

302925

16
2ej

universidad
femenina
de México

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA DE PSICOLOGIA CON ESTUDIOS INCORPORADOS
A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

EFFECTOS DE UNA NUEVA BENZODIAZEPINA SOBRE LA
INGESTA DE ALIMENTO EN LA RATA BLANCA EN UN
MODELO DE CONDICIONAMIENTO AVERSIVO AL SABOR
(CTA).

FALLA DE ORIGEN

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A

GEORGINA SANCHEZ ALCANTARA

ASESOR: LIC. MARIA EUGENIA IZUNDEGUI TREJO

MEXICO, D.F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTOR DE TESIS



LIC. MARIA EUGENIA IZUNDEGUI TREJO

Vo. Bo.

"El Señor es mi Pastor y
nada me faltará,
en lugares de delicados pastos
me hará descansar,
junto a aguas de reposo
me pastoreará..."

(Salmo 23)

R E C O N O C I M I E N T O S

Porque del principio al fin de esta tarea, la misericordia y bondad del Señor se hicieron realidad a través de las siguientes personas, hago patente mi más amplio reconocimiento:

Lic. María Eugenia Izúndegui Trejo, por su valiosa asesoría.
Universidad Femenina de México.

Dra. Ma. Dolores Ramírez González y al Maestro Efraín Campos Sepúlveda por su invaluable ayuda y por el privilegio de su amistad.
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Dr. Fructuoso Ayala G, por los recursos que amablemente aportó a la fase experimental.
Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

Sr. Antonio Vidal, por su auxilio constante como Técnico del Laboratorio de Toxicología.
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Al Inolvidable Maestro Gaudencio Alcántara Sarabia (q.e.p.d.), Profesor Investigador que ha dejado huella imborrable en mi vida.
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

A mi amiga de siempre, mi mamá: C.P. Celia Alcántara de S.

A mi hermanita Claus.

A la Secretaria Sra. Concepción Hernández y al Ing. Fernando L. Guillaumín, que hicieron posible lo que para mi era imposible, la captura e impresión de la presente.

A todos Ustedes, les agradezco infinitamente su ayuda, paciencia y comprensión.

Georgina Sánchez Alcántara

I N D I C E

INTRODUCCION	I
CAPITULO I FARMACOLOGIA CONDUCTUAL	
1.1. Concepto	2
1.2. Farmacología conductual de las Benzodiazepinas	3
1.3. Descubrimiento de las Benzodiazepinas	11
1.4. Importancia por sus usos terapéuticos	13
1.5. Clasificación y características químicas de las Benzodiazepinas	17
1.6. Síntesis de una nueva Benzodiazepina en México	24
CAPITULO II AVERSION CONDICIONADA AL SABOR (CTA)	
2.1. Conceptos Básicos	28
2.2. Análisis del primer trabajo de Aversión Condicionada al Sabor	29
2.3. Evolución del Modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor	32
2.4. Principios de Aprendizaje del Modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor	35
2.5. El Glutamato Monosódico en el Modelo de Aversión Condicionada al Sabor	38
2.6. Función de las Benzodiazepinas en el Modelo de Aversión al Sabor	41
CAPITULO III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
3.1. Problema	44
3.2. Hipótesis	44
3.3. Objetivos	47

CAPITULO IV MATERIALES Y METODOS

4.1.	Variables del Estudio	50
4.2.	Definición de Variables	50
4.3.	Sujetos y Escenario	52
4.4.	Instrumentos	53
4.5.	Diseño	53
4.6.	Procedimiento	54

CAPITULO V ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

5.1.	Análisis de Varianza ANOVA	60
5.2.	Presentación de los Resultados	61
5.2.	Análisis Estadístico de los Resultados	63
5.4.	Interpretación de los Resultados	71
5.5.	Discusión	72

CAPITULO VI CONCLUSIONES

6.1.	Limitaciones del Estudio	77
6.2.	Conclusiones	78

BIBLIOGRAFIA.

ANEXOS.

GLOSARIO.

INTRODUCCION

El manejo terapéutico de la ansiedad resulta un problema de difícil abordaje y es generalmente necesario realizar una evaluación diagnóstica muy cuidadosa.

El manejo terapéutico de la ansiedad se puede lograr por medio de las terapias cognitivo-conductuales de la psicoterapia o de la farmacoterapia. La eficacia de cada una de ellas es variable. Sin embargo, la decisión requiere de consideraciones tanto de índole médico como de factores asociados a las características muy propias de cada paciente, tales como probabilidad más alta de acceso o rechazo a la psicoterapia, ingreso económico, grado de apoyo familiar y social, e incluso, el grado de autoreconocimiento del estado emocional con el que cursa el paciente.

Antes de decidir sobre el tratamiento farmacológico de la ansiedad, debe recurrirse al abordaje no farmacológico. Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana, las Benzodiazepinas (BZD) son los ansiolíticos más comúnmente prescritos, debido a que su tolerancia es buena y su toxicidad es menor con respecto de otros fármacos que pudieran utilizarse como ansiolíticos e hipnóticos. Además de que la farmacoterapia representa, a corto y mediano plazo, una opción terapéutica más económica.

Es importante recordar que muchas de las alteraciones de ansiedad se acompañan de problemas con el sueño y viceversa,

por lo que en ocasiones, la prescripción de fármacos ansiolíticos puede llevar a una mejoría del sueño.

Todas las Benzodiazepinas son cualitativamente similares en sus efectos farmacológicos, ya sea ansiolíticos, relajantes de la musculatura, sedantes, hipnóticos o anticonvulsivos. Sin embargo, existen importantes diferencias cuantitativas en términos de potencia y farmacocinética, las cuales están determinadas por sus propiedades de liposolubilidad y metabolismo.

Se han realizado incontables investigaciones sobre el mecanismo de acción a través del cual las Benzodiazepinas ejercen su acción ansiolítica y, de modo paralelo se han perfeccionado los procedimientos experimentales que se utilizan para documentar la actividad ansiolítica de las Benzodiazepinas. Esto como un requisito indispensable antes de que puedan ser empleadas en humanos. Estos aspectos se analizan en el Capítulo I, donde se describen los conceptos de Farmacología Conductual y las propiedades farmacológicas de las Benzodiazepinas.

Los modelos experimentales de ansiedad para las Benzodiazepinas en animales se basan en la capacidad de éstas para incrementar la ingesta de alimento, así como conductas castigadas o suprimidas por medio de un estímulo aversivo o displacentero. La explicación amplia sobre las características del modelo experimental utilizado se hace en Capítulo II.

La presente investigación fue desarrollada para determinar

si la 1,5-Betalactama Benzodiazepina Clorada provoca efectos similares a las Benzodiazepinas de estructura química convencional en una prueba experimental de ansiolisis. El compuesto seleccionado para el estudio es una molécula de estructura química nueva que fue sintetizada por un grupo de investigadores del Instituto de Química (encabezados por Cortés E. y Martínez R., 1982) de la Universidad Nacional Autónoma de México. En estudios farmacológicos de sueño e hipnosis exhibe propiedades similares a otras Benzodiazepinas. El planteamiento del problema se encuentra descrito en el Capítulo III.

La prueba de ansiolisis seleccionada consiste en dejar a los animales de experimentación (en este caso, ratas macho de la cepa Wistar provenientes del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas), sin alimento durante 22 horas y después se les proporciona alimento sólo durante 2 horas. Este procedimiento se repite en tres ocasiones consecutivas. La ingesta de alimento se mide por la cantidad de alimento consumido (semilla de amaranto aglutinada con miel) durante los primeros 30 min, el cual representa la fuente de alimento novedoso o desconocido.

Durante la 1.5 hora restante se permite que las ratas ingieran libremente su comida habitual. Este es un procedimiento conocido como aversión condicionada al sabor (CTA).

El experimento se efectuó en un Laboratorio del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en Ciudad Universitaria.

La utilidad de este tipo de condicionamiento aversivo al sabor se documentó en este estudio usando el grupo experimental que recibió glutamato monosódico, en el cual se observó que las ratas disminuyen significativamente la ingesta de alimento a diferencia de lo encontrado con los grupos que reciben vehículos o la Benzodiazepina de estructura nueva, la cual incrementó significativamente la ingesta del alimento novedoso muy por encima de la asociada a la administración de vehículos. La descripción detallada de los grupos experimentales usados, y de los procedimientos empleados (materiales y métodos), así como de los resultados alcanzados se encuentran descritos en los Capítulos IV, V y VI.

Los hallazgos aquí presentados permiten suponer que la nueva Benzodiazepinas, aquí estudiada, tiene propiedades de potencial aplicación terapéutica como un agente ansiolítico. Véase Capítulo VI.

CAPITULO

I

1. FARMACOLOGIA CONDUCTUAL

1.1. Concepto

Desde tiempos remotos es sabido que algunas sustancias provocan cambios conductuales en el hombre; sin embargo, como indica el Dr. Stanley Glick (1976) la FARMACOLOGIA CONDUCTUAL sólo data desde 1950, año en que se descubrió que la Clorpromazina (conocida como Largactil) podía calmar los estados agudos de agitación en pacientes esquizofrénicos; este fue el hecho que originó la búsqueda de modelos experimentales que pudieran explicar los mecanismos de acción del citado fármaco y, que a la vez permitieran hallar nuevos agentes psicotrópicos.

Al fusionarse en esta tarea la PSICOLOGIA EXPERIMENTAL y la FARMACOLOGIA, surgió una nueva disciplina llamada *FARMACOLOGIA CONDUCTUAL*, cuyo objeto de conocimiento es "la interacción de fármacos con la conducta" (1).

En Farmacología Conductual existen dos fuertes corrientes. Para algunos investigadores el eje rector de sus estudios es "el esclarecimiento de principios farmacológicos en modelos experimentales, en tanto otros consideran que lo más relevante es estudiar las acciones de los agentes farmacológicos en animales para predecir los efectos en humanos" (2).

(1) GLICK Stanley. In preface of Goldfarb J. *Behavioral Pharmacology*. C.V. Mosby Co. Saint Louis, U.S.A. 1976, p. Vii.

(2) *Ibid.* p. 339.

Cualquiera de las dos posturas que se asuma, es innegable la necesidad de recurrir a los modelos experimentales con animales, ya que por razones obvias, es poco factible el uso de ciertas pruebas en humanos.

1.2. Farmacología conductual de las Benzodiazepinas

Los diseños experimentales utilizados para estudiar y caracterizar las propiedades de las Benzodiazepinas (y en general a todos los TRANQUILIZANTES MENORES) van de los simples estudios de conducta exploratoria y/o consumatoria en roedores no entrenados, hasta complicados estudios de condicionamiento operante en primates; no obstante, la mayoría de las pruebas preliminares se centran en los siguientes efectos farmacológicos en animales de laboratorio, Efrón D. (1968):

- 1.- REDUCCION DE LA CONDUCTA HOSTIL O AGRESIVA.
- 2.- EFECTO ANTICONVULSIVANTE.
- 3.- EFECTO EN SITUACIONES QUE COMPRENDEN PARADIGMAS CONFLICTO-CASTIGO.
- 4.- ATENUACION DE CONFLICTOS CONDICIONADOS.
- 5.- EFECTO SOBRE LA INGESTA.

Precisamente, debido a estos efectos farmacológicos en animales de laboratorio que "se clasifica a las Benzodiazepinas como Tranquilizantes menores, Antiansiosos, Ansiolíticos o

*NOTA: Conocidos como meprobamato (Equanil), fenobarbital (Luminal) e hidroxicina (Atarax), respectivamente.

Atarácticos al lado de los derivados del propanadiol, de los derivados del ácido barbitúrico y de los antihistamínicos" (3)*.

"Múltiples estudios han confirmado que las Benzodiazepinas reducen la hostilidad y agresión natural o espontánea (4) en ratones, Boissier J. & Grasset S. (1968); en monos, Delgado J. (1973); en babuinos, Lister R. (1971)" (4).

También se ha demostrado exitosamente que las benzodiazepinas actúan antagonizando o disminuyendo la conducta agresiva en animales, provocada bajo ciertas condiciones o métodos, p. ej.: con la implantación de electrodos en el cerebro con estimulación a nivel hipotalámico, Baxter B.B. (1964), o en el caso de la crianza de ratas en aislamiento y posterior agrupación en la madurez, Hoffmeister F. & Wuttke W. (1969).

Estos experimentos se han realizado utilizando dosis que no impiden la actividad motora y por debajo del nivel neurotóxico.

El efecto reductor de la conducta hostil va a depender de varios factores interrelacionados: especie, sexo, dosis, vía de administración, ambiente social, así como del método con que se provoque la agresión, Greenblatt (1974).

Una característica sobresaliente de las Benzodiazepinas es su acción anticonvulsivante en modelos experimentales.

Estas actúan selectivamente y con mayor potencia que otros

(3) JANE F. *Farmacología y utilización terapéutica de las benzodiazepinas*. En *Avances en Terapéutica No. 11*. Laporte J. & Salvat J. Salvat Edit. Barcelona, España. 1981. p. 66.

(4) GREENBLATT David J. *Benzodiazepines in Clinical Practice*. Raven Press. N.Y., U.S.A. 1974. p. 47.

fármacos como antagonistas de convulsiones inducidas en el laboratorio. Haefely (1979), p. ej.:

- En convulsiones inducidas por pentemetilnetetrazol (Cardiazol) y por otros analépticos.
- En convulsiones inducidas por estriquina.
- En convulsiones inducidas por estimulación fotosensitiva o eléctrica.

"El mecanismo farmacofisiológico preciso, por el cual estos agentes producen sus efectos anticonvulsivantes, no se ha podido definir del todo" (5).

Lo que sí se ha podido determinar a través de los registros electroencefalográficos es que: "cuando existe un foco de descarga, las Benzodiazepinas previenen su propagación y generalización, pero tienen escasos efectos sobre las descargas del foco anatómico mismo (6).

De los efectos más predecibles y constantes producidos por la administración de Benzodiazepinas y por algunos otros Tranquilizantes Menores, es la restauración de conductas suprimidas por medio de castigo o ausencia de recompensa en modelos experimentales, también denominado Desinhibición Conductual, Haefely (1979) & Jane F. (1980).

En torno a este efecto, existen procedimientos usuales, que según el Dr. Stanley Glick (1976), permiten predecir

(5) DI PALMA Joseph. R.M.D. Editor. *Drill's Pharmacology in Medicine*. Fourth Edition. McGraw-Hill Book Company. U.S.A. 1971. p. 310.

(6) JANE F. pág. 69. Op. Cit.

relativamente el potencial terapéutico de un agente como Tranquilizante Menor. Por ejemplo, en un programa de condicionamiento operante, utilizando una caja de Skinner, se recompensa a un animal hambriento con un REFORZADOR POSITIVO (alimento) cada vez que emite una respuesta de palanqueo. Una vez obtenida una tasa de respuestas de palanqueo constante, el REFORZADOR POSITIVO es apareado a un ESTIMULO DISPLACENTERO, consecuentemente, la tasa de respuestas pasa por una ACELERACION NEGATIVA, lo que significa que el palanqueo disminuye notablemente o es suprimido inclusive.

La supresión se debe a que la condición emocional del sujeto experimental es incompatible con el palanqueo. Bajo estas circunstancias, el animal se encuentra en una situación de conflicto, en la cual, su necesidad de alimento compite con el temor a un estímulo displacentero.

Si en esta fase del experimento se administran dosis moderadas de alguna Benzodiazepina, la tasa de respuestas muestra una aceleración positiva, elevándose hasta alcanzar el valor constante obtenido inicialmente. El sujeto experimental responde como si el Reforzador Positivo (alimento) no estuviera apareado a un castigo, Haefely (1979).

