



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Efectos de la corticosterona en la infancia sobre el consumo oral de metilfenidato antes de la pubertad y en la edad adulta en la rata

Tesis
que para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

Presenta
Rosa Cristina Vázquez Cortés

Comité tutorial
Dr. Jorge Juárez González (Director)
Dra. Julieta Ramos Loyo
Dra. Marisela Hernández González

Guadalajara, Jalisco

julio de 2008

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
I.- INTRODUCCIÓN	7
II.- MARCO TEÓRICO	11
1.-Psicoestimulantes	11
a) Metilfenidato	12
-Farmacodinámica del metilfenidato	13
-Farmacocinética del metilfenidato	13
-Absorción	13
-Distribución	14
-Metabolismo	14
-Eliminación	15
2.-Bases neurales del reforzamiento	16
a) Neurofisiología del circuito meso-límbico-cortical	17
3.-Dopamina y psicoestimulantes	23
4.-Interacción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la dopamina	26
5.- Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y psicoestimulantes	29
6.-Metilfenidato y su potencial adictivo	33
a) Diferencias con otros psicoestimulantes	41
b) Vía de administración del metilfenidato	43
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	44

IV.- OBJETIVOS	46
V.-HIPÓTESIS	47
VI.- METODOLOGÍA	48
1.-Sujetos	48
2.-Fármacos	48
3.-Variables	48
4.-Procedimiento	48
5.-Etapa prepúber de consumo forzado	49
6.-Etapa adulta de consumo forzado	50
7.-Etapa adulta de consumo voluntario	50
8.-Grupos	52
9.-Pruebas de actividad locomotora	53
10.-Parámetros evaluados	53
11.-Pruebas estadísticas	53
VII.-RESULTADOS	54
1.-Etapa prepúber	54
a) Consumo forzado de metilfenidato	54
b) Actividad locomotriz	56
2.-Etapa adulta	56
a) Consumo forzado de metilfenidato	56
b) Actividad locomotriz	59
3.-Infancia versus edad adulta	60
a) Consumo de metilfenidato	60
b) Actividad locomotriz	62

4.-Edad adulta	63
a) Consumo voluntario de metilfenidato	63
VIII.-DISCUSIÓN	65
IX.-CONCLUSIONES	75
X.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
XI.-ANEXOS	91
a) Dictamen del Comité de Ética	92

RESUMEN

El metilfenidato (mF) es un fármaco prescrito principalmente durante la infancia para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención. Se ha descrito que el mF cuenta con características estructurales y farmacológicas similares a drogas como la cocaína y la D-anfetamina. El mF como la cocaína, bloquea el transportador de la recaptura de dopamina, serotonina y norepinefrina. Ambos producen incrementos comparables en los niveles sinápticos de dopamina, en el estriado y núcleo accumbens, regiones del cerebro involucradas en la locomoción y el reforzamiento. También se ha descrito que la exposición en edades tempranas al mF, produce cambios en neuronas dopaminérgicas asociados con un incremento en el riesgo de adquirir una conducta adictiva en ratas. La prescripción de mF en humanos es por vía oral y se sabe que las diferentes vías de administración de una droga pueden producir efectos diferentes sobre el organismo; no obstante, existen pocos trabajos en modelos animales donde la administración de mF se realiza por vía oral, ya que generalmente se usa la vía intraperitoneal o intravenosa. Por otro lado, se conoce que el estrés aumenta la auto-administración de psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas, y que el incremento en la sensibilidad de estos estimulantes esta positivamente correlacionado con un incremento en la corticosterona en plasma, ya sea inducido por el estrés o por la administración exógena de corticosterona. Dada la similitud en la acción farmacológica del mF con la cocaína y las anfetaminas, el objetivo del presente trabajo fue conocer los efectos de la administración de corticosterona en la infancia sobre el consumo de metilfenidato oral antes de la pubertad y en la edad adulta en la rata, así como los efectos sobre la actividad locomotriz en ambas edades. Para ello se utilizaron 6 grupos de ratas Wistar: Del día 24 al 39 de edad postnatal 2 de los grupos fueron tratados con corticosterona y a un tercero con el vehículo de la corticosterona. Los otros tres grupos no recibieron ningún tratamiento hormonal. Del día 31 al 39 de edad postnatal, todos los grupos fueron privados durante 12 hrs. en la fase de oscuridad y expuestos en la fase de luz a un bebedero con metilfenidato o vehículo durante 1 hr. Del día 70-78 de edad nuevamente todos los sujetos fueron privados 12 hr. y expuestos a 1 hr de metilfenidato, con excepción del grupo control cuyo bebedero contenía agua. Del día 87-94 los 6 grupos fueron expuestos a dos bebederos: uno con agua y otro con metilfenidato por 12 hr, sin privación de líquidos. Los grupos de tratamiento se designaron de acuerdo a su tratamiento durante la infancia: corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa), corticosterona + agua (cort+Wi-mFa), vehículo de corticosterona + metilfenidato (veh+mFi-mFa), exposición de solo metilfenidato (mFi-mFa), exposición solo de agua (Wi-mFa) y un grupo control. Después de la exposición al mF o W, los sujetos pasaron cada tercer día por una prueba de campo abierto. Se encontró que no hubo diferencias significativas entre grupos en el consumo de mF durante la exposición a este fármaco durante la infancia y en la edad adulta los sujetos que no fueron expuestos a mF en la infancia presentaron mayores consumos de este fármaco. A pesar de no haber observado diferencia en el consumo de mf, la motricidad fue incrementada significativamente en aquellos sujetos expuestos a mF y corticosterona, efecto que fue permanente hasta la adultez cuando los sujetos fueron expuestos nuevamente a mF. Se concluye que el mF oral incrementa la actividad locomotora; el tratamiento con corticosterona exógena durante la infancia, no facilita el consumo de mf, pero facilita la actividad locomotora, lo cual sugiere un posible efecto de sensibilización sobre esta esfera conductual.

ABSTRACT

Methylphenidate (mF) is a drug prescribed during childhood for the treatment of Attention Deficit Disorder. It has been reported that the mF has structural and pharmacological characteristics similar to drugs such as cocaine and D-amphetamine. The mF as cocaine, blocks the transporter of recapture of dopamine, serotonin and norepinephrine. Both produce comparable increases in the levels of synaptic dopamine in the nucleus accumbens and striated, brain regions involved in movement and reinforcing. It has also been reported that the exposure to mF at early age, produces changes in dopaminergic neurons associated with an increased risk of acquiring an addictive behavior in rats. The oral via is the usual route of mF administration in humans and it is known that the different routes of administration of a drug may produce different effects on the body; however, most studies in animals administrate mF by either intraperitoneal or intravenous via. On the other hand, it is known that stress and corticosterone increase the self-administration of psychostimulants such as cocaine and amphetamines and that the increase in the sensitivity of these stimulants is positively correlated with an increase in plasma corticosterone, whether induced by stress or by the administration of exogenous corticosterone. Given the similarity in the cellular action mechanism of mF with cocaine and amphetamine, the objective of this study was to determine the effect of the administration of corticosterone in childhood on the consumption of methylphenidate before puberty and adulthood in the rat, and the effect of these treatments on locomotion in both ages. For this purpose 6 groups of Wistar rats were used: from 24 to 39 days of postnatal age 2 groups were treated with corticosterone and a third group with the vehicle of corticosterone. The remaining three groups did not receive any hormonal treatment. From day 31 to 39 of postnatal age, all groups were food deprived for 12 hr during the darkness phase and exposed to mF or vehicle for 1 hr during the light phase. From 70 to 78 days of age all subjects were food deprived for 12 hr and exposed to methylphenidate during 1 hr daily, with the exception of the control group, which was exposed to tap water. From 87 to 94 days of age the 6 groups were exposed to a free-choice of water or a methylphenidate solution for 12 hr without deprivation of fluids. The treatment groups were designated as follows according to the prepuberal treatment: corticosterone + methylphenidate (Cort+mFi-mFa), corticosterone + water (Cort+Wi-mFa), vehicle of corticosterone + methylphenidate (veh+mFi-mFa), single exposure of methylphenidate (mFi-mFa), water exposure (Wi-mFa) and a control group (without any treatment). After exposure to mF or W, subjects were tested for activity in the open field test each other day.

There were not significant differences between groups in the mF consumption in the childhood; however, as adults, mF consumption was higher in subjects that did not consume mF in the childhood compared with those animals that did so. Nevertheless the absence of differences in mF consumption, significant differences were observed in motor activity in the childhood: the group treated with Cort + mF showed the highest levels of activity, and these were significant in respect of almost all groups. This effect in motor activity was persistent when animals were exposed to mF in the adulthood. As other stimulants, mF increased the motricity; corticosterone did not increase the mf consumption but apparently produced a sensitization of the effects on motor activity, which persisted in the adulthood. These results suggest permanent changes as result of corticosterone plus mF before puberty.

I.-INTRODUCCIÓN

El abuso y la dependencia a drogas es uno de los problemas de salud y sociales de mayor interés por resolver debido a las graves consecuencias de su consumo, las cuales contribuyen a una substancial morbilidad y mortalidad entre millones de individuos quienes las utilizan cada año (Sora et al. 1998), además de que su incidencia es cada vez mayor.

Una droga de abuso es una sustancia que altera los estados de ánimo, el nivel de percepción, o las funciones cerebrales (Schuckit 1998; O'Brien 1995; Gossop 1996). Eso incluye algunos medicamentos prescritos, el alcohol, los inhalantes, los estimulantes, entre otros (Schuckit 2000).

Las distintas clases de drogas tienen diversos efectos agudos y afectan diferentes sistemas de neurotransmisión, sin embargo, existen algunas similitudes en los efectos que involucran su dependencia, esto sugiere una acción común en todos los grupos, tal es el caso del circuito dopaminérgico mesocorticolímico, siendo el núcleo accumbens una estructura importante para el abuso de drogas.

Dentro de las drogas psicoactivas prescritas se encuentra el metilfenidato, el cual se emplea clínicamente para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TADH) en personas mayores a 6 años. Aunque el producto es recomendado para medicar a niños mayores de 6 años, en 1998 se encontró un estimado de 4000 prescripciones en niños de 2 años o menores. (Santosh y Taylor 2000). En el año 2000, aproximadamente 20 millones de prescripciones mensuales para medicamentos analépticos fueron escritos para el tratamiento del déficit de atención con hiperactividad. El analéptico más común es el metilfenidato, el genérico de la droga llamada Ritalin (Jensen et al. 2001). Aunque la utilidad terapéutica de los estimulantes en el tratamiento del déficit de atención con hiperactividad es innegable, una preocupación mayor es que la administración de estimulantes de largo término en niños y adolescentes puede alterar el cerebro en

formas que pueden afectar las respuestas subsecuentes a estimulantes u otras drogas con potencial para el abuso (Vitiello y Burke 1999).

Si bien se ha reportado que la adicción a estimulantes no ocurre cuando el medicamento se toma en la dosis y forma prescrita, también se ha reportado su abuso potencial, debido a sus efectos estimulantes. Se ha descrito que además de ingerirse oralmente, los abusadores, inhalan las tabletas o se inyectan el metilfenidato en una solución disuelta en agua (NIDA 2003). Aunque numerosos estudios preclínicos se han realizado con respecto al metilfenidato, su interpretación es limitada por el hecho de que las rutas empleadas generalmente son la intraperitoneal o intravenosa, sin embargo la ruta utilizada en clínica es oral.

Se ha descrito que el metilfenidato tiene propiedades reforzantes similares a la cocaína (Johanson y Schuster 1975; Bergman et al. 1989), que cuenta con una similaridad estructural y farmacológica a drogas como la cocaína y la D-anfetamina y su afinidad por el transportador de dopamina (DAT) es alrededor de dos veces la de la cocaína (Ritz et al. 1987); cuando es administrado vía intravenosa se ha descrito es indistinguible de la cocaína (Wang et al. 1997), debido a lo cual, se ha planteado si el metilfenidato es una droga con potencial adictivo.

Por otro lado, otros autores como Volkow et al. (1995; 1997; 1999c; 1999d; 1999e; 1999f), han sugerido en una serie de trabajos, que aunque el metilfenidato y la cocaína producen niveles comparables de reportes subjetivos y estos se han encontrado correlacionados con las concentraciones en plasma de la droga, el metilfenidato presenta diferencias con la cocaína que lo hacen menos reforzante, lo cual podría estar asociado a las diferencias de afinidad hacia los diferentes transportadores de neurotransmisores de dopamina, noradrenalina y serotonina, además, el metilfenidato es eliminado del cerebro mucho más lentamente que la cocaína (Volkow et al. 1995).

Estos resultados controversiales sugieren la necesidad de continuar estudiando este medicamento, especialmente a través de la vía de administración que se emplea en el ámbito clínico.

Por otro lado, se ha descrito que aquellos eventos que están relacionados al consumo de la droga, pueden incrementar o disminuir el reforzamiento de la misma. Los efectos reforzantes de las drogas, son los principales determinantes en el desarrollo de una dependencia, por lo tanto, el conocer los procesos neurofisiológicos subyacentes nos ayuda a entender las causas del inicio así como el mantenimiento de la dependencia a las drogas (Ramsey et al. 1999). Dentro de los eventos que parecen tener efectos en el consumo o abstinencia de las drogas se encuentran las situaciones de estrés.

Durante el estrés se secretan algunas hormonas como la corticosterona. Cuando la administración de corticosterona es similar a la encontrada durante situaciones de estrés, la transmisión de DA en el accumbens aumenta (Piazza et al. 1996a). Algunos estudios preclínicos realizados en ratas sugieren que los niveles de glucocorticoides por estrés son esenciales para la adquisición, el mantenimiento y la recaída de la auto-administración de estimulantes como la anfetamina (Piazza et al. 1991a; Piazza y Le Moal 1998) y la cocaína (Goeders 1997). De esta manera, los cambios en los niveles de glucocorticoides pueden constituir un incentivo sobresaliente. Hasta donde sabemos, no existen trabajos relacionados con los efectos de la corticosterona sobre la facilitación de la auto-administración del metilfenidato.

Debido a lo antes expuesto, el presente trabajo pretende colaborar con el discernimiento acerca de la acción del metilfenidato administrado en edades tempranas y sus posibles efectos en la edad adulta, empleando la vía de administración oral utilizada en clínica. Además pretende conocer si la corticosterona facilita su consumo como ocurre con otros estimulantes, lo que

parece importante para analizar su posible potencial adictivo, lo cual tendría implicaciones importantes en el ámbito clínico.

Por lo tanto en el presente trabajo se describen las referencias teóricas necesarias para dar a conocer la problemática que antecede a este trabajo, posteriormente se plantea la metodología del trabajo de investigación realizado, el cual consistió en el estudio de seis grupos experimentales, los cuales fueron expuestos al consumo de metilfenidato oral en diferentes condiciones durante la infancia y posteriormente en la edad adulta, entre las cuales se encuentra la administración de corticosterona en algunos grupos. Después de describir los resultados, se discuten los posibles mecanismos que intervienen en la interacción entre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el metilfenidato.

II.-MARCO TEÓRICO

1.-PSICOESTIMULANTES

Los psicoestimulantes son un grupo estructuralmente diverso de drogas, estos tienen la acción en común de incrementar la actividad motora y reducir la necesidad de sueño (efectos psicomotores). Esas drogas también proporcionan mayor concentración, inducen a una sensación de bienestar (efectos eufóricos) y tienen efectos simpatomiméticos (incrementa la acción del sistema nervioso simpático, SNP).

Dentro de los estimulantes que son más utilizados tanto en el ámbito recreativo como clínico, se encuentran la dextroanfetamina (o simplemente anfetamina), metanfetamina, metilfenidato, fenmetracina, diethylpropion y la cocaína.

Los psicoestimulantes incrementan los niveles de dopamina (DA), los niveles de norepinefrina (NE) y a altas dosis, incrementan los niveles de serotonina (5-HT). Los diferentes efectos de esas drogas, son atribuidos principalmente a la activación de esos sistemas de neurotransmisión, aunque otros neurotransmisores como el glutamato y la acetilcolina (ACh) están también involucrados, pero en menor grado. Aunque los psicoestimulantes tienen propiedades similares, los mecanismos por los cuales inducen a estas propiedades son diferentes (Carvey 1998).

Una de las drogas psicoactivas más comúnmente preescritas, es el metilfenidato (MF). Está aprobado para su uso clínico por la federación de alimento y drogas (FDA), para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TADH) y para la narcolepsia, en personas mayores a 6 años. Después de que se documentó su eficacia, han surgido cuestiones referentes al abuso potencial de esta droga estimulante (National Toxicology Program 2005). El metilfenidato, entre otros usos, también se ha utilizado para el tratamiento de la depresión,

principalmente como un adjunto a los medicamentos antidepresivos y para el tratamiento post-derrame cerebral en pacientes con daños cognitivos, (Santosh y Taylor 2000).

Se ha reportado que la adicción a estimulantes, no ocurre cuando el medicamento se toma en la dosis y forma prescrita. Sin embargo, también se ha reportado su abuso potencial, debido a sus efectos estimulantes, como la supresión del apetito, la proporción de enfocar la atención y la euforia asociada con sensaciones somáticas llamadas coloquialmente “tirones”. Se ha descrito que además de ingerirse oralmente, los abusadores, inhalan las tabletas o se inyectan el metilfenidato en una solución disuelta en agua (NIDA 2003). El metilfenidato cuenta con una similaridad estructural y farmacológica a drogas como la cocaína y la D-anfetamina, debido a lo cual, se ha estudiado si el metilfenidato es una droga con potencial adictivo.

a) METILFENIDATO

Su nombre químico es metil α -fenil-2-piperidina acetato (CAS RN 113-45-1). La fórmula química del hidrocloreto de metilfenidato es $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ y su masa molecular es de 269.77.

Propiedades químicas y físicas.

El hidrocloreto de metilfenidato es un polvo cristalino, blanco, inodoro (National Toxicology Program 2005), tiene un pKa de 8.5 y sus soluciones ácidas son relativamente estables. El hidrocloreto de metilfenidato es libremente soluble en metanol y agua, soluble en alcohol y ligeramente soluble en cloroformo y acetona. El punto de evaporación es de 212-216°C (National Toxicology Program 2005). El metilfenidato es un derivado de la piperidina, estructuralmente relacionado a la anfetamina (Hoffman y Lefkowitz 1996).

