

INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA Y CRÓNICA DE COCAÍNA, EVALUACIÓN DE ABSTINENCIA Y DE LA PERMANENCIA DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS A LARGO PLAZO EN LA CONDUCTA EMOCIONAL DEL RATÓN *

María del Pilar Santacruz **

Resumen

Se evaluaron los efectos de la administración aguda y crónica del clorhidrato de cocaína en dosis 0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg. sobre la conducta emocional en ratones por medio de dos modelos: «caja de agujeros» y «laberinto en cruz». Adicionalmente se evaluaron los efectos producidos por el retiro de la droga, y posteriormente la permanencia de los efectos en un plazo largo, en 60 ratones machos de la cepa CDM asignados aleatoriamente a cuatro grupos. Para el primer estudio se realizó un diseño experimental y uno control; para el segundo se utilizó un diseño experimental con tres grupos experimentales y uno control, con medidas repetidas. En el primero, todos los sujetos fueron sometidos a una sola administración de fármaco o de la solución salina según la asignación aleatoria y se realizó el registro conductual a cada sujeto 30 minutos después de dicha administración; en el segundo experimento —administración crónica—, a todos los sujetos se les inyectaba el fármaco una vez al día durante 6 días consecutivos y 30 minutos después de la sexta administración se realizó el registro

Fecha de recepción: Abril de 1997

* Proyecto docente. Participaron María Victoria Góngora, Angélica Hermosa, Lady Javela y Doris Tellez, estudiantes de Psicología de la Universidad Católica.

** Psicóloga de la Universidad Autónoma de México. Investigadora de la Universidad Católica de Colombia y profesora del Departamento de Psicología de la Universidad del Norte. (Dirección: Universidad Católica, Carrera 15 No. 47-31, Bogotá, Colombia)

conductual del sujeto. Siete días después de la última administración se realizó otro registro conductual a cada sujeto para observar si se presentaba abstinencia, y 8 días después de esta medición se realizó el último registro conductual a cada sujeto, para evaluar la permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo. Los datos se analizaron mediante el Análisis de Varianza de una vía para la comparación entre los grupos, y posteriormente la prueba Tukey para ver cuáles eran los grupos de las diferencias significativas. Adicionalmente, para la comparación entre la administración aguda y la administración crónica en cada uno de los modelos, se utilizó la *t de student*. Se encontró que la dosis 0.1 mg/kg. produce los mayores efectos diferenciales tanto en la administración aguda como en la administración crónica. Las dosis 1.0 y 10.0 mg/mg. no presentaron diferencias relevantes en las dos formas de administración. Los resultados muestran que la administración aguda del clorhidrato de cocaína es ansiogénica, y la administración crónica es ansiolítica. No se observaron cambios en la conducta emocional relacionados con la abstinencia, ni tampoco se encontró permanencia de efectos farmacológicos a largo plazo.

Palabras claves: Abuso de drogas, cocaína efectos fisiológicos, psicología experimental.

Abstrac

The effects of the administration of (0.1, 1.0, and 10.0 mg/kg) doses of cocaine hydrochlorate at severe and chronic levels were evaluated upon the emotional conduct in mice using two models: "box with holes" and "x-shaped labyrinth." Additionally, the effects produced by the absence of the drug were also evaluated, and subsequently the permanence of such effects in a long-term period were also evaluated within a group of 60 male mice from CDM strain that were randomly assigned to four different groups. For the first study project, one experimental scheme and one control scheme were designed; for the second study project, an experimental scheme was implemented with three experimental groups and one control group that managed the same doses. In the first study project, all participants were subjected to only one dose of drug or saline sol. randomly assigned, and a log on each subject's conduct was made 30 minutes after such dose was administered; in the second experiment -drug administration at a chronic level- all subjects were injected the drug once a day during six consecutive days, and 30 minutes after the sixth dose was administered, a log on the subjects' conduct was made. Seven days after the last administration was carried out another log on each subject's conduct to observe if the last log on each subject's conduct was presented to each one, to evaluate the permanency of the long-term pharmacological effects. The data were analyzed by means of the Analysis of Variance of one way for the comparison among the groups, and later on the Tukey test to see which the groups of the significant differences were. Additionally, for the comparison between the acute and chronic

administration in each one of the models, the Student's t was used. It was found that the dose 0.1 mg/kg produces the so much bigger differential effects in the acute administration as in the chronic one. The doses 1.0 and 10.0 mg/kg didn't present substantial differences in the two administration forms. The results show that the acute administration of the cocaine hydrochlorate is ansiogenic, and the chronic administration is ansiolitic. Changes were neither observed in the emotional behavior related with the abstinence, nor it was long-term permanency of pharmacological effects.

Key words: Drugs abuse, cocaine-physiological effects, experimental psychology.

Introducción

A partir de la combinación de conocimientos farmacológicos y psicológicos se ha desarrollado una importante área de estudio denominada psicofarmacología, cuyo interés es el estudio de los efectos de compuestos farmacológicos sobre la conducta. La farmacología, definida como *«la ciencia que estudia las interacciones entre los sistemas vivos y las moléculas, especialmente de las sustancias químicas que son introducidas desde el interior del sistema»* (Katzung, 1991, p.1), es una ciencia sistemática bien desarrollada que se fundamenta en la función dosis-respuesta (relación existente entre la cantidad administrada de una droga y sus efectos observables), sobre la que construye su cuerpo empírico. Base que se mantiene en todos los estudios psicofarmacológicos para evaluar los efectos de una droga sobre una medida de conducta. A partir de la psicofarmacología, en las últimas décadas se han desarrollado importantes aportes a la ciencia y a la humanidad en general por el estudio de los diversos efectos nocivos de las actuales drogas de abuso, la cocaína entre ellas.

Un fármaco o droga es cualquier molécula que al introducirse en el cuerpo altera la función del organismo mediante interacciones a nivel molecular. Los estudios del tema los han clasificado, de acuerdo con los efectos que ejercen sobre el organismo, en tres categorías: a) Psicolépticos o tranquilizantes, como la morfina; b) Psicoanalépticos o excitatorios, como la cocaína, muy conocida droga de abuso caracterizada por producir efectos subjetivos como la euforia, estimulación y alto reforzamiento (Wood y Lal, 1987), y c) Psicodislépticos o alucinógenos, como el ácido lisérgico (LSD).