En otro procedimiento, Geller & Seifter (1960), el sujeto experimental siempre recibe un choque eléctrico en las extremidades después y sólo después de haber emitido una respuesta (palanqueo), con esto, el sujeto cesa de emitir respuestas hasta una supresión total (Glick, 1976). Sin embargo,

bajo la administración de algunas Benzodiazepinas, las respuestas de palanqueo ocurren a pesar de los choques eléctricos, Glick (1976).

La prueba quizá más sencilla, no por ello menos interesante, es la que se centra en la actividad motora espontánea que corrientemente muestran los ratones cuando son ubicados en un aparato de campo abierto.

Este aparato está dividido en cuatro cuadrantes, cada uno consiste en una base metálica separada de las otras por una pequeña ranura. Cada cuadrante es una unidad de medida para la actividad motora.

La prueba consiste en aplicar un choque eléctrico al ratón en las extremidades, cada vez que pasa de un cuadrante a otro. Se sabe que a mayor intensidad en el estímulo aversivo (choque), mayor supresión en la actividad locomotora. Pero si se administra una dosis de alguna Benzodiazepina, la actividad motora se mantiene aún en presencia de los choques eléctricos.

Es sabido que en los procesos antes descritos y en la mayoría de pruebas que contemplan paradigmas de conflicto-castigo, los Tranquilizantes Menores atenúan la supresión de las conductas, es decir, las restauran.

¿Qué relación tienen estos hallazgos en el laboratorio con la eficacia clínica?...

"La prueba de conflicto en ratas es un método usual para predecir la utilidad clínica de los ansiolíticos" (7). Sin

(7) JANE F. *Op. cit.* pág. 67.

embargo, autores como Jane F. difieren en este punto y asumen posturas más discretas: "no es posible asegurar que el efecto desinhibidor producido por las Benzodiazepinas, sea comparable al efecto ansiolítico que se observa en clínica. En cualquier caso, ambos se consiguen en dosis considerablemente inferiores a las que producen otras acciones centrales inespecíficas (sedación, ataxia). Este es un aspecto fundamental que distingue las Benzodiazepinas de otros ansiolíticos..." (8).

El incremento en la ingesta de líquidos o sólidos en modelos experimentales, sí es uno de los indicadores de sus propiedades ansiolíticas en humanos, según Clark y Guidice (1978). El incremento ha sido interpretado en los siguientes términos: que estos fármacos rebasan (desinhiben) la aversión natural (neofobia) que las ratas muestran hacia cualquier alimento sólido o líquido desconocido, en dosis que no causan gran sedación en el animal, Poschel (1971).

Desde 1960, Randall observó que el clordiazepóxido* (la primera benzodiazepina) incrementaba la ingesta de alimento en ratas privadas, este incremento iba desde un 20 hasta un 60%, con dosis de 12.5 a 50 mg/kg sc.

Hanson & Stone (1964) trabajaron nuevamente con ratas privadas, y correlacionaron el incremento en la cantidad ingerida de alimento con los efectos ansiolíticos del clordiazepóxido.

(8) SCHALLECK William. *Preclinical pharmacology of anxiolytics. In Principles of Psychopharmacology. 2nd Edition. Clarck William & Guidice Joseph. Academic Press. London. 1978. p. 331.*

*Librium

con dosis de 10 a 40 mg/kg p.o.

Posteriormente, Poschel (1971) diseñó una prueba, en la que ratas saciadas tenían acceso por primera ocasión a un alimento líquido desconocido, los sujetos a los que se les administraron dosis moderadas de alguna benzodiazepina, ingerieron elevadas cantidades de ese líquido desconocido, que en ese caso se trató de una solución de agua y leche condensada, lo cual no era usual, ya que las ratas evitan ingerir alimentos no familiares.

Capell & Le Blanc (1973) demostraron la efectividad del clorodiacepóxido para revertir aversiones inducidas a la sacarina, con anfetaminas, restaurando la ingestión de la sacarina.

Wise & Dawson (1974) determinaron que otra benzodiazepina: el Diazepam (Valium), eleva la ingesta y el palanqueo para obtener alimento en ratas saciadas.

Todavía, hasta la fecha, las pruebas relativas a la ingesta de alimento, constituyen una parte importante del espectro de evaluación de los ansiolíticos y de los tranquilizantes menores, grupo al que pertenecen las benzodiazepinas.

Es importante señalar algunas pruebas farmacológicas de uso común, empleadas para la valoración de agentes ansiolíticos o sedantes en potencia (Randall, 1974 y Schalleck, 1978).

A) **ANTIMETRAZOL:** La dosis DE_{50} , previene las convulsiones en el 50% de los ratones probados, una hora después de administrarles pentilene-tetrazol 125 mg/kg, sc.

B) **ROTAROD:** Prueba de la barra rotatoria, la DE_{50} es la

dosis del fármaco que causa que el 50% de los ratones tratados fallen en dicha barra.

- C) ANTICONFLICTO: Prueba en la que la dosis DE_{50} impide que tres pares de ratones peleen, habiendo sido inducidos a ello por medio de choques eléctricos en las extremidades.
- D) ANTIMAX: Prueba de máximos de electrochoques, la DE_{50} es la dosis que impide la extensión de las extremidades traseras (pérdida de la tonicidad) en el 50% de las ratas probadas, una hora después de haber recibido el fármaco.
- E) HIPNOTICA: La HD_{50} es la dosis que causa hipnosis (alrededor de 2 horas) en el 50% de los ratones probados.
- F) LETAL: Prueba de Letalidad, en la que la LD_{50} es la dosis que causa la muerte en 72 horas o antes, en el 50% de los ratones probados.

A continuación se muestra la Tabla 1, en la que se registraron (Randall et al, 1974) los resultados de cuatro pruebas de las mencionadas en diez compuestos benzodiazepínicos.

TABLA 1
PRUEBAS PARA ACTIVIDAD SEDANTE Y ANSIOLITICA (a)
DE 10 BENZODIAZEPINAS.

COMPUESTO	AÑO DE INTRODUCCION	RATON DE 50 (mg/kg po) ANTIPENTILEMETRAEOL	ROTANOD	RELAJANTE MUSCULAR	HOMO (mg/kg REDUCCION PEROCIDAD NATIVA (MED)
CLORODIACEPORIDO	1960	8	31	2	1
DIAZEPAN	1963	2	6	0.2	1
NITRAZEPAN	1965	0.7	0.8	0.1	0.1
ORAZEPAN	1965	0.7	7	1	40
NEBAZEPAN	1968	7	4	4	5
CLORAZEPATO	1968	2	2	0.4	
FLURAZEPAN	1970	2	6	2	5
LORAZEPAN	1971	0.2	3	0.25	
CLONAZEPAN	1973	0.3	0.2	0.05	2.5
PHENOBARBITAL		26	31	50 20 60	

(a) Datos de Randall et al, 1974.

DE₅₀: Dosis efectiva en el 50% de la población

MED: Dosis mínima efectiva.

1.3. Descubrimiento de las Benzodiazepinas

"Como la mayoría de los agentes psicotrópicos, las Benzodiazepinas se descubrieron por una rara combinación de serendipitividad, astucia y empirismo" (10).

Un factor trascendental en este hecho fortuito, fue el trabajo conjunto entre químicos y farmacólogos, cuya meta era la producción de noveles agentes terapéuticos efectivos en el

(10) STEVEN, Paul. National Institute of Mental Health. Bethesda. Pharmacology of a Conference Held in the Masur Auditorium. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. U.S.A. 1982. p. 3.

tratamiento de los desórdenes emocionales.

En 1950, "la década de los tranquilizantes" (11), llamada así por el auge que éstos cobraron, los Laboratorios Roche iniciaron un programa destinado a la búsqueda de nuevos fármacos con propiedades de esta clase, que superasen en cualidades a los ya existentes en ese momento, como: la fenotiacina (Largactil, Thorazine), que se prescribía a pacientes esquizofrénicos hospitalizados o el meprobamato (Equanil), empleado como ansiolítico.

Los doctores Lowel Randall, Leo Sternbach y un equipo de colaboradores se ocuparon de ese programa, con no pocas dificultades para centrar la investigación en un compuesto determinado. Otro factor adverso a la tarea era que en ese tiempo se desconocía el modo de acción de los agentes psicotrópicos, por ello abordaron el problema de un modo puramente empírico (Sternbach, 1979).

Fue un trabajo arduo, de varios años, durante los cuales probaron cientos de muestras, pero hasta 1957, durante una operación de limpieza del laboratorio, se hallaron unos compuestos sin probar y que una vez enviados al laboratorio resultaron tener propiedades tranquilizantes y sedativas más potentes que los tranquilizantes usuales: El meprobamato (Equanil) y la cloropromazina (Largactil, Thorazine). Se había descubierto la primera Benzodiazepina: clorodiazepóxido,

(11) SMITH, D.F. & WESSON, D.F. *The benzodiazepines current standards for the medical practice.* Edited by D.E. Smith. U.S.A. 1965. p. 10.

comercialmente llamado Librium.

Desde 1959 y hasta la fecha, el número de Benzodiazepinas en el mercado ha aumentado considerablemente, las cuales tienen gran demanda, a lo largo y ancho del mundo, debida a sus múltiples bondades terapéuticas y eficacia en la práctica clínica. Filho Vianna (1979).

1.4. Importancia de las Benzodiazepinas por sus Usos Terapéuticos.

La mayoría de las Benzodiazepinas poseen acciones farmacológicas similares, los usos en la práctica clínica son los siguientes:

Ansiolítico: Este efecto ha dado lugar a uno de los nombres genéricos de las Benzodiazepinas. "Se prescribe cuando la ansiedad es de origen neurótico y/o con niveles altos de somatización, no así cuando la ansiedad está asociada a psicosis o depresión" (12).

Hipnótico: Las Benzodiazepinas, al igual que los barbitúricos; p. ej.: Nembutal, Luminal, etc., tienen eficacia como hipnóticos; sin embargo, se da preferencia a las primeras por su bajo índice de toxicidad, menor riesgo a desarrollar dependencia, etc.

"Se considera que todos los compuestos Benzodiazepínicos tienen posibilidades ansiolíticas e hipnóticas y la diferencia

(12) COSTA, Erminio. *The Benzodiazepines from molecular biology to clinical practice.* Raven Press. N.Y. U.S.A. 1983. p. 168.

estriba en la dosis necesaria para lograr un efecto u otro" (13).

Anticonvulsivante y Antiepiléptico: "En 1960, I.N. Rosenstein descubrió la acción anticonvulsivante del Clorodiacepóxico estudiando un caso de gran mal" (14).

Así, a partir de 1961 se generalizó el uso del Clorodiacepóxido como agente antiepiléptico, en sustitución de los barbitúricos (Fenobarbital, Luminal) y de las fenitoínas (Dilantina, Peganona).

En animales de laboratorio, las Benzodiazepinas ejercen efectos anticonvulsivantes en convulsiones inducidas con diversos agentes, no obstante, en la práctica clínica existe preferencia por una Benzodiazepinas como antiepiléptico: el diazepam, administrado por vía intravenosa es el fármaco comúnmente seleccionado para el tratamiento inicial de los estados epilépticos, aunque su acción relativamente rápida es una desventaja.

El diazepam también se administra para controlar convulsiones de origen febril en niños o en convulsiones eclámpsicas.

Las crisis de ausencia y las convulsiones mioclónicas en niños son tratadas regularmente con Clonazepam.

La eficacia de las Benzodiazepinas como anticonvulsivantes se debe a su elevada solubilidad en lípidos, lo cual permite la

(13) BAEYENS CABRERA, C.J.M. *Benzodiazepinas: Virtudes y defectos. Tratado de Medicina Práctica. 2a. Edición. Bases de la Terapéutica. 1987. p. 69.*

(14) COSTA ERMÍNIO. *Idem.*

entrada al cerebro, liberando rápidamente al paciente de las convulsiones, en general, se indica el DIAZEPAM para tratamientos agudos, CLONAZEPAM en tratamientos prolongados.

Inductores de anestesia: Algunas Benzodiazepinas se usan como inductores de anestesia, como premedicación para la endoscopia y/o algunos procedimientos quirúrgicos.

Relajante Muscular: Las Benzodiazepinas son efectivas en el tratamiento sintomático de la espasticidad muscular, especialmente el DIAZEPAM, p. ej.: espasticidad asociada a lesiones de la médula espinal, o en el caso de esclerosis múltiple.

"El DIAZEPAM y el CLONAZEPAM han mostrado su utilidad en el tratamiento de espasmos musculares causados por la toxina tetánica y en la intoxicación por estriquina" (15).

También se han empleado con éxito en el tratamiento de espasmos musculares originados por lesiones traumáticas, pero las dosis necesarias pueden causar sedación.

En otras ocasiones se prescribe DIAZEPAM por vía intravenosa para controlar los estados de excitación y/o convulsiones, es decir, en las manifestaciones del SINDROME DE ABSTINENCIA ALCOHOLICO.

Efectos secundarios de las Benzodiazepinas. "Se denomina efecto secundario o colateral a cualquier síntoma o síndrome que acompaña a una medicación y que desaparece al interrumpir ésta" (16).

(15) BAEYENS, C.J.M. *Op. Cit.* p. 70.

entrada al cerebro, liberando rápidamente al paciente de las convulsiones, en general, se indica el DIAZEPAM para tratamientos agudos, CLONAZEPAM en tratamientos prolongados.

Inductores de anestesia: Algunas Benzodiazepinas se usan como inductores de anestesia, como premedicación para la endoscopia y/o algunos procedimientos quirúrgicos.

Relajante Muscular: Las Benzodiazepinas son efectivas en el tratamiento sintomático de la espasticidad muscular, especialmente el DIAZEPAM, p. ej.: espasticidad asociada a lesiones de la médula espinal, o en el caso de esclerosis múltiple.

"El DIAZEPAM y el CLONAZEPAM han mostrado su utilidad en el tratamiento de espasmos musculares causados por la toxina tetánica y en la intoxicación por estriquina" (15).

También se han empleado con éxito en el tratamiento de espasmos musculares originados por lesiones traumáticas, pero las dosis necesarias pueden causar sedación.

En otras ocasiones se prescribe DIAZEPAM por vía intravenosa para controlar los estados de excitación y/o convulsiones, es decir, en las manifestaciones del SINDROME DE ABSTINENCIA ALCOHOLICO.

Efectos secundarios de las Benzodiazepinas. "Se denomina efecto secundario o colateral a cualquier síntoma o síndrome que acompaña a una medicación y que desaparece al interrumpir ésta" (16).

(15) BAEYENS, C.J.M. *Op. Cit.* p. 70.

En el caso de las benzodiazepinas, existen pocos estudios centrados en este aspecto.

No obstante, se sabe que en el momento de la máxima concentración plasmática, las Benzodiazepinas, en ciertas dosis, pueden provocar mareo, laxitud, prolongación del tiempo de reacción, incoordinación motora, ataxia, deterioro de las funciones mentales y psicomotoras, desorganización del pensamiento, confusión disartria, amnesia anterógrada, y muy ocasionalmente, sequedad de boca y sabor amargo. El conocimiento parece ser menos afectado que el aspecto motor. En conjunto, estos efectos deterioran la habilidad para conducir vehículos automotores, maquinarias y otras actividades psicomotrices.

Si el fármaco es administrado antes de dormir es factible que los efectos no sean notorios, pero su persistencia en horas de vigilia es adversa.

El uso de las Benzodiazepinas, combinado con el etanol puede resultar peligroso (Greenblatt, 1974).

"La mayoría de estos efectos son producidos por la extensión de sus propiedades terapéuticas" (17).

