discrimina cuando la probabilidad de ocurrencia de la respuesta es máxima ante un estímulo (*estímulo discriminativo*) que sistemáticamente se correlaciona con una consecuencia particular de la conducta (denominados reforzadores, si incrementan la probabilidad de ocurrencia de una conducta), en comparación con la probabilidad de ocurrencia ante otro estímulo (*estímulo delta*) que sistemáticamente se correlaciona con la ausencia de tal consecuencia. Así, el proceso de discriminación en sí es el resultado del reforzamiento diferencial y de la capacidad del sujeto para distinguir las variaciones de los estímulos en una dimensión particular. La generalización y la discriminación no son procesos independientes uno del otro, más bien son complementarios, al ser los extremos de un sólo proceso: el control de estímulos.

La mayor parte de los conceptos presentados previamente se obtuvieron con estímulos exteroceptivos. Sin embargo, los estímulos también pueden ser interoceptivos, si su localización es interna al sujeto. En algunos casos se les llama estados, como son el hambre, la sed, la tristeza, etc. A semejanza de los estímulos exteroceptivos, la emisión de la conducta también depende de los estímulos interoceptivos, de tal manera que la probabilidad de que los sujetos sonrían es mayor cuando están alegres. Así como tenemos muchos tipos de estímulos exteroceptivos, también tenemos una gran variedad de estímulos interoceptivos. De particular importancia, por la posibilidad de manejo y utilidad, son aquellos estímulos inducidos por medio de un fármaco. De la misma forma que un sonido tiene diversas dimensiones, también podemos describir varias dimensiones de un fármaco cuando lo consideramos como un estímulo: su efecto fisiológico, su mecanismo de acción, los factores de biodisponibilidad, etc., por mencionar algunas de las posibles dimensiones.

El control de los estímulos por medio de los fármacos es un área de investigación desarrollada recientemente,

en la cual se emplean los fármacos como estímulos susceptibles de ejercer control sobre la conducta. En este sentido, es importante destacar que no se evalúa el efecto fisiológico que ejerce el fármaco sobre el sujeto, sino se evalúa como la conducta manifiesta que el fármaco produce cuando está actuando sobre el sujeto. Cuando se evalúa el efecto directo de un fármaco, no siempre es posible describir una correlación sistemática de éste con las consecuencias conductuales durante el tiempo en que los organismos están bajo el efecto del fármaco y, por lo tanto, no es posible observar el control de los estímulos que el fármaco es capaz de ejercer. Por lo tanto, para establecer el control de los estímulos, es indispensable establecer sistemáticamente tal correlación. Como se mencionó previamente, también se le denomina *discriminación de drogas* al control de estímulos que se observa con los fármacos haciendo referencia a su utilidad en el cernimiento farmacológico y al procedimiento para establecer dicho control. Después de que un fármaco particular se establece como estímulo discriminativo, es posible evaluar la similitud de alguna variante que se haya sintetizado en una prueba de sustitución o generalización en la que se varía sistemáticamente las características de estas variaciones respecto al estímulo de entrenamiento; si la sustitución ocurre, tal hallazgo se puede interpretar como indicativo de que las propiedades del nuevo fármaco son similares a aquellas del compuesto original. En virtud de la posibilidad de realizar estas comparaciones, una de las principales características de la discriminación de drogas es su valor predictivo de la similitud entre las moléculas, aunque se debe considerar que la similitud depende de la dimensión en que fue elegida para realizar las variaciones entre los estímulos; así, podemos comparar las moléculas según su estructura, su mecanismo de acción o algún efecto fisiológico conocido.

