

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## ESTUDIOS DE PSIQUIATRIA EXPERIMENTAL EN MONOS \*

JULIÁN E. VILLARREAL ‡

*La comprensión de la causa y el mecanismo de los fenómenos psíquicos, requiere de la integración interdisciplinaria de varios conceptos, para llenar el vacío entre la neurología y la psiquiatría y poder efectuar análisis experimentales de la conducta.*

*Esto puede lograrse mediante complicados métodos experimentales; dos de ellos se presentan en este trabajo.*

*En el primer experimento se logró producir fenómenos patológicos específicos, sin intervenir directamente sobre la anatomía o la fisiología del organismo. Se obligó a un mono a comer aserrín del suelo en cantidades variables modificando tan sólo el ritmo de la presentación de su comida habitual y demostrando así que la patología era generada por cambios en una rutina crónica.*

*En la segunda parte se obtuvo una preparación experimental con un estímulo de castigo, que produjo una conducta condicionada de tipo inhibitorio; la respuesta a dicho estímulo se alteró mediante la administración de fármacos de tipo tran-*

\* Trabajo de ingreso a la Academia de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 23 de octubre de 1974.

‡ Departamento de Neuropsicofarmacología. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

*quilizante, como la clorpromazina o la benzodiazepina, o drogas del tipo del alcohol y la morfina, así como con medicamentos tales como la anfetamina. Fue posible identificar perfiles específicos en la modificación particular de la conducta producida por esos fármacos.*

La psiquiatría es una ciencia médica muy joven. A pesar de ello, ha tenido ya un desarrollo vigoroso y posee recursos terapéuticos muy poderosos. Sin embargo, su metodología para el estudio científico de causas y mecanismos de la enfermedad está todavía necesitada de una estructuración lógica y sólida que prometa producir sistemáticamente desarrollos conceptuales universalmente aceptados. Esto no es subestimar a la psiquiatría como ciencia. Pero cabe recordar, por ejemplo, cómo la química, con un campo incomparablemente más sencillo que el de la psiquiatría, tuvo que esperar siglos de manipulación empírica de materiales antes de lograr sus primeras grandes síntesis conceptuales y la cristalización de sus primeras metodologías sistemáticamente fructíferas. Todas las ciencias, incluyendo las médicas, han tenido que encontrar a base de trabajo empírico sus propias reglas de estrategia para análisis y experimento, sus unidades, sus variables y dimensiones fundamentales, sus reglas de integración, sus estructuras lógicas específicas.

Hasta donde puede preverse en este momento la comprensión de la causa y el mecanismo en los fenómenos del campo psiquiátrico requerirá de la capacidad para la interacción y la transferencia interdisciplinarias de datos y conceptos. Se requerirá de movimientos limpios que corten a través de una multitud de diferentes niveles de integración, niveles comprendidos entre lo que va desde la biología molecular y la neuroanatomía, hasta los

campos de la conducta, de los fenómenos subjetivos y de los desórdenes de la ideación.

Una de las dificultades más serias para dicha integración, es el vacío conceptual y científico entre las áreas de la neurobiología tradicional y el área de la psiquiatría clínica. Para llenar este vacío se requerirá no solamente del desarrollo de niveles intermedios de análisis experimental sino también del enfoque de esos métodos a problemas de psicopatología y terapéutica.

La intención general de esta comunicación es presentar las posibilidades, en el sentido anterior, de una metodología rigurosa de análisis experimental de la conducta, enfocado a problemas de causalidad y mecanismo en psicopatología y psicofarmacología. Para ello, se comentan brevemente dos estudios realizados en primates. Los resultados que se presentarán son en sí mismos de alcance muy modesto. Sin embargo, se prestan para ilustrar la vitalidad de este tipo de análisis, porque representan hallazgos inesperados que enriquecen el conocimiento y proporcionan nuevas formas de pensamiento en el área psiquiátrica.