Bioquímica de la cocaína

La cocaína es un alcaloide que se extrae de la hoja de la coca; las hojas son ovaladas, obtusas, de 5 cm de largo por 2cm de ancho y contienen de 0.5 a

1% de cocaína. Es un poderoso estimulante del sistema nervioso central, cuya acción se presenta en forma rápida e igualmente desaparece en poco tiempo, dependiendo, en parte, de la pureza de la droga y, en parte, de la vía de administración (Pérez, 1987).

Desde el punto de vista químico, el alcaloide de cocaína corresponde a la benzoilmetilecgonina. La ecgonina es una base nitrogenada relacionada con la tropina, base que forma parte de la atropina. La cocaína natural es levógiro, y puede considerarse como un éster de un ácido aromático (el ácido benzoico) y una base nitrogenada con la estructura de una amina terciaria, y entre ambas estructuras existe una cadena hidrocarbonada como lazo de unión. Esta estructura fundamental, responsable de las propiedades anestésicas locales, corresponde a una más general que engloba también los anestésicos locales sintéticos.

Entre los estudios llevados a cabo en los últimos años de la década del 80 e inicios de los 90 se encuentran dos realizados por el programa «La Casa». El primero, relacionado con factores asociados al consumo de SPA en la ciudad de Santafé de Bogotá, permitió observar diferencias substanciales entre hombres y mujeres (los hombres consumen más alcohol, inhalantes, hongos, dietil-amida del ácido lisérgico (LSD), cocaína, bazuco y marihuana, y las mujeres consumen más pastillas para los nervios). Mostró así mismo que si bien los estratos socioeconómicos más desfavorecidos se ven seriamente afectados por el consumo de múltiples sustancias, son los estratos medio y medio alto los que presentan mayor prevalencia de consumo de bazuco, marihuana y cocaína.

Entre los factores de riesgo importantes se encontró: el estar en el nivel de estudios superiores, la pertenencia al sexo masculino y el rango de edad entre los 18 y 30 años, a lo cual se agrega el pertenecer al gremio de desempleados o sólo estudiantes. Este estudio también proporcionó información acerca de la ignorancia de la población de Santafé de Bogotá respecto a programas estables de prevención y ayuda.

Otro estudio realizado en Barranquilla por Beltrán, Arciniegas, Fadul, Llanos, Lizcano, Vélez, Martínez, Portela y Angulo (1989), describe el nivel de farmacodependencia de los estudiantes de sexto año de bachillerato de esta ciudad. Los resultados corroboran lo encontrado en los estudios descritos anteriormente, y se evidencia que existe mayor prevalencia en el uso de psicofármacos en el sexo masculino, debido a la mayor oportunidad

que tienen los hombres para la consecución de la droga, y que el nivel socioeconómico medio, seguido por el alto, son los de mayor consumo. Otros elementos evaluados en este estudio hacen referencia al tipo de droga de consumo. La marihuana es la más común, pero se aclara que, de acuerdo con el nivel socioeconómico, también existen diferencias de predilección, pues en los colegios oficiales prevalecía el consumo de marihuana y bazuco, mientras que en los privados el de cocaína y bazuco.

En un estudio realizado en 1993 por el Ministerio de Salud de Colombia, sobre Salud Mental y Consumo de SPA, la prevalencia del último año presentó una frecuencia de 2.8 por mil en forma global para la población estudiada a nivel del país. Según la edad, en el estrato de 12 a 15 años no se encontró consumo; el grupo de más alto riesgo es el de 16 a 19 años, seguido por el de 20 y 24 años. Se encontró una fuerte asociación entre el consumo de cocaína y el desconocimiento de sus efectos nocivos para la salud; la presencia de un amigo consumidor, y el tener un hermano o familiar consumidor. Un 66% de los consumidores informaron sobre su deseo de dejar el consumo, y ninguno reportó haber estado en tratamiento de rehabilitación.

Psicofisiología y neuroquímica de la cocaína

Durante las décadas 1970-1980 y 1980-1990 muchas de las investigaciones se realizaron en torno a la determinación de los mecanismos anatómicos y neuroquímicos subyacentes al trabajo de esta sustancia. En esta línea, el estudio del síndrome de abstinencia y de las curvas de establecimientos de la adicción —estado de dependencia física y psíquica a un fármaco— figuran como principales campos de la investigación. No obstante el tiempo que se ha dedicado a estos aspectos, aún no ha sido posible establecer a ciencia cierta ni la posibilidad real de la cocaína para crear adicción ni para desarrollar un síndrome de abstinencia característico de las adicciones a fármacos. Síndrome que involucra dentro de la dependencia física síntomas opuestos a los buscados por el usuario, y en la dependencia psíquica, una conducta compulsiva de anhelo del medicamento, en el cual el individuo usa el compuesto repetidas veces para satisfacción personal (Hollister, 1993).

A pesar de que la principal fuente de datos la constituye el estudio con modelos animales, existe un gran número de estudios realizados con humanos. Con ellos se han establecido las principales características a nivel de efectos secundarios en variables fisiológicas (respiración, tasa cardíaca, pre-

sión arterial y metabolismo), así como datos sobre modificaciones comportamentales que abarcan desde el incremento en procesos motores hasta alteraciones anímicas como irritabilidad, angustia, depresión y temor (Cano, 1995).

Utilizando técnicas para el análisis de las modificaciones proteicas de membrana asociadas a la introducción al torrente sanguíneo del fármaco, así como para el análisis de los desbalances neuroquímicos causados, ha sido posible establecer algunas características neurofisiológicas de la intoxicación por cocaína. El hallazgo más notorio ha sido el incremento en las concentraciones extracelulares de catecolaminas después de la administración de cocaína.

Las catecolaminas son neurotransmisores relacionados con la emocionalidad o talante humano. Dentro de ellas encontramos:

- a) *Noradrenalina*: descubierto como el transmisor de los nervios simpáticos del sistema nervioso autónomo, que intervienen en las respuestas de emergencia: aceleración del corazón, dilatación de los bronquios e incremento de tensión arterial (Snyder, 1992).
- b) *Dopamina*: en 1958 se descubrió su carácter de transmisor importante en el cuerpo estriado, parte del cerebro que regula una actividad motora. La destrucción de las neuronas dopamínicas del cuerpo estriado causa la rigidez y el temblor sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. El bloqueo de las acciones de la dopamina en otras zonas del cerebro explica los efectos terapéuticos de las drogas antiesquizofrénicas (Snyder, 1992).