"Tanto los efectos terapéuticos como los indeseables se ven influenciados por la edad, dosis, estado de salud, adicción al tabaco, etc., es decir, varían de un individuo a otro y, en general, los efectos colaterales desaparecen ajustando

(16) GREENBLATT, D. *Op. cit.* p. 231.

(17) URIARTE, Víctor. *Psicofarmacología. Capítulo 6. 2a. Edición. México. 1982. p. 151.*

las dosis (18).

1.5. Clasificación y características químicas de las Benzodiazepinas

Grupos:

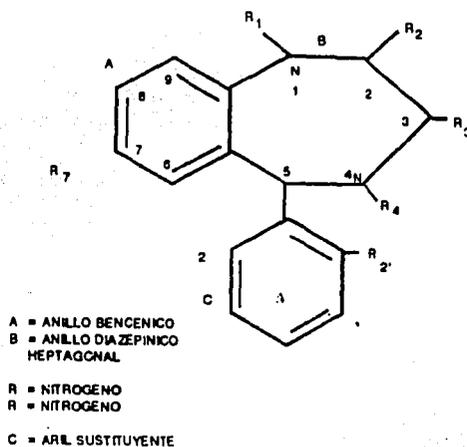
Desde su descubrimiento se han explorado mayormente dos grupos de Benzodiazepinas: 1,4- y 1,5-Benzodiazepinas.

Cabe señalar que este último se caracteriza por su relativa facilidad para ser sintetizado, aplicando sustituyentes en el núcleo común.

Estructura Química:

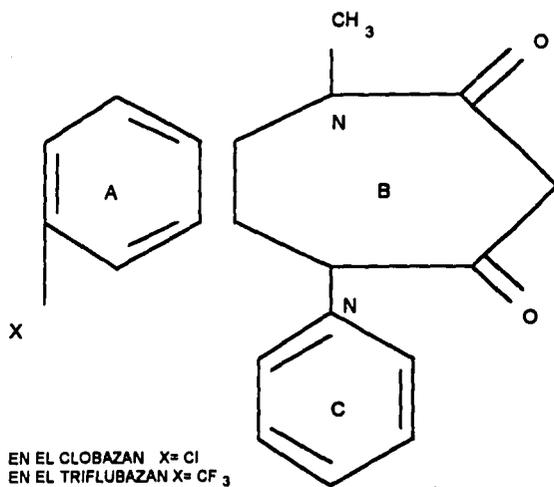
Las siguientes figuras 1 y 2 representan de manera general la estructura química de las 1,4- y 1,5-Benzodiazepinas.

Fig. 1. 1,4-Benzodiazepinas.



(18) COSTA, E. *Op. cit.* p. 54.

Fig. 2. 1,5-Benzodiazepinas



Ambos grupos comparten: un núcleo común, el anillo bencénico hexagonal, A (Fig. 3).

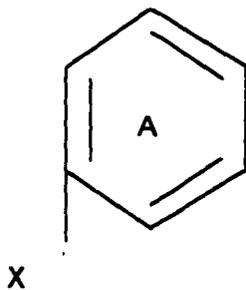


Fig. 3. Anillo Bencénico Hexagonal

Y un anillo diazepínico heptagonal B (Fig. 4) , el cual consiste en un anillo de siete lados, que la mayoría de las veces posee dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 o en las posiciones 1 y 5, en este último grupo sólo existe dos productos de empleo terapéutico conocidos como Globazam y Triflubazam.

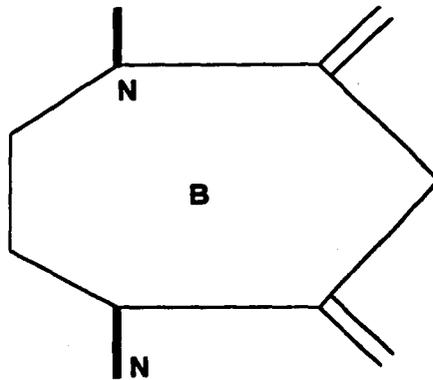


Fig. 4. Anillo Diazepínico Heptagonal.

Farmacocinética. La farmacocinética se aboca al estudio de los procesos (en cuanto a velocidad) de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un agente farmacológico, esto es, la concentración cuantitativa del compuesto o de sus metabolitos en los fluidos corporales y tejidos, hasta su total eliminación del organismo (Greenblatt, 1974).

Absorción y Distribución. "Las Benzodiazepinas son una clase de compuestos que en general se absorben completa y

rápidamente después de una administración oral" (18).

"El tiempo que emplean para alcanzar la máxima concentración plasmática puede ser de 30 minutos hasta 6 horas, dependiendo del fármaco en cuestión" (19).

Las propiedades de absorción y distribución varían de una Benzodiazepina a otra en función de los cambios en los anillos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 . Malick (1983).

Tras absorberse y llegar a la circulación sanguínea, la mayor parte de las Benzodiazepinas se unen, en una elevada proporción, a las proteínas plasmáticas (de un 85% a un 97%). Así, la fracción plasmática libre se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando con facilidad el Sistema Nervioso Central, posteriormente dicha fracción se dirige hacia otros tejidos como músculos y grasas, la velocidad de esta redistribución depende de la liposolubilidad del compuesto.

Los volúmenes de distribución de las Benzodiazepinas son grandes y se ven aumentados muchas veces en pacientes seniles, según señala el Dr. Greenblatt (1974).

Metabolismo y Eliminación: "Una de las características más sobresalientes de las Benzodiazepinas es que son eliminadas del organismo por metabolismo hepático. La eliminación en orina, bilis o jugos gástricos no es tan significativa" (20).

(18) GREENBLATT, David. *Op. cit.* p. 47.

(19) BAEYENS, J.L. *Op. cit.* p. 61.

(20) BAEYENS, C.J.L. *Op. cit.* p. 386.

El metabolismo hepático produce en muchos de los casos metabolitos activos, los cuales no poseen la misma actividad que el compuesto original, pero sí prolongan la vida de éste.

Clasificación de las Benzodiazepinas por eliminación y metabolismo: Una clasificación de las Benzodiazepinas en función a la vida media de eliminación y vías de metabolismo, no explica todas las similitudes o diferencias entre éstas; sin embargo, es un método útil que permite la división de éstas en cuatro grupos:

1.- Benzodiazepinas de larga duración de acción, son aquellas cuya vida media de eliminación o la de sus metabolitos activos es larga de 40 a 200 horas.

2.- Benzodiazepinas de duración de acción intermedia: la vida media de eliminación de estos fármacos o la de sus metabolitos activos es de 20 a 40 horas.

3.- Benzodiazepinas de corta duración de acción: la vida media de eliminación es de 5 a 20 horas.

4.- Benzodiazepinas de duración ultracorta: su vida media de eliminación es de 1 a 5 horas, sus metabolitos son inactivos o débilmente activos y se excretan rápidamente, por lo que su actividad clínica parece deberse fundamentalmente al producto original.

Es importante hacer notar que los metabolitos activos desempeñan un papel importante en esta clasificación, puesto que cualquier Benzodiazepina que se transforme en un metabolito activo de larga vida de eliminación, será clasificado como producto de larga duración, aunque posiblemente el fármaco

original tuviese una acción de menor duración.

Para finalizar este apartado, cabe señalar que esta clasificación es sólo aproximada, ya que la vida media de un fármaco o de un metabolito puede variar de una persona a otra.

Receptores de Benzodiazepinas. Para iniciar su efecto sobre las células, la mayor parte de los fármacos se combinan con alguna estructura molecular de la superficie o del interior de la célula, a dicha estructura molecular se le denomina Receptor, (Flemming, 1984).

El concepto de Receptor ha sido empleado por décadas para explicar el mecanismo de acción de agentes bioactivos, tales como hormonas, neurotransmisores o drogas.

Durante mucho tiempo, la única forma de investigar los receptores fue a través de curvas dosis-respuesta; sin embargo, actualmente se puede estudiar las interacciones ligando-receptores por medio de ciertas técnicas, logrando identificar las moléculas receptoras en muchos de los casos (Braestrupp & Squires, 1977).

El descubrimiento de sitios receptores específicos de Benzodiazepinas en el Sistema Nervioso Central (tanto en vivo como in vitro), fue reportado en 1977 por Braestrupp & Squires y Mohler & Okada.

Este hecho incrementó el interés en este grupo de compuestos.

Los receptores benzodiazepínicos fueron identificados a través de diversos procedimientos químicofarmacológicos, y fueron

localizados en su mayor parte en la fracción de la membrana sináptica, se ha demostrado que esta unión es de naturaleza estéreo específica y que existe cierta relación entre la potencia farmacológica de las Benzodiazepinas y su afinidad hacia el receptor.

Mohler & Okada (1977) determinaron que la mayor densidad de los receptores específicos de Diazepam se localiza en la fracción sinatosomal, lo que sugiere que el lugar de acción de las benzodiazepinas se encuentra a nivel de la superficie celular y no en la parte interna.

Por otro lado, Braestrupp & Squires (1977) demostraron la presencia de receptores benzodiazepínicos en el cerebro humano; en su investigación, determinaron que las regiones cerebral y cerebrocortical contenían las más altas densidades de sitios receptores.

El perfil de acción característico de las Benzodiazepinas muestra una distribución heterogénea de los receptores benzodiazepínicos en el cerebro.

Al parecer esos sitios receptores median en los efectos ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular de las Benzodiazepinas.

Finalmente, los hallazgos bioquímicos, morfológicos y cierta evidencia neurofisiológica previamente obtenida indica que las Benzodiazepinas ejercen sus más importantes acciones a nivel central por una modulación de transmisión sináptica gabaérgica.

1.6. Síntesis de una nueva Benzodiazepina en México

En la búsqueda de nuevos componentes benzodiazepínicos, Nardi, Tajana y Rossi (1973) sintetizaron una serie de compuestos con estructura 4-aril-1,3-dihidro-2H-1,5 Benzodiazepina 2 Tiona, posteriormente, y en base a tales hallazgos, un grupo de investigadores del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (Cortés y Martínez, 1982) lograron la síntesis de diez nuevas sustancias con estructura benzodiazepínica (2 Metiltio-7-(p-R-fenil)-8 fenoxi-4,5-Benzo-3-aza-2 nona), una de ellas es denominada 1-5 Beta Lactama Benzodiazepina Clorada, con ella se han realizado múltiples pruebas para determinar la eficacia de su potencial terapéutico.

En 1988, Vargas, Taboada, Martínez y Ayala reportaron que con la 1-5 Benzodiazepina nueva se incrementó de manera significativa la latencia total del sueño MOR en ratas, detectando los máximos valores en las últimas 5 horas (de 10) del registro, lo mismo ocurrió con el sueño lento; este incremento fue a expensas de una disminución significativa de la vigilia.

Los resultados demostraron que este derivado clorado facilita la presencia de ambas fases del sueño.

En el mismo año (1988), Ayala, Vargas, Huitrón, Martínez y Taboada observaron nuevamente un aumento significativo tanto del sueño lento como del paradójico al administrar la 1-5 Benzodiazepina. La acción del compuesto se manifestó en un incremento en la frecuencia, ya que la duración promedio de la

fase no varió significativamente, en función de los resultados, por ello, concluyeron que esta nueva sustancia tiene efectos importantes sobre el sueño y sugieren la conveniencia de realizar estudios adicionales para probar su toxicidad y efectos colaterales que pudiesen originar.

Alcántara, Campos, Martínez y Taboada (1989), durante un intento inicial de esclarecimiento de la farmacocinética de la 1-5 Benzodiazepina, observaron un índice bajo de toxicidad, así como la presencia de metabolitos activos derivados de esta benzodiazepina en el organismo de las ratas, aún varios meses después de haber administrado el fármaco.

En 1991, Ayala, Guerrero, Vargas, Martínez y Cortés determinaron que el compuesto benzodiazepínico nuevo ejerce un efecto facilitatorio sobre el sueño en general y particularmente actúa sobre el sueño MOR.

En 1992, Ayala, Blanco, Guevara, Taboada, Martínez y Campos registraron que el derivado bromado de la nueva benzodiazepina ejerce un efecto hipnótico que acorta la fase de latencia e incrementa el tiempo total del sueño, decrementando concomitantemente el tiempo empleado por los animales en la vigilia, de manera similar a otras benzodiazepinas.

Por otro lado, los estudios con respecto a la actividad anticonvulsivante del derivado clorado, Campos, Ayala, Taboada, San Vicente y Martínez reportaron (1992) que este compuesto inhibe entre el 50% y 60% de las convulsiones inducidas con metrazol en ratones inducidos con metrazol en dosis no

neurotóxicas, para lo cual emplearon la prueba de la barra rotatoria (rotarod), en esta prueba, los animales tratados y los controles no presentaron modificaciones en la actividad locomotora; asimismo, consideraron que el derivado clorado de la nueva benzodiazepina posee características anticonvulsivantes y ansiolíticas similares a otra 1-5 Benzodiazepina conocida comercialmente como Clobazam, cuyo perfil psicofarmacológico difiere de las benzodiazepinas convencionales 1-4 en su actividad sedante.

CAPITULO

II

2. AVERSION CONDICIONADA AL SABOR (CTA*)

2.1. Conceptos Básicos

Se considera que existe una aversión condicionada al sabor si el consumo de un alimento en particular (sólido o líquido) es seguido por la administración de un compuesto tóxico, que decrementa el promedio de consumo de dicho alimento a las siguientes presentaciones, aún cuando haya una demora entre el sabor del alimento y el malestar causada por el tóxico, hasta de 12 horas, García (1967).

Se denomina aversión debido a que la rata evita ingerir (posteriormente a la asociación) el alimento, aún cuando previamente haya mostrado preferencia por éste.

Se dice que este fenómeno es condicionado porque es necesaria una asociación entre el alimento y el tóxico.

En este modelo, en el que los animales aparentemente aprenden a asociar el sabor de un alimento con el malestar, se considera al aprendizaje como selectivo, debido a que el animal aprende a evitar el sabor del alimento, no así el lugar o aspecto.

Se pensaba que el aprendizaje sólo ocurría, si el reforzador (positivo o negativo) se proporcionaba inmediatamente después de la emisión de la respuesta esperada, pero el modelo de aversión condicionada parece ser la excepción a la regla, influyendo así,

*NOTA. Del Inglés: *Conditioned Taste Aversion. CTA.*

en los conceptos tradicionales de las teorías del aprendizaje, Glick (1976)

2.2. Análisis del primer trabajo con Aversión Condicionada al Sabor.

El primer experimento de aversión condicionada al sabor fue realizado por los Dres. John García, D.J. Kimeldorf y R.A. Koelling en un Laboratorio de la Marina Norteamericana, en California y publicado en 1955, en el artículo afirman: "que el consumo de alimento sólido o líquido en ratas disminuye con la exposición a dosis bajas de rayos gamma de leve densidad, que el decremento es mayor con exposiciones sucesivas a las radiaciones y que el cambio progresivo en las conductas consumatorias durante las exposiciones repetidas de radiación puede ser, en parte, una respuesta condicionada, en la que la evitación de agua y/o alimento sólido es reforzada por aprendizaje a través de apareamientos repetidos con las radiaciones" (21).

Una demostración clara del fenómeno de aprendizaje sería, que la evitación condicionada de agua o comida pudiese ser evocada fuera de los períodos de radiación.

Este reporte describe los resultados de un experimento diseñado para tal fin.

(21) García J., Kimeldorf D.J. & Koelling R.A.: *Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science, Vol. 122:157-158, 1955.*

Al agua apareada con las radiaciones se le adicionó sacarina para hacerla discriminativa a las ratas, subsecuentemente, el sabor a sacarina se empleó como estímulo sabor en una prueba postirradiación para verificar la aversión condicionada al fluido discriminativo.

A continuación se describe de manera general el método usado por John García y sus colaboradores en el primer experimento con CTA, publicado en 1955.