### **Apetito anormal producido por manipulación ambiental**

Esta investigación se originó de observaciones "clínicas" en dos monos *Rhesus* en los que ocurrió obstrucción gastrointestinal por bezoares de aserrín y cuerda. Se

había comunicado en la literatura<sup>1</sup> que la presentación intermitente de porciones pequeñas de comida produce, en la rata, polidipsia intensa: bajo estas condiciones, estos animales llegan a consumir hasta dos tercios de su peso corporal en agua en periodos de tres horas. Este informe sugirió la posibilidad de que una rutina de presentación intermitente de cantidades pequeñas de comida pudiera también producir otro tipo de anomalías del apetito como el consumo excesivo de aserrín en el mono.

Los experimentos se llevaron a cabo en las jaulas-habitación de los monos, con una capa de aserrín en el suelo. Previamente, se había reducido la comida diaria de los animales para mantenerlos de 15 a 20 por ciento por abajo de su peso habitual. Las sesiones experimentales se señalaron con un claro estímulo visual y la presentación de la comida se acompañó de un breve estímulo auditivo. La ingestión de aserrín se registró por observación visual cerrando un microinterruptor manual cada vez que el mono tomaba aserrín del suelo y se lo introducía en la boca. No se observó consumo de aserrín en ausencia de comida.

Cuando la totalidad de la comida diaria se presentaba una sola vez, algunos monos comían un poco de aserrín. En las sesiones experimentales donde se presentaban porciones pequeñas de comida (6 a 8 gramos) a intervalos del orden de 15 a 25 minutos se desarrolló un aumento progresivo en el consumo de aserrín en sesiones sucesivas. En estas sesiones se registraron ingestiones compulsivas de aserrín, del orden de 700 a 1 600 veces en periodos de dos a tres horas. La figura 2 presenta registros de la ingestión de aserrín de un mono durante las tres primeras

sesiones experimentales. Al reducir la duración del intervalo entre las presentaciones de comida, la ingestión de aserrín desapareció casi totalmente.

En estos experimentos se ha demostrado la producción experimental de patología específica de la conducta sin intervención directa sobre la anatomía y la fisiología del organismo. La patología la produce el sistema ambiental, la rutina específica y la historia conductual del organismo. Estos hallazgos conjuntamente con los experimentos de polidipsia previamente citados, indican que debemos desligarnos de nuestra predisposición conceptual a pensar en estímulos y respuestas como eventos de estrecha contigüidad temporal. El estímulo que genera la patología es la rutina en su totalidad y no el evento discreto de la presentación de una porción de comida. Esto indica también que es muy de desearse que en los estudios de psicopatología humana se comience a poner interés en el estudio de rutinas crónicas como generadoras de trastornos psiquiátricos.

#### **Respuestas farmacológicas específicas de una función conductual: la inhibición por castigo**

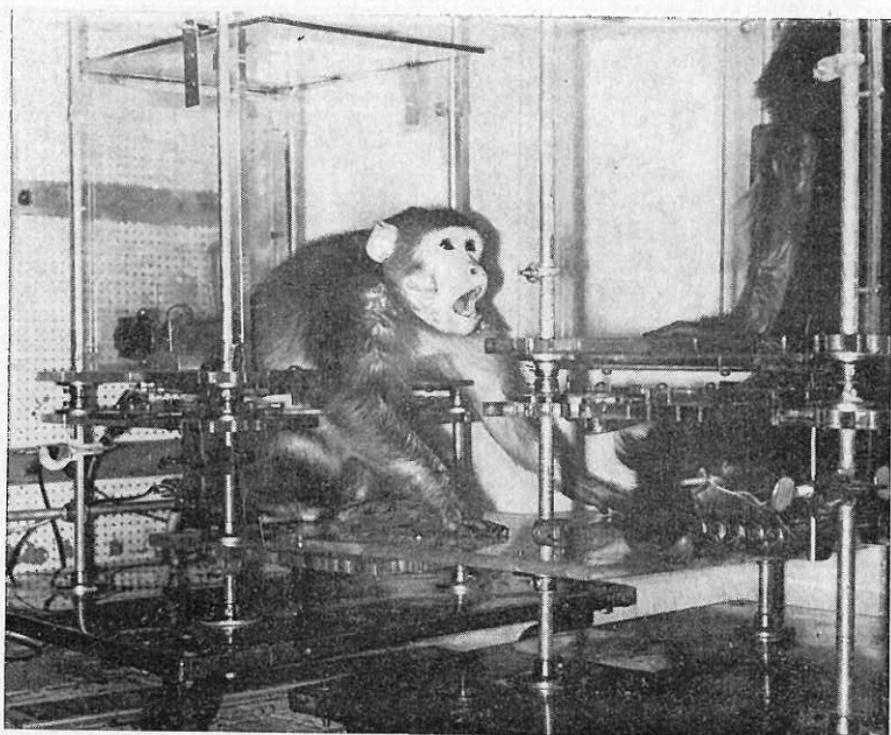
La conducta inhibida por castigo con choques eléctricos responde de manera peculiar a los psicofármacos.<sup>2</sup> Esto sugiere que algunas respuestas paradójicas a los psicofármacos observadas en la clínica se relacionen con la inhibición por castigo. Sin embargo, antes de proponer extrapolaciones a la clínica, se decidió demostrar que los hallazgos en experimentos con choques eléctricos se podían generalizar a condiciones más semejantes a las de la realidad social humana.<sup>3</sup>