Al control de los estímulos que pueden ejercer los fármacos también se le ha denominado *aprendizaje dependiente de estado* o *aprendizaje disociativo* (26,27), en este caso, se observa que cuando los sujetos aprenden alguna tarea bajo el efecto del fármaco, es común observar que no recuerdan el material o la tarea que aprendieron cuando el efecto del fármaco está ausente. Es decir, el aprendizaje bajo una condición farmacológica particular, se disocia de otras condiciones en las que puede estar el sujeto o, en otras palabras, la recuperación del material aprendido depende de que se reestablezca la misma condición farmacológica en que se adquirió dicha información. Así, las denominaciones de aprendizaje dependientes de estado y discriminación de drogas hacen hincapié, respectivamente, en los procesos de discriminación y generalización. A pesar de estos paralelos, se ha generado una gran discusión acerca de la relación entre el aprendizaje dependiente de estado y la discriminación de drogas. Overton (28) ha sugerido que la discriminación de drogas se observa a dosis menores de las requeridas para establecer el aprendizaje dependiente de estado, propuesta razonable si se considera que la magnitud del estímulo es uno de los factores que determina el grado de control de estímulos. Sin embargo, otros autores consideran que los dos fenómenos se pueden

diferenciar farmacológicamente (5,8) y que el aprendizaje dependiente de estado está relacionado con otros procesos como las corrientes múltiples de pensamientos, los *blackouts* observados en alcohólicos, el recuerdo de los fenómenos oníricos durante el sueño, los fenómenos de personalidad múltiple y los estados de fuga en algunos trastornos psiquiátricos (29).

Girden y Culler en 1937 publicaron el primer trabajo experimental que demostró el fenómeno del aprendizaje dependiente de estado, describiendo que una respuesta de evitación en perros podía ser llevada a cabo condicionalmente con la administración de curare; pero fue hasta 1964 que Overton propuso el concepto del aprendizaje dependiente de estado. Grossman y Miller (14) propusieron los aspectos metodológicos fundamentales para el estudio del aprendizaje dependiente de estado, al sugerir un diseño experimental de cuatro grupos en el cual a dos de ellos se les entrena con placebo y a los otros dos grupos se les entrena bajo el efecto del fármaco; durante las pruebas para evaluar el recuerdo del aprendizaje, uno de los grupos entrenados con placebo y uno de los grupos entrenado con el fármaco se evalúan bajo el efecto del placebo y el fármaco, respectivamente; pero en los grupos restantes la evaluación conductual se realiza cambiando la condición farmacológica, es decir, el grupo entrenado con placebo se evalúa bajo el efecto del fármaco y viceversa. En estas condiciones, es común observar un deterioro en la ejecución cuando se cambia la condición farmacológica, a esto se le ha descrito como un aprendizaje dependiente de estado.

La primera referencia sobre el control de los estímulos inducidos por medio de los fármacos provino de un trabajo de Conger (10) quien observó una ejecución diferencial de una respuesta de evitación-aproximación en ratas dependiendo sobre todo de la administración del etanol. Este experimento despertó el interés por la preparación y fue seguido por la demostración de que la clorpromazina (15,30) y la adrenalina y la acetilcolina (4) también eran capaces de ejercer control discriminativo.

Para evaluar los procesos de discriminación y generalización se han utilizado diversas respuestas tales como la flexión de las extremidades (12), el condicionamiento palpebral, la ingesta de alguna solución con sabor (tarea conocida como aversión condicionada al sabor) (23); tareas de prevención, evitación o escape (instrumental u operante) (16), ejecución operante mantenida por diversos programas de reforzamiento positivo o negativo, etc. o respuestas instrumentales (como recorrer un laberinto) (27). El establecimiento de estímulos controlados por fármacos se han descrito en ratas y en otras especies tales como los gerbos (19), las palomas (33), los primates (13) y los seres humanos (1,25). Se ha demostrado que es posible establecer el control de los estímulos con prácticamente cualquier compuesto que actúe en el sistema nervioso central (SNC), así, se ha descrito que los narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, alucinógenos, colinérgicos, anticolinérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, etc., son capaces de adquirir un control discriminativo sobre una gran variedad de respuestas en diferentes especies. Sin embargo, también es posible emplear con-

diciones experimentales que permitan establecer como estímulos discriminativos a fármacos que no penetran la barrera hematoencefálica permitiendo, por tanto, determinar la similitud de varios fármacos independientemente de su penetración en el SNC; así, por ejemplo, se demostró que la administración de una solución diluida de aspirina que por sí sola no ejerce control discriminativo, es capaz de ejercer el control por medio de su efecto analgésico cuando se administra a ratas que previamente recibieron una inyección de prostaglandinas en sus patas (34).