60 ratas Sprague-Dawley fueron aleatorizadas en seis grupos para recibir diversas dosis de radiaciones o ninguna. Posteriormente, para el período de exposición, los animales fueron confinados a cajas individuales y expuestos a radiaciones de 0.r/hr, 5.0r/hr y 9.5 r/hr*.

El período total de exposición a los rayos Xs fue de 6 horas. En cada caja se colocó una botella con agua corriente o con solución sacarina al .1%, según el grupo experimental asignado. Esta fase del proceso se muestra en la Tabla I de los anexos.

48 horas después del período de radiación, se realizaron pruebas de preferencia, en las cuales cada rata tenía acceso simultáneamente al agua corriente y a la solución de sacarina al .1% durante 6 horas.

En los resultados obtenidos en esta prueba, las ratas no expuestas a la radiación (0.0 r) mostraron una marcada preferencia a la solución de sacarina, mientras que los animales

*r/hr Intensidad de las radiaciones por hora.

expuestos a las dosis 30.0 r ó 57.0 r decrementaron el consumo de dicha solución, lo cual es posible observar en la Tabla No. II de los anexos.

Es decir, que una dosis de 30.0 r fue suficiente para negar la preferencia mostrada inicialmente a la sacarina, de una mediana de 86.1 bajo a una de 33.4; hasta la fuerte aversión adquirida por los animales sujetos a las dosis 57.0 r, con una mediana inicial del 86.1 a una final de 3.1.

El consumo de sacarina y de agua se registró diariamente, por 20 días postirradiación, luego cada 2 días y finalmente cada 5 días durante 40 días.

La aversión condicionada al líquido discriminativo se mantuvo 30 días después de las radiaciones y luego ocurrió una aparente extinción de la aversión.

A partir de su primer diseño, García et al (1955) lograron algunas precisiones como:

El uso de la solución sacarina en este estudio ha permitido demostrar la efectividad de las radiaciones como estímulo condicionado (US) en la conducta animal.

Las ratas tienden a evitar un sabor (estímulo), que ha sido asociado con radiaciones, a pesar de que tal estímulo sea usualmente preferido.

La aversión condicionada a la solución con sacarina es relativamente radiosensitiva, efectuándose en un tiempo de 6 horas, apareado con radiaciones a dosis 30 r (5 r X hr) y 57 (9.5 X hr) de rayos gamma.

El condicionamiento parece ser dosis dependiente en términos de la fuerza de la aversión y la persistencia de ésta.

Se desconoce el proceso por el cual la radiación opera como estímulo incondicionado. Debido a que la conducta consumatoria es parcialmente un reflejo de la función gástrica, es posible suponer que las perturbaciones intestinales, así como los sucesos fisiológicos, motivan el aprendizaje en el animal.

Se sabe que las funciones gastrointestinales son perturbadas durante las radiaciones y responden a la magnitud de las radiaciones.

A partir de este experimento, el modelo de Aversión Condicionada al Sabor (CTA) se ha estudiado y trabajado constantemente, introduciendo diversas variaciones tanto en el estímulo sabor como en el estímulo aversión.

2.3. Evolución del Modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor

Una vez realizado el primer experimento de aversión condicionada al sabor, surgieron ciertas interrogantes como: ¿Podrían obtenerse aversiones a otros estímulos condicionados? ¿Se podría provocar Condicionamiento Aversivo con otros estímulos incondicionados? ¿De qué factor dependía la magnitud de la aversión?

Para responder estos cuestionamientos, García & Koelling (1967), compararon aversiones inducidas por diferentes estímulos

incondicionados como Rayos Xs, toxinas y otros fármacos, empleando también diferentes estímulos condicionados: táctiles, visuales, olfatorios y gustativos.

A partir de su trabajo, concluyeron que la aversión condicionada ocurre únicamente cuando el estímulo es de carácter gustatorio, con sabores familiares o novedosos, preferidos y no preferidos, e inclusive, cuando es insípido.

Y cuando se emplea un estímulo condicionado olfatorio, p. ej.: perfume, sólo se logra una aversión condicionada parcial, esto es, de efecto intermedio.

En el mismo año, Revusky & Bedarf (1967) efectuaron experimentos en los cuales: el estímulo condicionado era presentado por primera vez, y otros, en los que las ratas se habían familiarizado previamente con el estímulo condicionado (de tipo gustatorio), y los autores postularon que:

- a) Lo novedoso o lo familiar del estímulo condicionado sí influye en la potencia de la aversión obtenida.
- b) La evitación de un alimento novedoso empleado como estímulo condicionado es más significativa, debido a que la rata posee un mecanismo llamado neofobia, que le evita ingerir por naturaleza alimentos desconocidos.

Esta última conclusión generó gran controversia, la cual subsiste en la actualidad.

Green & Churchill (1970) efectuaron trabajos para determinar si un estímulo condicionado gustatorio hacia el cual la rata ha mostrado preferencia, potencia o no la aversión condicionada,

estableciendo una comparación con un estímulo gustatorio hacia el cual la rata no ha mostrado ninguna preferencia.

En este modelo se utilizó como estímulo incondicionado la administración vía intraperitoneal de morfina hidroclicrica.

A partir de los resultados, los autores señalan que las aversiones condicionadas al sabor son más fuertes, cuando el sabor usado como estímulo condicionado es preferido por la rata, que cuando tal estímulo no es preferido por el sujeto.

En 1971, Hargrave & Bolles, retomaron el modelo de aversión condicionada propuesto originalmente por John García, para confirmar que:

- a) Sólo se pueden obtener aversiones condicionadas basadas en estímulos de tipo gustatorio, debido a ello, el modelo se conoce como Aversión Condicionada al Sabor CTA (Conditioned Taste Aversion).
- b) La rata no asocia otro tipo de estímulos, como el lugar, olor o aspecto, con el malestar que el estímulo incondicionado le provoca.
- c) Se puede obtener Aversión Condicionada al Sabor aún cuando a la rata se le haya administrado sólo una vez el estímulo incondicionado que le provoca enfermedad.

En otro experimento (Peck & Ader, 1974), los autores indujeron aversión condicionada a la sacarina en animales hambrientos y saciados; con el fin de estudiar más a fondo la relación entre el estado de saciedad o privación y la aversión producida en un diseño, en el cual, las ratas podían elegir entre

el agua común o la solución adicionada con sacarina.

A los sujetos privados y saciados se les administró una dosis de solución sacarina por vía oral, en seguida recibieron el estímulo condicionado, que consistió en una inyección intraperitoneal de ciclofosfamida o placebo, en el caso de los controles.

Dos días después, a estos mismos sujetos se les colocó en una prueba de libre elección entre agua corriente y solución sacarina. A partir de los resultados obtenidos, Peck & Ader concluyeron que:

- a) El estado de privación no es una condición sine qua non, para inducir aversión condicionada al sabor.
- b) Las aversiones al sabor sólo se obtienen si las condiciones de entrenamiento y prueba se mantienen constantes.
- c) La aversión obtenida fue mayor en ratas saciadas que en ratas privadas.

2.4. Principios de aprendizaje del modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor

Autores como Rozin & Kalat (1971) consideran que las aversiones al sabor son una muestra de especialización adaptativa del aprendizaje basadas en los siguientes principios:

- Principio de selección del estímulo.
- Novedad versus familiaridad, dimensión y asociabilidad.
- Relevancia del estímulo.

- Aprendizaje del estímulo.
- Aprendizaje demorado.

El principio de selección de estímulo se refiere a que si en una rata se ejerce un efecto a nivel intestinal y se le presentan varios estímulos organizados confusamente, el animal dispone de principios con los cuales identificará el estímulo preciso que causó el efecto. P. ej.: el animal aprende a evitar el sabor de la comida, pero no el sitio donde lo ingirió, Glick (1976).

Algunos autores como Revusky & Bedarf (1967) consideran que lo novedoso o lo familiar de un estímulo es muy importante, en experimentos con ratas, debido a que esto determinará la magnitud de la aversión adquirida hacia el sabor.

Se ha demostrado que las ratas aprenden más fácilmente las aversiones hacia lo novedoso que a lo familiar, aún en el caso que el alimento conocido se ingiera después del nuevo y antes de la intoxicación, Kalat (1974).

A través de sus experimentos, García y colaboradores (1968) postularon que la efectividad del aprendizaje depende de ciertas combinaciones de estímulos, en el caso específico de la rata y el Condicionamiento Aversivo al Sabor, existe la tendencia a asociar sabores con consecuencias aversivas a nivel intestinal, conocidas también como envenenamiento, náusea y malestar gastrointestinal, en oposición a la asociación de alguno de estos elementos (sabor-ingesta), con otro tipo de estímulos o consecuencias.

Hasta hace muy poco tiempo se creía que el aprendizaje (en el condicionamiento clásico y en el operante), no ocurría si la

presencia del reforzador demoraba más allá de unos segundos.

La importancia de la contigüidad cercana había sido demostrada en una amplia variedad de paradigmas experimentales y sólo existían algunas excepciones, aparentemente dependientes del reforzamiento secundario, hasta que se iniciaron los experimentos de aversión aprendida al sabor, Rozin (1971).

El descubrimiento acerca de que eran posible los intervalos largos entre el estímulo condicionado (CS) y el estímulo incondicionado (US) ha sido gradual y tuvo su origen en los trabajos de John García de 1961, que si bien presentaban ciertas fallas metodológicas, fueron superadas y en 1966, con un experimento de aversión a la sacarina, demostró con éxito que el aprendizaje con intervalos amplios en la demora del reforzamiento era factible.

Posteriormente, otras investigaciones confirmaron este principio del aprendizaje (Smith & Roll, 1967; Revusky, 1968 y Rozin, 1969, en Rozin & Kalat, 1971).

Se ha logrado determinar, García (1966), que algunas asociaciones, p. ej.: sabor-enfermedad o estímulo visual-descargas eléctricas), son más fáciles de aprender que otras asociaciones (p. ej.: sabor-descargas eléctricas o estímulo visual-enfermedad).

Tradicionalmente, el condicionamiento instrumental había sido asociado con respuestas voluntarias (controladas por el SNC*) y el condicionamiento operante con respuestas involuntarias

*Sistema Nervioso Central.

(controladas por el SNA**). Actualmente esta idea se ha modificado, ya que el condicionamiento instrumental se ha utilizado con buenos resultados para controlar respuestas autónomas, que se creían más allá del control voluntario tanto en humanos (investigación aplicada), como en animales de laboratorio (investigación básica).

2.5. El Glutamato Monosódico en el modelo de aversión condicionada al sabor.

El Glutamato Monosódico (GMS) se emplea como saborizante de alimentos y es uno de los principales ingredientes de la salsa soya.

Anualmente se producen y consumen miles de toneladas en todo el mundo, sin restricción alguna, pero se empezó a estudiar su toxicidad hasta 1969, año en que Schaumburg comprobó a través de sus experimentos en humanos, que la ingestión del Glutamato Monosódico causa el Síndrome de Restorán Chino, cuyos síntomas son: sensación de calor excesivo, presión facial, dolor de pecho en algunas ocasiones, dolor de cabeza, y a ciertas dosis provoca severos malestares gástricos.

A partir de este descubrimiento se multiplicaron los estudios referentes a la toxicidad del Glutamato Monosódico (GMS).

Unos meses después, Olney (1969) comprobó que el Glutamato

**Sistema Nervioso Autónomo.

Monosódico, administrado a ratones recién nacidos, en dosis menores a las que ingiere una persona, causa lesiones severas a nivel cerebral, que iban desde edema hasta necrosis neuronal. Y en el caso de administraciones prolongadas, obtuvo los siguientes resultados:

- Sobrerreducción en masa y número de células de la adenohipófisis.
- Acumulación masiva de tejido adiposo.
- Daño en tejido de órganos asociados a funciones endócrinas.
- Cambios a nivel hepático.
- En hembras, múltiples folículos adheridos a los ovarios, útero debilitado y adelgazamiento del endometrio.
- En machos, hipertrofia testicular.

Con referencia a estos hallazgos, el autor señaló la necesidad de estudiar con más detenimiento la toxicidad, y de ser necesario, reconsiderar el uso del Glutamato Monosódico como una sustancia inocua en humanos.

Inclusive, la detección de necrosis neuronal en ratones neonatos generó la duda acerca de la ingestión de Glutamato Monosódico por mujeres preñadas y la posibilidad de daño al feto, Olney (1969).

En 1974, Sakutaro et al (1974) confirmaron, por medio de sus experimentos, que la administración oral de Glutamato Monosódico en dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 gramos/kilogramo, podía modificar la frecuencia de respuestas, en comparación con los grupos controles.

Durante el experimento observaron que: los sujetos tratados tendieron su abdomen flácido sobre la rejilla, presentaban irregularidades en la respiración, temblores (en algunos de los casos), espasmos faciales y salivación excesiva.

Los resultados obtenidos permitieron determinar que en dosis relativamente grandes, el Glutamato Monosódico (GMS) produce una notable supresión conductual en ratas.

Vogel y Nathan (1975) estudiaron por primera vez la posible efectividad del Glutamato Monosódico para actuar como estímulo incondicionado aversivo en un paradigma de Aversión Condicionada al Sabor.

El estímulo condicionado consistió en la presentación de leche condensada, se contó el tiempo que los sujetos tardaron en completar 100 lenguetazos a la solución, una vez logrado esto, se administró el Glutamato Monosódico (dosis de 0.25, 0.50, 1.0 ó 2.0 g/kg) y los animales fueron devueltos a sus jaulas. Cuatro días después, se les colocó nuevamente en presencia de la solución, nuevamente se cronometró el tiempo que tardaron en completar 100 lenguetazos.

El tiempo aumentó considerablemente, en especial en los sujetos a los que se les administró la dosis 1.0 y 2.0 g/kg. Por el contrario, los controles bebieron rápidamente la solución.

Los resultados demostraron los efectos aversivos del Glutamato Monosódico en ratas y su acción eficaz como estímulo aversivo incondicionado, por lo que desde entonces, es utilizado frecuentemente en Paradigmas de Aversión Condicionada al Sabor.

2.6. Función de las Benzodiazepinas en el modelo de aversión condicionada al sabor.

El uso de las Benzodiazepinas como antagonistas de la Aversión Condicionada al Sabor tiene sus antecedentes en los estudios que a continuación se mencionan:

En 1964, Geller (en Efrón, 1968) demostró que el Diazepam aumenta el promedio de choques eléctricos que las ratas aceptan por obtener alimento.

En 1964, Goldberg & Johnson (en Efrón, 1968) determinaron que el Clorodiazepóxido inhibe el efecto de los choques eléctricos. En un programa en el que se proporcionó alimento como recompensa. Takata (1964) comprobó que el efecto del Clorodiazepóxido en un paradigma de evitación (con respuestas condicionadas), prolongó significativamente el promedio de extinción.

En 1973, Capell & Le Blanc efectuaron experimentos con el fin de esclarecer los efectos de una Benzodiazepina sobre la aversión condicionada al sabor, para lo cual:

1. Indujeron aversión condicionada a la sacarina, usando como estímulo aversivo dosis bajas de delta-anfetamina o una combinación de anfetamina y benzodiazepina. Descartaron que esta combinación pudiese evitar o disminuir la aversión condicionada.
2. Una vez establecida la aversión condicionada, administraron Cloropromazina en dosis de 2.5 y 5.0 miligramos/kilogramo de peso.

Después de la administración de la Clorpromazina, el consumo de sacarina se fue restaurando hasta superar, en el último día de pruebas, el consumo de los sujetos del grupo control.

Capell & Le Blanc (1973) basaron sus trabajos en los experimentos de Margules & Stein (1967), en los que se administró una Benzodiazepina para contrarrestar los efectos aversivos de Rayos Xs.