El incremento en los niveles de dopamina y noradrenalina, asociado con la administración de cocaína, es compartida por la administración de amfetaminas y por lo hallado en cuadros psicóticos, bien sea esquizofrénicos o maníacos (o afectivos primarios).

La cocaína inhibe la recaptura de dopamina, norepinefrina y serotonina con igual potencia, pero muchos de sus efectos conductuales y de reforzamiento aparecen como resultado del bloqueo de la recaptura de la dopamina (Volkow y Swann, 1990). El incremento en los niveles de concentración cerebral de dopamina y norepinefrina se explica por la propiedad característica de la cocaína de bloquear el mecanismo de recaptación presináptica del neurotransmisor, dejando así en la hendidura sináptica concentraciones de dopamina y norepinefrina mayores a las normales (Kalivas y Duffy, 1989). Naturalmente, cualquier entorpecimiento de estos

mecanismos se traduce en una alteración del sutil equilibrio neuroquímico, cuyas consecuencias se extienden sobre otros sistemas de neurotransmisores. Las manifestaciones motrices del bloqueo del mecanismo de recaptación incluyen el incremento de motricidad general; el desarrollo de estereotipias la ejecución involuntaria de movimientos sin un fin determinado; actividades indirectamente asociadas con el hiperfuncionamiento de las estructuras basales; temblor fisiológico incrementado; insomnio, etc. Simultáneamente con estas manifestaciones, se encuentran modificaciones en el pensamiento (naturalmente es difícil la contrastación en animales subprimates), asociada principalmente con la variación dopaminérgica en el núcleo caudado. Los cambios sensoriales y perceptuales pueden tener su explicación en la modificación de la actividad tálamo-cortical intrínseca, tanto en cuanto a las proyecciones directas como a las difusas, correspondiendo este último mecanismo a un efecto noradrenérgico principalmente.

Por su parte, los efectos a nivel del sistema nervioso autónomo han sido explicados mediante dos vías. La primera corresponde a una excitación (o bien a la inhibición de ciertos mecanismos de inhibición) de los núcleos correspondientes al origen central de las actividades sinápticas, involucrando estructuras límbicas diencefálicas (hipotálamo lateral, hipotálamo posterior); prosencefálicas (complejo amigdalino ventrobasal y central) y mielencefálicas. La segunda, igualmente plausible, correspondería al efecto de potenciación (a nivel de los receptores periféricos de las glándulas y estructuras diana del sistema nervioso autónomo simpático), de la efectividad de la sinapsis noradrenérgica.

La estimulación eléctrica del locus cereleus (y, por ende, indirectamente, de las neuronas postsinápticas a sus terminales), conduce a estados de agitación intensa, cuadros de ansiedad generalizada, y en ocasiones produce ataques de pánico. Tomando en consideración el mecanismo neuroquímico a nivel noradrenérgico descrito en párrafos atrás, se hace posible establecer como sustrato anatómico de la irritabilidad situacional, ansiedad y además sensaciones asociadas, aquellas estructuras receptoras de sinapsis noradrenérgicas. Estas estructuras, naturalmente correspondientes al sistema límbico, incluyen al núcleo acumbens en primera instancia, los núcleos septales, porciones rostrales de la formación reticular activadora ascendente y regiones corticales mediales y basales (Katzung, 1991).

Liang y Quastel (1969) encontraron relación entre la cocaína y la acetilcolina, neurotransmisor que interviene en las conexiones entre nervio

y músculo de todos los músculos voluntarios del cuerpo, y también en muchas sinapsis del sistema nervioso autónomo, y demostraron un efecto del bloqueo sobre la formación de acetilcolina.

A través de los estudios que se siguen realizando sobre los efectos de la cocaína se han ido precisando más influencias, como la encontrada por Cole, Cador, Rivier y Struss en 1990, quienes demostraron que la cocaína induce liberación de adrenocorticotropina (ACTH), hormona relacionada con el sistema nervioso autónomo y, por ende, con manifestaciones relacionadas con la conducta.

Una de las posibles fuentes de confusión en los datos sobre diversos niveles de tolerancia hallados en las distintas especies puede ser el nivel variable de velocidad metabólica de las colinesterasas. El trabajo hepático y plasmático de las esterasas sobre la cocaína produce dos metabolitos principales eliminados por la orina (Benzoylcegonino y éster metilecegonino), sin embargo, las concentraciones plasmáticas así como el tiempo del inicio del efecto y la vida media, varían de acuerdo con la vía de administración. Las vías intraparenteral, subcutánea, muscular e intravenosa son las más rápidas en cuanto a inicio del efecto se refiere; se estiman 30 segundos para el inicio luego de la aplicación endovenosa, alcanzando el pico máximo y decrementando la concentración hacia los 30 minutos. En este caso, la absorción es del 100%. La vía de inhalación muestra un inicio del efecto entre los ocho y los dieciséis segundos, y la vida media del fármaco se estima entre 60 y 80 minutos.

La diferencia en vía de administración y en dosis parece incidir también sobre las posibles manifestaciones del síndrome de abstinencia. Algunas características son, sin embargo, comunes a la abstinencia para las distintas vías de administración: depresión, temblor, dolor muscular, perturbaciones alimenticias, cambios electroencefalográficos y disfunciones del sueño, alternados con episodios de hiperactividad, que pueden transformarse en agresividad, e incluso comportamientos antisociales.

Antecedentes empíricos

El creciente abuso del consumo de cocaína ha despertado gran interés investigativo a diferentes niveles (consumo agudo, crónico y si se encuentra abstinencia, efectos a nivel de aprendizaje, memoria, emocionalidad, estrés, etc.).

Dentro del modelo animal son innumerables los hallazgos importantes acerca del tema de los fármacos, y específicamente de drogas psicoestimulantes como la cocaína. Sin embargo, por ser de interés, en esta investigación se hará una recopilación de hallazgos previos acerca de los efectos de la cocaína sobre la emocionalidad de los ratones. Las investigaciones se han realizado sobre diferentes parámetros conductuales de emocionalidad, descritos como índices válidos para el análisis de comportamientos más complejos como los desórdenes afectivos y estados psicomotores agudos en humanos.