Los aspectos metodológicos de la preparación se fueron depurando progresivamente hasta llegar a un diseño experimental en el cual se entrena a un sujeto bajo dos condiciones que se alternan aleatoriamente (6,9). En la primera condición, a los sujetos se les administra un fármaco y se les entrena para que emitan una respuesta por la cual reciben un reforzador. En la segunda condición, a los sujetos se les administra el vehículo del fármaco (en algunas ocasiones se prefiere administrar otro fármaco) y se les entrena para que emitan una respuesta diferente. Es importante remarcar que se deben mantener constantes los factores de administración (dosis, intervalo entre administración-sesión, etc.) y los factores medioambientales (luces, tonos, parámetros del reforzador, etc.) con el fin de que la señal inducida por las condiciones farmacológicas sea la única que se correlacione constantemente con la entrega de los reforzadores. Dependiendo de la naturaleza de las respuestas entrenadas, de las contingencias medioambientales para mantener la conducta de discriminación y del índice de ejecución, en ocasiones se requiere de grupos control adicionales, como cuando se utiliza un componente de extinción (en el cual se requiere que el sujeto no emita respuesta alguna), ya que en este caso se puede confundir esta tarea con una alteración motora inducida por el fármaco de entrenamiento. Después del entrenamiento (usualmente se requiere de un mínimo de 60 sesiones) es común realizar pruebas de generalización, en las cuales se sustituye la dosis del fármaco de entrenamiento por otras dosis y/o otros fármacos; los resultados de estas evaluaciones en la mayoría de las ocasiones confirman que la generalización es una función de la similitud que existe entre los distintos fármacos comparados.

Uno de los hallazgos más importantes se refiere a que al establecer el control de estímulos con un fármaco, la principal dimensión en la cual se observa el proceso de generalización es el mecanismo de acción y que, además, se puede lograr una gran especificidad farmacológica al comparar diversas moléculas en esta dimensión. Una de las familias farmacológicas que ilustran tal especificidad son los agonistas serotoninérgicos; estos compuestos han despertado un gran interés en virtud del gran número de funciones fisiológicas en las que participan (regulación de la ingesta de alimento, conducta sexual, sueño, etc.) y por las posibles aplicaciones terapéuticas en que podrían estar implicados, particularmente en el manejo de la depresión y ansiedad. Se ha descrito que existen diversos tipos de receptores serotoninérgicos (18), confirmándose la presencia de cuatro tipos principales (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄), aunque también se han descrito otros tres, los