Tales estudios tuvieron como propósito obtener una preparación experimental en la que el estímulo castigante fuese un acto social de amenaza logrado en interacciones rigurosamente controladas entre dos monos. Se estudiaron tres pares de monos durante cerca de 300 sesiones diarias en una situación en la que la conducta medida mostró gran estabilidad a largo plazo y también susceptibilidad a manipulaciones experimentales finas.

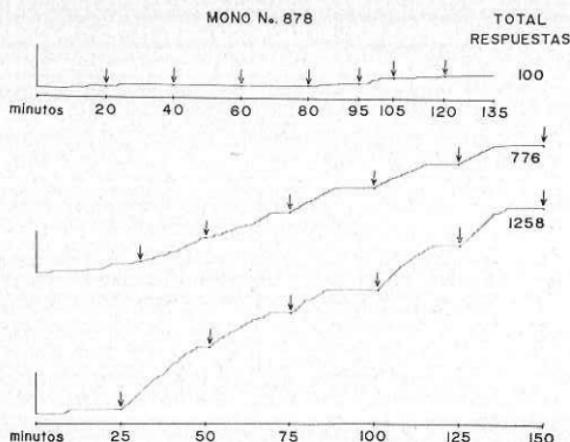
Para las sesiones experimentales, los monos de cada par se colocaban en sillas de "plexiglass" que no les permitían esca-

1 Cámara experimental y un mono atacante con gesto de amenaza típico para el mono *Rhesus*.

par pero que les daban completa libertad de movimientos de la cintura para arriba. Las dos sillas se fijaban frente a frente a una distancia predeterminada. Uno de los monos de cada par fue entrenado a obtener su comida en forma de pastillas oprimiendo una palanca colocada al lado de la silla. La comida se presentaba en un programa de intervalo variable para generar una tasa uniforme y estable de respuestas en la palanca a lo largo de la sesión. El otro mono del par servía la función de atacante, emitiendo gestos agresivos intensos dirigidos hacia el mono que oprimía la palanca. Esta interacción se logró simplemente programando que du-



2 Registros acumulativos de actos de ingestión de aserrín en las tres primeras sesiones experimentales del mono 878. La pluma del registrador se desplazaba hacia arriba una distancia muy pequeña, imperceptible en los registros, acumulando el total de ingestiones. Las flechas indican los momentos en que se presentaron porciones pequeñas de comida.



rante ciertos periodos, señalados con una luz roja, cada respuesta en la palanca del mono que trabajaba por su comida resultase en un choque eléctrico en la cola del mono atacante.