La conducta exploratoria es la conducta ambulatoria, elicitada por la estimulación de un medio no familiar. Dada la amplia gama de formas de respuestas ante una situación o estimulación novedosa, se han tomado como índices conductuales con mayor frecuencia: la actividad locomotora, la frecuencia de ingresos a espacios abiertos, el tiempo de permanencia en los mismos, las erguidas, el husmeo y el acicalamiento (Salas y Cintra, 1979; Birke y Sadler, 1986; Geyer, Petersen y Rose, 1980, y Ades y Olivera, 1984); tendencias conductuales innatas que parecen estar relacionadas con compuestos ansiolíticos en ratas, ratones y monos (Crawley, 1985).

Una gran cantidad de modelos animales han sido propuestos para el desarrollo de paradigmas sensibles y específicos en la evaluación de drogas ansiogénicas y ansiolíticas.

Buscando evaluar efectos ansiogénicos de algunos fármacos y utilizando el mismo modelo, Costall, Kelly, Naylor y Onaivi (1989) realizaron un estudio para observar la acción de la nicotina y la cocaína sobre la ansiedad en ratones. Encontraron que una inyección aguda de cocaína (0.1 y 10.0 mg/kg.) incrementó la aversión al área iluminada; la administración crónica de cocaína (1.0 mg/kg. dos veces al día durante 14 días) redujo dicha versión, y el retiro de la droga la incrementó nuevamente. Ante estos resultados, se puede concluir que la administración aguda en dosis de 0.1 y 10.0 mg/kg. de cocaína es ansiogénica, y que la administración crónica en dosis de 1.0 mg/kg. de cocaína es ansiolítica.

Acerca del efecto de la dosis-dependiente, George y Ritz (1990) evaluaron la actividad locomotora inducida por la cocaína en un rango de dosis de cocaína de 1.0 a 75.0 mg/kg. en dos cepas distintas de ratones *Short Sleep* (SS) y *Long Sleep* (LS) por vía intraperitoneal (i.p.). Encontraron que en la cepa SS una dosis baja de cocaína (3.0 mg/kg.) decrementó la actividad

locomotora, mientras que a dosis altas (30.0, 56.0 y 75.0 mg/kg.) se detectó un incremento significativo en dicho parámetro conductual. En la cepa LS, las dosis 1.0, 3.0, 10.0 y 75.0 mg/kg. decrementaron la actividad locomotora, y las dosis 30.0 y 56.0 mg/kg. no mostraron diferencias respecto al control. Los autores concluyen que a medianas y altas dosis la cocaína produce estimulación locomotora, y que a bajas dosis tiene efectos depresivos. También argumentan que existen grandes diferencias genéticas en respuestas a la cocaína.

De igual forma, Kovács, Sarnyai, Babarczy, Szabó y Telegdy (1990) encontraron que la cocaína facilita la actividad locomotora en ratones. Específicamente, dichos autores encontraron que dosis de 30 mg/kg. causan una más pronunciada hiperactividad locomotora que una dosis de 15 mg/kg. Esto confirma el incremento en forma dosis-dependiente.

Un estudio posterior realizado por Ukai, Toyoshi y Kameyama (1992) sustentó de nuevo los efectos dosis-dependientes de la cocaína sobre la conducta locomotora en ratones y sobre otros parámetros conductuales. En dicho estudio se evaluaron los efectos de un rango de dosis de cocaína (1.0 - 3.0 mg/kg.) sobre la locomoción lineal, locomoción circular, erguidas y autoaseo. Encontraron que la dosis de 1.0 mg/kg. no tuvo efectos sobre estos parámetros, en tanto que las dosis de 3.0 a 30.0 mg/kg. los incrementaron. Sin embargo, se ha comprobado la existencia de otros factores que influyen en el momento de evaluar los efectos de la cocaína. Por ejemplo, Rogerio y Takahashi (1990) evaluaron los efectos ansiogénicos de la cocaína en dosis de 10.0 mg/kg. Encontraron que los efectos de la cocaína dependen del estado emocional de la rata, es decir, la administración aguda del fármaco induce ansiedad en ratas con conducta exploratoria no ansiosa, pero no en animales ansiosos.

Utilizando el modelo «caja de agujeros», Crawley (1985) realizó un estudio con ratones CD1 y encontró que fármacos ansiolíticos incrementan la frecuencia de entradas de cabeza dentro de los agujeros.

Por otro lado, el segundo modelo referido, el «laberinto en cruz» ha sido validado igualmente para medir ansiedad: Los hallazgos bajo este modelo sustentan que los fármacos ansiogénicos incrementan la aversión a los brazos abiertos, lo cual causa un incremento en la frecuencia de entradas a los brazos cerrados y aumenta el tiempo de permanencia en los mismos (Handley y Mithani, 1984, y Pellow y cols., 1985).

Un ejemplo del uso de este modelo combinado con el de caja de agujeros lo constituye el estudio realizado por Lister (1987), en el que se utilizaron agentes farmacológicos con efectos ansiolíticos (etanol; pentobarbital sódico y chlordiazepoxide (CDP) y con efectos ansiogénicos (cafeína, d-anfetamina y picotoxina) para evaluar la ansiedad en ratones machos; se evaluaron: el número de entradas a los brazos abiertos; tiempo de permanencia en los brazos abiertos; el número de total de entradas; el número de inclinaciones de la cabeza en los agujeros; el tiempo de permanencia en los agujeros y la actividad locomotora. Se encontró que el grupo control al cual se le administró agua destilada mostró tendencia a permanecer en los brazos cerrados, lo cual no varió con medidas repetidas; la cafeína y la picotoxina decrementaron el tiempo de permanencia en los brazos abiertos, además esta última decrementó el número de entradas a los brazos abiertos, el número de entradas a los agujeros y el tiempo de permanencia en éstos; la anfetamina incrementó la actividad locomotora y decrementó la exploración directa; el CDP, el etanol y el pentobarbital sódico incrementaron el tiempo de permanencia de los brazos abiertos, este último incrementó también la actividad locomotora. Con base en estos resultados se puede concluir que las drogas ansiolíticas incrementan el tiempo de permanencia de los brazos abiertos y las drogas ansiogénicas reducen estas medidas.

De la revisión realizada surgen los siguientes interrogantes:

1. ¿Cuáles son los efectos de la administración aguda y crónica de cocaína en dosis de 0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg. sobre la emocionalidad, en ratones machos de la cepa CD1 evaluada en los paradigmas: la «caja de agujeros» y el «laberinto en cruz»?
2. ¿Cuáles son los efectos de la supresión de consumo de cocaína en dosis de 0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg. sobre la emocionalidad, en ratones machos de la cepa CDM, evaluada en los paradigmas secuenciados: la «caja de agujeros» y el «laberinto en cruz»?