cuales han sido clonados, pero de los cuales se ignora su función y, en algunos casos, su sistema efector (los 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇). A su vez, de los tipos principales se han identificado subtipos (5-HT_{1A}, B, D, E y F, y los 5-HT_{2A}, B y C) y se ha descrito también la posibilidad de que existan subtipos para los 5-HT₃ y 5-HT₄. El 8-OH-DPAT [8-hidroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin] es un agonista 5-HT_{1A} con afinidad preferencial por los receptores somatodendríticos y que es capaz de ejercer control discriminativo; en pruebas de generalización, se ha descrito que la señal discriminativa del 8-OH-DPAT se generaliza con otros agonistas 5-HT_{1A} como lo son: la buspirona, la ipsapirona, la gepirona, RU24969, etc. (2,3,24,35) pero su señal no se generaliza con fármacos de baja afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, aunque estos fármacos muestren afinidad por otros subtipos de receptores serotoninérgicos como el TFMPP, MK212, la quipazina, el LSD, etc. (3,31,36). Se han descrito algunos agonistas parciales del subtipo 5-HT_{1A}; varios laboratorios han descrito sobre la generalización que muestran estos agonistas parciales entre sí, es función de su afinidad por el receptor 5-HT_{1A}. En la figura 1 se ilustra el caso de uno de estos agonistas parciales, el indorrenato, cuya administración produce un efecto ansiolítico (11), antihipertensivo (17) y decremента la ingesta de alimento (32). En este caso, para entrenar a los animales se correlacionó la entrega de un reforzador (agua azucarada) con las presiones a la palanca derecha después de una dosis de 10 mg/kg de indorrenato administrada 90 min antes de la sesión. Estas sesiones se alternaron aleatoriamente con otras en las que la entrega del reforzador fue consecuencia de las presiones a la palanca izquierda cuando 90 min antes de dichas sesiones se administró solución salina isotónica. En la sección A de la figura 1 se muestra como se da la discriminación; se presenta como índice de discriminación el número de respuestas a la palanca izquierda como proporción del total de respuestas a ambas palancas antes de obtener el primer reforzador. Al inicio, las ratas respondieron en forma aleatoria entre las dos palancas, pero al final del entrenamiento, seleccionaron apropiadamente la palanca izquierda después de la administración de la salina (índice de 1.0) o la palanca derecha después de las sesiones del indorrenato (índice de 0.0). En la sección B de la misma gráfica, se puede observar que las ratas eligen la palanca que está correlacionada con la administración de salina cuando se dan dosis bajas del indorrenato y, conforme se incrementa la dosis, prefieren la palanca que está correlacionada con el indorrenato. En el caso de la buspirona, aun con las dosis más altas, los animales responden parcialmente a la palanca correlacionada con la administración de la salina, sugiriendo que existen diferencias importantes entre los dos agonistas parciales 5-HT_{1A}.

Una de las primeras familias de fármacos en las que se observó que también era posible la generalización respecto al efecto farmacológico fue la de los narcóticos. Se ha descrito (22) que la dosis efectiva 50 (DE₅₀) para obtener el efecto analgésico narcótico se correlaciona estrechamente con la DE₅₀ obtenida en pruebas de generalización de ratas entrenadas con fentanil. En el caso del efecto analgésico se ha destaca-