Sakutaro y cols. (1974) demostraron la capacidad del Diazepam para revertir Aversiones Inducidas al Sabor, en las cuales, el Glutamato Monosódico se utilizó como estímulo aversivo incondicionado.

Actualmente está confirmado que las Benzodiazepinas antagonizan o disminuyen las Aversiones Condicionadas al Sabor, restaurando las conductas de ingesta, suprimidas previamente por medio del estímulo aversivo incondicionado.

CAPITULO

III

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 Problema

El Condicionamiento Aversivo al Sabor es un paradigma que ha mostrado confiabilidad y sensibilidad para el cernimiento de fármacos capaces de modificar conductas como la ingesta de agua y alimento.

Nuestro problema se centra en es establecer si: ¿la 1-5,Beta Lactama Benzodiazepina Clorada ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca, como es característico de las Benzodiazepinas 1,4, en un Modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor?

3.2. Hipótesis

H_0 . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de la 1-5,Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo).

H_a . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de la 1-5,Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo).

H₀ . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de la 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo), y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis de 2 gramos/kilogramo).

H_a . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo), y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis 2 gramos/kilogramo).

H₀ . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Vehículo Aceite de Maíz, a las 0, 24 y 48 horas de recibido el tratamiento.

H_a . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Vehículo Aceite de Maíz, a las 0, 24 y 48 horas de recibido el tratamiento.

H₀ . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y

después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis de 2 gramos/kilogramo).

Ha. . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis 2 gramos/kilogramo).

Ho. . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico, y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Agua Destilada, 0, 24 y 48 horas de recibido el tratamiento.

Ha. . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis 2 gramos/kilogramo), y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Vehículo Agua Destilada, a las 0, 24 y 48 horas de recibido el tratamiento.

Ho. . No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Aceite de Maíz.

Ha. . Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Aceite de Maíz.

Ho. No existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Vehículo Agua Destilada.

Ha. Existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Vehículo Agua Destilada.

3.3. Objetivo General

El objetivo general es determinar si la 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada presenta propiedades farmacológicas análogas a las de las Benzodiazepinas convencionales de estructura 1-4.

Y los objetivos específicos son:

a) Determinar si la 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca, como es característico de las Benzodiazepinas de estructura 1-4, utilizando un modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor.

b) Determinar si la 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca, en comparación con un fármaco antagónico; Glutamato Monosódico, en un modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor.

c) Determinar si la 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca, en comparación con el Vehículo Aceite en un modelo de CTA.

d) Determinar si el Glutamato Monosódico ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso, en la rata blanca utilizando un modelo de CTA.

e) Determinar si el Glutamato Monosódico ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca, en comparación con el Vehículo Agua Destilada, en un modelo de CTA.

f) Determinar si el Vehículo Aceite ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca utilizando un modelo de CTA.

g) Determinar si el Vehículo Agua Destilada ejerce un efecto significativo sobre la ingesta de alimento en la rata blanca utilizando un modelo de CTA.

CAPITULO

IV

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Variables del Estudio

1. Variable Independiente V.I.,. Administración intraperitoneal del fármaco 1-5 Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo).

2. Variable Independiente V.I.,. Administración intraperitoneal del fármaco Glutamato Monosódico (GMS) (dosis de 2 gramos/kilogramo).

3. Variable Independiente V.I.,. Administración intraperitoneal del Vehículo Aceite de maíz*.

4. Variable Independiente V.I.,. Administración intraperitoneal del Vehículo Agua Destilada**.

5. Variable Dependiente V.D. Modificación en la ingesta de alimento novedoso en la rata blanca en un modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor CTA, a las 24 y 48 horas.

6. Variable Intra. Cantidad de alimento consumido antes y después del tratamiento.

4.2. Definición de Variables

Administración Intraperitoneal. Vía de administración

* Empleado como vehículo en el cual se disuelve la 1-5 Benzodiazepina.

** Empleada como vehículo en el que se disuelve el Glutamato Monosódico.

medicamentosa que incide en la membrana serosa transparente que cubre la cavidad abdominal.

Variable Independiente 1. V.I.,. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada. Compuesto diacepínico en fase experimental, de estructura 1-5, Benzodiazepina.

Variable Independiente 2. V.I.,. Glutamato Monosódico. Sal de Acido-L-Glutámico. En Bioquímica se usan frecuentemente como sinónimos. Aminoácido cristalino que se encuentra en las proteínas, inhibe la excitación neuronal en el Sistema Nervioso Central. Se prescribe en casos de encefalopatías asociadas a trastornos hepáticos. En la industria de alimentos se utiliza como saborizante artificial, por ejemplo; alimentos y tabaco.

Variable Independiente 3. V.I.,. Aceite de Maíz. Sustancia grasa líquida, soluble en éter, pero no en agua, de origen vegetal, se obtiene del maíz, utilizado como solvente y vehículo de varios agentes medicinales y como vehículo en inyecciones. Prescrito en dietas como fuente de grasas polinsaturado.

Variable Independiente 4. V.I.,. Vehículo Agua Destilada. Líquido incoloro, inodoro, transparente, de fórmula H_2O , purificado por destilación, utilizado como vehículo de varios agentes medicinales.

Alimento Novedoso (Alegrías) & Dulce típico de México, elaborado con miel y el fruto de una planta dicotiledónea, centrosperma, quenopodial de ovario polyspermo, de alto contenido calórico.

Rata Macho (Cepa Wistar). Mamífero roedor de cabeza pequeña, cola larga, hocico puntiagudo, cuerpo grueso y patas cortas, pelaje blanco, criado ex profeso para trabajos experimentales.

Modelo de Condicionamiento Aversivo al Sabor. CTA. Experimento diseñado por García y colaboradores en 1955, en el cual el consumo de una sustancia líquida o sólida, conocida o no por los sujetos, es apareado con un estímulo aversivo condicionado que provoca el decremento en el promedio de consumo de la sustancia en posteriores presentaciones, Riley (1976).

4.3. Sujetos y Escenario

Se trabajó con 20 ratas macho de la cepa Wistar, limpias, procedentes del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.

Edad: 6 semanas. Peso: de 120 a 150 gramos. Una vez recibidos los sujetos, fueron trasladados al Laboratorio de Toxicología del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., C.U.

Se procedió a la aleatorización en cuatro grupos de 5 ratas cada uno, se pesaron, marcaron y fueron albergados por grupos en cajas de plástico transparente de .51 x .33 cm., durante una semana, bajo las siguientes condiciones:

* Libre acceso al alimento que consistió en pellets de

purina y agua corriente.

- * Temperatura ambiente.
- * Iluminación 6 12 horas artificial por 12 horas natural.
- * Manipulación diaria.

Esto se efectuó con el objeto de familiarizar a los animales con las condiciones y reducir variables ajenas al experimento.

4.4. Instrumentos

20 cajas metabólicas de .22 x .22 cm. con comederos y bebederos individuales, cuyo diseño permitió separar excremento y orina de los residuos de alimento no consumido, el cual pudo conservarse en una rejilla para ser pesado posteriormente.

4 cajas de plástico traslúcido de .51 x .33 cm.

2 racks metálicos portacajas de 1.10 x .52 x 1.22 m.

Bebedores de 5 x 5 cm. Bebederos con capacidad de 250 ml.

Balanza electrónica, jeringas, estuche de disección, 20 pipetas de 20 ml, 20 soportes para pipetas, Glutamato Monosódico, 1-5. Beta Lactama Benzodiazepina Clorada, Aceite de Maíz, agua destilada, Solución Salina.

4.5. Diseño

En este experimento se trabajó con un diseño multigrupo completamente aleatorizado con mediciones pretest y postest, para determinar:

a) Los efectos de cuatro niveles de tratamiento: Benzodiazepina, Glutamato Monosódico, Aceite de Maíz y agua destilada (variables independientes), sobre la ingesta de alimento (variable dependiente).

b) Los efectos del tiempo (Variable Intra) sobre la Variable Dependiente (ingesta).

Las ventajas de este diseño multigrupos es que permite analizar el comportamiento de varios grupos ante diferentes valores de la Variable Independiente, realizar variadas observaciones y comparaciones, así como determinar la relación Variable Independiente/Variable Dependiente. Las mediciones pretest, postest conceden a cada grupo ser su propio testigo, con economía de tiempo, recursos y corroborar si la Variable Intra ejerce efecto alguno sobre la Variable Dependiente.

Bajo estas condiciones, el control experimental se efectúa con mayor rigor y exactitud.

Las desventajas se dan en relación al número de sujetos y materiales, ya que el costo aumenta, requiere exhaustivo cuidado y atención para mantener sin variación las condiciones experimentales y evitar la acción de variables extrañas.

4.6. Procedimiento

Las condiciones previas a cada observación fueron las siguientes:

Los animales permanecieron privados de alimento sólido

durante 22 horas y paralelamente tuvieron libre acceso al agua corriente.

La primera observación, denominada Observación Pretest, tuvo lugar 30 minutos antes de administrar los diferentes tratamientos (Aceite de Maíz, Agua Destilada, 1-5 Benzodiazepina o Glutamato Monosódico).

La observación pretest se efectuó en las cajas metabólicas, equipadas con agua corriente y un alimento desconocido para las ratas (semilla de amaranto aglutinada con miel "alegrías").

En esta observación Pretest se registró la cantidad de alimento ingerido durante 30 minutos por cada sujeto, para comparar los resultados con las observaciones posteriores y determinar si existían o no diferencias significativas, de este modo, cada grupo fue testigo de sí mismo.

Administración: Una vez transcurridos los 30 minutos de acceso al alimento novedoso, se aplicó una de las siguientes sustancias: 1,5-Benzodiazepina, Glutamato Monosódico, Aceite de Maíz o Agua Destilada. El volumen administrado fue igual a la milésima parte del peso corporal, se calculó dividiendo:

$$\frac{\text{El peso del animal en gramos}}{1000} = \text{Volumen en mililitros de solución inyectada}$$

por ejemplo, si un animal pesa 207.00 gramos se aplica la fórmula

$$\frac{207.00 \text{ gramos}}{1000} = .2 \text{ mililitros}$$

TABLA I. PESO EN GRAMOS DE CADA SUJETO.

<i>SUJETO No.</i>	<i>GRUPO</i>	<i>PESO EN GRS.</i>
1		204
2		190
3	VAM	183
4		184
5		189
6		194
7		135
8	VAD	182
9		148
10		155
11		228
12		139
13	1.5	229
14	BDZ	213
15		159
16		207
17		215
18	GMS	152
19		200
20		207

Esta tabla se utilizó para el cálculo del volumen de solución inyectada por vía intraperitoneal de los Vehículos Aceite de Maíz (VAM), Agua Destilada (VAD), 1-5 Benzodiazepina (BDZ) o Glutamato Monosódico (GMS).

Una vez concluida esta primera observación O, los sujetos fueron colocados con libre acceso al alimento cotidiano (pellets de purina) y al agua corriente durante 2 horas, luego privados por 22 horas del alimento sólido (22 x 2).

Observación Posttest (Q₁). £ Tuvo lugar 24 horas después de administrado el tratamiento, bajo las mismas condiciones de escenario y alimentación (2 x 22), se registró por segunda ocasión la cantidad de alimento novedoso consumido.

Observación Posttest (Q₂). 48 horas después de administrado el tratamiento, bajo las mismas condiciones de escenario y alimentación (2 x 22), por tercera vez se registró la cantidad de alimento novedoso consumido.

Un análisis más detallado del procedimiento se aprecia en la siguiente Tabla (II).

CAPITULO

V

5. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

5.1. Análisis de Varianza ANOVA

Una vez obtenidos los resultados de las tres observaciones señaladas como O_1 , O_2 y O_3 , se procesaron los datos a través de un paquete para análisis estadístico (EPISTAT), empleando el Análisis de Varianza ANOVA, que es "un procedimiento aritmético mediante el cual la variación de un conjunto de datos, se divide en dos o más componentes, cada uno de los cuales se puede atribuir a una fuente identificable" (22).

Dependiendo del aspecto a estudiar se utiliza el Análisis de Varianza de Una Vía para datos obtenidos en un experimento aleatorizado. Se le denomina de una vía debido a que cada respuesta u observación se categoriza con un criterio único de clasificación; el tratamiento al cual pertenece. En este procedimiento se comparan tres o más muestras independientes para determinar el valor de F.

O el Análisis de Varianza de Dos Vías si lo que se desea valorar son los efectos combinados de dos variables sobre una tercera (efecto de bloques y tratamientos) y para determinar el valor de F.

"El ANOVA produce una razón F, cuyo numerador representa la variación entre los grupos, y cuyo denominador contiene una

(22) DANIEL W. Wayne. *Estadística con aplicaciones a las Ciencias Sociales y a la Educación*. Mac Graw & Hill. México. 1985. pp. 274.

estimación de la variación dentro de los grupos" (23).

5.2. Presentación de los Resultados

A continuación se anotan las mediciones O_1 , O_2 y O_3 efectuadas en los 20 animales estudiados (Tabla I).

TABLA I. RESULTADOS DEL CONSUMO DE ALIMENTO.

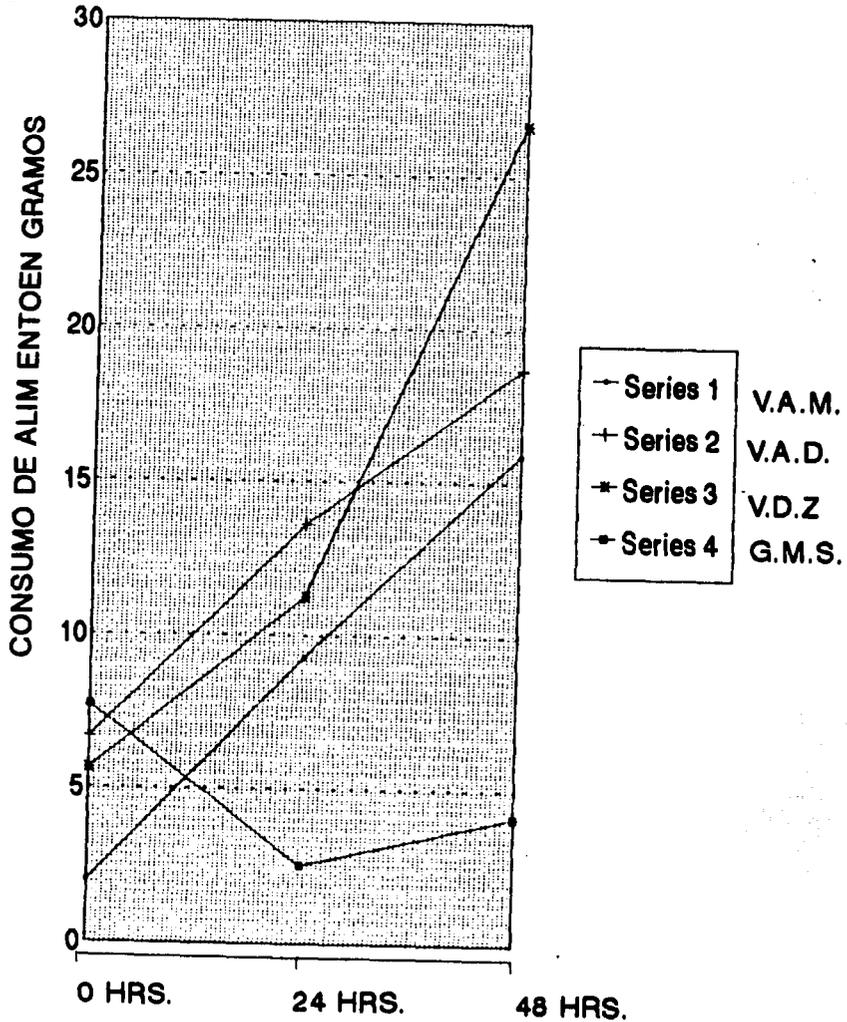
SUJETO No.	GRUPO	GRAMOS DE ALIMENTO CONSUMIDO		
		O_1 (0 horas)	O_2 (24 horas)	O_3 (48 horas)
1	VAM	0.0	2.18	4.70
2		0.6	1.97	3.09
3	VEHICULO	0.0	1.70	4.56
4	ACEITE DE	0.6	2.48	0.79
5	MAIZ	0.8	0.93	2.77
T O T A L		2.0	9.26	15.91
6	VAD	1.58	0.72	4.28
7		2.82	4.66	4.20
8	VEHICULO	1.02	0.00	2.55
9	AGUA	0.16	6.40	3.49
10	DESTILADA	1.09	1.84	4.18
T O T A L		6.67	13.62	18.7
11	1-5	2.99	4.11	6.79
12	BDZ	0.91	3.31	6.09
13		0.58	0.74	4.43
14	BENZODIAZEPINA	1.15	1.91	5.34
15	1-5	0.0	1.17	4.01
T O T A L		5.63	11.24	26.66
16	GMS	2.02	0.20	0.0
17		3.09	0.44	0.48
18	GLUTAMATO	0.0	0.07	2.66
19	MONOSODICO	1.59	1.61	0.88
20		1.02	0.0	0.10
T O T A L		7.72	2.52	4.12

(23) LEVIN Jack. "Fundamentos de Estadística en la Investigación Social". Harla. México. 1979. pp. 167.