Los objetivos propuestos en este estudio son:

1. Evaluar los efectos de la administración aguda de cocaína en dosis de 0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg. sobre parámetros conductuales de emocionalidad en ratones.
2. Observar si se presentan efectos de abstinencia (7 días después de la última administración del fármaco) y si se observan los efectos farmacológicos al suspender el suministro de fármaco a largo plazo (15 días

después de la última administración).

Se formulan las siguientes hipótesis:

H.1. Las dosis (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg.) de clorhidrato de cocaína tienen un efecto diferencial en los parámetros conductuales de emocionalidad en ratones evaluados en los paradigmas «caja de agujeros» y «laberinto en cruz» cuando se administran en forma aguda.

H.2. Las dosis (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg.) de clorhidrato de cocaína tienen un efecto diferencial a los parámetros conductuales de emocionalidad en ratones evaluados con paradigmas «caja de agujeros» y «laberinto en cruz» cuando se administran en forma crónica.

H.3. Existen diferencias de los niveles de conducta entre la fase aguda y la fase crónica para cada una de las dosis (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg.).

H.4. El clorhidrato de cocaína tiene efectos de abstinencia siete días después de la última administración del fármaco, dependiendo de la dosis en cada uno de los parámetros conductuales evaluados.

H.5. El clorhidrato de cocaína tiene efectos residuales quince días después de la última administración del fármaco, dependiendo de la dosis en cada uno de los parámetros conductuales evaluados.

VARIABLES

Variable independiente

Clorhidrato de cocaína: Utilizando en los dos experimentos tres valores (dosis) distintos de la misma -0.1, 0.1 y 10.0 mg/kg.- administrada por vía intraperitoneal (i.p.).

Variable dependiente

Emocionalidad: Entendida en ratones como los diversos parámetros de conducta presentados ante un ambiente novedoso o ante los elementos característicos del medio (Crawley, 1985; Salas y Cintra, 1979; Montgomery, 1958).

En esta investigación la emocionalidad fue evaluada mediante los siguientes ambientes de observación:

a) **Caja de agujeros**, cuyos índices conductuales fueron: Frecuencia de entrada a agujeros; tiempo de permanencia en agujeros; frecuencia de erguidas; locomoción periférica; locomoción central y locomoción total; autoaseo y defecación.

b) **Laberinto en cruz**, en el cual se registraron los parámetros conductuales: Frecuencia de entradas a los brazos abiertos; frecuencia de entrada a los brazos cerrados; tiempo de permanencia en los brazos abiertos; tiempo de permanencia en los brazos cerrados; tiempo de permanencia en la zona neutra, defecación.

MÉTODO

Diseño

Para el primer experimento se utilizó un diseño experimental con cuatro grupos (tres experimentales y uno control); para el segundo un diseño con cuatro grupos (tres experimentales y uno control) con medidas repetidas; se utilizó una muestra al azar de ratones de la cepa CD-1; éstos fueron asignados aleatoriamente a los cuatro grupos.

Sujetos

Sesenta ratones machos de la cepa CD1 - (ICR)BR, con peso de 30 ± 3 gr., obtenidos de Laboratorios VECOL (Bogotá). Los sujetos se ubicaron en un cuarto experimental en condiciones constantes de ruido y temperatura de $20 \pm 5^\circ$ C. Se distribuyeron aleatoriamente en cuatro cajas de viviendas hechas en aluminio de 60 x 30 x 15 cm; con libre acceso a comida y agua. Se mantuvieron en un ciclo invertido luz/oscuridad 12/12 horas, desde 7 días antes del experimento, para habituación, y durante todo el tiempo de la realización del mismo.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Droga: Clorhidrato de cocaína (HCL), en dosis de 0.1 mg/kg. (a una concentración de 0.005%); 1.0 mg/kg. (a una concentración de 0.05%); 10.0 mg/kg. (a una concentración de 0.5%), y solución salina al 0.3%.

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

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

Procedimiento

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

Se realizaron dos experimentos: 1) Administración aguda de cocaína y sus efectos sobre la conducta emocional en ratones, y 2) Administración crónica de cocaína y sus efectos sobre la conducta emocional en ratones, este último con dos mediciones posteriores para evaluar abstinencia y permanencia de los efectos farmacológicos a largo plazo; se utilizó el control experimental «doble ciego», con el fin de evitar sesgos en el momento de las observaciones. Los experimentos se realizaron de la siguiente forma:

El primer experimento se realizó en 4 días; a cada grupo (GE1, GE2, GE3, y GC) se le suministró una dosis de 10.0, 1.0 y 0.1 mg/kg. de HCL y solución salina al 0.3%, respectivamente. La administración y observación se realizó de a grupo por días así: día 1, GE1; día 2, GC; día 3, GE3 y día 4, GE4. En este orden quedaron los grupos, debido al control «doble ciego».

Cada sujeto fue observado durante 10 minutos consecutivos media hora después de habersele administrado la droga; inicialmente, 5 minutos de observación en cajas de agujeros, registrando los parámetros conductuales respectivos; seguido de 5 minutos de observación en laberinto en cruz, donde se registraron los parámetros conductuales enunciados párrafos atrás.

En el segundo experimento, a los sujetos de cada grupo se les administró diariamente el fármaco (10.0, 1.0 y 0.1 mg/kg de cocaína y solución salina al 0.3%) durante seis días consecutivos, respectivamente. Treinta minutos después de la última inyección se realizó la observación a cada sujeto, registrando los mismos parámetros y bajo las mismas condiciones del

experimento 1.

La medición de abstinencia se realizó 7 días después de la última administración del fármaco, y se hizo una observación a cada sujeto, bajo las mismas condiciones de registros descritas anteriormente.

La última medición (efecto a largo plazo) se realizó 15 días después de la última administración. Durante esta evaluación se tuvieron en cuenta los mismos parámetros conductuales y las mismas condiciones de las anteriores observaciones.

RESULTADOS

Para el análisis de los datos se utilizó el Análisis de Varianza de una vía, y en el caso de las diferencias se aplicó la prueba Tukey, para ver cuáles eran los grupos de las diferencias significativas.