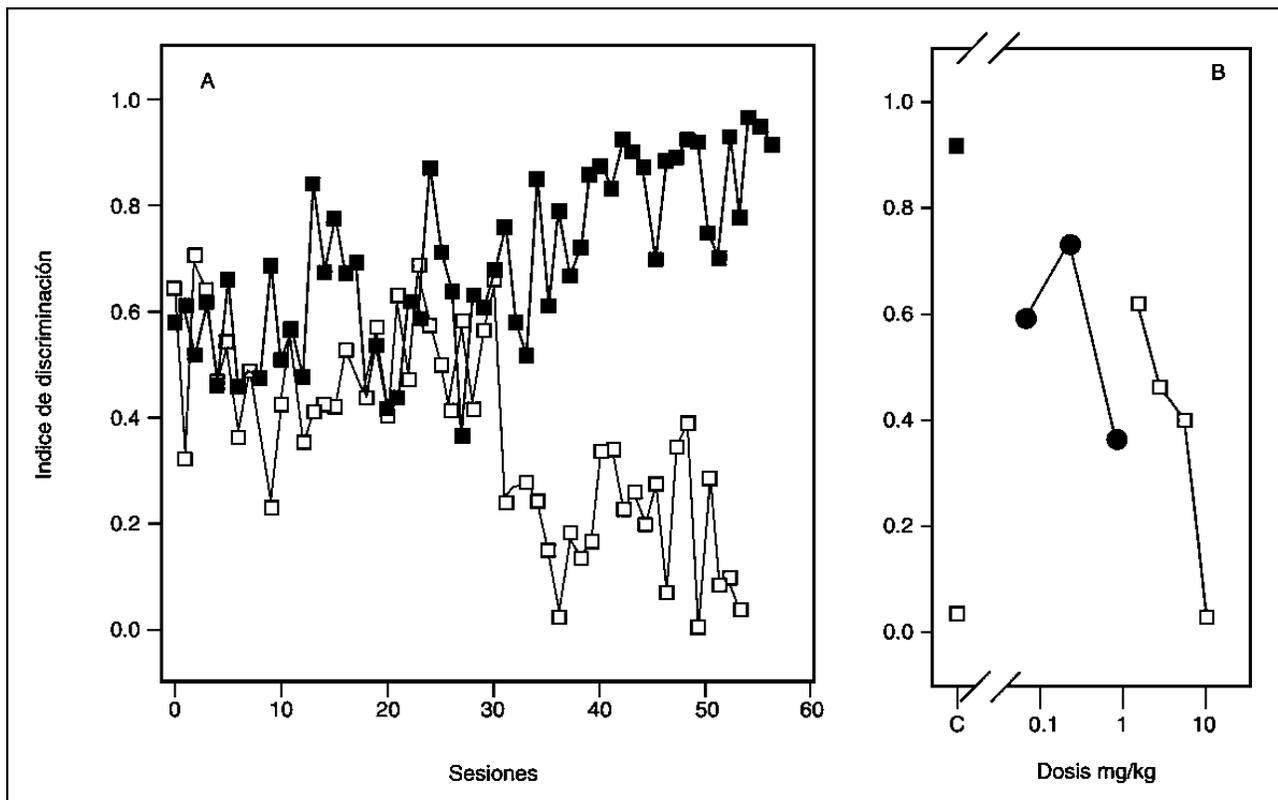


Figura 1. A. Curva de adquisición de la conducta de discriminación. Se presentan con cuadros abiertos las sesiones con la administración del indorrenato (10.0 mg/kg). Las sesiones en que se administró la solución salina se presenta con cuadros cerrados. Nótese la diferenciación entre las curvas conforme transcurren las sesiones de entrenamiento. **B.** Gradiente de generalización al evaluar indorrenato en diferentes dosis (cuadros abiertos), y al evaluar las diferentes dosis de buspirona (círculos cerrados). Las sesiones control se presentan para el indorrenato con cuadros abiertos y para la salina con cuadros cerrados.

do la participación de los mecanismos centrales, pero un efecto colateral periférico prominente de los analgésicos narcóticos es que inhiben la motilidad intestinal refleja (usualmente estimada como inhibición de la diarrea inducida por aceite de castor), sin embargo, la DE_{50} de este efecto periférico no se correlaciona con la DE_{50} obtenida en las pruebas de generalización, por lo cual se destaca que la función discriminativa de los agonistas narcóticos se correlaciona con el efecto central, pero no con el periférico.

Con fármacos tan diversos como los barbitúricos (37), narcóticos (22), ansiolíticos (20), etc., se ha establecido que la función discriminativa de un fármaco se puede observar durante varios meses, siempre y cuando se mantenga la correlación entre la dosis de entrenamiento y la entrega del reforzador. Este aspecto es importante porque resalta la diferencia entre la función estimulativa del fármaco (que se establece por su correlación con el reforzador y no desarrolla tolerancia) y de los efectos farmacológicos directos (en los cuales es frecuente el desarrollo de la tolerancia) (7,37).

Se comentó que una de las principales aplicaciones de la preparación es la comparación entre las moléculas con el fin de predecir la similitud entre ellas, pero esto no agota las posibilidades de la preparación. Con la ayuda de antagonistas se puede determinar qué tan específico es el estímulo discriminativo respecto a un mecanismo de acción particular. También es posible evaluar si al entrenar a un sujeto con administración

sistémica del fármaco, se produce generalización cuando se da tópicamente el mismo o diferente fármaco sobre alguna estructura del SNC. Así mismo, es posible explorar la participación de diversas estructuras en la conducta discriminativa con drogas. O bien, determinar si el control de estímulos se afecta con diversas manipulaciones que modifican la sensibilidad de los receptores (supersensibilidad por denervación, por ejemplo). Aunque se pueden considerar muchas otras aplicaciones, es posible que la más general sea el determinar la relación que existe entre la estructura de las moléculas (quiralidad, por ejemplo), los receptores (sitios alostéricos, por ejemplo) y la conducta del sujeto.