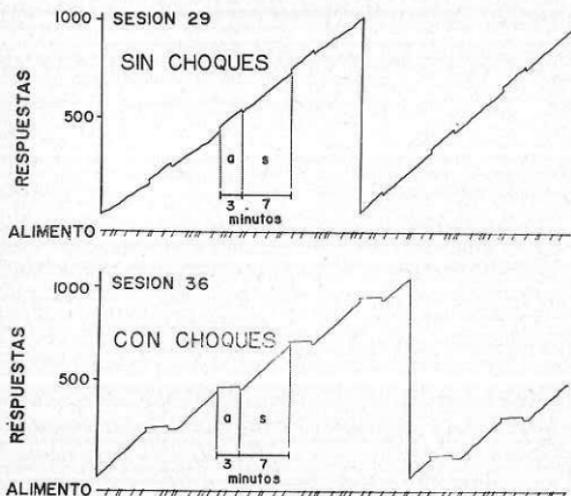
El programa para cada sesión consistía de ciclos repetidos con siete minutos de "periodo de seguridad", donde no había ni choques ni ataques, alternando con tres minutos de "periodo agonista" donde los choques a la cola del atacante se hacían ocurrir con cada respuesta de palanca del otro mono. La figura 1 ilustra a uno de los monos atacantes en uno de sus actos de amenaza. La figura 3 presenta registros de dos sesiones, con y sin la programación de choques a la cola del atacante.

La tasa de respuestas de palanca durante los periodos de seguridad fueron del orden de 30 a 60 por minuto. Durante los periodos agonistas, dichas tasas se reducían a niveles cercanos a cero, si las distancias entre los dos monos eran menores de un valor crítico mínimo. Los ataques-amenaza no inhibían consistentemente la tendencia a responder en la palanca

si se excedía la distancia en la que el mono atacante apenas lograba tocar con la punta de los dedos la silla del otro mono.

La administración de psicofármacos a los monos que apretaban la palanca mostró que los barbitúricos, las benzodiazepinas y el alcohol etílico desinhiben la conducta suprimida por castigo. Debe notarse aquí que a pesar de que a estas drogas se les considera como depresoras del sistema nervioso, su efecto sobre la conducta castigada consiste en gran aumento en la tasa de respuestas. La clorpromazina y la morfina, a pesar de ser tranquilizantes, no produjeron desinhibición de la conducta. De hecho, se encontró que la morfina produce el efecto opuesto, o sea que aumenta la sensibilidad al efecto inhibitor del mono atacante. La figura 4 muestra registros de sesiones donde se administraron pentobarbital, morfina y amfetamina.

Los efectos de la amfetamina fueron de gran interés. Esta droga aumentó notablemente la sensibilidad a los efectos inhibidores de los ataques-amenaza. Bajo la influencia de la amfetamina los monos que

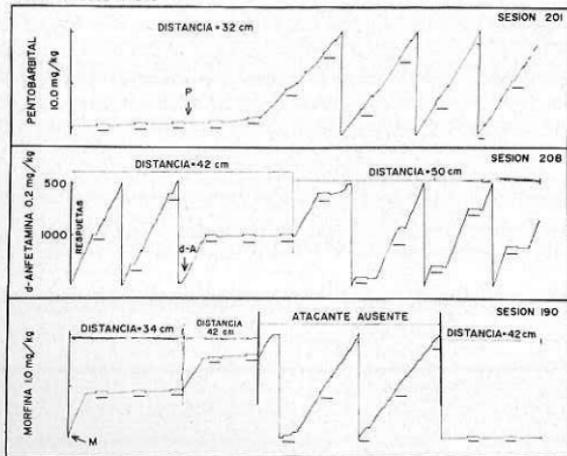


3 Inhibición de las respuestas de palanca por amenazas del mono atacante producidas por la programación de choques. Los registros son acumulativos, así que su pendiente da la tasa de respuestas. En los periodos *a*, agonistas, se encendía una luz roja. En los periodos *s*, de seguridad, la cámara experimental se encendía con luz blanca. En la sesión 36, después de 5 sesiones de programación de choques durante los periodos agonistas, la tasa de respuestas es casi cero y la pendiente del registro es casi totalmente horizontal.

apretaban la palanca dejaban de responder durante los periodos de castigo, aun cuando los monos atacantes fueron retirados a distancias mucho más grandes que las requeridas normalmente para mante-

ner inhibición (véase el segundo registro de la figura ).