En la caja de agujeros, para la administración aguda, se encontró que el grupo con dosis baja -0.1 mg/kg fue el más sensible al fármaco, porque con una ($p < 0.05$) presentó diferencias significativas con respecto a los demás grupos, incluyendo el control. En los parámetros conductuales, número de entradas, los agujeros y tiempo de permanencia en los mismos, dicho grupo mostró el nivel de conducta más bajo, mientras que en las conductas de locomoción periférica y locomoción total el más alto (tabla 1).

Tabla 1
Medidas y desviación estándar de los diferentes parámetros conductuales observados en la caja de agujeros para la administración aguda

Dosis	Entradas a los agujeros	Tiempo de permanencia en los agujeros	Conductas			
			Erguidas	Locomoción periférica	Locomoción central	Locomoción total
S salina	13.7±3.9	20.4±9.2	53.9±10.3	239.6±35.5	49.7± 8.6	379.3±19.3
0.1mg/kg	99 ±4.0	8.5±4.4	62.1±14.5	399.4±80.2	50.4±11.9	449.8±41.12
1.0 mg/kg	10.4±3.0	15.7±8.1	49.3±15.2	206.4±39.5	53.4±11.9	259.8±24.2
10.0 mg/kg	15.6±4.0	17.1±7.4	51.6± 7.8	255.7±28.2	57.9±13.6	313.6±17.7

En la administración crónica con una ($p < 0.05$) –de igual forma que en

la administración aguda—, el grupo con dosis baja —0.1 mg/kg— presentó las diferencias más notables; en el parámetro tiempo de permanencia en los agujeros continuó con el nivel más bajo, y en los parámetros locomoción periférica, central y total con los más altos (tabla 2).

En el laberinto en cruz, en la administración aguda, con una ($p < 0.01$), el parámetro número de entradas a brazos cerrados es el único que presentó diferencias significativas. Estas se dieron entre los grupos con dosis 0.1 mg/kg. y los otros grupos, y fue notablemente mayor la conducta de dicho grupo (tabla 3).

Tabla 2

Medidas y desviación estándar de los diferentes parámetros conductuales observados en la caja de agujeros para la administración crónica

Dosis	Entradas a los agujeros	Tiempo de permanencia en los agujeros	Conductas			
			Erguidas	Locomoción periférica	Locomoción central	Locomoción total
S salinas	10.5±3.6	4.7±1.7	48.9±11.9	209.4±34.7	48.3±14.4	257.7±23.2
0.1 mg/kg	8.0±3.3	2.9±0.3	55.3±12.0	361.6±80.3	71.5±21.5	433.1±41.1
1.0 mg/kg	11.5±4.9	6.5±4.6	52.6±17.0	220.1±48.6	61.5±23.9	281.6±32.9
10.0 mg/kg	10.7±4.0	5.9±2.9	53.0±13.3	250.7±65.7	63.0±17.9	313.7±40.0

Tabla 3

Medidas y desviación estándar de los diferentes parámetros conductuales observados en el laberinto en cruz para la administración aguda

Dosis	Entradas a los brazos cerrados	Conductas			
		Tiempo de permanencia en los brazos cerrados	Entrada a los brazos abiertos	Tiempo de permanencia en los brazos abiertos	Tiempo de permanencia en zona neutra
S salinas.	14.2±3.8	123.6±40.1	15.3±5.1	92.5±44.9	84.8±19.1
0.1 mg/kg.	20.0±6.3	126.8±30.6	15.0±7.5	90.2±32.1	82.3±25.9
1.0 mg/kg.	13.3±2.7	100.3±28.4	16.7±3.7	117.5±35.9	82.9±19.7
10.0 mg/kg.	14.5±3.9	116.9±22.7	18.3±5.4	102.6±29.0	78.5±25.1

En la administración crónica también presentó diferencias significativas el índice de entradas a brazos cerrados, y adicionalmente el tiempo de permanencia en la zona neutra. En las entradas a brazos cerrados, con una ($p < 0.01$), nuevamente el grupo con dosis de 0.1 mg/kg. arrojó diferencias significativas con todos los otros grupos, incrementando la conducta. En el tiempo de permanencia en la zona neutra, con una ($p < 0.05$), las diferencias se dieron entre los grupos con dosis de 0.1 mg/kg. y el grupo control, y fue mayor el nivel de conducta del grupo con tratamiento (tabla 4).

Tabla 4

Medidas y desviación estándar de los diferentes parámetros conductuales observados en el laberinto en cruz para la administración crónica

Dosis	Entrada a los brazos cerrados	Conductas			
		Tiempo de permanencia en los brazos cerrados	Entradas a los brazos abiertos	Tiempo de permanencia en los brazos abiertos	Tiempo de permanencia en zona neutra
S salina	12.7±4.0	160.5±43.4	12.3±5.0	80.3±36.9	59.6±16.0
0.1 mg/kg.	20.6±5.8	142.1±32.6	15.7±7.1	71.5±28.9	86.5±31.2
1.0 mg/kg.	13.7±4.7	147.9±48.9	15.1±5.3	83.0±38.6	70.3±16.0
10.0 mg/kg.	13.3±3.4	121.0±36.7	16.8±4.4	99.3±30.2	73.6±25.9

En la evaluación de abstinencia y efectos a largo plazo, con una ($p < 0.05$), no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con dosis baja -0.1 mg/kg.- y los demás grupos.

DISCUSIÓN

La cocaína produce muchos efectos en el sistema nervioso central (SNC), principalmente excitación. Estos efectos varían en función de la vía y forma de administración. En esta investigación se estudió la «conducta emocional» con diferentes parámetros conductuales analizados mediante el uso de dos pruebas secuenciales: la «caja de agujeros» y el «laberinto en cruz». Diferentes estudios han demostrado que colocar los animales en un ambiente novedoso, la «caja de agujeros», antes de la expansión al laberinto en cruz, tiende a incrementar la probabilidad de explorar más los brazos abiertos (Lister, 1987).

Se encontró que la *administración aguda* de cocaína en la dosis menor (0.1 mg/kg.) produce efectos ansiogénicos caracterizados por un decremento de la exploración en los agujeros tanto en el número de entradas como el tiempo de permanencia en ellos, y el incremento en el nivel de activación observado por la exhibición de un mayor número de erguidas (locomoción vertical), de la locomoción periférica y de la total. Las dosis restantes (1.0 y 10.0 mg/kg.) no alteraron significativamente estos parámetros.