Farmacodinámica del metilfenidato.

El perfil del metilfenidato es similar a otros estimulantes que son comúnmente usados o abusados como la cocaína (Hoffman y Lefkowitz 1996). El metilfenidato de manera similar a la cocaína, bloquea los transportadores de la recaptura de dopamina (DAT) (Ritz et al. 1987; Gatley et al. 1999; Volkow et al., 1999^a, 1999b), de serotonina y de norepinefrina (Sora et al. 1998). Ambas drogas producen un incremento en los niveles de dopamina sináptica (Volkow et al. 1999^a).

Se ha encontrado en roedores, que los efectos estimulantes del metilfenidato son debidos a la activación de neuronas dopaminérgicas, en donde son liberadas las catecolaminas de reserva en el espacio sináptico. No se ha encontrado que los metabolitos del metilfenidato, como el ácido ritalínico, p-hydroximetilfenidato y 6-oxometilfenidato, tengan actividad, lo que ha sugerido que son otros componentes los que tienen más actividad farmacológica. Otras investigaciones experimentales en animales, han sugerido que el *d*-metilfenidato es un enantiomero activo (Teo et al. 2002).

Farmacocinética del metilfenidato.

Absorción.

La sustancia activa en ratas, ratones y monos, se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral. Debido al intenso metabolismo del primer paso, la disponibilidad sistémica se eleva sólo al 30% (11-51%) de la dosis. La ingesta junto con alimentos acelera la absorción, pero no influye sobre la cantidad absorbida. Los picos de la concentración plasmática, de 40 nmol/l (11 ng/ml) se alcanzan en promedio a las dos horas de haber administrado 0.30 mg/kg. Sin embargo, la concentración máxima en plasma varía marcadamente de unos pacientes a otros. El área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática, así como el pico de la misma, son proporcionales a la dosis administrada. Cuando se administra en ratas una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, por vía oral, el 19% de esa administración es absorbido dentro de la

primera hora, mientras que el pico de concentración en plasma durante esa hora es de 200ng/ml.

Distribución.

En humanos, la distribución regional de metilfenidato es exactamente la misma que la de la cocaína (Volkow et al. 1995). La disposición del metilfenidato oral es estereoespecífica, resultando altos niveles en plasma (Kimko et al. 1999). En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen un 57% en plasma y un 43% en los hematies. Tanto el metilfenidato como sus metabolitos tienen baja fijación a las proteínas plasmáticas (10-33%) (Greenhill 1992; Kimko et al. 1999; National Toxicology Program 2005). El volumen de distribución aparente es de alrededor de 13.1 l/kg. Se ha reportado que cuando la exposición es intravenosa (i.v.), el volumen de distribución del metilfenidato es de 6 l/kg (National Toxicology Program 2005; Coffey et al. 1983). El volumen de distribución de 10-15 mg de metilfenidato administrado oralmente en niños es de 10.7-33.2 l/kg (Hungund, et. al., 1979) y la administración oral de ~0.9 mg/kg de peso corporal (~28 mg) es de ~40 l/kg (Greenhill et al. 2001). El exceso de fluido extracelular y el total del agua corporal indican que hay una unión substancial del metilfenidato al tejido (Coffey et al. 1983).

Metabolismo.

En la vía metabólica del metilfenidato, las esterasas hidrolíticas no microsomales transforman el metilfenidato a ácido acético α -fenil-piperidina (comúnmente llamado ácido ritalínico) (National Toxicology Program 2005). Se cree que este metabolito tiene poca o ninguna actividad farmacológica (National Toxicology Program 2005). Los enantiómeros-d y -l son convertidos a sus respectivos metabolitos enantiómeros-d y -l con una interconversión no sustancial entre los enantiómeros (National Toxicology Program 2005). Menos del 2% del metilfenidato es metabolizado en una vía menor que involucra la hidroxilación aromática a componentes de *p*-hidroxi, la oxidación microsomal de componentes oxo y la conjugación. Se han detectado en plasma, pequeñas cantidades de metabolitos

hidroxilados, tales como el ácido hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalinico (National Toxicology Program 2005). Recientemente fue identificado el metabolito etilfenidato en víctimas de sobredosis y en voluntarios a los cuales se les dio metilfenidato en combinación con alcohol (Markowitz y Patrick 2001). El etilfenidato, se forma posiblemente a través de una reacción de transesterificación, sin embargo, se desconoce su significado farmacodinámico. Se ha observado una no metabolización o inhibición de la isoenzima P450 (CYP) en estudios *in Vitro* con el enantiomero-d,-l (National Toxicology Program 2005). También se ha reportado para el enantiomero-d una carencia de la inhibición del citocromo de la isoenzima CYP *in Vitro* (National Toxicology Program 2005). Sin embargo, una revisión reciente de reportes de interacción de drogas, concluyó que el metilfenidato esta involucrado en interacciones farmacocinéticas que sugieren la inhibición de una o más enzimas hepáticas (Markowitz et al. 1999).

Eliminación.

El metilfenidato en la administración oral de liberación inmediata o prolongada, en la formula -d o -d,l después de dosis por encima de los 20 mg en adultos y en niños, se elimina del plasma con una vida media de 2-8 horas (~2.5 - 3.5 horas) (National Toxicology Program 2005), mucho mayor que la vida media de la cocaína en el cerebro, la cual es de 20 min. (Kollins 2003).

Se ha calculado que la media total de la eliminación es, a las 2.52 l/kg-hora en niños a los cuales se les administró de 10-15 mg de metilfenidato por infusión i.v. (Coffey 1983). El valor de la eliminación total del cuerpo excede el promedio del flujo sanguíneo hacia el hígado (1.4 l/kg-hora) y es consistente con el metabolismo hepático asociado con la distribución general de las esterases hidrolíticas. La media de la tasa de eliminación en niños expuestos a metilfenidato oral es de ~9-10 l/kg-hora por 0.41 mg/kg de peso corporal (p.c.) (Wargin et al. 1983; Srinivas et al. 1987) y 0.9 mg/kg de p.c. (Greenhill et. al. 2001).

Se ha reportado que del 78-97% de la dosis se excreta por la orina y el 1.3% por las heces en forma de metabolitos a lo largo de 48-96 horas. En la orina sólo aparecen pequeñas cantidades (< 1%) de metilfenidato inalterado. La mayor parte de la dosis se excreta por la orina como ácido α -fenil-2-piperidina acético (60-86%) (Kollins et al. 2001). Debido al pequeño porcentaje de metilfenidato excretado sin cambio, se espera que el pH no afecte la excreción (Markowitz y Patrick 2001).

2.-BASES NEURALES DEL REFORZAMIENTO

Se ha encontrado en animales evidencia, de que existen estructuras específicas en el cerebro, que median los efectos de las drogas psicoactivas que producen dependencia, y que estas estructuras participan en la conducta de búsqueda de la droga. En el marco conceptual del condicionamiento conductual, esos efectos son considerados como recompensantes o reforzantes (Van Ree 1979).

Todos los reforzadores, por definición, mantienen o incrementan la probabilidad de que la respuesta que precede al reforzador se repita. El reforzamiento puede tomar lugar por la presentación de un estímulo apetitoso o al remover un estímulo aversivo. El primer caso es llamado reforzamiento positivo, en el cuál se incrementa la probabilidad de la respuesta subsiguiente, lo que comúnmente es considerada como una “recompensa” y están asociados con importantes sensaciones subjetivas, especialmente placeres hedónicos. El último caso es llamado reforzamiento negativo. También en los estudios de drogas, se han incorporado al concepto de recompensa, el término de incentivo, motivación y/o placer hedónico (Liebman 1989).

Robinson y Berridge (1993) propusieron una teoría llamada “sensibilización-incentivo”, esta teoría incorpora las características principales de dependencia a las drogas, y también explica como un grupo dispar de drogas puede compartir una posibilidad similar, de incurrir en la dependencia a través de la tolerancia o sensibilización de la vía dopaminérgica mesolímbica. Se conoce que la habilidad

de una droga de abuso, para incrementar los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, está relacionado con el establecimiento del “incentivo sobresaliente” (es decir, la magnitud de un estímulo reforzante, Spanagel y Weiss 1999), además, la sensación de recompensa, se asocia con todas las características sobresalientes de la experiencia de la droga, como la percepción, la representación mental de la droga y los eventos relacionados con su consumo. Posteriormente se da una sensibilización de este sistema, y el deseo normal de la droga (por sus efectos placenteros) se transforma en deseo compulsivo (craving). Este deseo compulsivo se da independientemente de las propiedades eufóricas de la droga y ocurre cuando el consumo no es placentero por mucho tiempo.

Los acontecimientos que tengan lugar en el ambiente como las situaciones de estrés (ejemplo aislamiento social) que producen que se decremente la dosis de la droga a partir de la cual el animal la reconoce como un reforzador, se consideran como eventos o circunstancias que incrementan la vulnerabilidad o la propensión para que el animal adquiera la conducta de auto-administración (Goeders 2002b). También el consumo de una droga puede ser facilitada por eventos (ejemplo el pellizco en la cola) que disminuyan el tiempo que se requiere para alcanzar un criterio conductual específico indicativo de la auto-administración (Goeders 2002b).

a) NEUROFISIOLOGÍA DEL CIRCUITO MESO-LÍMBICO-CORTICAL

Los fármacos de abuso por parte de los humanos, son estructuralmente diversos y producen diferentes efectos en el usuario. No obstante, todos comparten la característica común de modular el sistema de reforzamiento cerebral que es fundamental para iniciar y mantener conductas importantes para la sobrevivencia (por ejemplo, comer, actividad sexual).

Los primeros estudios en este sentido postularon que circuitos específicos dentro del cerebro estaban involucrados en la regulación de los procesos de recompensa cuando demostraron que la rata podía presionar una palanca para obtener

estimulación eléctrica en ciertas áreas del cerebro, pero no en otras. El haz medial del cerebro anterior, el cual conecta el área tegmental ventral con el núcleo accumbens, fue el primer lugar identificado (fig. 1). También han sido implicadas en la recompensa otras vías de neurotransmisión, por ejemplo, vías que proyectan del área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (NAcc) a áreas límbicas (como por ejemplo la amígdala) y corticales del cerebro, las cuales son importantes para la expresión de emociones, reactividad a señales condicionadas, la planeación y el juicio.

Aunque el haz medial del cerebro anterior consiste de proyecciones neuronales que contienen dopamina, noradrenalina y serotonina, es la proyección dopaminérgica la que parece más claramente implicada en la recompensa. Por lo tanto, recompensas artificiales y naturales (comida, sexo, drogas de abuso) activan esta vía dopaminérgica, también conocida como la vía dopaminérgica mesolímbica, causando un incremento en los niveles de dopamina dentro del núcleo accumbens. (Tomkins y Sellers 2001)

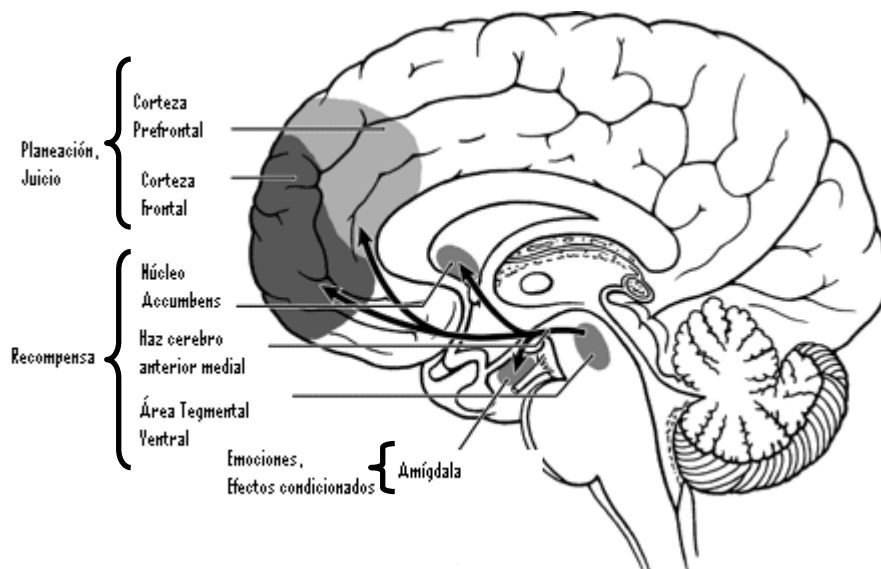


Fig. 1 Diagrama esquemático del cerebro humano que refleja algunas de las áreas y vías de neurotransmisión implicadas en el reforzamiento. (Lianne Friesen en Tomkins y Sellers, 2001).

El cerebro humano tiene relativamente dos principales vías dopaminérgicas (fig. 2), y están igualmente divididas entre la sustancia nigra, la cual asciende hacia la

vía nigroestriatal, y el área tegmental ventral, la cual asciende a las proyecciones mesocorticolímbico. Las neuronas del área tegmental ventral forman la mayor de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales involucradas en el reforzamiento. Esas neuronas envían sus axones al núcleo accumbens, el estriado y la corteza prefrontal, tres estructuras que se cree están involucradas en la motivación.

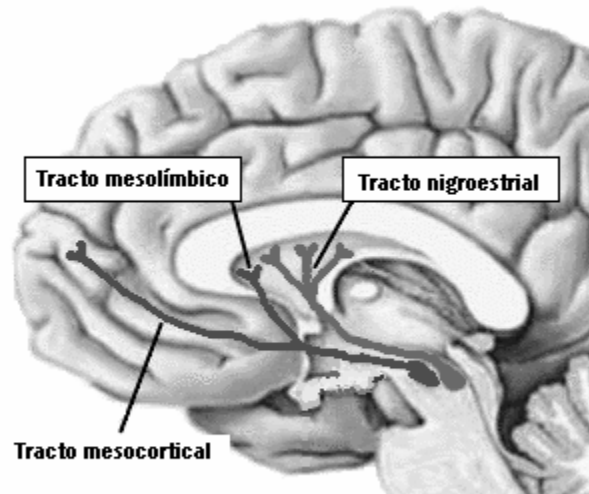


Fig. 2 Vías dopaminérgicas mesolímbicas, mesocortical y nigroestriatal. (Dubuc, 2002)

Cuando se entrenan animales para auto-estimularse eléctricamente, se ha encontrado que esos estímulos activan neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, de ese modo incrementando la inervación o liberación de dopamina hacia las proyecciones sinápticas mesolímbicas y mesocorticales (Tomkins y Sellers 2001). Se ha descrito que las ratas generalmente prefieren auto-estimularse por encima de la comida y el sexo. Los bloqueadores de receptores tales como las drogas antipsicóticas como el haloperidol, reducen los efectos del reforzamiento del alimento y la auto-estimulación intracraneal (Van Ree 1979). Esta acción parece una fuerte evidencia de que la dopamina tiene en general un papel en los mecanismos de reforzamiento en áreas límbicas.

El sistema dopaminérgico mesolímbico se cree regula los impulsos biológicos y motivacionales. Las drogas que facilitan la transmisión de dopamina, aumentan los

procesos por los cuales estímulos neutrales, adquieren propiedades reforzantes o de incentivo, y facilitan aun más la conducta de búsqueda de la droga. Muchos de los experimentos apoyan la idea de que la dopamina es importante en la mediación de aspectos del placer inmediato de reforzadores naturales, pero también media los efectos excitatorios que son predecibles de reforzadores inminentes.

El núcleo accumbens, es una importante estructura blanco en la acción de las drogas de adicción. Tiene dos sectores funcionales: el núcleo y la corteza. La corteza tiene fuertes conexiones al sistema límbico y al hipotálamo y es particularmente sensible a las drogas adictivas. Por consiguiente, la inyección intravenosa de la cocaína, morfina y anfetaminas resulta en una gran liberación de dopamina en el corteza del núcleo accumbens (Kupfermann et al. 2000).

La región del núcleo accumbens (N Acc) (fig. 3) que como se ha dicho antes recibe proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV), recibe aferencias de la corteza olfativa (C Olf) y de la corteza límbica. Estas proyecciones de la corteza límbica hacia el núcleo accumbens pueden activarse a través de sus receptores opioides. El núcleo accumbens, aunque parte de los ganglios basales, es independiente del sistema de regulación motora extrapiramidal en el putamen-caudado. Además el núcleo accumbens también proyecta hacia otros objetivos, como al pálido ventral (Pall V), y también envía una conexión recíproca, se cree mediada por GABA, hacia el área tegmental ventral. Las conexiones del pálido ventral proyectan hacia el núcleo pedunculopontino (PPN) y hacia el tálamo medial dorsal (TMD), el cual se ha propuesto es funcionalmente importante en la activación motora en la rata. El pálido ventral puede regular la respuesta de neuronas en la corteza frontal (CF), un lugar en el cual se ha observado el reforzamiento de los psicoestimulantes. Por otro lado, como respuesta adaptativa la cual es opuesta a los efectos reforzantes de esas drogas, se encuentra el locus coeruleus (LC), el cual proyecta hacia la amígdala y hacia la corteza olfativa, frontal y límbica (Koob y Bloom, 1988).

La dopamina normalmente reduce la actividad espontánea de neuronas del núcleo accumbens inervadas por neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Sin embargo, en el área tegmental ventral, la dopamina es de tres a diez veces más potente en inhibir el disparo que en el núcleo accumbens. Mientras el subtipo de receptor responsable en el accumbens es una mezcla de subtipos D1 y D2, el área tegmental ventral tiene principalmente D2. También se ha sugerido una vía accumbens al área tegmental ventral por medio del neurotransmisor GABA, el cual puede normalmente coordinar este circuito a través de un lazo inhibitorio de retroalimentación (Koob y Bloom 1988).