Con el fin de lograr la mayor claridad posible se trató de incluir el menor número de referencias bibliográficas. Aquellos interesados en el área y/o tópicos específicos, pueden consultar con NETSCAPE la dirección <http://www.arf.org/dd/> en la cual se encuentra un banco de datos con todas las referencias disponibles y, además, cuenta con un sistema por palabras clave que facilita la búsqueda en un área particular de interés.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor E. Hong la donación del indorrenato. El trabajo experimental mencionado ha sido financiado por CONACyT 4683-H9406 y UNAM-DGAPA IN210395.

REFERENCIAS

1. ALTMAN JL, ALBERT JM, MILSTEIN SL, GREENBERG I: Drugs as discriminative events in humans. En: Lal H (Ed) *Discriminative Stimulus Properties of Drugs*. Plenum Press. Nueva York, 187-206, 1976.
2. ARNT J: Characterization of the discriminative stimulus properties induced by 5-HT₁ and 5-HT₂ agonists in rats. *Pharmacol Toxicol*, 64:165-172, 1989.
3. BARRETT JE, GLEESON S: Discriminative stimulus effects of 8-OH-DPAT in pigeons: antagonism studies with the putative 5-HT_{1A} receptor antagonists BMY7378 and NAN-190. *Eur J Pharmacol*, 217:163-171, 1992.
4. COOK L, DAVIDSON A, DAVIES DJ, KELLEHER RT: Epinephrine, norepinephrine and acetylcholine as conditioned stimuli for avoidance behavior. *Science*, 131:990-991, 1960.
5. COLPAERT FC: Narcotic cue and narcotic state. *Life Sci*, 20:1097-1108, 1977a.
6. COLPAERT FC: Drug-produced cues and states: some theoretical and methodological inferences. En: Lal H (Ed) *Discriminative Stimulus Properties of Drugs*. Plenum Press. Nueva York, 5-21, 1977b.
7. COLPAERT FC: Narcotic cue, narcotic analgesia and the tolerance problem: the regulation of sensitivity to drug cues and to the pain by an internal cue processing model. En: Colpaert FC, Rosecrans JA (Eds). *Stimulus Properties of Drugs: Ten Years of Progress*: Elsevier/North Holland. Amsterdam, 301-321, 1978.
8. COLPAERT FC, KOEK W: Empirical evidence that the state dependence and drug discrimination paradigms can generate different outcomes. *Psychopharmacology*, 120:272-279, 1995.
9. COLPAERT FC, NIEMEGEREERS CJE, JANSSEN PAJ: Theoretical and methodological considerations on drug discrimination learning. *Psychopharmacologia*, 46:169-177, 1976.
10. CONGER JC: The effects of alcohol on conflict behavior in the albino rat. *Q J Stud Alc*, 12:1-29, 1951.
11. FERNANDEZ GUASTI A, LOPEZ RUVALCABA C: Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in the anxiolytic action of indorenate and ipsapirone. *Psychopharmacology*, 107:61-68, 1990.
12. GIRDEN E, CULLER EA: Conditioned responses in curarized striate muscle in dogs. *J Comp Psychol*, 23:261-274, 1937.
13. GRIFFITHS RR, SANNERUD CA, ATOR NA, BRADY JV: Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther*, 260:1199-1208, 1992.
14. GROSSMAN SP, MILLER NE: Control for stimulus-change in the evaluation of alcohol and chlorpromazine as fear-reducing drugs. *Psychopharmacologia*, 2:324-351, 1961.
15. HEISTAD GT: Effects of chlorpromazine and electroconvulsive shock on a conditional emotional response. *J Comp Physiol Psychol*, 51:209-212, 1958.
16. HOLLOWAY FA: State dependent effects of ethanol on active and passive avoidance learning. *Psychopharmacologia*, 25:238-261, 1972.