TABLA II. PROCEDIMIENTO.

SUJETOS	GRUPO	No. DE SUJETOS	COLOCACION	OBSERVACION PRETEST	TRATAMIENTO	OBSERVACIONES POSTEST	
20 RATAS MACHO DE LA CEPA WISTAR	I	5	CAJA METABOLICA INDIVIDUAL	0 HORAS Q ALIMENTO CONSUMIDO	VEHICULO DE ACEITE DE MAIZ VAM	24 HS. Q	48 HS. O ₃ ALIMENTO CONSUMIDO
	II	5	CAJA METABOLICA INDIVIDUAL	0 HORAS Q ₁ ALIMENTO CONSUMIDO	VEHICULO AGUA DESTILADA	24 HS. Q ₁	48 HS. O ₃
	III	5	CAJA METABOLICA INDIVIDUAL	0 HORAS Q ALIMENTO CONSUMIDO	1-5 BETA LACTAMA BENZODIA-ZEPINA CLORADA EDZ DOSIS: 300 MICROGRAMOS x KG	24 HS. Q ₁	48 HS. O ₃ ALIMENTO CONSUMIDO
	IV	5	CAJA METABOLICA INDIVIDUAL	0 HORAS Q ALIMENTO CONSUMIDO	GLUTAMATO MONOSODICO 2 GRAMOS X KILOGRAMO	24 HS. Q	48 HS. O ₃ ALIMENTO CONSUMIDO

Estos mismos datos se ilustran en la Figura 2, en donde cada punto representa el promedio para cada observación en cada grupo experimental.



VAM - Vehículo Aceite de Maíz
VAD - Vehículo Agua Destilada

BDZ - Benzodiazepina 1-5
GMS - Glutamato Monosódico

Como puede apreciarse, solamente el grupo tratado con Glutamato Monosódico (GMS) exhibió una disminución de la ingesta de alimento, mientras que la Benzodiazepina 1-5 fue la que produjo el mayor incremento en la ingesta de alimento.

5.3. Análisis Estadístico de los Resultados

Los resultados del análisis estadístico aplicando en ANOVA se plantean en las Tablas III a IX.

TABLA III

ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA GRUPO BDZ			
1,5 BETA LACTANA BENZODIAZEPINA CLORADA	O(1) 7	O(2) 8	O(3) 9
MEDIA	1.260000	2.248000	5.332000
VARIANZA	1.271931	2.036320	1.315421

VALOR F = 15.38842

VALOR P = 4.873276E-4

De los resultados anotados en la Tabla III se aprecia que las medias de estas muestras son significativamente diferentes, por lo se rechaza H_0 , que establece que: no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única, vía intraperitoneal de la 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis 300 microgramos/kilogramo), con una probabilidad de $P = 4.873276 E-4$.

TABLA IV

Grupos Glutamato Monosódico y 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina.

ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA

GRUPO BDZ

GRUPO GMS

	O(1) 7	O(2) 8	O(3) 9	O(1) 10	O(2) 11	O(3) 12
MEDIA	1.126000	2.248000	5.332000	1.544000	0.464000	0.824000
VARIANZA	1.271931	2.036320	1.315421	1.319330	0.438530	1.173881

Valor F = 1.259236

Valor P = 4.589558E-06

Las medias de estas muestras son significativamente diferentes, por lo que se rechaza H_0 , que postula que no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de la 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada (dosis de 300 microgramos/kilogramo), y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis de 2 gramos/kilogramo), con una probabilidad de $p = 4.589558E-06$.

TABLA V

Grupos Vehículo Aceite de Maíz y 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina

ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS

GRUPO V.A.M.

GRUPO 1.5 BDZ

	O(1) 1	O(2) 2	O(3) 3	O(1) 7	O(2) 8	O(3) 9
MEDIA	4000000	1.652000	3.182000	1.126000	2.248000	5.332000
VARIANZA	0.140000	0.347270	2.525770	1.271931	2.036320	1.315421

VALOR F RENGLONES 3.481331
VALOR F COLUMNAS 16.81822

P = 2.588409E-2
P = 1.54972-06

Las medias de los grupos con respecto a los tratamientos 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina y Vehículo Aceite de Maíz, son significativamente diferentes, con una probabilidad de $P = 2.588409 E-02$.

Las medias de los grupos con respecto a los tratamientos 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina y Vehículo Aceite de Maíz, son significativamente diferentes, con una probabilidad de $P = 1.549721 E-06$, por lo que se rechaza H_0 , que señala que: no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas que recibió la administración única vía intraperitoneal de 1-5, Beta Lactama Benzodiazepina Clorada y el grupo que recibió la administración única vía intraperitoneal de Vehículo aceite de maíz, a las 0, 24 y 48 horas de recibido el tratamiento.

TABLA VI

Grupo Glutamato Monosódico

ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA GRUPO GMS			
GLUTAMATO MONOSODICO	O(1) 10	O(2) 11	O(3) 12
MEDIA	1.544000	0.464000	0.824000
VARIANZA	1.319330	0.438530	1.173881

VALOR F = 1.547203

VALOR P = 0.2524593

Las medias de estas muestras no son significativamente diferentes, por lo que se acepta H_0 , que indica que no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de Glutamato Monosódico (dosis de 2 gramos/kilogramo) con una probabilidad de $P = .2524593$.

TABLA VIII

Grupo Vehículo Aceite de Maíz.

ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA GRUPO VAM			
VEHICULO ACEITE DE MAIZ	O(1) 1	O(2) 2	O(3) 3
MEDIA	0.40000	1.852000	3.182000
VARIANZA	0.140000	0.347270	2.525770

VALOR F = 9.638699

VALOR P = 3.189385E-03

Las medias de estas muestras son significativamente diferentes, por lo que se rechaza H_0 , que postula que no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de aceite de maíz, con una probabilidad de $p = 3.189385E-03$.

TABLA IX

Grupo Vehículo Agua Destilada

ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA GRUPO VAD			
VEHICULO AGUA DESTILADA	O(1) 4	O(2) 5	O(3) 6
MEDIA	1.334000	2.724000	3.7400
VARIANZA	0.951280	7.369678	0.543850

VALOR F = 2.468521

VALOR P = 0.1264918

Los promedios de estas muestras no son significativamente diferentes, por lo que se acepta H_0 , que indica que: no existe diferencia significativa en la cantidad de alimento novedoso, ingerido por un grupo de ratas, antes y después de recibir la administración única vía intraperitoneal de vehículo agua destilada, con una probabilidad de $\hat{p} = 0.1264918$.

5.4. Interpretación de los Resultados

En el grupo que recibió una dosis de la 1-5 Benzodiazepina se produjo un aumento altamente significativo en la ingesta del alimento novedoso (amaranto), lo que se determinó a partir de las mediciones pretest (O_1) y posttest (Q a las 24 horas y O_2 a las 48 horas), $p = 0.00048$.

Al comparar los grupos que recibieron la 1-5 Benzodiazepina y glutamato monosódico se encontró que la nueva benzodiazepina elevó considerablemente la cantidad consumida de amaranto en tanto que el Glutamato Monosódico lo redujo significativamente, $p = 0.0000045$, a pesar que en la observación pretest el alimento fue aceptado por ambos grupos.

Con referencia a los Grupos Aceite de Maíz* y 1-5 Benzodiazepina, en el segundo grupo se vió aumentado significativamente la ingesta del alimento no familiar, donde $p = 9.0000015$, además se registraron variaciones significativas entre los consumos hechos a las 24 y 48 horas, $p = 0.00000025$.

El glutamato monosódico provocó una disminución significativa en la ingesta del amaranto (alimento novedoso), detectándose la máxima reducción a las 48 horas, con $p = 0.25$.

En relación a los grupos Glutamato Monosódico y Agua Destilada** se registraron modificaciones significativas en:

* Empleado como vehículo en el cual se disuelve la 1-5 Benzodiazepina.

**Empleada como vehículo en el que se disuelve el Glutamato Monosódico.

a) Los consumos de los grupos a las 0, 24 y 48 horas y b) Entre tratamientos. El Glutamato disminuyó progresivamente la ingesta en oposición al grupo vehículo agua, donde pareciera que la ingesta aumentó progresivamente $p = 0.23$, observándose los máximos y mínimos valores a las 48 horas, $p = 0.887$.

El grupo que recibió Aceite de Maíz modificó su ingesta de amaranto, elevándola progresivamente y alcanzó los máximos valores a las 48 horas, con un $p = 0.0003$.

Finalmente, en el grupo agua destilada las diferencias en los consumos antes y después del tratamiento no fueron significativas, el valor $p = .12$.

5.5. Discusión

Está confirmado que al aparear un alimento con la aplicación de un estímulo aversivo se propicia que la rata evite completamente el alimento, aún cuando en principio haya demostrado preferencia por dicho alimento, a este procedimiento se le conoce como Aversión Condicionada al Sabor; la aversión es atribuida a la asociación que la rata establece entre la ingestión del alimento y el malestar que le provocó el estímulo, García (1955).

Se han efectuado múltiples experimentos con Aversión Condicionada, García (1955), Revusky & Bedarf (1967), Hargrave & Bolles (1971), Peck & Ader (1974), por citar algunos.

El repertorio de pruebas incluye el uso de: alimento

familiar o desconocido, diferentes estímulos incondicionados como Morfina, Cloruro de Litio, Glutamato Monosódico, radiación, administraciones únicas o crónicas y/o demoras cortas o largas entre la presentación del estímulo condicionado y el estímulo incondicionado.

Asimismo, se ha comprobado que las Benzodiazepinas actúan como antagonistas de estas aversiones, de tal manera que habiéndose establecido una Aversión Condicionada a cierto alimento, la administración de un compuesto benzodiazepínico romperá la aversión obtenida y restaurará la ingesta de alimento, no obstante, que en algún momento se haya logrado que el animal asociase tal alimento con el malestar causado por un estímulo displacentero incondicionado, Sakutoro et Cols (1974), Capell y Le Blanc (1973).

Es necesario señalar que, si bien no existe una prueba específica que permita determinar el potencial ansiolítico de un fármaco, los modelos animales de ansiedad para las Benzodiazepinas en su mayoría se basan en la capacidad de éstas para incrementar la ingesta de alimento y para restaurar conductas suprimidas por medio del castigo.

Randall (1960) fue el primer farmacólogo que detectó que el Clorodiazepóxido (la primera Benzodiazepina), en dosis de 12.5 a 50 mg/kg incrementa la ingesta de alimento en ratas, de un 20% a un 60%.

En 1962, Geller (ver Efrón, 1968) reportó que dosis moderadas de Clorodiazepóxido provoca aumentos en el palanqueo

por la obtención de alimento, a pesar de que la recompensa esté apareada a un choque eléctrico.

Hanson & Stone en 1964 relacionaron el incremento en la ingesta de alimento con los efectos ansiolíticos del Clorodiazepóxido.

En 1971, Poschel identificó los efectos desinhibitorios de las Benzodiazepinas en ratas saciadas y la desaparición del rechazo característico de estos animales hacia un alimento desconocido.

Capell y Le Blanc (1973) demostraron la efectividad del Clorodiazepóxido para revertir aversiones inducidas a la sacarina, al año siguiente (1974), Wise & Dawson comprobaron que al aplicar Diazepam se elevó la ingesta y el palanqueo para obtener alimento en ratas saciadas.

En virtud de estos y otros hallazgos, a un nivel predictivo, se realizó el trabajo aquí expuesto, el cual permitió:

Establecer los criterios y condiciones experimentales necesarios para demostrar el efecto de la 1-5 Benzodiazepina Clorada sobre la ingesta de alimento en un paradigma de Aversión Condicionada al Sabor.

Esto se logró: presentando durante 30 minutos semillas de amaranto aglutinadas con miel como única opción alimenticia a los cuatro grupos de ratas privadas durante las 22 horas anteriores, administrando a diferentes grupos experimentales Glutamato Monosódico (GMS), Agua Destilada, Aceite de Maíz o 1-5 Beta Lactama Benzodiazepina Clorada, respectivamente; verificando a

las 24 y 48 horas si las diferentes sustancias ejercieron efecto alguno sobre la ingesta de alimento.

El Glutamato Monosódico disminuye la ingesta de alimento en ratas significativamente, por lo que se concluye que en nuestras condiciones experimentales fue un agente eficaz para producir Aversión Condicionada al Sabor (Tabla VI). Esta observación es congruente con lo reportado por Schaumburg (1969), Olney (1969), Vogel & Nathan (1975), mientras que el agua destilada no influye significativamente en la ingesta de alimento (Véase en Tabla IX).

Se encontró también que la 1-5 Beta Lactama Benzodiazepina y el vehículo en el cual se disuelve para administrarla (Aceite de Maíz), aumentan la ingesta de alimento (Tabla VII), aunque los máximos valores alcanzados se observaron en el grupo al que se le inyectó la Benzodiazepina nueva de estructura 1-5, y fueron significativamente mayores con respecto del vehículo Aceite de Maíz (ver Tabla VIII).

Nuestros hallazgos con la nueva Benzodiazepina 1-5 son congruentes con las observaciones realizadas por Randall (1960), Hanson & Stone (1964), Poschel (1971), Wise & Dawson (1974) con Benzodiazepinas de estructura convencional 1-4.

CAPITULO

VI

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Cabe señalar que durante el desarrollo de esta investigación se presentaron básicamente dos serios problemas: la escasez de fuentes de información variada en las principales bibliotecas del centro de México y las dificultades propias de recurrir a fuentes provenientes del extranjero.

CONCLUSIONES

En función de las condiciones experimentales señaladas en el presente trabajo, se pudo establecer lo siguiente:

La nueva 1-5 Benzodiazepina Clorada y el Aceite de Maíz incrementaron significativamente la ingesta de un alimento desconocido, mientras que el Glutamato Monosódico la disminuyó significativamente también y el agua destilada no causó modificaciones.

Los resultados sugieren que sería de gran utilidad efectuar estudios sistematizados de esta nueva molécula sintetizada en nuestro país por científicos de la Universidad Nacional Autónoma de México, ya que:

Si la Benzodiazepina 1-5 tiene un efecto significativo en las pruebas de ansiólisis, pudiera convertirse en una alternativa terapéutica diferente a las ya conocidas.