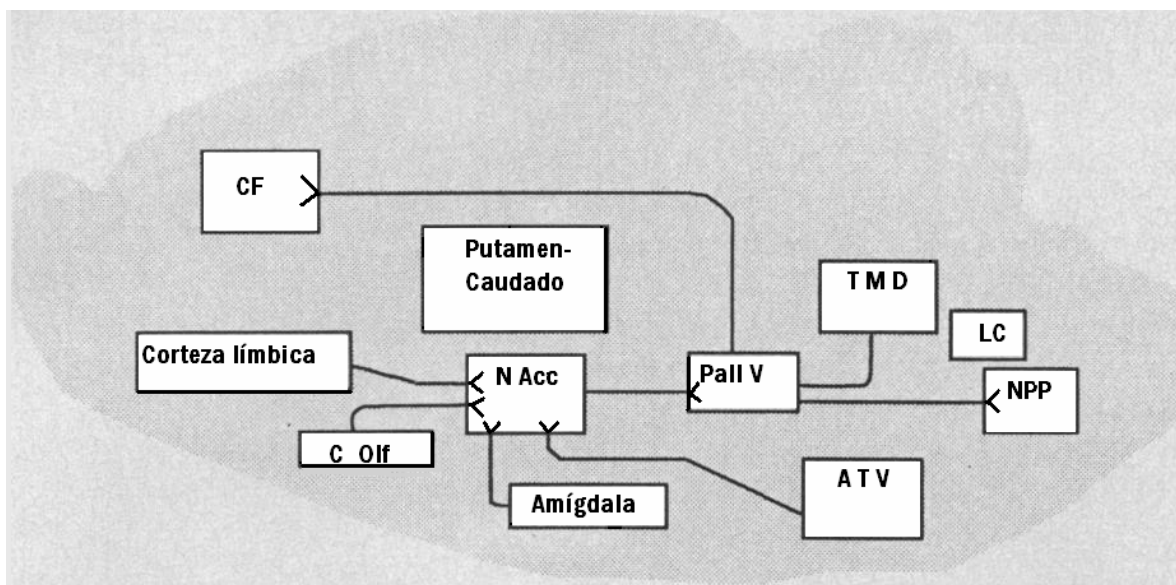


Fig. 3 Conexiones neuronales del núcleo accumbens (N Acc).
 Área tegmental ventral (ATV),
 Corteza olfativa (C Olf).
 Palido ventral (PaII V)
 Núcleo pedunculopontino (NPP)
 Tálamo medial dorsal (TMD)
 Corteza frontal (CF)
 Locus ceruleus (LC) (Koob y Bloom, 1988).

Desde una perspectiva evolutiva, este circuito de recompensa cerebral asegura la supervivencia dando prioridad a acciones esenciales tales como la reproducción. Las drogas de abuso son capaces de ejercer influencia sobre la vía de

recompensa del cerebro, ya sea por la influencia de la acción directa de la dopamina dentro del sistema, o por alterar la actividad de otros neurotransmisores que ejercen una influencia moduladora sobre otras vías dopaminérgicas. Las vías de neurotransmisores de ácido γ -aminobutírico (GABA), opioides, serotoninérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas tienen todas interacción en varios puntos a lo largo de la vía dopaminérgica mesolímbica y pueden modular su actividad. Algunos de los grandes elementos en el circuito de recompensa cerebral son ilustrados en la fig. 4 (Tomkins y Sellers 2001). Por ejemplo, drogas como la cocaína, el metilfenidato y las anfetaminas, directamente activan el sistema DA, mientras que otras drogas, tales como la nicotina, incrementan de forma indirecta la liberación de la dopamina, a través de activar los receptores colinérgicos presinápticos. Los agonistas de opioides parecen ser reforzantes porque ellos causan la inhibición de neuronas GABAérgicas que normalmente suprimen neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Algunos autores dicen que las drogas que no afectan la dopamina o bloquean su actividad en el n. accumbens no son auto-administradas y no poseen un potencial de abuso, sin embargo no todas las drogas de dependencia requieren el sistema de dopamina. Aunque menor, la dependencia a los opioides, el alcohol y las benzodiazepinas puede ocurrir en ausencia de mecanismo dopaminérgicos (Tomkins y Sellers 2001).

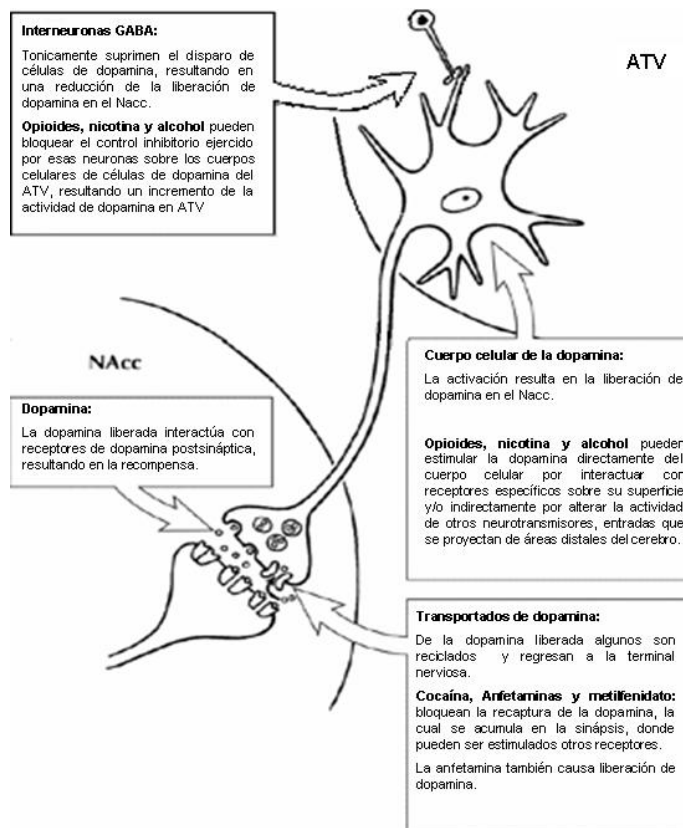


Fig. 4 Diagrama esquemático que representa la vía dopaminérgica que se proyecta del área tegmental ventral (ATV) hacia el núcleo accumbens, indicando como las sustancias de abuso pueden alterar la actividad de sus vías para producir efectos recompensantes. Tomkins DM et al. (2001).

3.-DOPAMINA Y PSICOESTIMULANTES.

Las estimulantes son reforzadores positivos, y generalmente el grado de reforzamiento está mediado por el sistema neuronal mesolímbico/mesocortical. Los bloqueadores de la recaptura de DA y los antagonistas a D1 y D2 facilitan la conducta de auto-administración (Johanson y Fischman 1989; Johanson y Schuster 1981; Koob y Bloom 1988). Las inyecciones de la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en la vía neuronal dopaminérgica mesolímbica/mesocortical, incluyendo el área tegmental ventral, núcleo accumbens y pálido ventral, atenúan la auto-administración de cocaína. Inyecciones directas de cocaína en la corteza prefrontal medial, una proyección rostral de la vía mesolímbica/cortical, facilitan la auto-administración, mientras que la inyección directa en el núcleo accumbens y en el ATV no (Goeders y Smith

1993). Además, antagonistas de DA bloquean los efectos de reforzamiento de las inyecciones directas de la cocaína en la corteza prefrontal. Sin embargo, los decrementos de DA en la corteza prefrontal medial, producidos por la neurotoxina 6-OHDA, producen una variedad de efectos que son difíciles de conciliar. Pettit y Justice (1991), utilizando microdiálisis probaron que los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens se incrementaron cuando la cocaína fue auto-administrada.

La exposición crónica a las drogas de abuso produce cambios perdurables en los circuitos neurales, que son subyacentes a procesos adictivos. Una consecuencia de esta plasticidad dependiente de la experiencia, es un progresivo incremento en la respuesta a la droga ante su reexposición, llamado sensibilización a la droga, el fenómeno es típicamente evaluado como un aumento en la actividad locomotora (Kim 2004). La sensibilización a la estimulación psicomotora en los modelos animales de adicción, está correlacionada con neuroadaptaciones en el cerebro, a su vez, asociados con el incremento en la disposición del abuso (White y Kalivas 1998). Mientras los primeros estudios de sensibilización se enfocaron específicamente en el incremento progresivo en la actividad locomotora (Post y Rose 1976), muchas investigaciones han propuesto que la sensibilización contribuye a la recompensa de la droga, y este proceso se ha incorporado en diversos modelos teóricos de la adicción a las drogas. Por ejemplo, el proceso de sensibilización se ha propuesto contribuye a la impulsividad (Koob, y Le Moal 2001) o cambios en el estado del incentivo sobresaliente de las señales asociadas a las drogas (Robinson, y Berridge 1993). Esa propuesta es apoyada por la observación del aumento en la auto-administración de la droga, después de la repetida administración de la misma. Por ejemplo, monos previamente expuestos a metanfetaminas, inician la auto-administración a estimulantes a menores dosis que sujetos sin exposición previa a la droga (Woolverton et al. 1984). En otro estudio, Piazza et al. (1990) mostraron que cuando expusieron a ratas de manera repetida ya sea a una experiencia estresante como es el pellizcar la cola o a la exposición también repetida de anfetaminas antes de la utilización de un

paradigma para la adquisición de la auto-administración de anfetaminas, encontraron un incremento en la respuesta locomotora a esta droga haciendo evidente la sensibilización conductual, además de encontrar un aumento en la vulnerabilidad para adquirir auto-administración de la droga. Esos resultados mostraron que la vulnerabilidad para desarrollar auto-administración a anfetaminas puede ser influenciada por experiencias estresantes y que el contacto previo con la droga puede aumentar la predisposición a la conducta de tomar anfetaminas. Al parecer, el pellizco de cola (situación de estrés) y la sensibilización de anfetaminas afectaron ambos el sistema neural de la dopamina y la propensión a la auto-administración de anfetaminas.

A nivel celular, la administración repetida de psicoestimulantes motores, producen un incremento transitorio en la actividad basal de las neuronas dopaminérgicas dentro del área tegmental ventral, como resultado de un decremento en la sensibilidad de los autoreceptores D2 que regulan el impulso (White 1996 y Marrinelli et al. 2003). Un estudio encontró que cuando se retira el metilfenidato, se encuentran cambios transitorios en neuronas del mesencéfalo, incluyendo un incremento en la actividad basal y en el disparo. Aunque esos cambios en las neuronas del mesencéfalo ocurren poco tiempo después de que se administra el metilfenidato, no perduran mucho tiempo después de que se retira la droga, sin embargo, permanece el incremento de la respuesta a la droga (Kalivas y Steward 1991; Vezina 1993; White y Kalivas 1998; Wolf et al. 1994). Brandon et al. (2003), encontraron en ratas adolescentes un incremento en la actividad del impulso neuronal de dopamina, después de 3 inyecciones de una dosis baja de metilfenidato y un decremento después de 2 semanas de haber retirado la administración de la droga.

4.-INTERACCIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL Y LA DOPAMINA.

El sistema de estrés está tónicamente activo, pero tanto los estresores físicos como emocionales exceden el umbral crítico e incrementan su actividad. El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema adrenomedular son miembros del sistema de estrés. Ante la presencia de estrés se dan cambios periféricos y centrales, que sirven para promover la homeostasis (O'Connor 2000). Después de que inicia el estrés, las neuronas secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Las neuronas que contienen CRH proyectan de la división parvocelular del núcleo paraventricular hacia la zona externa de la eminencia media, liberando péptidos en la circulación portal adenohipofisial en respuesta al estrés. Estas reciben impulsos convergentes de diversos sistemas de neurotransmisión, que contribuyen a la regulación dinámica del eje HPA. La regulación incluye entradas de señales estimuladoras de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, al igual que señales inhibitorias de neuronas que liberan ácido gamma aminobutírico (GABA) y beta endorfinas localizadas centralmente (Tsagarakis et al. 1990; Calogero 1995). La unión de receptores a CRH localizados en la pituitaria anterior, resulta en la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), un gran precursor de proteínas que produce diversos pequeños péptidos activos biológicamente, incluyendo beta endorfinas y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH se difunde en la circulación general hasta alcanzar las glándulas adrenales, donde se estimula la biosíntesis y secreción de adrenocorticosteroides (cortisol en humanos o corticosterona en ratas). El cortisol o la corticosterona forma un lazo de retroalimentación negativa hacia la pituitaria, el hipotálamo y otras regiones, que juegan un papel importante en el restablecimiento de la homeostasis después de la exposición a estrés (Wand y Oswald 2004) (Fig. 5).

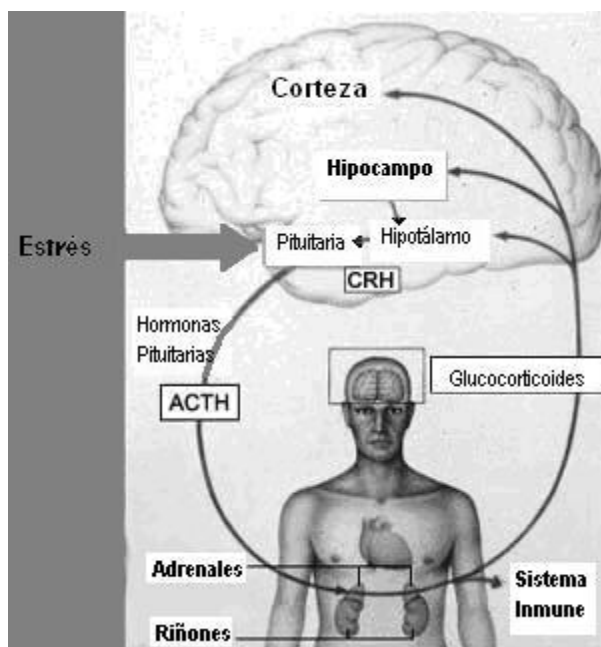


Fig. 5 Diagrama esquemático que representa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). (Carter,1999)

La alteración del eje HPA y de glucocorticoides adrenales ha sido implicada particularmente con los efectos de estimulantes, en la regulación de la transmisión de DA en el n. accumbens (Goeders 2002a). El lazo entre la DA central y el eje HPA, ha sido apoyado ampliamente. Se han encontrado receptores a glucocorticoides en los cuerpos de células DA en el área tegmental ventral (Harfstrand et al. 1986); se ha reportado que los glucocorticoides en un rango superior al fisiológico inhiben la recaptura de DA, en sinaptosomas del hipocampo de ratas que fueron preparadas al ser incubadas con metilprednisolona o adrenocorticotropina, se encontró que la alta afinidad a la recaptura de colinas no fue afectada por ninguna de las hormonas. Sin embargo, la metilprednisolona aumentó la liberación de acetilcolina recién sintetizada ante la presencia de altas concentraciones de potasio o acetilcolina, mientras que la adrenocorticotropina no tuvo efectos. La recaptura de dopamina fue inhibida cuando los sinaptosomas del septum o del estriado fueron incubados con metilprednisolona. (Gilad et al. 1987). La DA puede activar el eje HPA por la administración tanto central como periférica de agonistas a receptores D1 y D2 (Borowsky y Kuhn 1992). También se ha descrito que lesiones en el área tegmental ventral, decremantan los niveles

basales de la corticosterona en plasma, incrementados por agentes estresores (Casolini et al. 1993). La adrenalectomía decrementa la unión de receptores a DA subcorticales (Biron et al. 1992) y parece alterar la liberación de DA inducida por estrés (Imperato et al. 1989; 1991). La administración aguda exógena de corticosterona, reduce la DA extracelular en la corteza frontal (Thomas et al. 1994), mientras que la corticosterona crónica incrementa la actividad de DA en el estriado (Wolkowitz et al. 1986).

La sensibilización a los estimulantes inducido por el estrés, parece depender de una manera importante de los glucocorticoides (Marinelli y Piazza 2002). La inhibición de la secreción de glucocorticoides inducidos por estresores, también disminuye la liberación de DA en el núcleo accumbens (Piazza et al. 1996b). Además, cuando se inhibe la secreción de corticosterona, se previene el desarrollo de la sensibilización de la respuesta de DA a los efectos agudos de una repetida exposición a estimulantes o agentes estresantes (Deroche et al. 1995; Rouge-Pont et al. 1995). Lo que es más, la administración repetida de corticosterona, es suficiente para sensibilizar los efectos de la anfetamina (Deroche et al. 1992). Cuando la administración de corticosterona es similar a la encontrada durante situaciones de estrés, la transmisión de DA en el accumbens aumenta (Piazza et al. 1996a), mientras que la supresión de la secreción de corticosterona, produce exactamente el efecto opuesto (Piazza et al. 1996b). Esos efectos se presentan en ausencia de un agente estresante, lo que indica que los cambios en los niveles de glucocorticoides pueden constituir un incentivo sobresaliente. También sugiere fuertemente, que el incremento en los niveles de glucocorticoides, asociado con una repetida exposición a estresores, es necesaria y probablemente condición suficiente para la sensibilización conductual.

Piazza y Le Moal (1996), mostraron que la inhibición de la secreción de glucocorticoides, elimina la diferencia en la liberación de DA en el n. accumbens, en animales con una alta y con una baja respuesta a DA. Los animales con una alta respuesta a DA, presentaron un mayor incremento en

los glucocorticoides adrenales a estresores agudos o crónicos que animales que habían sido separados de sus madres y que los no tratados (Piazza et al. 1991^a; Plotsky y Meaney 1993). Estos estudios juntos proporcionan una evidencia convincente de la importancia de la interacción glucocorticoides-DA en la conducta compulsiva de consumir drogas (Brake et al. 2004).

5.-EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL Y PSICOESTIMULANTES

El estrés y otros factores ambientales incrementan la liberación de glucocorticoides, los cuales se conoce, aumentan la sensibilización del núcleo accumbens al abuso de las drogas (Kalivas y Stewart 1991).

Se ha descrito una interacción entre el consumo de cocaína y anfetaminas con el eje HPA. El consumo de cocaína produce una alteración del eje HPA (Schlussman et al. 2002). Algunos estudios preclínicos realizados en ratas sugieren que los niveles de glucocorticoides por estrés son esenciales para la adquisición, el mantenimiento y la recaída de la auto-administración de estimulantes (Piazza et al. 1991; Piazza y Le Moal 1998; Goeders 1997). Goeders (1997) demostró, que la inhibición farmacológica de la síntesis de glucocorticoides o el bloqueo central de receptores a CRH atenúa o suprime la auto-administración de estimulantes en las ratas.