Las dosis usadas (0.1, 1.0 y 10.0 mg/kg) en la administración aguda no alteran la locomoción central, la defecación y el autoaseo; éstos son parámetros importantes para el análisis de la ansiedad. Estos hallazgos son similares a los del trabajo de Rogerio y Takashi, 1990.

La disminución en la exploración se ha visto tradicionalmente como indicador de conducta ansiosa. Lister (1987) encontró que los ansiolíticos revierten los efectos de la administración aguda de la cocaína, incrementando la exploración, y ansiolíticos como el cloridiazepoxide (CDP) y las benzodiazepinas incrementan la exploración tanto en el tiempo que gastan explorando agujeros como la locomoción central (Yang, Gorman, Dunn y Goeders, 1992).

Por otra parte, la administración crónica de cocaína en dosis de 0.1 mg/kg. produce un decremento en la conducta exploratoria, lo cual se manifiesta en un decremento en el tiempo que gasta el sujeto explorando los agujeros, y se incrementa en la locomoción general –la periférica y la central–, la frecuencia de entradas a los brazos cerrados del laberinto en cruz y el tiempo de permanencia en la zona neutra.

Durante esta administración, la dosis menor (0.1 mg/kg.), incrementó significativamente la activación general debido a la alta frecuencia de locomoción en las dos pruebas. En general, se observó mayor actividad en las áreas centrales –cuadros centrales, en la caja de agujeros, y zona neutra en el laberinto en cruz–, incremento que permite suponer que la administración crónica de cocaína tiene efectos ansiolíticos, ya que desinhibe las conductas de evitación al área central, fundamentadas en el temor natural que tienen los roedores de permanecer en los espacios abiertos y más iluminados (timotaxis). Los fármacos ansiolíticos incrementan la locomoción central y la actividad en los espacios abiertos e iluminados (Rogerio y Takahashi, 1990; Pellow y col., 1985).

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

La cocaína es un potente estimulante psicomotor (Costall, Kelly, Naylor, Onaivi, 1989; Lister, 1987, y Yang, Gorman, Dunn y Goeders, 1992). En este estudio incrementó la actividad en general en las dos formas de administración.

Tanto en la administración aguda como en la crónica, este fármaco disminuyó la tendencia natural del animal a explorar un ambiente novedoso. Las drogas que causan altos índices de exploración en los agujeros, tanto en el número de agachadas como en el tiempo de permanencia en ellos y con valores normales de locomoción, se pueden clasificar como buenos ansiolíticos (Taylor, Harrys y Vogel, 1990; Crawley, 1985; Ukai, Kamiya, Toyoshi y Kameyama, 1992).

En esta investigación se evaluaron diferentes parámetros como índices de la conducta emocional, con el fin de realizar una evaluación interdependiente de estas pautas motoras fijas, y obtener conclusiones más objetivas y complejas de los efectos del fármaco en las dos formas de administración. Además de analizar la presencia de la abstinencia y si quedan efectos irreversibles después de la administración repetida a largo plazo.

En este estudio, la dosis 0.1 mg/kg. causó los cambios más dramáticos de conducta en la administración aguda y crónica. Estos efectos se podrían atribuir a la cepa. Shuster, Yu y Bates (1977) encontraron que los ratones de la cepa C57 BL fueron más activos que los de la cepa A/J al administrarles 20 mg/kg. de cocaína. De igual forma, Ruth, Uliman y Collins (1988) encontraron mayor actividad en ratones de la cepa C3H en comparación con los de la cepa DBA y C57.

Para constatar esto sería necesario hacer análisis bioquímicos con el objeto de determinar la densidad de ligandos a receptores específicos, donde se

pueda hacer complementario a los estudios conductuales, por medio de aparatos sofisticados que permitan apreciar las diferencias genéricas de la cepa que se utiliza y faciliten la predicción de la respuesta a la droga.

El comportamiento observado en abstinencia hace pensar claramente en un comportamiento no ansioso, contrario a lo que se esperaría teniendo en cuenta otros estudios, en los que se observó que la abstinencia causa respuestas caracterizadas por alta ansiedad en las ratas. Costal y cols. (1989) afirman que la ansiedad está involucrada en la etiología del aislamiento de la cocaína.

En este estudio, la única dosis que tuvo efectos importantes durante las dos administraciones fue la de 0.1 mg/kg. De tal manera que los cambios observados después de la retirada de la droga en otras dosis no se pueden explicar como conductas que se originan en reacción a la abstinencia, sino por razones diferentes al retiro de la droga. Esto hace pensar en la presencia de variables extrañas, que vale la pena analizar en posteriores estudios, como variaciones ultradianas o en relación con las condiciones ambientales, tal vez incrementos en ruido o en las condiciones de humedad.

El incremento observado de la exploración en la dosis menor (0.1 mg/kg.) en la locomoción periférica y la central, complementado con un importante incremento en la exploración en los brazos abiertos y en la zona neutra, hace caracterizar un comportamiento no ansioso, y estas conductas no-ansiosas se podrían haber presentado porque fue mucho el tiempo que pasó para medir la abstinencia, teniendo en cuenta la dosis, que era de las menores, y además fue poco el tiempo de administración del fármaco (6 días). Entonces se podría asumir que ya en este tiempo se revirtieron los efectos farmacológicos, recobrando los niveles basales del funcionamiento bioquímico, presentándose los niveles naturales. Costall y cols. (1989), con 14 días de administración, dos veces al día, observaron abstinencia desde las 8 horas; a las 48 y 96 horas aun se mantenían las conductas similares a los niveles de la administración aguda. Posteriormente estos comportamientos se revertían, ocupando niveles basales, y a los 10 días ya no se observó influencia en el fármaco.

En este estudio no se observó el desarrollo de la abstinencia, con variaciones en las conductas que se han evaluado en otros estudios. Posiblemente se deba incrementar la administración en las mismas dosis (dos veces al día, o cada 8 horas, por ejemplo, o la concentración de la

droga) o también en el menor tiempo.

Estos cambios no se pueden relacionar con los efectos a largo plazo de la cocaína, dado que no se encuentran ni siquiera efectos de abstinencia, menos después de 16 días, tiempo en el que se supone que las alteraciones bioquímicas inducidas por la droga se recuperarían y llegarían a sus niveles normales. De acuerdo con los cambios en parámetros observados en este estudio, en esta medición, se puede decir que, igual que en la abstinencia, los sujetos (de todos los grupos) exhiben una conducta no-ansiosa, pero estos comportamientos no se pueden atribuir al fármaco; de pronto se podrían atribuir a la experiencia de estos sujetos en el manejo experimental. Estos sujetos ya no estaban siendo sometidos a las inyecciones, y además se los había manipulado anteriormente. En otros estudios se ha observado que los animales manipulados por el investigador exhiben conductas menos ansiosas que los sujetos a los que no se les ha sometido a algún manejo experimental.