Asimismo, significaría una contribución para resolver un problema específico de México: la dependencia de patentes farmacéuticas extranjeras, como producto de origen nacional y por la gran demanda de Benzodiazepinas en la medicina privada y la medicina social pudiera ser una opción terapéutica de mayor beneficio a menor costo.

A N E X O S

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA I

TRATAMIENTO ASIGNADO POR GRUPOS

SUJETOS	GRUPO	No. DE ANIMALES	COLOCACION	DOSIS DE RADIA-CION (r/hr)	LIQUIDO APAREADO A LA RADIA-CION	PERIODO DE EXPO-SICION (hrs.)	ESTIMACION DEL FLUIDO CONSUMIDO
60 ratas Sprague-Dawle	I	10	CAJA INDIVIDUAL	0.0	100 ml. agua	6	A través de la
	II	10		0.0	Sol. sacarina .1%	6	diferencia en el peso
	III	10		30.0	100 ml. agua	6	de cada botella
	IV	10		30.0	Sol. sacarina .1%	6	antes y después
	V	10		57.0	100 ml. agua	6	de la exposición
	VI	10		57.0	Sol. sacarina .1%	6	

En esta Tabla es posible observar el procedimiento que se empleó en el primer experimento de Aversión Condicionada al Sabor (CTA), efectuado por John García y publicado en 1955.

TABLA II
PREFERENCIAS A LA SOLUCION SACARINA

	DOSIS DE RAYOS X	MEDIANA	ERROR STANDAR		MEDIANA	ERROR STANDAR
GRUPO II	0	88.0	(11.0)	GRUPO I	93.2	(2.3)
GRUPO IV	30	33.4	(9.8)	GRUPO III	94.8	(8.2)
GRUPO VI	57	3.1	(3.7)	GRUPO V	96.8	(1.8)

En esta Tabla se observan los resultados de las preferencias a la sacarina, en las pruebas efectuadas después de la radiación.

GLOSARIO

AGONISTAS: Son aquellos productos químicos que interactúan con un receptor e inician en consecuencia, una reacción celular.

AMARANTO: Planta dicotiledónea centrosperma quenopodial, de ovario polispermo y fruto en aquenio o baya, en espiga densa.

ANSIOLITICO: Agentes antiansiosos, incluyen algunas de las drogas más frecuentemente prescritas en U.S.A. Son usados primordialmente para tratar desórdenes de ansiedad que afectan del 7 al 18% de la población americana.

Unas son usadas como hipnóticos y otras como ansiolíticos. El DIA también se usa como relajante muscular; sin embargo, en dosis determinadas casi cualquier benzodiazepina puede usarse como ansiolítico, hipnótico o anticonvulsivante.

ANTICONVULSIVANTES BZDS: Son tres los que poseen propiedades anticonvulsivantes:

- a) DIAZEPAM. Tratamiento agudo.
- b) CLONAZEPAM. Tratamiento a largo plazo.
- c) CLORAZEPAM. Crisis parciales.

ANSIOLITICOS: Excluyendo al etanol, tetrahidrocanabinos, los ansiolíticos más usados son: Benzodiazepinas, Carbamatos propanedíoles, Antihistamínico difenilmetano, Antidepresivos, Beta bloqueadores adrenérgicos.

ANGUSTIA Reacciones Neuróticas Agudas: Son llamadas también Psiconeurosis Emocionales, Neurosis Agudas de Angustia, Reacciones Emocionales, Neurosis Traumáticas. La unidad psicósomática se encuentra profundamente trastornada, a veces momentáneamente comprometida, es una especie de lucha anárquica por la conservación.

BZDS. Efectos Colaterales: Pueden impedir la coordinación motora, tiempo de reacción, razonamiento analítico, algunos como el DIA y el Alprazepam, Lorazepam, pueden causar amnesia. Tienen un cierto potencial de abuso, tolerancia y dependencia física, si se descontinúa la medicación después de un tratamiento largo, puede presentarse síndrome de abstinencia (todos estos efectos en menor grado que otros agentes ansiolíticos no benzodiazepínicos).

BZDS. Grupo de sustancias activas, accesibles de obtener; por alargamiento de los anillos de derivados de Quinazolina o por contracción de benzoheptodiacinas, por síntesis de aminobenzofenonas, construyendo los anillos de 7 miembros, de un solo paso en múltiples ocasiones.

BZDS. Porción de la estructura constituida por un anillo bencénico (A) fusionado con un anillo diazepínico (B) de siete miembros. La mayoría contienen un sustituyente 5 arilo anillo (C) y un anillo 1-4 diazepina, el término ha venido a significar 5 aril-1,4 - Benzodiazepinas.

Introduciendo varias modificaciones en los sistemas de anillos, se obtuvieron compuestos que poseen actividades similares, como la 1:5 benzodiazepinas (Clobazam) y el reemplazo del anillo benzodiazepínico fusionado (A) por sistemas heteroaromáticos como tieno y pirazol.

BIODISPONIBILIDAD. Este término se refiere al grado en el cual un fármaco u otra sustancia se encuentra disponible en cierto tejido después de la administración ().

CLONAZEPAM. Petit Mal, Ausencias Atípicas, Convulsiones atónicas mioclónicas.

CLORAZEPATO. Combinado con otros agentes se aplican al tratamiento de epilepsias parciales.

CRISIS HISTEROANSIOSAS. Reacciones Neuróticas Agudas. Se desarrollan en forma menos intensa, no alcanzan un nivel profundo de conciencia desestructurada y se viven como un desasosiego interior, un conflicto de culpabilidad o de inseguridad.

DIAZEPAM. Tratamiento inicial de estados epilépticos. Nombre comercial: Valium.

DISTRIBUCION. Ver intensidad de un...

DURACION DE ACCION DE UN FARMACO. Comprende el tiempo transcurrido entre el comienzo y el final de la respuesta biológica manifiesta.

ENLACE IONICO. Resulta de la atracción electrostática que tiene lugar entre iones con cargas opuestas.

ENLACE DE HIDROGENO. Subespecie del Enlace Iónico.

El átomo de hidrógeno con su núcleo fuertemente electropositivo y su electrón único, puede unirse a un átomo fuertemente electronegativo y aceptar todavía un electrón de

otro átomo donador electronegativo, como Nitrógeno u Oxígeno y, en consecuencia, formar un puente entre estos dos átomos donados.

EFFECTO MAXIMO. Cuando la concentración del agente en la biofase llega a ser máxima.

FARMACOCINETICA. Rama de la Farmacología que se ocupa de valorar los factores que influyen en la magnitud del efecto que produce un fármaco en función del tiempo.

FARMACOLOGIA. Estudio de las interacciones entre productos químicos y sistemas biológicos.

Implica el conocimiento de la historia; fuerza, propiedades químicas y físicas, componentes, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción y distribución, biotransformación y excreción, usos terapéuticos de drogas, entendiendo como droga cualquier agente químico que afecta procesos de vida.

FARMACOLOGIA CONDUCTUAL. Estudio de la interacción de fármacos con la conducta (Psicofarmacología, Neuropsicofarmacología).

FARMACIA. Ciencia de preparar, reunir y proporcionar medicinas.

FARMACOGNOSIA. Identificación y preparación de drogas en bruto de fuentes naturales.

GLUTAMATO MONOSODICO. Sal del ácido-L-glutámico, en Bioquímica se usan frecuentemente como sinónimos.

Aminoácido cristalino que se encuentra en las proteínas, inhibe la excitación neuronal en SNC. Se percibe en casos de encefalopatías asociada a trastornos hepáticos y como saborizante artificial de alimentos y tabaco.

HEPTODIAZINAS. En 1891 Von Auwers y Von Meyenbur obtuvieron el primer compuesto de este tipo por deshidratación de O-acilominoketoxina o aldoxinas con una mezcladora Beckmann. Se estudiaron aproximadamente de 1891 a 1893 y se reinvestigó acerca de ellos hasta 1924.

INTENSIDAD DE UN FARMACO. Depende de:

a) Ritmo de absorción.- paso del agente desde el lugar de administración hasta la sangre.

b) Ritmo de distribución.- aporte del fármaco a los tejidos

LD = EFECTOS TOXICOS (Lethal doses).

ED = DOSIS EFICAZ (Effective doses).

MEDIA VIDA BIOLOGICA. Semidesintegración biológica. Es el tiempo necesario para que la concentración de la droga en un sistema determinado (generalmente la sangre) disminuya en un 50%.

METABOLISMO DE UNA DROGA. En muchos casos el ritmo del metabolismo de la droga es el determinante primario tanto de la duración como de la intensidad de la acción de la droga. Una de las características primarias de casi todas las drogas que sufren transformación metabólica es su conversión en metabolitos más polares que el compuesto original.

OXAZEPAM. Serax. ansiolítico, especial para pacientes con problemas hepáticos.

PRAZEPAM. Centrax. ansiolítico.

PERIODO DE LATENCIA. Tiempo que transcurre entre su administración y la primera señal manifiesta de respuesta.

RECEPTOR. Para iniciar un efecto en una célula, la mayor parte de las drogas se combinan con alguna estructura molecular de la superficie celular o del interior de la célula. A esta estructura se le llama receptor.

RECEPTOR. Los receptores son en realidad sustancias moleculares o macromoleculares que existen en los tejidos y que se combinan químicamente con las drogas.

TERAPEUTICA. Empleo de drogas para modificar en forma intencional alguna función fisiológica y bioquímica.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION. Es el volumen líquido en el cual parece distribuirse una droga, se llama volumen aparente de distribución (Vd), y se obtiene dividiendo la cantidad del fármaco administrada por vía intravascular sobre la concentración del fármaco determinada en agua plasmática, dejando transcurrir el tiempo necesario para que se dé la distribución y equilibrio.

BIBLIOGRAFIA

ALCANTARA S., G., CAMPOS S., A.E., MARTINEZ, R. & TABOADA, J. Intento inicial de esclarecimiento de la farmacocinética de una nueva benzodiazepina hipnótica. Memorias del XIII Congreso Nacional de Farmacología. Pátzcuaro, Mich. 1989.

ARCHER, A. Giles & STERNBACH Leo. H. The Chemistry Benzodiazemines. Chemistry Review: 68 pp 747-784 (1968).

AYALA GUERRERO, Fructuoso, VARGAS, R., HUITRON, R., MARTINEZ, R. y TABOADA, J. Efecto de una beta lactama de 1.5 benzodiazepina sobre el sueño. Memorias del XXXI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Querétaro, Qro. 14-18 de agosto de.

AYALA ET COLS. Sleep effects of the 7-(p-Bromophenyl)-8phenoxy-4,5, Benzo-3-aza-2 nonem. Proc. Western Pharmacology Society, 34:297-302 (1991).

AYALA, ET COLS. Effects of the Bromophenyl-Dihidro-2H-1.5-Benzodiazepin-2-Thione on sleep. Proc. Western Pharmacology Society, 35:153-155 (1992).

BARNETT, S.A. The rat: a study in behaviour. Aldine Press. Chicago, U.S.A. 1963.

BAEYENS CABRERA, J.M. Benzodiazepinas: Virtudes y defectos. Tratado de Medicina Práctica. 2a. ed. Bases de la Terapéutica.1987.

BAXTER, B.L. The effect of chlordiazepoxide on the hissing response elicited via hypothalamic stimulation. Life Sciences 3:531-537-1964.

BORING EDWIN, G. A history of experimental psychology. Chapter 6. Physiological psychology of sensation 1800-1850. Appleton Century-Crofts. Educational Division Meredith Corporation. New York, U.S.A. pp. 111-115.

BRAESTRUP, C., ALBRECHTSEN, R. & SQUIRES, R.F. High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. Nature, 269:702-704, 1977.

CAMPBELL, D. & STANLEY, J. Diseños experimentales y cuasiexperimentales en la investigación social. Amorrortu Ed. (3a. reimpression). Buenos Aires, Argentina. 1982.

CAMPOS-SEPULVEDA, A.E., AYALA-GUERRERO, F., TABOADA, J., SANVICENTE, L. & MARTINEZ, R. Anticonvulsant effect of the 7-(p-chlorophenyl)-8-phenoxy-4,5-benzo-3-aza-2-nonem. Proc. Western Pharmacology Society, 35:191-193, 1992.

CAPELL, H. & LEBLANC, A.E. Conditioned aversion to saccharin by single administrations of mescaline and d-amphetamine. Psychopharmacologia (Springer-Verlag, Berl.), 22:352-356, 1971.

CAPELL, LEBLANC, & ENDRENYI L. Aversive conditioning by psychoactive drugs: effects of morphine, alcohol and chlordiazepoxide. Psychopharmacologia (Springer-Verlag, Berl.), 29:239-249, 1973.

CAPELL, LEBLANC & ENDRENYI. Effects of CDP and ethanol on the extinction of a conditioned taste aversion. Physiology and Behavior, 9:167-169, 1973.

CAPELL & LEBLANC. Conditioned aversion by psychoactive drugs. Does it have significance for an understanding of drug dependence? Addictive Behavior, 1:55-64, 1975.

CAPELL & LEBLANC. Punishment of saccharin drinking by amphetamin in rats and its reversal by CDP. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 86(5):97-104, 1973.

CARROLL, M.E., DINE, H.I., LEVY, C.J. & SMITH J.C. Enhanced neophobia in the albino rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 89(5):457-467, 1975.

CASTRO, L. Diseño experimental sin Estadística. Usos y restricciones en su aplicación a las Ciencias de la Conducta. 6a. reimpression. Trillas. México: 1987.

CLARK, R. A rapid method for testing antiappetite drugs in mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 15:212-215, 1969.

CLARK, William & GUDICE Joseph. Principles of Psychopharmacology 2nd. Edit. Academic Press London 1978.

COOPER, S. J. FRANCIS, R. L. Effects of acute or chronic administration of chlor-diazepoxide on feeding parameters using two food textures in the rat. J. Pharmacol., 31:743-746, 1979.

COOPER. Benzodiazepines, barbiturates and drinking. Theory in Psychopharmacology (S. J. Cooper ed.). Academic Press, London.

COOPER. Effects of Chlordiazepoxide and Diazepam on Feeding Performance in a Food Preference Test. Psychopharmacology, 69:73-78, 1980.

COOPER & ESTALL, L. B. Behavioural pharmacology of food, water and salt intake in relation to drug actions at benzodiazepine receptors. Neuroscience and Behavioral Reviews, 9:5-19, 1985.

CORTES, E. & MARTINEZ, R. Synthesis and mass spectral fragmentation of 2-methylthio-7-(p-R-phenyl)-8-phenoxy-4,5-benzo-3-aza-2 nonem. III. Journal Heterocyclic Chemistry, 20: 161-167, 1983

COSTA, Erminio. The benzodiazepines from molecular biology to clinical practice. Raven Press, N. Y., U.S.A. 1983.

CRAIG, C.R. Ph.D. & STITZEL, R. E. Ph.D. Modern Pharmacology. 2nd. Edit. Little Brown and Co. Boston, Toronto. U.S.A. 1986.

CRAWLEY, J. N. Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 15:695-699, 1981.

CHIASSON, R. B. Laboratory anatomy of the white rat. University of Arizona. 3rd. Ed. Arizona, U.S.A.

DANIEL Wayne. Estadística con aplicaciones a las Ciencias Sociales y a la Educación. Mc. Graw & Hill. México 1985.

DIAZ J. L. & COLS. Análisis estructural de la conducta. Instituto de Investigaciones Médicas, U.N.A.M. Imprenta Universitaria. 1a. ed.-1985.

DI PALMA Joseph Editor. Drill's Pharmacology in Medicine 4th edition Mac Graw & Hill Book Company. U.S.A. 1971.