Los animales estresados incrementan su sensibilidad a la cocaína, cambiando la curva dosis-respuesta a la izquierda (Deroche et al. 1997). Dentro de las respuestas fisiológicas provocadas por la administración de cocaína incluye un incremento de los niveles de glucocorticoides.

La administración de cocaína incrementa los niveles en plasma de ACTH, β -endorfinas y corticosterona en ratas (Moldow y Fischman 1987; Forman y Estilow 1988; Levy et al. 1991; Saphier et al. 1993) y en primates no humanos (Sarnyai et al. 1996). Ese incremento de ACTH y corticosterona en las ratas, inducido por la

cocaína, fue bloqueado por el pre-tratamiento con un receptor antagonista de CRH (Sarnyai et al. 1992), por la inmunoneutralización de CRH con un anticuerpo anti-CRH (Rivier y Vale 1987; Sarnyai et al., 1992), o por las lesiones electrolíticas bilaterales del núcleo paraventricular (Rivier and Lee 1994), indicando que ese incremento inducido por la cocaína es mediado por la liberación de CRH de neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular. También se ha reportado que la administración aguda de cocaína decrementa la inmuno reactividad para CRH en el hipotálamo, hipocampo y corteza frontal (Sarnyai et al. 1993), mientras la aumenta en la amígdala, indicando que la cocaína también puede afectar la actividad de la CRH en áreas localizadas fuera del hipotálamo. De manera similar, la exposición crónica a la cocaína decrementa la unión de receptores a CRH en regiones del cerebro principalmente asociadas con el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (Goeders et al. 1990). (Goeders 2002b).

En estudios clínicos (Mello y Mendelson 1997), se ha encontrado que la administración de cocaína, incrementa la secreción de cortisol y ACTH en usuarios crónicos de cocaína. La administración intranasal de cocaína, también incrementa los niveles de secreción de cortisol, en hombres voluntarios sin historia de abuso de drogas.

La cocaína estimula muchos de los sistemas hormonales y neuroquímicos que también son activados por el estrés (Goeders 2002b).

La habilidad de los estresores para alterar la adquisición en el consumo de estimulantes psicomotores ha recibido considerable atención (Piazza y Le Moal 1998; Goeders 2002a). Las ratas expuestas a una gran variedad de estrés social o físico aumentan la auto-administración de cocaína (Goeders 2002b). La exposición a un ambiente novedoso, es un indicador de la vulnerabilidad para adquirir la auto-administración de anfetaminas. Piazza et al. (1990) encontraron que una larga duración de la secreción de corticosterona, ante un ambiente novedoso, producía una facilitación de la adquisición de la auto-administración de

anfetaminas, lo que es más, la administración de corticosterona, en sujetos sin predisposiciones individuales, incrementó los valores reforzantes de la droga facilitando la adquisición de la amfetamina. Goeders y Guerin (1994) estudiaron los efectos de la exposición a estrés controlable y no controlable, sobre la adquisición de la auto-administración de cocaína intravenosa, y encontraron que, la auto-administración se llevó a cabo con dosis extremadamente bajas de cocaína durante la primera semana de prueba y sus concentraciones fueron dobladas subsecuentemente cada semana cuando el estrés era controlable. En las ratas que no controlaban el estrés, el ascenso en la curva de dosis-respuesta de cocaína estaba por encima y hacia la izquierda, indicando que esas ratas eran más sensibles a bajas dosis de cocaína que las ratas expuestas que podían controlar el estrés.

El incremento en la sensibilidad a la cocaína está positivamente correlacionado con un incremento en la corticosterona en plasma inducido por el estrés, y se ha descrito que la auto-administración no ocurre a menos que la corticosterona en plasma se incremente a niveles críticos o de umbral (Goeders y Guerin 1996^a; Goeders 2002^a). En un experimento donde se administró corticosterona exógena dos semanas antes de comenzar la auto-administración de cocaína, para ver los efectos sobre la adquisición de la auto-administración de cocaína (Mantsch et al. 1998), se encontraron datos similares a los encontrados con estresores (fotoshock), el pre-tratamiento diario con corticosterona produjo una mayor sensibilidad a bajas dosis de cocaína comparado con aquellas que fueron tratadas con salina.

En otro estudio donde las ratas fueron adrenalectomizadas con la finalidad de eliminar la secreción de corticosterona, antes de probar la adquisición, se encontró que las ratas no se auto-administraban cocaína a ninguna dosis, aun cuando aprendieron rápidamente a responder a la palanca por comida. Esos datos sugieren que la corticosterona en plasma puede jugar un papel crítico para que

ocurra la adquisición de la auto-administración de cocaína en ratas (Goeders y Guerin 1996b).

Por lo tanto, la exposición a estresores o a inyecciones de corticosterona pueden también resultar en la sensibilización a la respuesta conductual y neuroquímica de la cocaína (ejem. DA en núcleo accumbens) (Rouge-Pont et al. 1995; Prasad et al. 1998), y esos efectos son atenuados en ratas adrenalectomizadas (Prasad et al. 1998; Przegalinski et al. 2000) o cuando es inhibida la síntesis de corticosterona (Rouge-Pont et al. 1995).

Hasta donde sabemos, no existen trabajos relacionados con los efectos de la corticosterona sobre la facilitación de la auto-administración del metilfenidato. Se ha descrito que ratas manipuladas para producirles estrés, a las cuales después se les administra 5 mg/kg metilfenidato i.p. o 10 mg/kg i.g. por medio de un catéter en el estómago, se produce un incremento en los niveles basales extracelulares de DA y NE. Cuando se expuso a los sujetos a la manipulación estresante de manera simultánea con el metilfenidato intragástrico, se produjo una respuesta atenuada de la DA. Esos hallazgos sugieren alteraciones persistentes en la actividad dopaminérgica mesocorticolímbica inducidos por una corta y restringida exposición el estrés, como se evidencio por la respuesta alterada al metilfenidato (Marsteller et al. 2002). También se ha encontrado que 0.3 mg/kg i.v. de metilfenidato en sujetos normales, produce un incremento en los niveles de cortisol (Joyce et al. 1986). En otro estudio con niños, se encontró que el tratamiento agudo con metilfenidato, estimuló la secreción de beta-endorfinas y cortisol, pero después de la re-administración crónica con metilfenidato por 4 semanas, los niveles de beta-endorfinas incrementaron, pero no los de cortisol (Weizman et al. 2002).

6.-METILFENIDATO Y SU POTENCIAL ADICTIVO.

El perfil neurofarmacológico del metilfenidato es similar al de otros estimulantes comúnmente usados o abusados como la cocaína (Hoffman y Lefkowitz 1996). El metilfenidato como la cocaína bloquea el transportador de dopamina (DAT), se ha correlacionado la potencia de auto-administración de la cocaína con su unión al DAT en el estriado de ratas, pero no con su potencia para unirse a otros sitios pre- y post-sinápticos. (Ritz et al. 1987; Kuczenski y Segal 1997; Gatley et al. 1999; Volkow et al. 1999^a; 1999b).

Estudios de farmacología sugieren que la anfetamina puede inhibir DAT por competir con la dopamina en un sitio de unión en común, mientras que la cocaína puede actuar en un lugar diferente de DAT, pero interactúa con el lugar de unión de la dopamina o anfetamina (Wayment et al. 1998). El metilfenidato compite análogamente inhibiendo la actividad de DAT, al unirse a sitios en común con la cocaína y la anfetamina (Wayment et al. 1999). Se conoce que este transportador, forma parte de la larga familia de las proteínas transportadoras dependientes de sodio y cloro, y cuenta con una estructura de 12 dominios transmembranales; estudios de mutación han encontrado que existen ciertos sitios de unión y translocación para los psicoestimulantes que puede coincidir, sin embargo no son exactamente los mismos para todas las sustancias. Chen et al. (2005), realizaron una triple mutación en algunas regiones de DAT, donde se ha descrito que tiene efectos sobre la sensibilidad de la cocaína, probando también ese dominio transmembranal para la sensibilidad a la dopamina, anfetamina, metilfenidato y metanfetamina; ellos encontraron que, con las mutaciones que realizaron, DAT fue 69 veces menos sensible a la inhibición de la cocaína, que las ratas vírgenes sin mutación, y 47 veces menos sensible, a la inhibición del metilfenidato versus las ratas sin mutación, sugiriendo que el sitio de unión para la cocaína y el metilfenidato pueden coincidir. En contraste, la inhibición de la recaptura de dopamina por la anfetamina, metanfetamina y dopamina, no sufrió cambios significativos por las mutaciones, sugiriendo que los sitios de unión de la

anfetamina, metanfetamina y dopamina, difiere de esos de la cocaína y el metilfenidato.

Se ha descrito que el metilfenidato tiene propiedades reforzantes similares a la cocaína (Johanson y Schuster 1975; Bergman et al. 1989), su afinidad por DAT es alrededor de dos veces la de la cocaína (Ritz et al. 1987), cuando es administrado vía intravenosa se ha descrito es indistinguible de la cocaína (Wang et al. 1997), y tiene una mayor vida media que la cocaína en el estriado (>90 versus 20 min. para la cocaína), lo cual permite su repetida administración mientras se mantiene aún un bloqueo significativo de DAT (Volkow et al. 1995). La habilidad de la cocaína para inhibir el transportador de la dopamina, parece crucial para sus propiedades reforzantes. Se ha utilizado como estrategia en el desarrollo de la medicación, el uso potencial de drogas que producen una inhibición del DAT, como medio para prevenir el “high” y la reducción de la conducta de búsqueda de la droga. Volkow et al. (1996), compararon la respuesta de sujetos sin abuso de drogas, de una primera dosis de metilfenidato (0.3575 mg/kg i.v.) con una segunda dosis de metilfenidato, teniendo 60 min. de diferencia entre ambas dosis. A los 60 min. el “high” del metilfenidato regreso a la línea base, pero con base en la vida media del metilfenidato, los DAT permanecieron ocupados el 75-80%. Además se realizaron estudios de tomografía por emisión de positrones para conocer la ocupación de DAT en diferentes tiempos: En un primer estudio fue realizado 7 min. después de administrar placebo y fue utilizado como línea base, en un segundo estudio se midió la ocupación de DAT 7 min. después de la administración de metilfenidato para estimar la ocupación de DAT después del “high” de una dosis única, en un tercer estudio se realizó 60 min. después de la administración de metilfenidato para estimar la ocupación de DAT al tiempo que se administraba una segunda dosis de metilfenidato. Por último, en un cuarto estudio el PET fue realizado 7 min. después de una segunda dosis secuencial de metilfenidato con 60 min. de diferencia entre ambas dosis. La ocupación de DAT por el metilfenidato, no bloqueó ni atenuó el “high” de una segunda dosis de metilfenidato, administrado 60 min. después de la primera dosis, a pesar de que había un 80% de ocupación

del DAT como residuo de la primera dosis. Además, algunos sujetos no percibieron un “high” después de una sola dosis o de una repetida administración de la droga, a pesar de que había un bloqueo significativo de DAT. Esos resultados sugieren que la ocupación de DAT no fue suficiente para justificar el “high” y que para que los inhibidores de DAT sean terapéuticamente efectivos, se requiere más del >80% de la ocupación.

El metilfenidato y la cocaína, producen incrementos comparables en los niveles sinápticos de dopamina (Volkow et al. 1999^a). Por lo que la dopamina extracelular se incrementa, nivelándose en el estriado y núcleo accumbens (Kuczenski 1983), regiones del cerebro involucradas en la locomoción y el reforzamiento. Además la potencia del metilfenidato *in vivo* para bloquear DAT es comparable al de la cocaína en el cerebro de humanos (Volkow et al. 1999b). La distribución regional de metilfenidato en humanos, es casi la misma de la cocaína [¹¹C] (Volkow et al. 1995). Las dosis orales del metilfenidato que son terapéuticas bloquean eficazmente más de 50% de los DATs (Volkow et al. 1998); por eso el creciente nivel extracelular de DA (Volkow et al. 2001). Estas acciones están muy asociadas con las propiedades reforzantes de las drogas (Ritz et al. 1987).

Por su similaridad estructural y farmacológica a drogas tales como la cocaína y la d-anfetamina, se ha deducido que el metilfenidato puede tener un potencial para su abuso significativo.

Se han realizado numerosos estudios experimentales que han incrementado las dudas de si el metilfenidato posee o no un potencial significativo para su abuso comparado con otras estimulantes. Por ejemplo, uno de los estudios reportó que a pesar de los patrones de distribución regional comparables en el cerebro y de que ambas drogas compiten por los mismos sitios de unión en el cerebro, la administración intravenosa de metilfenidato fue farmacológicamente diferente de la cocaína. Encontraron que la recaptura del metilfenidato en el cerebro fue mayor (media \pm E.S. 7.5% \pm 1.5%), y que la concentración máxima ocurrió en el estriado.

La eliminación del metilfenidato en el estriado fue de 90 min., significativamente más lenta que la de la cocaína que fue en 20 min. La rapidez con que se dio la recaptura fue paralela a la experiencia de "high". Para el metilfenidato el "high" decreció más rápidamente a pesar de la unión significativa de la droga en el cerebro. En contraste, para la cocaína, el declive en el "high" fue paralelo a su rápida tasa de eliminación del cerebro. Ellos concluyeron la experiencia del "high" esta asociada con la rapidez en la recaptura de la cocaína y del metilfenidato en el cerebro, y que la lenta eliminación del metilfenidato del cerebro puede servir como un factor limitante para promover su frecuente auto-administración (Volkow et al. 1995).

Para evaluar el abuso potencial de una droga se han empleado tres paradigmas: 1) los efectos reforzantes, 2) los efectos como estímulo discriminativo y 3) los efectos subjetivos, en el caso de humanos (Cooper 1998).

En estudios preclínicos con animales de laboratorio, se han evaluado los efectos reforzantes, a través de determinar si se mantiene la auto-administración de la droga (Brady et al. 1990; Yokel 1987). En experimentos de auto-administración en animales (usualmente intravenosa), regularmente reciben droga o vehículo (ejem. placebo) de manera contingente con alguna respuesta (ejem. presionar una palanca). Las drogas que mantienen la tasa de auto-administración más que las observadas con el vehículo son reforzadoras.

Determinar los estímulos discriminativos de una droga ayuda a conocer si dos drogas tienen efectos interoceptivos similares. Estudios de laboratorio preclínicos se caracterizan por utilizar un procedimiento de discriminación de la droga, en la cual una respuesta (por ejem: presionar la palanca derecha) es reforzada con la administración de una droga y una respuesta diferente (ejem: presionar la palanca izquierda) es reforzada con la administración de placebo/vehículo. Después del entrenamiento, las drogas novedosas son administradas para determinar si ellas tienen efectos de estímulo discriminativo con la droga entrenada (por ejem: si

produce patrones de respuesta similares). Este paradigma generalmente concuerda con la acción de la droga a nivel celular (Glennon y Young 1987) y también concuerda con los efectos subjetivos en humanos.

En el último paradigma, generalmente es medido a través del auto-reporte, cuestionarios estandarizados y escalas.

Se ha demostrado en perros, que el acceso libre a la administración intravenosa (i.v.) de metilfenidato o d-anfetamina (por 4 sesiones o acceso ilimitado por varias semanas), resulta en una auto-administración dependiente de ambas drogas (Risner y Jones 1975; 1976). Lo que es más, los patrones de auto-administración fueron similares, excepto por el hecho de que la potencia relativa del metilfenidato comparada con la anfetamina fue de 0.75 (Risner y Jones 1976). Similar a estos resultados, en un estudio con ratas, 0.4mg/kg de metilfenidato i.v. resultó en una tasa de respuesta que fue aproximadamente del 10% de la tasa mantenida por un 0.06mg/kg de d-anfetamina, ante la administración contingente de la droga, (Nielsen et al. 1983). Estudios donde compararon el metilfenidato con la auto-administración de la cocaína en primates no humanos, demostraron el mantenimiento de las tasas comparables de auto-administración i.v. en ambas drogas (Aigner y Blaster 1979; Bergman et al. 1989; Wilson et al. 1971). Por ejemplo, un estudio, reportó que la ED₅₀ para la cocaína y metilfenidato al 0.05 y 0.04 mg/kg, respectivamente, logra un mantenimiento de las infusiones i.v. de las drogas (Bergman et al. 1989). Otro estudio demostró que 1.0 mg/kg de metilfenidato i.v. mantuvo la tasa de respuesta significativamente más que la salina y comparable a 1.0 mg/kg de cocaína i.v. (Collins et al. 1984). En un estudio Griffiths et al. (1975), encontraron que la auto-administración i.v. de metilfenidato, generó altas tasas de respuesta (mayores a 2400 respuestas) en primates, aunque no se reportó la comparación con salina. Este mismo estudio reportó que dosis equivalentes de cocaína i.v., generaron mayores respuestas que el metilfenidato. Dos estudios con ratas, demostraron que la administración de 5.0 mg/kg de metilfenidato i.p. podría realmente facilitar la prueba de preferencia de

lugar condicionada (CCP), un efecto casi siempre equivalente con las propiedades reforzantes de la droga (Martin-Iverson et al. 1985; Mithani et al. 1986). Otro estudio realizado en primates no humanos, reportó que 5.0 mg/kg i.p. metilfenidato facilita la adquisición de la preferencia de lugar de manera similar a la administración de 1.5 mg/kg de d-anfetamina (Mithani et al. 1986). En otro estudio, monos rhesus eligieron el 75% del tiempo la administración i.v. de (0.075, 0.2, 0.7 mg/kg) metilfenidato a la de salina y dosis mayores de metilfenidato (0.7mg/kg) fueron más elegidas sobre (0.1, 0.5 mg/kg) las de cocaína en todos los animales probados (n=4).

Se ha medido el grado de reforzamiento del metilfenidato a través de la prueba de preferencia de lugar en ratones, y se ha encontrado que produce un reforzamiento similar al encontrado en sujetos a los que se les administró la cocaína (Sora et al. 1998); con un incremento de esta conducta, dependiente de la dosis de la droga (Martin-Iverson et al. 1985; Merinne et al. 2001).