La importancia de este estudio fue observar los cambios en la conducta relacionados con la dosis y la forma de administración de una droga de amplio abuso como es la cocaína. El estudio de abstinencia es muy importante, dado que puede ser un factor de gran relevancia que se cree contribuye a aumentar y perpetuar su consumo.

No se lograron aclarar factores relacionados con la abstinencia y con los efectos a largo plazo, pero son temas que se deben abordar en estudios posteriores, ya que son una parte crucial de las conductas de abuso y de los factores relacionados con su mantenimiento, que se debe tener en cuenta para las terapias encaminadas al tratamiento de los drogodependientes. En dichos estudios se deben incrementar las dosis, profundizar en las cepas y perfeccionar el control de variables externas, así como el nivel del ruido y la infraestructura de los laboratorios, para garantizar mejores resultados. Esto es posible, ya que este estudio es uno de los que constituyen la línea de investigación en cocaína que se adelanta desde hace dos años, por lo que los conocimientos obtenidos en este trabajo sirven para el desarrollo secuencial de un conjunto de conocimientos relacionados con la adicción a la cocaína.

Referencias

ADES, C. y OLIVEIRA, B. (1984). Are conditioned stimuli determinance of oriented exploratory behavior in the rat? *Behavior and Neurobiology*. 41, 63-70.

BELTRÁN, N, ARCINIEGAS, J., FADUL, M. *et al.* (1989). Prevalencia de farmacodependencia en estudiantes de sexto año de bachillerato de colegios oficiales y privados. *Salud Uninorte*, 4-5, 53-62.

BIRKE, L. y SADLER, D. (1986). Patterns of exploratory behavior in the spiny Mouse, *acomys canirinus*. *Behavior and neurobiology*. 4-5, 88-106.

CANO, A. (1995). *Psicología de las Drogodependencias*. Madrid: Facultad de Psicología, Universidad Complutense.

COLE, B., M., STIMUS, L., RIVER, C. *et al.* (1990). Critical role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in amphetamineinduced sensitization of behavior. *Life sciences*. 47, 1715-1720.

CRAWLEY, J. (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience and behavioral reviews*. 9, 37-44.

COSTALL, B., KELLY, E., NAYLOR, R. y ONAIVI, E. (1989). The action of nicotine and cocaine in a mouse model of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 33, 197-203.

GEORGE, F. y RITZ, M. (1990). Cocaine produces locomotor stimulation in SS but not LS mice: Relationship to dopaminergic function. *Psychopharmacology*. 101, 18-22.

GEYER, M., PETERSEN, Y. y ROSE, G. (1980). Effects of serotonergic lesions on investigatory responding by rats in a holeboard. *Behavior and Neurobiology*. 30, 160-177.

HANDLEY, S. y MITHANI, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonist and antagonists in a maze - exploration model of «fear» - motivated behavior, *Pharmacology*. 327, 1-5.

HOLLISTER, L. (1993). «Medicamentos de abuso». En: B. Katzung, (Ed.). *Farmacología Básica y Clínica* (pp 390-401). México: Manual Moderno.

KALIVAS, P. y DUFFY, P. (1989). Similar efectos of daily cocaine and stress on mesocorticolimbic dopamine neurotransmission in the rat. *Biol. Psychiatry*. 25, 913-928.

KATZUNG, B. (1991). *Farmacología básica y clínica*. México: Manual Moderno.

KOVÁCS, G., SARNYAI, Z., BABARCZI, E., SZABÓ, G. (1990). The role of oxytocin-dopamine interactions in cocaine-induced locomotor hyperactivity. *Neuropharmacology*. 29, 365-368.

LIANG, C. y QUASTEL, J. (1969). Effects of drugs on the uptake of acetylcholine in cat brain cortex slices. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 18, 1187-1194.

LISTER, R. (1987). The use of a Plus Maze to measure anxiety in the

mouse. *Psychopharmacology*. 92, 180-185.

MONTGOMERY, K. (1958). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal Comp. Psychology*. 48, 254-260.

PELLOW, S., CHOPIN, PH., FILE, S. y BRILEY, M. (1985). Validation of open: Closed arm entries in elevated plus - maze a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 14, 149-167.

PÉREZ, A. (1987). *Cocaína: Surgimiento y evolución de un mito*. Bogotá: Catálogo Científico.

ROGERIO, R. y TAKAHASHI, R. (1990). Some calcium channel antagonists have no effect on the open-field behavior of rats nor do they interact with cocaine. *Med. Biol. Res.* 23, 1153-1151.

RUTH, JA., ULLMAN, EA., COLLINS, AC. (1988). An analysis of cocaine effects of locomotor activities and hear rate four inbred mouse straias. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 29, 157-162.

SALAS, M. y CINTRA, L. (1979). Undernutrition and novelty responses influence of early food restricción on the responsiveness to the novel stimuli in adults rats. *Estd. Medical and Biology*. 30, 201-204.

SHUSTER, L., YU, G. y BATES, A. (1977). Sentization to cocaine stimulation in mice. *Psychopharmacology*. 52, 185-190.

SNYDER, S. (1992). *Drogas y Cerebro*. Barcelona: Prensa científica.

TAYLOR, J.; HARRYS, N.; VOGEL, W. (1990). Voluntary alcohol and cocaine consupcion in «Low» and «High» stress plasma catecholamine responding rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 37, 359-363.

UKAI, M., KAMIYA, T., TOYOSHI, T. y KAMEYAMA, T. (1992). Systemic administration of dynorphin A (1-13) markedly inhibits different behavioural responses indoced by cocaine in the mouse. *Neuropharmacology*. 31, 843-49.

VOLKOW, N y SWANN, A. (1990). *Cocaine in the Brain*. London: Rutgers University Press.

WOOD, D. y LAL, H. (1987). Anxiogenic properties of cocaine withdrawal. *Life Sciences*. 41, 1431-1436.

YANG, X., GORMAN, L., DUNN, A. y GOEDERS, N. (1992). Anxiogenic effects of acute and chronic cocaine administration: neurochemical and behavioral studies. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 41, 143-650.