17. HONG E, RION R, ACEVES J, BENITEZ KING G, ANTON TAY F: Further evidence for a central antihypertensive effect of indorenate. *Proc West Pharmacol Soc*, 30:1-3, 1987.
18. HOYER D, CLARKE DE, FOZARD JR, HARTIG PR, MARTIN GR, MYLECHARANE EJ, SAXENA PR, HUMPHREY PPA: VII International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*, 46:157-203, 1994.
19. JARBE TU, ROLLENHAGEN C: Morphine as a discriminative cue in gerbils: drug generalization and antagonism. *Psychopharmacology*, 58:271-275, 1978.
20. JOHANSON CE: The stimulus effects of anxiolytics related to abuse. *Behav Pharmacol*, 3:15-16, 1992.
21. KALISH HI: Stimulus control. En: MH Marx (Ed) *Learning: Processes*. Macmillan. Londres, 1969.
22. LAL H, GIANUTSUS G, MIKSIC S: Discriminable stimuli produced by narcotic analgesics. En: Lal H (Ed.) *Discriminative Stimulus Properties of Drugs*. Plenum Press. Nueva York, 23-45, 1977.
23. LUCKI I: Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-hydroxytryptamine agonists using conditioned taste aversion. *J Pharmacol Exp Ther*, 247:1120-1127, 1988.
24. MANSBACH RS, BARRETT JE: Discriminative stimulus properties of buspirone in the pigeon. *J Pharmacol Exp Ther*, 240:364-369, 1987.
25. OLIVETO AH, BICKEL WK, HUGHES JR, HIGGINS ST, FENWICK JW: Triazolam as a discriminative stimulus in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 30:133-142, 1992.
26. OVERTON DA: Discriminative behavior based on the presence or absence of drug effects. *Am J Physiol*, 16:453-454, 1961.
27. OVERTON DA: State dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital. *J Comp Physiol Psychol*, 57:3-12, 1964.
28. OVERTON DA: Dissociated learning in drug states (state dependent learning). En: Efron DH, Cole JO, Levine J, Wittenborn JR (Eds). *Psychopharmacology, a Review of Progress*, 1957-1967. US Government Printing Office. Washington, 918-930, 1968.
29. OVERTON DA: Major theories of state dependent learning. En: Ho BT, Richards DW, Chute DL (Eds). *Drug Discrimination and State Dependent Learning*. Academic Press. Nueva York, 283-318, 1978.
30. STEWART J: Differential responses based on physiological consequences of pharmacological agents. *Psychopharmacologia*, 3:132-138, 1962.
31. TRICKLEBANK MD, NEIL J, KIDD EJ, FOZARD JR: Mediation of the discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) by the putative 5-HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol*, 133:47-56, 1987.
32. VELAZQUEZ MARTINEZ DN, VALENCIA M, LOPEZ CABRERA M, VILLARREAL JE: Effects of indorenate on food intake: a comparison with fenfluramine and amphetamine. *Psychopharmacology*, 117:91-101, 1995.
33. WALKER EA, YAMAMOTO T, HOLLINGSWORTH PJ, SMITH CB, WOODS JH: Discriminative-stimulus effects of quipazine and 1-5-hydroxytryptophan in relation to serotonin binding sites in the pigeon. *J Pharmacol Exp Ther*, 259:772-782, 1991.
34. WEISSMAN A: The discriminability of aspirin in arthritic and non-arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 5:583-586, 1976.
35. WINTER JC, RABIN RA: Yohimbine as a serotonergic agent: evidence from receptor binding and drug discrimination. *J Pharmacol Exp Ther*, 263:682-689, 1992.
36. WINTER JC, RABIN RA: Antagonism of the stimulus effects of yohimbine and 8-Hydroxydipropylaminotetralin. *Pharmacol Biochem Behav*, 44:852-855, 1993.
37. YORK JL, WINTER JC: Assessment of tolerance to barbital by means of drug discrimination procedures. *Psychopharmacologia*, 42:283-287, 1975.