En algunos estudios se ha reportado que se discriminó la administración intra peritoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de 1.25-10 mg/kg de cocaína, en ratas y 1.25 y 10 mg/kg de metilfenidato, los cuales, substituyeron completamente el entrenamiento del estímulo de la droga, (convencionalmente definida como >80% de las respuestas apropiadas para la cocaína o que más del 80% de los sujetos probados identifiquen el metilfenidato como la droga entrenada) (Kollins et al. 2001). Uno de esos trabajos fue el de Emmett-Oglesby et al. (1983), quienes realizaron un estudio que se caracterizaba por estímulos discriminativos interoceptivos producidos por pequeñas dosis de cocaína. Las ratas eran entrenadas para utilizar una dosis de cocaína de 1.25 mg/kg vs. salina como la base para elegir una de las dos palancas para el reforzamiento de alimento de un programa de tasa fija de 10. La discriminación fue adquirida aproximadamente en la sesión 60 de entrenamiento. La generalización de d-anfetamina a cocaína con aproximadamente una potencia equivalente (ED 50's para cocaína y d-anfetamina fue 0.07 y 0.06 mg/kg respectivamente), con 20 mg/kg de cocaína y 10 mg/kg de metilfenidato también se generalizó a la palanca de cocaína.

Otro de los estudios, fue el realizado por Kleven et al. (1999), en este trabajo 20 ratas fueron entrenadas bajo un programa de discriminación de droga de razón fija 10, en el cual había dos palancas para discriminar (5 mg/kg, i.p.) de BTCP (análogo de la fenciclidina (N-[1-(2-benzo(b)thiophenyl)-cyclohexyl]piperidine) o (10 mg/kg, i.p.) cocaína y salina. Se substituyó como estímulo (0.16-2.5 mg/kg) de metilfenidato y otros bloqueadores de la recaptura de aminas. Ellos encontraron que el metilfenidato ocasionó una selección de la palanca de la droga en ratas entrenadas con BTCP y con cocaína.

Wood y Emmett-Oglesby (1988), también realizaron otro estudio donde fueron entrenadas ratas para discriminar 10.0 mg/kg de cocaína, utilizando un programa operante de dos palancas y se determinaron los efectos de las dosis. Se substituyó la cocaína por diferentes drogas, una de esas drogas era metilfenidato. Subsecuentemente, se interrumpió su entrenamiento y se les administró por 9 días 20 mg/kg/8 h de cocaína y fueron nuevamente determinados los efectos de la dosis para todas las drogas durante un periodo de administración crónico de 7-9 días. La administración crónica produjo tolerancia hacia las propiedades de la cocaína y tolerancia cruzada hacia las propiedades del metilfenidato.

En un estudio en el que se entrenaron ratas para discriminar 10 mg/kg de cocaína del placebo, se reportó que 2.5 mg/kg de metilfenidato ocasionó solo el 72% ($\pm 11\%$) de las respuestas apropiadas para la cocaína (McKenna y Ho 1980), esta cantidad es menos del criterio convencional del 80% para una completa substitución. Otros estudios han demostrado que de 0.56-2.0 de d-anfetamina pudo realmente ser discriminada, y que 2.5-3.0 mg/kg de metilfenidato completamente substituyó el entrenamiento de la droga estímulo (Kollins et al. 2001). De la Garza y Johanson (1987), entrenaron a monos rhesus para discriminar 1.0 mg/kg de anfetamina o pentobarbital de salina, administradas intragástricamente, utilizando un procedimiento donde se rastrea la señal para evitar un golpe. Todos los monos (n=4) mantuvieron los niveles del criterio (más del 90% de respuesta apropiada para la droga) durante las sesiones de entrenamiento. El metilfenidato (1.0-30.0 mg/kg) substituyó completamente la

dosis de entrenamiento de la anfetamina. En otro estudio (Evans y Johanson 1987), se entrenaron 4 palomas para discriminar inyecciones de anfetaminas (2.0 mg/kg i. m.) de inyecciones de salina, manteniendo una respuesta fija de 30, en un programa de deliberación de alimento. Se probaron componentes relacionados con los mecanismos de acción bioquímicos de la anfetamina o estimulantes de la actividad psicomotora. El metilfenidato (0.1-3.0 mg/kg) fue uno de ellos, compartiendo las propiedades de estímulo discriminativo con la anfetamina. En ratas también se ha observado esto Silverman y Ho (1980), entrenaron ratas en dos procedimientos operantes con dos palancas para discriminar o 1.0 mg/kg i.p. de anfetamina o 1.5 mg/kg i.p. 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine (DOM) de salina. Las ratas entrenadas para discriminar anfetaminas de salina generalizaron con la condición de entrenamiento de anfetaminas cuando fue probada con metilfenidato (2.5-5.0 mg/kg i.p.) pero no con las otras drogas, mientras que las ratas entrenadas para discriminar DOM no generalizaron con anfetaminas ni con metilfenidato.

Se ha descrito que el metilfenidato produce una elevada actividad locomotora (Mueller 1993; McNamara et al. 1993; Gaytan et al. 1996) y la sensibilización de esta respuesta (Segal y Mandell 1974; Post y Rose 1976; Wolf 1998; Kuczenski y Segal, 2002).

Por otro lado, se ha encontrado que la administración oral de metilfenidato en ratas, durante la adolescencia, a dosis de 0.75-3.0 mg/kg, por debajo del umbral de activación para la locomoción, incrementan los niveles extracelulares de norepinefrina (NE) en hipocampo, pero sin afectar los de dopamina en n. accumbens (Kuczenski y Segal 2002). En ese mismo trabajo para conocer las implicaciones a largo término del metilfenidato, se administraron las mismas dosis por vía oral 3 veces diariamente por 4 semanas, y se evaluó el desarrollo de la sensibilización locomotora, que se conoce es un cambio adaptativo, implicado en la facilitación del abuso de drogas. Después fueron probadas con (0.5 mg/kg) de metilfenidato y se encontró que no hubo sensibilización locomotora como

respuesta al metilfenidato. Lo cual sugería, una pobre creación de adicción asociada a bajas dosis del tratamiento con metilfenidato en un periodo largo.

Algunos trabajos han reportado una respuesta sensibilizada a los efectos del metilfenidato (Meririnne et al. 2001; Gaytan et al. 1997; Crawford et al. 1998; McDougall et al. 1999), mientras que otros han reportado tolerancia a los efectos del metilfenidato (McNamara et al. 1993; Crawford et al. 1998; Izenwasser et al. 1999).

a) Diferencias con otros psicoestimulantes.

Las diferencias farmacocinéticas entre el metilfenidato y otros estimulantes de abuso también puede contar para ayudar a diferenciar los patrones de abuso. El metilfenidato con mayor frecuencia es disponible y administrado de forma oral, aunque también puede disolverse y ser administrado de manera inyectada (Parran y Jasinski 1991), sin embargo no es comúnmente por esta última vía que más se administra. La vía de administración es importante ya que debido a la velocidad de inicio de sus efectos en la administración oral, puede limitar la creación del abuso comparado a las formas inyectadas o inhaladas de otros estimulantes. En un trabajo se evaluó esa cuestión, demostrando que la liberación sostenida de metilfenidato, produce un pico menor de los niveles en plasma, y el inicio y compensación de los efectos de la droga son subsecuentemente más lentos (Birmaher et al. 1989), produciendo menores magnitudes de los efectos subjetivos comparados a una administración de una liberación inmediata (Kollins et al. 1998^a). Kollins et al. (2001).

También se ha descrito que la afinidad del metilfenidato es mucho menor para el transportador de serotonina que el de la cocaína (Izenwasser et al. 1999).

Volkow et al. (1995; 1997; 1999c; 1999d; 1999e; 1999f), han sugerido en una serie de trabajos, que aunque el metilfenidato y la cocaína producen niveles comparables de reportes subjetivos y estos se han encontrado correlacionados

con las concentraciones en plasma de la droga, el metilfenidato es eliminado del cerebro mucho más lentamente que la cocaína (Volkow et al. 1995). De acuerdo con ellos, esas diferencias farmacocinéticas están asociadas con diferentes niveles de búsqueda de la droga (“craving”), que hace que un sujeto busque la auto-administración de la droga.

También se ha descrito que la cocaína bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, una propiedad que no tiene el metilfenidato (Sora 1998). DAT es expresado en dendritas y axones de neuronas mesencefálicas DA que inervan ganglios basales, núcleo acumbens, y corteza prefrontal, regulando la actividad locomotora, el reforzamiento y la atención (Ciliax et al. 1995; Sesack 1998). DAT es una proteína que pertenece a la familia transportadora de aminas biogénicas dependientes del transporte de sodio y cloro, la estructura de DAT cuenta con una secuencia de 620 amino ácidos y con 12 segmentos de dominio transmembranales, la proteína se une a los neurotransmisores y otros solutos para transportarlos en la célula (Chen et al. 2005). Estudios del transporte del DAT dependiente de sodio y cloro, indican que dos iones de sodio y uno de cloro se unen para el movimiento de cada molécula de DA que es transportada (Kilty et al. 1991; Krueger 1990; McElvain y Schenk 1992; Gu et al. 1994), indicando que DAT es electrogénico. Los experimentos de patch-clamp, revelan que los canales transportadores tienen aberturas y magnitudes comparables a canales iónicos auténticos (Wadiche et al. 1995; Lester et al. 1996; Cammack y Schwartz 1996; Lin et al. 1996; DeFelice y Blakely 1996). Además, datos en células transfectadas, demostraron que los canales tienen la función de translocar la conducción del substrato (Galli, Blakely y DeFelice, 1998). Carvelli et al. (2004), encontraron que los transportadores de DA no solo transportan DA, también presentan canales de conducción que directamente modulan el potencial de membrana y la función neuronal.

b) Vía de administración del metilfenidato.

Un reciente estudio de microdiálisis buscaba las diferencias entre la vía oral (intra gástrica) y la vía i.p. de administración de metilfenidato, usando la nivelación de la DA extracelular dentro del núcleo accumbens, como una medida neuroquímica. Los autores concluyeron que comparar las concentraciones plasmáticas máximas de metilfenidato en los humanos y ratas no es apropiado para determinar las dosis convenientes clínicamente, porque se requieren dosis mucho mayores en los animales, para sostener lo que sería apropiado para los niveles terapéuticos en los humanos (Gerasimov et al. 2000). Encontraron que dosis de metilfenidato menores de 5 mg/Kg i.p. en las ratas, pueden ser comparables a aquellas dosis utilizadas clínicamente por las razones siguientes: 1) Producen un sostenimiento del nivel fisiológico sin rebasar su cúspide; 2) Las dosis más bajas administradas vía intragástrica en los roedores no elevan los niveles de DA sobre los niveles basales; considerando que, dosis tan bajas como 0.5–1.0 mg/Kg administradas oralmente, aumenta significativamente los niveles de DA en el estriado de los humanos (Volkow et al. 2001; Volkow et al. 2003) una dosis vía intragástrica de 5 mg/Kg es aproximadamente equivalente a los 2.0 mg/Kg que por vía i.p. producen el reforzamiento de DA y las respuestas locomotoras en los roedores. (Brandon et al. 2001).

III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metilfenidato es una de las drogas estimulantes más comúnmente preescritas en la clínica, principalmente durante la infancia. Sin embargo, después de que se documentó su eficacia ha surgido controversia referente al potencial abuso de esta droga estimulante lo cual ha generado su amplio estudio tanto en humanos como en modelos animales. Hay trabajos que han descrito que el metilfenidato presenta propiedades reforzantes, a través de paradigmas como la preferencia de lugar, mientras que otros trabajos expresan no haber encontrado propiedades reforzantes con la administración de metilfenidato.

También se ha descrito que la exposición en edades tempranas al metilfenidato, produce cambios en neuronas dopaminérgicas asociados con un incremento en el riesgo de adquirir una conducta adictiva en ratas. Algunos estudios muestran un incremento en la sensibilidad a estimulantes cuando el metilfenidato se administra tempranamente, mientras que otros encuentran un decremento en la sensibilidad en ratas.

Por otro lado, se conoce que el estrés produce una activación del eje HPA; ratas expuestas a una gran variedad de agentes estresantes aumentan la auto-administración de psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas. El incremento en la sensibilidad a algunos estimulantes como la cocaína y las anfetaminas, esta positivamente correlacionado con un incremento en la corticosterona en plasma, ya sea inducido por el estrés o por la administración exógena de corticosterona.

Comúnmente la administración de metilfenidato en modelos animales se realiza por vías intraperitoneal o intravenosa, sin embargo, la prescripción de la droga en humanos se realiza por vía oral y se sabe que las vías de administración de una droga pueden producir efectos diferentes sobre el organismo, especialmente en aquellas con propiedades adictivas.

Por lo anteriormente descrito, en el presente estudio pretendimos investigar si la administración de corticosterona, remedando la activación del eje HPA, puede facilitar el consumo oral de metilfenidato, como se ha sugerido para otros estimulantes, y si la administración en edades tempranas de metilfenidato facilita su potencial adictivo durante la edad adulta. Con base en lo anterior se plantean los siguientes objetivos.

IV.-OBJETIVOS

General:

Conocer los efectos de la administración de corticosterona en la infancia sobre el consumo de metilfenidato oral antes de la pubertad y en la edad adulta en la rata.

Específicos:

Conocer los efectos de la administración de corticosterona sobre el consumo oral de metilfenidato durante la etapa prepúber.

Conocer el efecto de la administración de corticosterona durante la etapa prepúber sobre el consumo oral de metilfenidato en la edad adulta.

Conocer el potencial adictivo de la exposición oral de metilfenidato administrado durante la etapa prepúber en la edad adulta.

Estudiar los efectos del metilfenidato sobre la actividad locomotriz.

V.-HIPÓTESIS

La administración de corticosterona incrementará el consumo de metilfenidato vía oral en la etapa prepúber.

La administración de corticosterona durante la etapa prepúber facilitará el consumo oral de metilfenidato en la edad adulta.

La exposición durante la edad prepuber a metilfenidato facilitará el consumo oral de metilfenidato en la edad adulta.

El metilfenidato oral incrementará la actividad locomotriz y la corticosterona potenciará este incremento en la actividad locomotriz.

VI.-METODOLOGÍA

1.-Sujetos.

Se utilizaron 60 ratas machos Wistar, sin ningún tipo de manipulación previa, recién destetadas. Los sujetos durante todo el estudio fueron mantenidos en ciclos de luz-oscuridad de 12-12 hrs., con una temperatura de entre 22 y 24 °C, alimentados con croquetas (Ralston Rations, Purina) *ad libitum*. El esquema general se presenta en la figura 1.

2.-Fármacos.

Se administró 2.0 mg/kg/día/sujeto i.p. de 21-hemisucinato corticosterona suspendido en una solución salina (NaCl) 0.9%.

Se expuso a los sujetos a metilfenidato (*threo*-Methylphenidate- α -(2-piperidyl) acetato Hidroclorato) diluido en agua en una concentración de 1mg/ml, la dosis administrada dependió del consumo de auto-administración de los sujetos.

3.-Variables.

Independientes:

- La exposición de corticosterona durante la etapa prepúber.

Dependientes:

- Consumo de metilfenidato en gr/kg durante la etapa prepúber.
- Consumo de metilfenidato en gr/kg durante la etapa adulta.
- La actividad locomotriz (el número de cruces en el campo abierto)

4.-Procedimiento.

Los sujetos fueron destetados el día 21 de edad postnatal y mantenidos en periodo de adaptación hasta el día 23. A partir del día 24 de edad, los sujetos fueron divididos en 6 grupos de tratamiento, dos de los cuales fueron tratados con inyecciones de corticosterona (cort) y uno más con el vehículo de la corticosterona

(veh) hasta el día 39 de edad, los otros tres grupos no recibieron ningún tratamiento. A partir del día 31 de edad todos los grupos pasaron por tres etapas experimentales: Etapa prepúber de consumo forzado, etapa adulta de consumo forzado y etapa adulta de consumo voluntario, que serán explicadas a continuación.

5.-Etapa Prepúber de consumo forzado

Del día 31 de edad postnatal y hasta el día 39, todos los grupos fueron expuestos a un bebedero de plástico con una pipeta de acero inoxidable que en su punta contaba con un balín del mismo material, este bebedero contenía 30 ml. de metilfenidato (mFi) o agua (Wi), los que fueron medidos con una probeta, los sujetos permanecían expuestos al líquido en un paradigma de 1 hr., al terminar esta hora se medía en la misma probeta la cantidad restante. Los sujetos fueron agrupados para esta manipulación de la siguiente manera: un grupo tratado con corticosterona fue expuesto a metilfenidato (cort+mFi), el otro grupo tratado con corticosterona fue expuesto a agua (cort+Wi), el grupo tratado con el vehículo de la corticosterona fue expuesto a metilfenidato (veh+mFi), otro grupo fue expuesto a metilfenidato sin ningún otro tratamiento (grupo mFi) y a los dos grupos restantes se les expuso a agua también sin ningún otro tratamiento (grupo Wi y grupo control).

Durante esta etapa todos los sujetos fueron privados de líquidos por 12 hrs. durante la fase de oscuridad. Los sujetos permanecieron en condiciones sociales, únicamente durante la hora de exposición a metilfenidato o agua fueron colocados en una caja habitación individual, para inmediatamente después del consumo pasar por una prueba de actividad locomotora cada tercer día, al terminar, los sujetos fueron regresados a sus cajas en sociedad, tres hrs. después se les colocó un bebedero con agua por el resto del tiempo.

Al terminar la etapa prepúber, los sujetos permanecieron en casas hogar en sociedad sin manipulación alguna hasta iniciar la siguiente etapa que inicio a los 70 días.

6.-Etapa adulta de consumo forzado.