Este efecto inhibitor de la anfetamina sobre la conducta castigada contrasta con los efectos estimulantes que esta droga



4 Registros de conducta como en la figura 3. *Registro superior.* La distancia entre los monos es muy corta y se obtiene una inhibición generalizada. La administración de pentobarbital en *P* resulta en una desinhibición, también generalizada a los periodos de castigo por amenaza (señalados por las pequeñas barras horizontales). *Registro medio.* La distancia entre los monos es muy grande y hay poca inhibición en los periodos de castigo. La administración de *d*-anfetamina en *d-A* inhibe la conducta. Al retirar todavía más al mono atacante, vuelve la conducta de los periodos de seguridad pero persiste la inhibición en los periodos agonistas. *Registro inferior.* La inyección de morfina en *M* deprime la conducta, pero al sacar de la cámara al mono atacante la conducta retorna a su modo habitual.

ejerce sobre otros tipos de conducta. Cabe recordar aquí que la anfetamina también tiene efectos paradójicamente inhibidores en niños hiperkinéticos. Parece posible, entonces, que en estos trastornos exista deficiencia en los mecanismos normales de inhibición conductual, y que la mejoría en ajuste social producida por drogas de este tipo se deba a aumento de la sensibilidad a los estímulos sociales con función inhibidora.

El corolario general de estos experimentos es que es posible identificar perfiles particulares de respuesta a psicofármacos en funciones conductuales específicas. Este tipo de información, al hacerse más rica y al extenderse a otras funciones de interés psiquiátrico, promete proporcionar las bases para un diseño mejor de psicofármacos y para estrategias terapéuticas más elaboradas.

#### REFERENCIAS

1. Falk, J. L.: *Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule*. Science 133:195, 1961.
2. Kelleher, R. T. y Morse, W. H.: *Escape behavior and punished behavior*. Fed. Proc. 23: 808, 1964.
3. Tadokoro, S. y Villarreal, J. E.: *A technique for evaluating drugs on an aversive social interaction*. Bull. Problems of Drug Dependence. Washington, p. 5060, 1967.

El doctor Julián Ernesto Villarreal Castelazo inició su carrera de investigador al momento de su ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Su tesis profesional sobre "Efecto de la iproniazida en la taquifilaxia a la efedrina", presentada en 1960, mereció mención honorífica. En el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan fue instructor y más tarde profesor asistente primero y asociado después. En la propia universidad obtuvo en 1969 su doctorado en farmacología. Es actualmente director de la División de Farmacología del Comportamiento del Instituto Miles de Terapéutica Experimental. Sus numerosos trabajos en psicofarmacología han aparecido fundamentalmente en la literatura norteamericana. Perteneció a numerosas organizaciones científicas internacionales y ha desempeñado en ellas importantes comisiones. La Academia Nacional de Medicina lo recibió como miembro numerario del Departamento de Biología Médica, en su sección de Farmacología, el 23 de octubre de 1974.

## OPERACION DEL EMPIEMA

La cirugía del tórax ha sufrido en los últimos cincuenta años una transformación tan completa que se puede decir que gracias a la asepsia, el bisturí del cirujano ha llegado a órganos como el pulmón y el corazón y regiones como el mediastino, que eran para el operador, lo que la cima del Himalaya para le viajero: inaccesibles.

El Dr. Miguel Jiménez fue el primero que, con su clarividencia, propuso llamar a los derrames en que el pulmón pierde la posibilidad de volverse a dilatar y en que queda necesariamente un vacío en la cavidad pleural, derrames necesarios.

... Para el tratamiento de estos casos, no es cierto que baste en los jóvenes y en los niños, la pleurotomía simple sino que hay que hacer siempre la resección de costillas, a veces cuatro o cinco, dos costillas cuando menos, pero no hacer en todos los casos el procedimiento de Doyen que deja el tórax casi sin esqueleto del lado operado; es aconsejable una modificación operatoria de manera que a los fragmentos de costilla que forman el *plastrón* (galicismo que debe substituirse por otra palabra), se les reseque un pequeño trozo en la parte media, de un centímetro, con objeto de que el tramo de pared torácica que se va a hundir, produzca un hundimiento angular semejante al que se hace en el Doyen.

Los jóvenes cirujanos, con ese afán de operar tan propio de la juventud, hacen ahora el método de Doyen hasta en los empiemas agudos cuando el pulmón puede aun dilatarse; esto no tiene razón de ser pues el deber del cirujano es curar al enfermo con las menores mutilaciones... Dr. José María Gama: *Operación del empiema*. GAC. Méd. Méx. Vol. XI, 3a. serie, pág. 320, mayo de 1916.