DORANTES, Ma. Eugenia ET COLS. Condicionamiento aversivo al sabor inducido por la administración de quipazina y comparación de sus efectos con 5-HTP y PCA. Memorias del Congreso Nacional de Farmacología.

EFRON Daniel Edit. Psychopharmacology, a review of progress 1957-1967. The proceedings of the Sixth Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology Public Health Service Publication No. 1836 (1968 U.S.A.).

EICHHOLTZ, F. Tratado de Farmacología. Versión Española de la 9a. ed. Alemana por Fernando Perón Torres. Editorial Aguilar. España, 1961.

FIELDING, Stuart & LAL, Harbans. Anxiolytics (Industrial Pharmacology). Futura Publishing Co. Inc. Mount Kisco, N. Y. 1979.

FILHO, Vianna U. Introduction in PRIEST, R. (edit). Benzodiazepines Today and Tomorrow. Proceedings of the 1st International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro 28 - 30 September 1979.

FLEMING, William W. Mecanismos de acción de las drogas, en CRAIG, Ch & STITZEL, R. Modern Pharmacology 2n Ed. Little Brown & Co. Boston, U.S.A. 1986.

GARATTINI, Mussini & RANDALL. The Benzodiazepines. Raven Pres. N. Y., U.S.A. 1973.

GARCIA, John, KIMELDORF, D. J. & KOELLING, R. A. Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science, 122:157-158, 1955.

GARCIA, ERVIN & KOELLING. Learning with prolonged delay of Reinforcement. Psychonomic Science 5:121-122 1966.

GARCIA & KOELLING R. A. A comparison of aversions induced by X rays, toxins and drugs in the rat. Radiation Research Supplement, 7:439-450, 1967.

GARCIA, MCGOWAN, B. K., ERVIN, F.R. & KOELLING. Cues: their relative effectiveness as a function of the reinforcer. Science, 160:794-795, 1968.

GARRET, Henry E. Las grandes realizaciones en la Psicología Experimental. Biblioteca de Psicología y Psicoanálisis. Fondo de Cultura Económica (5a. reimpresión, México). 1975.

GARRET. Estadística en Psicología y Educación. Biblioteca de Psicometría y Psicodiagnóstico. Ediciones Paidós (1a. reimpresión, España). Vol. 22, 1983.

GELLER, I.; SEIFTER, J. The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. Psychopharmacologia (Berl), 1: 482-492 1960.

GLICK, Stanley D. Principles of Psychology en Goldfarb, J. Behavioral Pharmacology. The C.V. Mosby Co. Saint Louis U.S.A. 1976.

GOLDFARB, J. Behavioral Pharmacology. Ed. By Stanley D. Glick. The C. V. Mosby Co. Saint Louis, U.S.A. 1976.

GOODMAN, Alfred & GILMAN, Louis. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. MacMillan Publishing Co. New York, U.S.A. 1982.

GOMEZ, Claudia; CAMPOS, E. Neonatal monosodium glutamate reduced pentobarbital hypnotic susceptibility in adult mice. Proc. Western Pharmacology Society, 35:469-471 (1991).

GREEN Kenneth & CHURCHILL Peggy A. An effect flavors on strength conditioned aversions. Psychonomic Science. Vol 21 (1) 1970.

GREENBLATT, David. Benzodiazepines in Clinical Practice. Raven Press. N. Y., U.S.A. 1974.

HAEFELY, W. E. Biological basis of the therapeutic effects of benzodiazepines. en PRIEST, R. G., FILHO VIANNA, U., AMREIN R. & SKRETA, M. Benzodiazepines Today and Tomorrow. Proceedings of the 1st International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro 20 -30 September 1979 MTP Press Limited Lancaster England 1980.

HANSON, Harley M. Ph. D., STONE, CLEMENT A. Ph. D. Animal techniques for evaluating anti-anxiety drugs en NODINE, John. Animal and Clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. Chicago Year Book Medical Publisher 1964. Vol I y II.

HARBANS, L. & SHEARMAN, G. T. Attenuation of chemically induce anxiogenic stimuli as a novel method for evaluatin anxiolytic drugs: a comparison of clobazam with other benzodiazepines. Drug Development Research Supplement, 1:127-134, 1982.

HARGRAVE, G.E. & BOLLES, R. C. Rat's aversion to flavors following induced illness. Psychonomic Science, 23 (1B), 1971.

HOFFMEISTER, F. WUTTKE, W. : On the actions of psychotropic drugs on the attack and aggressive-defensive behavior of mice and cats in Aggressive Behavior. Edit by GARATTINI, N.Y. Wiley Interscience 1969.

HOLLISTER, L. E. Pharmacology and clinical use of benzodiazepines. U.S.A., 1982.

HONIG, Werney K. Operant Behavior: Areas of research an application. MacCorquodale, M. Elliot, G. Lindzey and Kenneth eds. Century Psychology Series. Appleton Century Crofts. Educational Division Meredith Corporation. New York, U.S.A. 1966.

JANE, F. Farmacología y utilización terapéutica de las benzodiazepinas en avances en la Terapéutica, No. 11. Salvat Editores. Barcelona, España. 1981 pp 63 a 94.

JOHNSON, D. N. Effect of diazepam on food consumption in rats. Psychopharmacology, 50:111-113, 1978.

KALAT, James W. (compiler). Foundations of experimental psychology. Edited by Duke University M.S.S. Information Corporation 655 Av. N.Y. 10021 U.S.A.

KALAT, James W. Taste salience depends on novelty, not concentration in taste-aversion learning in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 86 (1):47-50, 1974.

LAPORTE, L. Avances en Terapéutica No. 11. J. Laporte y J. A. Salvat Eds. Universidad Autónoma de Barcelona. 1981.

LETT & HARLEY. Stimulation of lateral hypothalamus during sickness attenuates learned flavor aversions. Physiology and Behavior, 79-83:82, 1974.

LEVIN, Jack. Fundamentos de Estadística en la Investigación Social. Edición en Español Ed. Harla México 1979 p.p. 151-167.

LOPEZ, V. de F. Ana L. & PICK de W. Susan. Cómo investigar en Ciencias Sociales. Ed. Trillos. México. 1979.

MALICK, ENNA & YAMAMURA. Anxiolytics, Neurochemical behavioral and clinical perspectives. Raven Press, New York, U.S.A. 1983.

MARGULES, D.L., STEIN L. Neuroleptics vs. tranquilizers: Evidence from animal behavior studies of mode and site of action. Neuropsychopharmacology, vol 5: Amsterdam Elsevier 1967.

MARKS, J. The benzodiazepines. Use, overuse, Misuse. MTP. Press Limited, United Kingdom, Lancaster, England. 1985.

MARTIN, J. C. & ELLINWOOD, E. H. Jr. Conditioned aversion to a preferred solution following methamphetamine injections. Psychopharmacology (Springer-Verlag, Berl.), 29:253-261, 1973.

MITCHELL, D. KIRSCHBAUM, E. H. & PERRY, R. L. Effects of neophobia and habituation on the poison-induced avoidance of exteroceptive stimuli in the rat. Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes, 104(1):47-55, 1975.

MOHLER, Hanns & OKADA Toshikazu. Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. Science, 198:849-851, 1977.

MOHLER & OKADA. Properties of 3H-diazepam binding to receptors in rat cerebral cortex. Life Science, 20(12), 1977.

MORLEY, J. E. & LEVINE, A. S. The pharmacology of eating behavior. Ann. Rev.

Pharmacol. Toxicol, 25:127-134, 1985.

NERDI, D., TAJANA, A. & ROSSI, S. Heterocyclic compounds from 3,3 - Dimercapto - 1- aryl- 2- propen- 1- ones. Note 1. 4-Aryl-1, 3-dihydro -2H- 1,5- benzodiazepine- 2 -thiones. Journal Heterocyclic Chemistry, 10: 815-819. 1973.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Pharmacology of Benzodiazepines. Proceedings of a conference 1982. Held in the Masur Auditorium. Bethesda Maryland, U.S.A. 1982.

NODINE John, H. Publisher. Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation. Chicago Year Book Medical Publishers, c 1964 vol. 1, 2.

OLNEY, J. W. Glutamate induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. J. Neuropath . exp. Neurol 28: 455-474, 1969.

PECK, Jack H. & ADER, Robert. Illness-induce taste aversion under states of deprivation and satiation. Animal Learning & Behavior, 2(1):6-8, 1974.

PENN, R. G. Pharmacology. 2nd. Edition Concise Medical Text. books. MacMillan Publ. U.S.A. 1974.

POLDINGER, w. Compendio de Psicofarmacoterapia. E. Hoffman. La Roche & Cia. S. A. eds. 2a. ed. Española Basilea, Suiza, 1975.

POSADAS ANDREWS, Astrid & ROJAS RAMIREZ, José Antonio. Avances recientes

en el estudio de las benzodiazepinas y su efecto sobre el sueño y el apetito. Capitulo del Libro: Avances en el Mecanismo de Acción de Fármacos. Mason eds. 196-207. México, 1984.

POSADAS ANDREWS. La investigación en farmacología conductual. Revista de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., 29(5):197-244, 1986.

POSCHER, B. P. H. A simple and specific screen for benzodiazepine-like drugs. Psychopharmacologia (Berl.) 19:193-198, 1971.

RANDALL, L. O. Pharmacology methaminodiazepoxide. Diseases of the nervous system. 21:7-10, 1960.

RANDALL, SCHALLECK, W., HEISSE, G. A., KEITH, E. F. & BAGDON, R. I. The Psycho-sedative properties of methaminodiazepoxide. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 129,163-197, 1960.

RANDALL, L.O. et al : Pharmacological and clinical studies of valium. new psychoterapeutic agent of benzodiazepine class. Curr Therap. Res.

RANDALL, L.O., SCHALLECK, W. NING, R.Y. Psychopharmacological agents, GORDON M. Edit., Vol III, 175 - 281 Academic Press 1974.

REVUSKY, S.H. Hunger level during food consumption: effects on subsequent preference. Psychonomic Science 7: 109-110 1967.

REVUSKY, S. H. & BEDARF, E. W. Association of illness with prior ingestion of novel foods. Science, 155:219-220, 1967.

REVUSKY, S.H. Aversion to sucrose produced by contingent x-irradiation: temporal and dosage parameters. Journal of comparative and Psychological Psychology 7: 109-110 1968.

REVUSKY, S.H., GARCIA J. Learned associations over long delays. en BOWER, C.H. & SPENCE J.T. (Eds). The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory IV Academic Press, New York. 1970.

RILEY, A. L. & BARIL, L. L. Conditioned taste aversions: A Bibliography. Animal Learning & Behavior 4(1B) 1S -13s, 1975.

RILEY & TUCK, D. L. Conditioned taste aversions: A Behavioral index of toxicity. Annals New York Academy of Science, 272-292, 1985.

ROZIN, P. Central or peripheral mediation of learning with long CS-US intervals in the feeding system. Journal of comparative and physiological psychology. 67 : 421 - 429 (6) 1969.

ROZIN P. & KALAT J.: Specific Hungers and Poison avoidance as adaptive specializations of Learning. Psychological Review Vol. 78, p. 459-486, 1971.

ROZIN, Paul & ZELLNER, Debra. The role of pavlovian conditioning in the acquisition of food likes and dislikes. Annals New York Academy of Sciences, U.S.A., 188-202, 1984.

SAKUTARO, Tadokoro, YOHICHIRO, Higuchi HISASHI, Kuribara & KIYOKO, Okuizumi. Behavioral supresion induced by oral administration of monosodium-L- glutamate in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 2. pp 619-625 Ankho International Inc. 1974.

SCARBOROUGH, B. B. & MCLAURIN, W. A. The effect of intraperitoneal injection on aversive behavior conditioning with X-irradiation. Radiation Research, 15:829-835, 1961.

SCHALLEK William. Preclinical Pharmacology of anxiolitics en CLARK William & GUIDICE Joseph. Principles of Psychopharmacology 2nd edit. Academic Press London 1978.

SCHAUMBURG H. H., R. BYCK, R. GESTL & MASHMAN J. Monosodium L- glutamate: it's pharmacology and role in the chinese restaurant syndrome. Science 163 : 826- 828. 1969.

SCHÜTZ, H. Benzodiazepine. A Handbook Basica Data, Analitical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature. Springer-Verlag Verl. Ney York, U.S.A. 1982.

SHEPHARD, R. A. & ESTALL, L. B. Anxiolytic actions of chlordiazepoxide determine its effects on hyponeophagia in rats. Psychopharmacology. 82:343-347, 1984.

SHETTLEWORTH, S. J. Reinforcement and the organization of behavior in golden

hamsters: Hunger, environment and food reinforcement. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 104(1): 56-87, 1975.

SMITH, D. E. & WESSON, D. F. The benzodiazepines current standars for medical practice. Edited by D. E. Smith & D. R. Wesson. U.S.A. 1985.

SMITH, J. C. & ROLL, D. L. Trace conditioning with x- rays as an aversive stimulus Psychonomic Science 9 : 11 - 12 1967.

STERNBACH Leo H. 1,4 - Benzodiazepines, chemistry and some aspects of the structure activity relationship. Angew Chem. Internat. Vol. 10 No. 1. p. 34 1971.

STERNBACH L. H. The Benzodiazepine Story in PRIEST R. et al - Benzodiazepines today and tomorrow Proceedings of the 1st International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro 20 - 30 September 1979.

STEVEN Paul. National Institute of Mental Health Bethesda, Pharmacology of a Conference Held in the Masur Auditorium, National Institute of Health, Bethesda, Maryland U.S.A. 1982.

SZÁRA, S. I. Research analysis and utilization system. Research Monograph Series. Benzodiazepines: A review of Research Results. U.S.A. 1980.

TADOKORO, HIGUCHI, KURIBARA & OKUIZUMI. Behavioral supression induced by oral administration of monosodium glutamate in rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2:619-625, 1974.

THOMKA, M. L. & BROWN, T. S. The effect of hippocampal lesions on the development and extinction of learned taste aversion for a novel food. *Physiological Psychology*. 3(3):281-284, 1975.

TRIMBLE, Michael R. Edit. M.R.C.P., F.R.C. Psych. Benzodiazepines - Divided. A multidisciplinary Review. A Beechman Symposium. U.S.A. 1983.

UNDERWOOD, J. B. Psicología Experimental. Biblioteca Técnica de Psicología. 3a. reimpresión. Trillas. México. 1977.

URIARTE, V. Psicofarmacología. Capítulo 6: Tanquilizantes o ansiolíticos. Benzodiazepinas. 2a. ed. Psicofarmacología. México. 1982.

VALENCIA, Matilde y Velazquez, David. La Farmacología Conductual. Métodos y Perspectivas. Avances en el Mecanismo de Acción de Fármacos. 109-215. Masson. México. 1984.

VARGAS, R. L., TABOADA, J., MARTINEZ, J. & AYALA, F. Efecto sobre el sueño de un derivado de la B-lactama de 1-5 benzodiazepina sustituido con cloro. Memorias del XXXI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Querétaro, Oro., 14-18 de agosto.

VOGEL, John & NATHAN, Beth. Learned taste aversion induced by hypnotic drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 3:189-194, 1975.

VOGEL & NATHAN. Learned taste aversions induced by high doses of monosodium L-glutamate. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 3:935-937, 1975.

WISE, Rox & DAWSON, Vivien. Diazepam-induced eating and lever pressing for food in satiated rats. Journal of Comparative and Physiological, 86(5):930-941, 1974.

YOUNG, R. & GLENNON R.A. Stimulus properties of benzodiazepines: Correlations with binding affinities, therapeutic relationships (SAR). Psychopharmacology, 93:529-533, 1987.