Los sujetos fueron privados por 12 hrs. nuevamente en la fase de oscuridad, de los 70 a los 78 días de edad, y expuestos a un bebedero igual al empleado en la etapa anterior, el cual contenía 30 ml. con agua (Wa) en el caso del grupo control y a un bebedero con 30ml. de metilfenidato (mFa) para los otros cinco grupos (Wi-mFa, mFi-mFa, cort+mFi-mFa, cort+Wi-mFa, veh+mFi-mFa), medido exactamente igual que en la etapa antes mencionada, el bebedero permanecio expuesto a los sujetos en un paradigma de una hora de la misma manera en que fueron expuestos durante la etapa prepúber sin recibir ningún otro tratamiento. Al finalizar el consumo, los sujetos pasaron por la misma prueba de actividad locomotora que en la etapa prepúber antes de regresar a sus cajas hogar en sociedad.

Al finalizar la etapa adulta de consumo forzado, los sujetos permanecieron en casas hogar en sociedad sin ninguna manipulación hasta el día 86 de edad.

7.-Etapa adulta de consumo voluntario.

Todos los sujetos de todos los grupos incluyendo el grupo control, fueron colocados en esta etapa en cajas hogar individuales, para ser expuestos del día 87 al 94 de edad a dos bebederos simultáneos con las mismas características que los descritos anteriormente, permanecieron durante 12 hrs. contiguas en la fase de oscuridad y sin privación de líquidos previo. Uno de los bebederos contenía 30 ml. agua y el otro bebedero con 30 ml. metilfenidato diluido en agua a la misma concentración que en las etapas anteriores y medido de la misma manera.

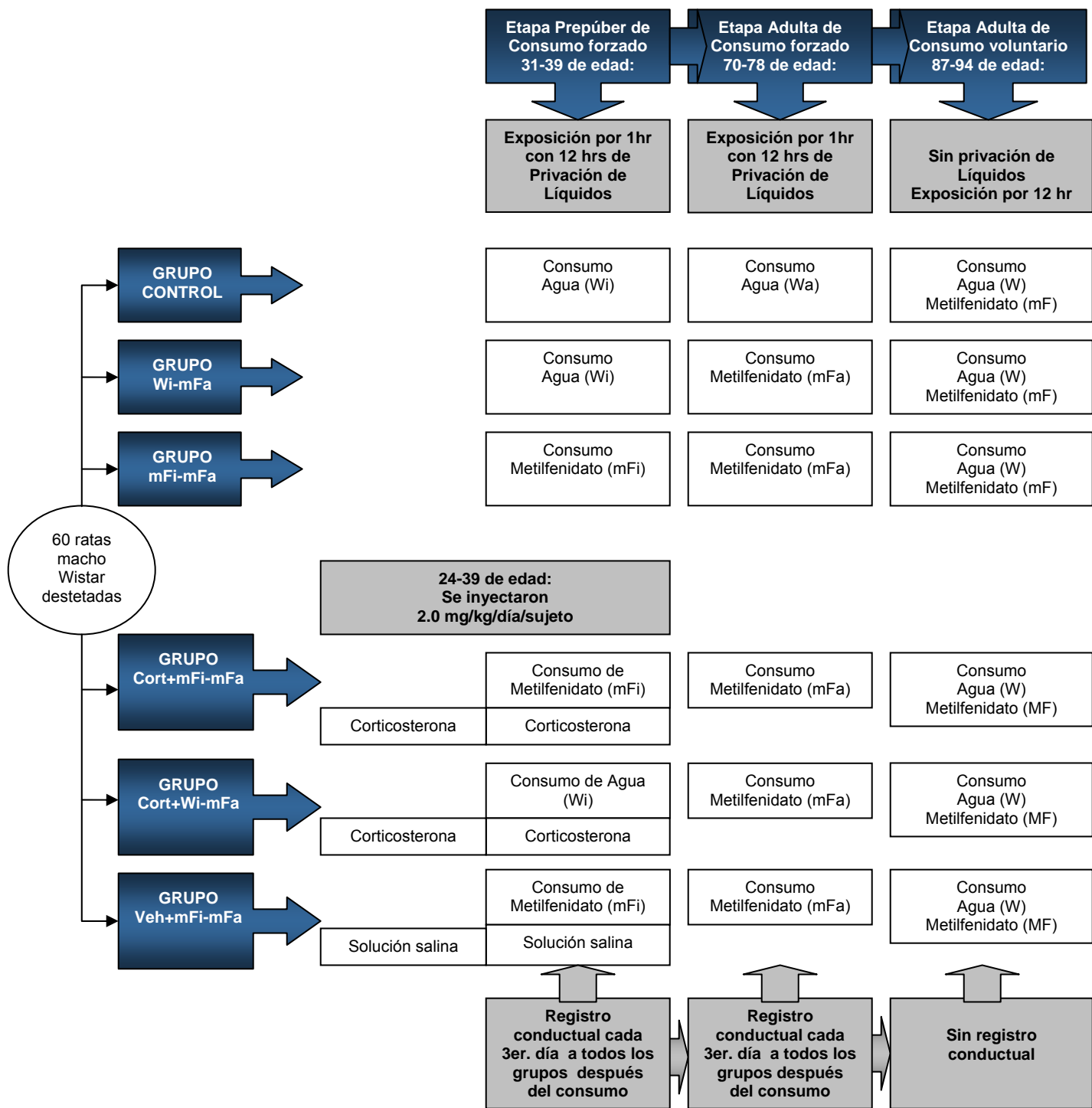


Fig. 1 Esquema general de investigación

8.-Grupos.

Grupo mFi-mFa: Este grupo nos permitió obtener información con respecto a los efectos del metilfenidato durante la infancia, así como durante la edad adulta, cuando se ha tenido una exposición previa al metilfenidato en la infancia.

Grupo Wi-mFa: Este grupo sirvió de control del grupo anterior, con el fin de conocer los efectos del metilfenidato durante la edad adulta sin experiencia previa de consumo de metilfenidato, para discernir si la exposición previa del metilfenidato durante la infancia tiene efectos sobre el consumo voluntario de la droga en la edad adulta.

Grupo cort+mFi-mFa: Este grupo dio a conocer los efectos durante la infancia de la corticosterona en combinación con el metilfenidato administrado durante esta misma etapa y en la edad adulta.

Grupo cort+Wi-mFa: Este grupo, sirvió como control del grupo cort+mFi, ya que dio información de los efectos de la corticosterona sola durante la infancia, también nos permitió saber si la administración de esta hormona exógena durante este periodo, tiene efectos posteriores en la edad adulta.

Grupo Veh+mFi-mFa: Este grupo, también es un control del grupo cort+mFi, sin embargo, a través de este grupo, se pudo diferenciar los efectos de la corticosterona en combinación con el metilfenidato durante la infancia, y los efectos de la manipulación experimental de la administración de la hormona, así como sus efectos en la edad adulta.

Grupo control: Este grupo nos permite conocer cómo sujetos sin exposición a metilfenidato se comportan tanto en la prueba de actividad, como el consumo de agua, proporcionándonos información de cómo es el consumo voluntario en sujetos sin experiencia previa de metilfenidato.

9.-Pruebas de actividad locomotora:

El registro de la actividad locomotora se realizó a través de la prueba de campo abierto, esta prueba consiste en colocar a los sujetos en una caja de acrílico de 15 x 35 x 50 cm. dividida en 36 cuadros iguales de 10 cm. x 10 cm., se colocó al sujeto en uno de los cuadrantes y se registró el número de cuadrantes que cruza en un periodo de 10 minutos.

Se midió la actividad locomotora inmediatamente después del acceso restringido de 1 hora al metilfenidato o agua, cada tercer día, durante los periodos de consumo forzado tanto de edad prepubertad y adulta.

10.-Parámetros evaluados.

En ambos experimentos se midió la cantidad de metilfenidato y el agua consumida durante la sesión de 1 hr. en el caso de los consumos forzados, en el caso del consumo voluntario durante las 12 hrs. de acceso, la actividad locomotora se midió a través de la prueba de campo abierto.

11.-Pruebas estadísticas.

Para conocer el consumo de consumo de metilfenidato, se convirtió la cantidad de consumo en ml. a mg/kg de peso corporal y se realizó un análisis de varianza de grupos mixtos de dos factores (grupos x días), además se comparó la actividad locomotora entre los grupos y entre los periodos de consumo forzado. Se aplicó un análisis de varianza de grupos mixtos de dos factores (grupos x días). Se tomó como nivel mínimo de significación $p < 0.05$. Las pruebas a posteriori se realizaron con la prueba de Tuckey.

VII.-RESULTADOS

1.-Etapa Prepúber

a) Consumo forzado de metilfenidato

El análisis de varianza (grupos X días) mostró los siguientes resultados: el consumo promedio de metilfenidato (mg/kg) durante la infancia fue mayor en el grupo mFi comparado con los otros dos grupos (veh+mFi y cort+mFi), sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (gráfica no presentada). Tanto el factor días [$F(8,216)=13.09$, $p<0.00001$] como la interacción (grupos x días) fueron significativos [$F(16,216)=2.56$, $p=0.0012$]. El primer día de consumo fue significativamente mayor que el resto de los días, los consumos se mantuvieron a través de los días, disminuyendo significativamente el día ocho y nueve en comparación con el día cinco. La interacción entre grupos y días (figura 6) indicó a través de

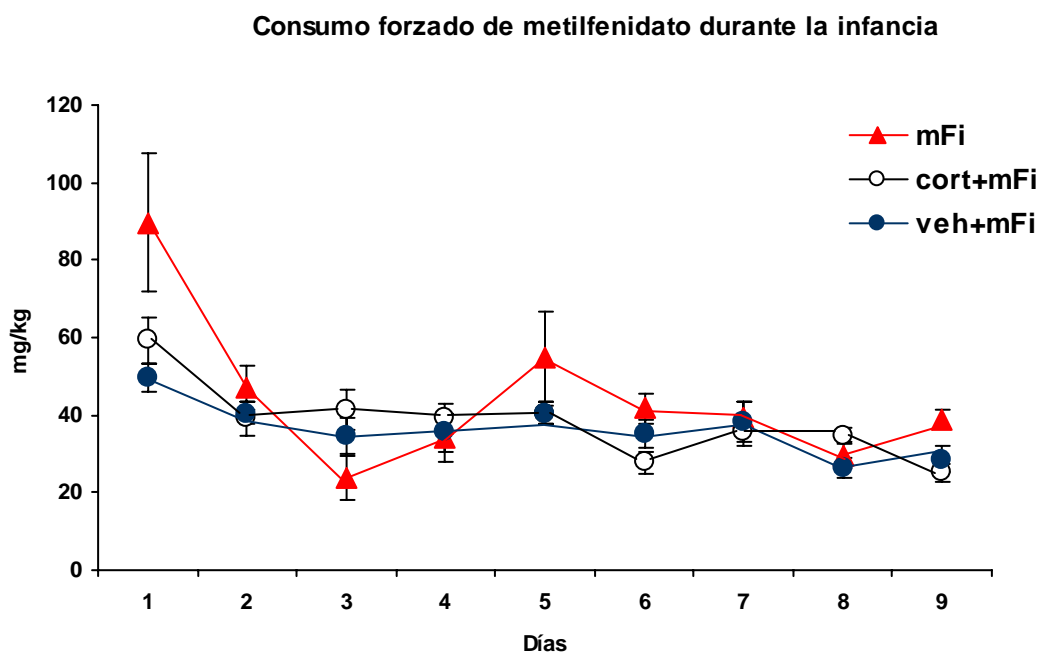


Figura 6. Media \pm E.S del consumo de metilfenidato (mg/kg) forzado, durante la infancia para los grupos metilfenidato-metilfenidato (mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi) y vehículo + metilfenidato (veh+mFi), a través de los días (d). Nivel de significación $p<0.05$.

Diferencias intragrupo: mFi: d1>todos los días de mFi; d5>d3

cort+mFi: d1> d6, d9

Diferencias entre grupos: Día 1:mFi > veh+mFi, cort+mFi

las pruebas a posteriori las siguientes diferencias intragrupalas: el grupo metilfenidato (mFi) consumió más el primer día que el resto de los días de exposición; en el día cinco, ese mismo grupo también consumió más metilfenidato, pero fue significativo sólo con respecto al día tres. En el grupo de tratamiento con corticosterona (cort+mFi), el consumo fue disminuyendo conforme fueron pasando los días, las pruebas a posteriori mostraron que el consumo del primer día fue significativamente mayor que el consumo del día seis y nueve. En el grupo vehículo (veh+mFi), los valores, aunque más estables, también tendieron a disminuir conforme pasaron los días; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los días. En cuanto a las diferencias entre los grupos, solamente se encontraron diferencias significativas el primer día de consumo, durante este día el grupo mFi consumió significativamente más que los otros dos grupos.

Actividad locomotriz durante la infancia

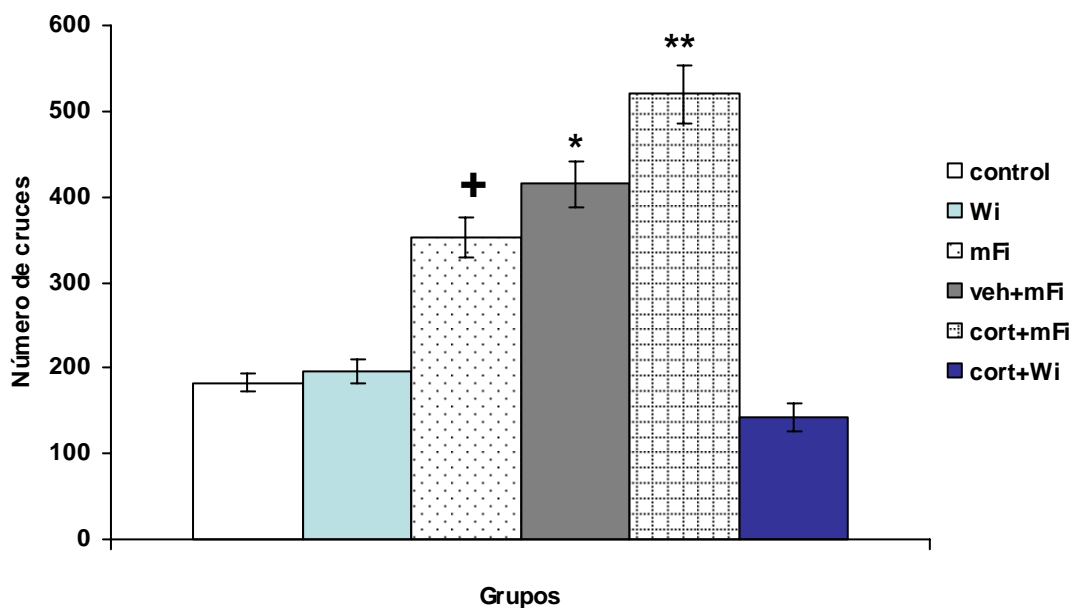


Figura 7. Media \pm E.S de la actividad locomotriz durante la infancia, para los grupos control, agua (Wi), metilfenidato (mFi), vehículo + metilfenidato (veh+mFi), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi) y corticosterona + agua (cort+Wi), a través de los días (d). (*) Nivel de significación $p < 0.05$.
 **cort+mFi > control, Wi, mFi, cort+Wi
 *veh+mFi > control, Wi, cort+Wi
 +mFi > control, Wi, cort+Wi

b) Actividad locomotriz

En cuanto a la actividad locomotriz durante la infancia, se encontraron diferencias significativas en el factor grupos [$F(5,180)=16.34$, $p<0.00001$], (Figura 7). Las pruebas a posteriori mostraron que los grupos expuestos a metilfenidato (mFi, veh+mFi, cort+mFi), presentaron significativamente mayor actividad locomotora que los grupos con agua (grupo control, Wi y cort+Wi). También se encontraron diferencias significativas entre los grupos expuestos a consumo de metilfenidato, el grupo administrado con corticosterona y expuesto al metilfenidato (cort+mFi), presentó significativamente mayor actividad locomotora que todos los demás grupos, incluyendo a aquellos expuestos a metilfenidato con excepción del grupo veh-mFi. No se encontraron diferencias significativas en el factor días y en la interacción grupos x días.

2.-Etapa adulta.

a) Consumo forzado de metilfenidato.

En la etapa adulta, el ANDEVA mostró que la media del consumo de metilfenidato fue significativamente [$F(4,350)=2.67$, $p=0.0438$] mayor en los grupos que fueron

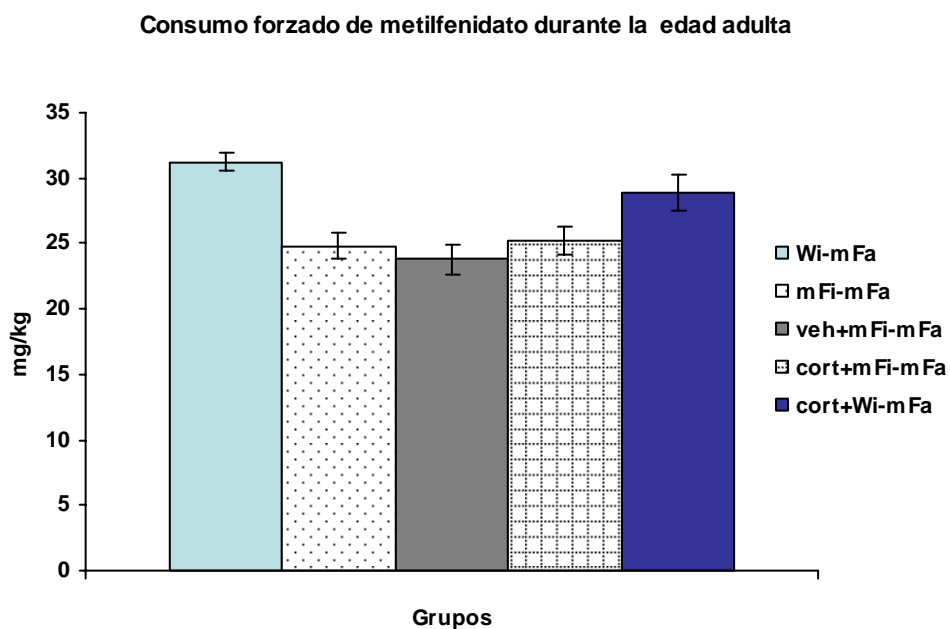


Figura 8. Media \pm E.S. del consumo de metilfenidato (mg/kg) forzado durante la edad adulta, para los grupos agua (Wi-mFa), metilfenidato (mFi-mFa), vehículo + metilfenidato (veh+mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa) y corticosterona + agua (cort+Wi-mFa).

expuestos por primera vez a la droga durante la edad adulta versus los grupos que habían estado expuestos al metilfenidato durante la infancia, sin embargo en las pruebas a posteriori estas diferencias no fueron significativas para tukey con una $p=0.05$ (figura 8).

El factor días también fue significativo [$F(7,315)=14.30$, $p<0.00001$] e indicó que el consumo de metilfenidato fue disminuyendo significativamente a través de los días, las diferencias significativas entre los días fueron las siguientes, el primer día el consumo de metilfenidato fue significativamente mayor que el resto de los días, el día tres y cinco el consumo fue significativamente mayor que los días seis, siete y ocho, mientras que el día siete el consumo fue significativamente menor que los días dos y cuatro. La interacción grupos x días también fue significativa [$F(28,315)=2.05$, $p=0.0017$], (Figura 9) y mostró las siguientes diferencias:

Diferencias intragrupalas: El grupo Wi-mFa, ante su primera exposición al metilfenidato presentó una tendencia a mantener sus consumos a través de los días, sin diferencias significativas. El grupo cort+mFi-mFa, mostró una tendencia a disminuir sus consumos a través de los días, el primer día de exposición, el consumo fue significativamente mayor que en los días cuatro, siete y ocho. En el grupo veh+-mFi-mFa, los primeros cuatro días el consumo fue significativamente mayor que los días seis y siete, sin embargo el día ocho ya no se encontraron diferencias significativas con los otros días.

En cuanto al grupo cort+Wi-mFa, que en este periodo era expuesto por primera vez al metilfenidato, también tendió a ir disminuyendo a lo largo de los días; se encontró que el primer día de consumo fue significativamente mayor que el día dos, cuatro seis, siete y ocho, mientras que el día cinco fue significativamente mayor que el día cuatro y el día seis.

Consumo forzado de metilfenidato durante la edad adulta

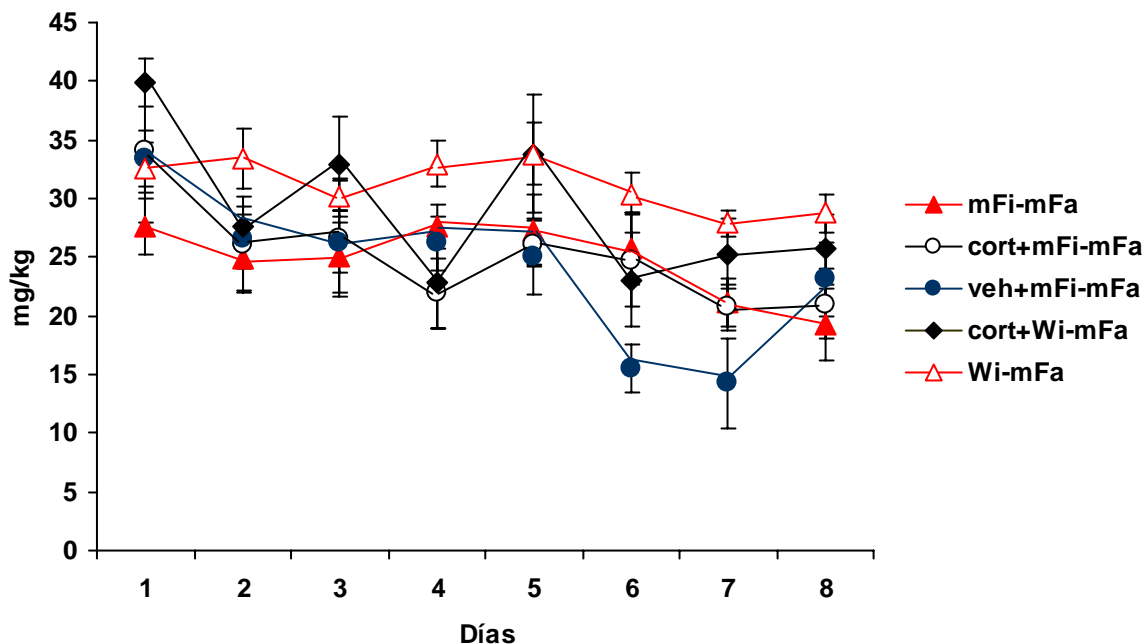


Figura 9. Media del consumo de metilfenidato (mg/kg) forzado a través de los días, durante la edad adulta para los grupos agua (Wi-mFa), metilfenidato (mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa), vehículo + metilfenidato (veh+mFi-mFa) y corticosterona + agua (cort+Wi-mFa) a través de los días (d). (*) Nivel de significación $p < 0.05$.

Diferencias intragrupos: cort+mFi-mFa: d1 > d4, d7, d8
 veh+mFi-mFa: d6 y d7 < d1, d2, d3, d4
 cort+Wi-mFa: d1 > d2, d4, d6, d7, d8; d5 > d4, d6

Diferencias entre grupos: d1: mFi-mFa < cort+Wi-mFa, cort+mFi-mFa
 d4: Wi-mFa > cort+mFi-mFa
 d6: Wi-mFa > veh+mFi-mFa
 d7: veh+mFi-mFa < Wi-mFa, cort+Wi-mFa

El grupo mFi-mFa mantuvo sus valores a lo largo de los días sin diferencias significativas entre los días.

Las diferencias significativas entre grupos indicaron que el grupo Wi-mFa cuya exposición al metilfenidato era la primera vez, presentó consumos por encima de la media de los otros grupos, las pruebas a posteriori mostraron que estas diferencias fueron significativas con el grupo cort+mFi-mFa el día cuatro, y con el grupo veh+mFi-mFa, los días seis y siete.

En el grupo cort+Wi-mFa que también fue expuesto por primera vez al consumo de metilfenidato, solo fueron significativos los consumos, el primer día con respecto al grupo mFi-mFa y el último día con respecto al grupo veh+mFi-mFa.

El primer día de consumo del grupo mFi-mFa también fue menor que el grupo cort+mFi-mFa. Las pruebas a posteriori no mostraron diferencias significativas en los otros días con el resto de los grupos.

Actividad locomotriz durante la edad adulta

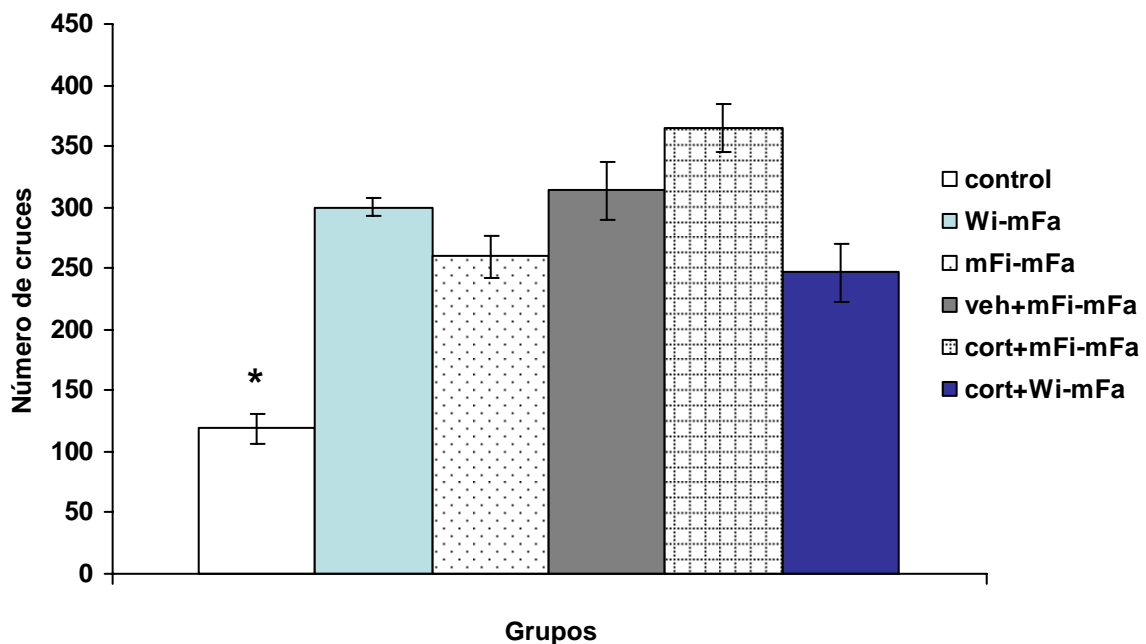


Figura 10. Media \pm E.S de la actividad locomotriz durante la edad adulta, para los grupos control, agua (Wi-mFa), metilfenidato (mFi-mFa), vehículo + metilfenidato (veh+mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa) y corticosterona + agua (cort+Wi-mFa). (*) Nivel de significación $p < 0.05$
 *control < cort+mFi-mFa, veh+mFi-mFa, Wi-mFa, mFi-mFa.

b) Actividad locomotriz (edad adulta)

La figura 10 muestra la actividad locomotriz, durante la edad adulta, en el periodo de consumo forzado. El análisis de varianza reveló que el factor grupos fue significativo [$F(5,360)=3.75, p=0.0055$]. Las pruebas a posteriori mostraron que el grupo control cuyo consumo fue solamente agua, presentó menor actividad locomotora que los grupos expuestos al metilfenidato (cort+mFi-mFa, cort+Wi-

mFa, veh+mFi-mFa, mFi-mFa, Wi-mFa), sin embargo esa diferencia solo fue significativa con los grupos cort+mFi-mFa, veh+mFi-mFa, Wi-mFa y mFi-mFa, y no con el grupo cort+Wi-mFa. De los grupos expuestos a metilfenidato, el grupo cort+mFi-mFa presentó mayor actividad locomotriz que el resto de los grupos expuestos a este fármaco, sin embargo estas diferencias no fueron significativas. No se encontraron diferencias en el factor días ni en la interacción (grupos x días).

3.-Infancia versus edad adulta.

a) Consumo de metilfenidato.

Debido a que la infancia y la edad adulta presentan diferentes características neurobiológicas y conductuales, se realizó un análisis de varianza comparando la primera exposición del metilfenidato a diferente edad, para ello se comparó el consumo durante la infancia de metilfenidato mg/kg, en el grupo que consumió solamente metilfenidato por primera vez durante la infancia (mFi), con la edad adulta del grupo que

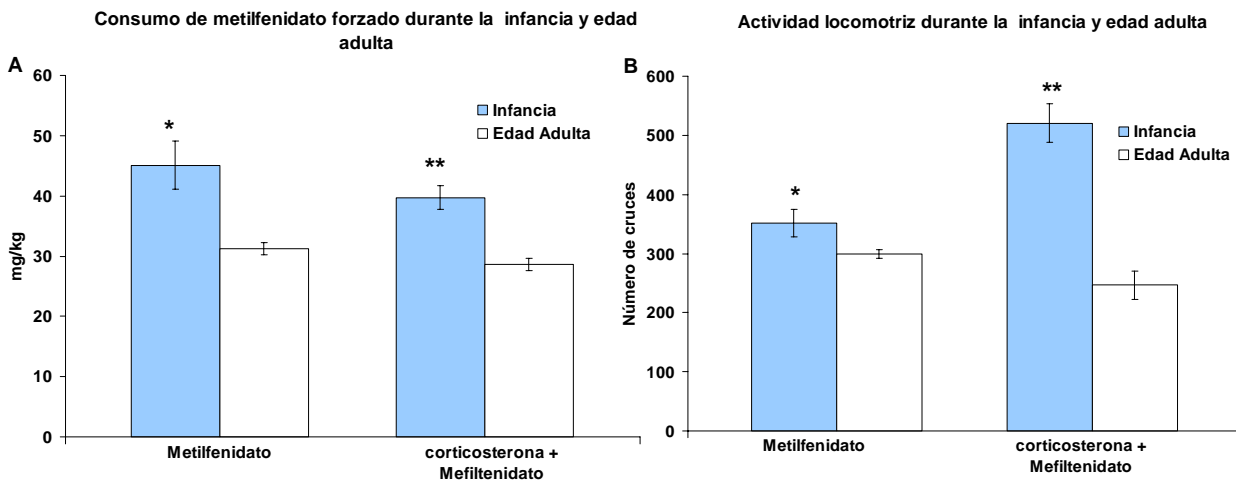


Figura 11A. Media \pm E.S. del primer consumo de metilfenidato (mg/kg), en el grupo metilfenidato (mFi) durante la infancia comparada con la edad adulta del grupo agua-metilfenidato (Wi-mFa), y la infancia del grupo corticosterona + metilfenidato (cort+mFi) con la edad adulta del grupo corticosterona + agua (cort+Wi-mFa) *Nivel de significación $p < 0.05$
 *mFi>Wi-mFa
 **cort+mFi<cort+Wi-mFa

Figura 11B. Media \pm E.S. de la actividad locomotriz ante la primera exposición del metilfenidato en el grupo metilfenidato (mFi) durante la infancia comparada con la edad adulta del grupo agua-metilfenidato (Wi-mFa), y la infancia del grupo corticosterona + metilfenidato (cort+mFi) con la edad adulta del grupo corticosterona + agua (cort+Wi-mFa) *Nivel de significación $p < 0.05$
 *mFi>Wi-mFa
 **cort+mFi<cort+Wi-mFa

consumió por primera vez el metilfenidato en la edad adulta (Wi-mFa) (figura 11A). Los análisis de varianza mostraron que la primera exposición al consumo de metilfenidato durante la infancia del grupo mFi, fue significativamente mayor [$F(1,140)=9.32$, $p=0.0068$] que la primera exposición al consumo de metilfenidato en la edad adulta del grupo Wi-mFa. El factor días también fue significativo [$F(7,126)=7.05$, $p<0.00001$], el primer día de consumo fue significativamente mayor el consumo que el resto de los días con excepción del día cinco que además el consumo fue mayor con el día tres. La interacción grupos x días también fue significativa [$F(7,126)=5.69$, $P<0.00001$], las diferencias intragrupales fueron: el primer día de consumo del grupo mFi-mFa fue significativamente mayor que el resto de los días, y el día cinco el consumo fue mayor que el día tres de ese grupo. En el grupo Wi-mFa no se encontraron diferencias significativas. En cuanto a las diferencias entre los grupos: el primer día de consumo de metilfenidato durante la infancia del grupo mFi fue mayor que el primer día de consumo de metilfenidato durante la edad adulta del grupo Wi-mFa.

Con la finalidad de conocer el efecto de la corticosterona durante la primera exposición al metilfenidato en las diferentes etapas (infancia y edad adulta), se realizó un análisis de varianza semejante al descrito para los grupos mFi y Wi-MFa, se comparo el consumo del metilfenidato mf/kg durante la infancia del grupo corticosterona + metilfenidato (cort+mFi), con la edad adulta del grupo corticosterona más agua (cort+Wi-mFa) (figura 11A). Los análisis de varianza mostraron que la primera exposición al consumo de metilfenidato durante la infancia del grupo cort+mFi, fue significativamente mayor [$F(1,144)=36.13$, $p<0.00001$] que la primera exposición al consumo de metilfenidato en la edad adulta del grupo cort+Wi-mFa. El factor días también fue significativo [$F(7,144)=8.17$, $p<0.00001$], el primer día de consumo fue significativamente mayor el consumo del día seis. La interacción grupos x días no fue significativa.

b) Actividad locomotriz

Además del análisis de la primera exposición al consumo de metilfenidato, también se realizó un análisis para conocer los efectos de esa primera exposición sobre la respuesta en la actividad locomotriz durante la infancia y la edad adulta. Para lo que se analizó la infancia de mFi con la adultez de Wi-mFa (figura 11B).

La actividad locomotriz del grupo que recibió metilfenidato por primera vez durante la infancia (mFi) fue mayor que la del grupo que recibió por primera vez metilfenidato en la edad adulta (Wi-mFa), sin embargo esta diferencia no fue significativa. No se encontraron diferencias significativas en el factor días y en la interacción (grupos x días).

Al igual que para el consumo también se realizó un análisis de varianza para conocer el efecto de la corticosterona en la primera exposición al metilfenidato sobre la actividad locomotriz durante la infancia del grupo corticosterona más metilfenidato (cort+mFi) más la edad adulta del grupo corticosterona más agua (cort+Wi-mFa). El análisis de varianza mostro que la actividad locomotriz durante la infancia del grupo cort+mFi fue significativamente mayor que la actividad durante la edad adulta del grupo cor+Wi-mFa [$F(1,72)=41.21$, $p<0.00001$], no se encontraron diferencias entre los días o en la interacción (grupos x días) (figura 11B).

4.- Etapa adulta

a) Consumo voluntario de metilfenidato.

La figura 12 representa el factor grupos del consumo voluntario de metilfenidato en mg/kg. Las pruebas a posteriori mostraron que el grupo control, el cual era expuesto por primera vez al metilfenidato en esta etapa, consumió significativamente más metilfenidato [$F(5,360)=3.75$, $P=0.0055$], que el resto de los grupos que fueron expuestos en etapas anteriores al metilfenidato (Wi-mFa, mFi-mFa, veh+mFi-mFa, cort+mFi-mFa, cort+Wi-mFa). El consumo voluntario de los otros cinco grupos fue semejante sin presentar diferencias significativas entre

ellos. El ANDEVA indicó que en el factor días presentaba diferencias significativas [F(6,324)=6.99, p<0.00001), el primer día de consumo fue significativamente mayor que el día dos, tres, cinco, seis y siete, el día cuatro fue significativamente mayor que el día siete de consumo. El factor grupos x días también fue significativo [F(30,324)=2.47, p=0.0001] (figura 13) y las diferencias fueron las siguientes:

Consumo voluntario de metilfenidato durante la edad adulta

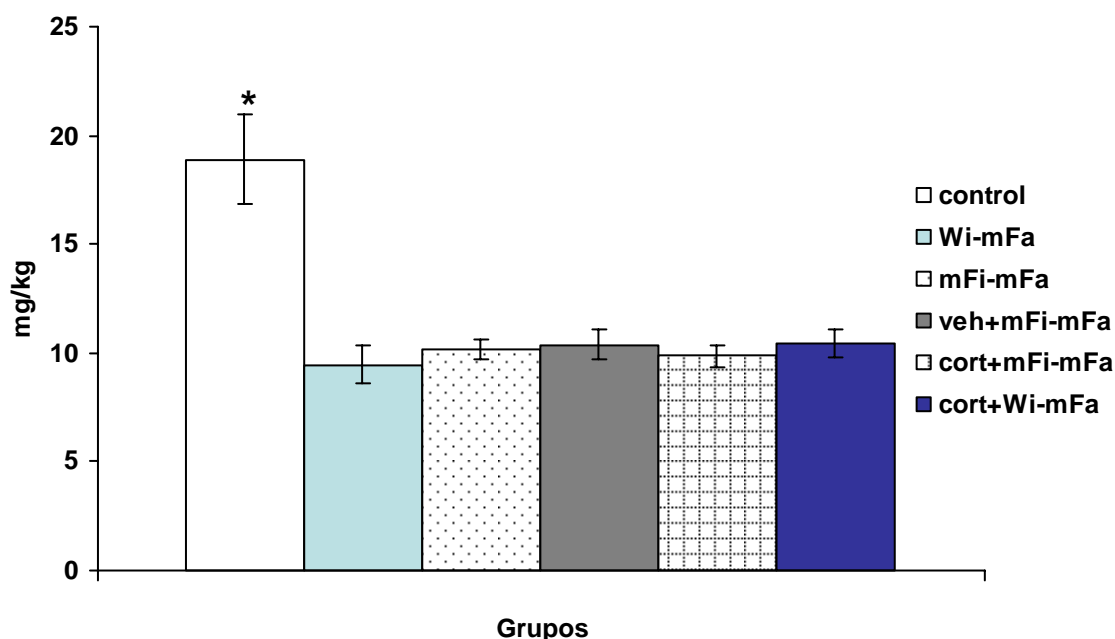


Figura 12 Media \pm E.S. del consumo de metilfenidato (mg/kg) voluntario durante la edad adulta, para los grupos control, agua (Wi-mFa), metilfenidato (mFi-mFa), vehículo + metilfenidato (veh+mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa) y corticosterona + agua (cort+Wi-mFa). *Nivel de significación p< 0.05.
*control>todos los grupos

En cuanto a las diferencias intragrupalas: En el grupo control, las pruebas a posteriori mostraron que el grupo control tuvo altos consumos los primeros cuatro días de exposición al metilfenidato, observándose un descenso a partir del día cinco, el primer día fue significativamente mayor al día cinco, seis y siete de ese grupo, el día dos, tres y cuatro también fue el consumo significativamente mayor que el día seis y el día cuatro también fue significativamente mayor que el día cinco.

Consumo metilfenidato voluntario durante la edad adulta

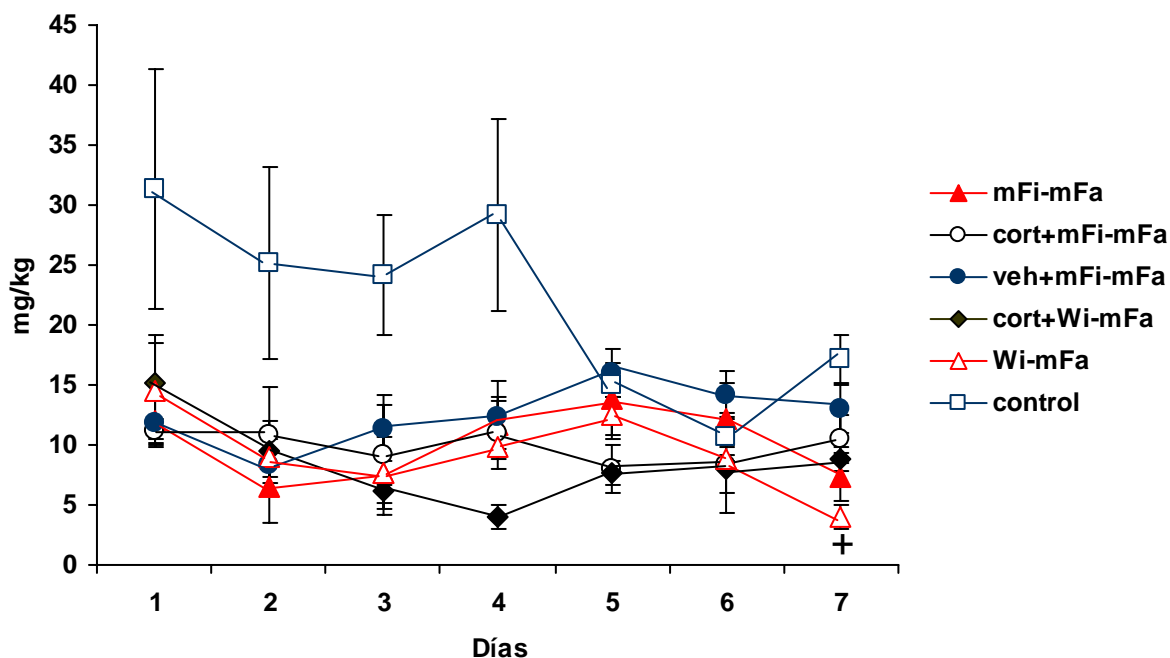


Figura 13 Media del consumo de metilfenidato (mg/kg) voluntario a través de los días, durante la edad adulta para los grupos control, agua (Wi-mFa), metilfenidato (mFi-mFa), corticosterona + metilfenidato (cort+mFi-mFa), vehículo + metilfenidato (veh+mFi-mFa) y corticosterona + agua (cort+Wi-mFa) a través de los días (d). Nivel de significación $p < 0.05$.
 Diferencias intragrupalas: control: d1 > d5, d6, d7; d6 < d2, d3; d4 > d5, d6
 Wi: d1 > d7
 veh+mFi-mFa: d1 > d2

Diferencias entre grupos:
 d1: control > todos los grupos
 d2: control > cort+mFi-mFa, mFi-mFa, Wi-mFa, veh+mFi-mFa
 d3: control > todos los grupos
 d4: control > todos los grupos
 d7: control > Wi-mFa

El grupo mFi-mFa tendió a incrementar sus consumos a partir del día dos, para nuevamente decrementar el día siete, sin encontrarse diferencias significativas. El grupo Wi-mFa también tuvo una tendencia semejante al grupo mFi-mFa, presentando un descenso de los consumos el día seis y siete, siendo ya el día siete significativamente menor al primer día. En el grupo veh+mFi-mFa, tendió a irse incrementando su consumo, solo el primer día fue significativamente mayor a día dos del mismo grupo. El grupo cort+mFi-mFa, mantuvo su media a lo largo de los días sin diferencias significativas. El grupo cort+Wi-mFa, tendió a ir decrementando su consumo durante los días, hasta el día cuatro de exposición, para luego incrementar un poco su consumo, manteniendo los valores hasta el día

siete, sin ser estas diferencias significativas. En el grupo control, cuyo primer contacto fue con el metilfenidato fue en esta etapa, consumió mayor cantidad de metilfenidato durante los primeros cuatro días, por lo que el primer día de consumo fue significativamente mayor que el día cinco, seis y siete, mientras que el día dos y tres la diferencia solo fue significativa con el día seis, y el día cuatro fue significativamente mayor que el quinto y el sexto día (figura 13).

En cuanto a las diferencias entre grupos: en el grupo control, los primeros cuatro días mantuvo valores significativamente por encima del resto de los grupos, el primer día, el día tres y el cuatro estas diferencias fueron significativas con todos los grupos, mientras que el día dos el consumo fue mayor con todos los grupos excepto el grupo cort+Wi-mFa. El día siete de exposición, se presentó un pequeño incremento en el grupo control siendo solamente significativo con el grupo Wi-mFa. El grupo veh+mFi-mFa mantuvo valores de consumo por encima de los otros grupos, con excepción del control, sin ser estos valores significativos. En los otros grupos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con exposición previa al metilfenidato.

VIII.-DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación indican que la administración de corticosterona no incrementó significativamente el consumo de Mf, contrario a lo que se ha descrito para la cocaína y la anfetamina, con las que sí se observa que la corticosterona produce un incremento en la auto-administración de esas drogas (Goeders y Guerin 1996^a; Mantsch et al. 1998; Piazza et al. 1989; Piazza et al, 1991^a);). El que en este trabajo la corticosterona no haya producido un incremento en la auto-administración del metilfenidato a diferencia de otros trabajos realizados con cocaína y anfetamina, puede deberse a las diferencias que existen entre estas drogas, ya que aunque se ha descrito que bloquean la recaptura de los transportadores de dopamina, serotonina y norepinefrina, también se a descrito que la cocaína bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, una propiedad que no tiene el metilfenidato (Sora et al. 1998). Además, la eliminación del metilfenidato del cerebro es más lenta que la de la cocaína, lo que se ha descrito puede servir como un factor limitante para promover su frecuente auto-administración (Volkow et al. 1995). Por lo tanto, lo que pudo ocurrir en el presente estudio es que ante una tasa de eliminación menor de metilfenidato el sujeto no requiere de consumir mayores cantidades de la droga.

Por otro lado, la exposición oral de metilfenidato en ratas macho Wistar en el presente trabajo, produjo un incremento en la actividad locomotora, tanto en la infancia como en la edad adulta, lo cual ha sido descrito en estudios previos con otras vías de administración (Mueller 1993; McNamara et al. 1993; Gaytán et al. 1996).

No obstante la ausencia de incremento en el consumo de metilfenidato con la administración de corticosterona, los resultados en este trabajo mostraron que la actividad locomotora de los sujetos sí se vio incrementada por la administración combinada de estos fármacos en la infancia, efecto que persistió cuando estos sujetos fueron expuestos nuevamente a metilfenidato en la edad adulta. Este

incremento en la actividad locomotora fue mayor incluso que en los grupos expuestos a metilfenidato pero sin tratamiento hormonal. Este incremento encontrado sobre los efectos psicomotores producido por la administración de la corticosterona junto con el metilfenidato, son consistentes con lo que han encontrado otros autores para otras drogas psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas (Piazza et al. 1991), es decir, cuando han inhibido o eliminado la secreción de corticosterona se elimina el efecto psicomotor y recompensante del psicoestimulante; por ejemplo, se ha descrito que la supresión crónica de corticosterona por adrenalectomía (Marinelli et al. 1994; Goeders y Guerin 1996b) o el tratamiento crónico con un inhibidor de síntesis de corticosterona, como metirapona (Piazza et al. 1994), o un agonista a receptores a glucocorticoides tipo II como la dexametasona (Mantsch et al. 1998) decremента los efectos psicomotores y reforzantes de la cocaína, y también previene la sensibilización inducida por estrés de esos efectos por el consumo de anfetaminas (Deroche et al. 1992; 1993; 1995) y cocaína (Rouge-Pont et al. 1995). A la inversa, la restitución de corticosterona revierte esos efectos (Marinelli, et al. 1994; Deroche et al. 1995). Esta activación de la actividad locomotriz ha sido relacionada con los efectos reforzantes de la droga. En este sentido, el presente trabajo apoyaría el efecto reforzante del metilfenidato, el cual no se manifiesta con el incremento en el consumo, pero sí en la sensibilización de sus efectos por la presencia de la corticosterona.

También se encontró en este trabajo que el grupo que recibió el vehículo de la corticosterona presentó una tendencia a mostrar mayor actividad locomotriz cuando consumieron metilfenidato, tanto en la infancia como en la edad adulta, que los sujetos control y que aquellos que solo recibieron metilfenidato sin ninguna otra manipulación, lo que podría sugerir que las inyecciones por sí mismas a edades tempranas, podrían actuar como un agente estresante moderado, lo cual podría estar activando el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal y afectando discretamente la actividad locomotora.

El efecto de la corticosterona sobre la actividad locomotora inducida por Mf, se manifestó de manera similar en la edad adulta, es decir, aunque las diferencias no fueron significativas, se observó una clara tendencia de que ante consumos similares de Mf se presentara mayor actividad locomotriz en los sujetos que en la infancia habían sido expuestos a corticosterona y metilfenidato. Esto sugiere cambios plásticos producidos por la exposición a estos dos fármacos, ya que se ha descrito que la exposición crónica a diversas drogas de abuso, producen cambios perdurables en los circuitos neurales, que son subyacentes a procesos adictivos (Kim 2004). Una consecuencia de esta plasticidad dependiente de la experiencia, es un progresivo incremento en la respuesta a la droga ante su reexposición, llamado sensibilización a la droga, fenómeno que es típicamente evaluado como un aumento en la actividad locomotora (Kim 2004). La sensibilización a la estimulación psicomotora en los modelos animales de adicción, está correlacionada con neuroadaptaciones en el cerebro, a su vez, asociados con el incremento en la disposición del abuso (White y Kalivas 1998). El proceso de sensibilización, se ha propuesto, contribuye a cambios en el estado del incentivo sobresaliente de las señales asociadas a las drogas (Robinson, y Berridge 1993). Por lo tanto, las situaciones de estrés en las cuales se libera corticosterona estarían funcionando como un incentivo sobresaliente, facilitando la adicción a la droga.

No se ha esclarecido el mecanismo a través del cual la corticosterona facilita los efectos reforzantes de diferentes drogas psicoestimulantes. Sin embargo, Piazza, et. al., (1996) ha propuesto diferentes mecanismos que podrían intervenir en estos efectos cuando se emplean otras drogas como la cocaína y la anfetamina, y ya que al igual que el metilfenidato, estos psicoestimulantes son agonistas dopaminérgicos, también puede ser aplicable para dicho fármaco; puede ser que el efecto de la corticosterona sobre la acción de los psicoestimulantes puede deberse a la acción directa de la corticosterona sobre la transmisión dopaminérgica, pero la activación dopaminérgica podría darse a través de diferentes vías:

Una opción es que la corticosterona actúe directamente sobre las neuronas dopaminérgicas modificando el incremento que produce el metilfenidato en las concentraciones extracelulares de dopamina, ya que se ha descrito que las células dopaminérgicas mesencefálicas poseen receptores a glucocorticoides (Härfstrand et al. 1986) y existe evidencia de que la corticosterona puede modificar los niveles de dopamina en hipotálamo y núcleo accumbens (Rothschild et al. 1985) o puede incrementar el flujo de dopamina alterando las concentraciones extracelulares (Mittleman et al. 1992). Tres mecanismos de acción se han propuesto a través de los cuales los glucocorticoides pueden controlar la síntesis de dopamina, uno puede ser por el incremento en los niveles de tirosina hidroxilasa (Iuvone, et. al. 1977), la enzima que limita la síntesis de dopamina. Los efectos de la corticosterona sobre la tirosina hidroxilasa han sido demostrados en el locus coeruleus (Markey, et al. 1982), en hipotálamo (Duna, et. al. 1978) y en el área tegmental ventral (Ortiz, et. al. 1995); otro es que los glucocorticoides pueden decrementar el catabolismo dopaminérgico actuando como un inhibidor reversible de la monoamina oxidasa (Ho-Van Hap, et. al, 1967; Caesar, et. al. 1970; Veals, 1977), y por último se ha descrito que la corticosterona puede reducir la recaptura de dopamina al inhibir a sus transportadores (Gilad et al. 1987).

Otro de los posibles mecanismos de la corticosterona sobre las neuronas dopaminérgicas puede darse a través de la acción de esta hormona a nivel postsináptico, debido a que se ha descrito que los glucocorticoides pueden facilitar la transmisión dopaminérgica postsináptica (Faunt and Crocker 1988; 1989; Biron et al. 1992). Los glucocorticoides pueden modular la transmisión post-sináptica de dopamina por dos mecanismos principales. Esas hormonas pueden incrementar la expresión de receptores a dopamina ya que la supresión de glucocorticoides endógenos reduce la unión de receptores D1 y D2 en el estriado (Biron et al. 1992). La otra opción es que los glucocorticoides pueden actuar a través del torrente sanguíneo y modular la sensibilidad del sistema de adenilato ciclasa que se une a receptores de catecolaminas (Mobley y Sulser, 1980; Saito, et. al., 1989),

al regular las subunidades α de dos tipos de proteínas G, por alterar los niveles de la cantidad total de esas proteínas y su RNAm (Saito et. al., 1989).

Por último, también se ha sugerido que otro mecanismo de acción de la corticosterona sobre los efectos de los psicoestimulantes es, que la corticosterona puede estar actuando sobre otros sistemas neuronales, como el sistema opioide, ya que las aferencias opioides hacia neuronas dopaminérgicas, modulan los efectos estimulantes de drogas (Kalivas 1985); o bien al actuar sobre GABA, esto con base en que se ha descrito que algunas vías gabaérgicas, son mediadoras en conductas dependientes de dopamina (Scheel-Krüger et al. 1981); o a través de serotonina, ya que se ha descrito que agonistas serotoninérgicos ejercen influencia sobre la actividad y respuesta farmacológica de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales (Kelland et al. 1990). Otro mecanismo podría ser a través de glutamato, ya que se ha descrito que la liberación de dopamina en el accumbens y la actividad locomotora son aumentadas por inyecciones de glutamato (Kalivas et al. 1989). Por lo tanto, cualquiera de estos sistemas puede estar involucrado en la respuesta de la corticosterona administrada conjuntamente con el metilfenidato, debido a que esos sistemas neuronales pueden modular la respuesta dopaminérgica inducida por estimulantes y son influenciados por corticosterona. También se ha reportado que los glucocorticoides modulan la capacidad de unión de receptores serotoninérgicos (Biegon et al. 1985) y receptores GABA (Majewska et al. 1986; Majewska 1987) y potencia la transmisión glutamatérgica (Tischler et al. 1988; Sapolsky 1990). Por lo tanto, es difícil hacer un razonamiento definitivo en favor de alguno de los mecanismos antes mencionados, ya que todavía hace falta más trabajo de investigación que apoye este efecto de la corticosterona sobre el metilfenidato, y que además permita esclarecer a través de cual de las vías podría activarse el sistema dopaminérgico, en general para los psicoestimulantes y específicamente sobre el metilfenidato, lo que permitirá dilucidar si el efecto de la corticosterona sobre los psicoestimulantes se presenta a través del mismo mecanismo en la cocaína, anfetamina y en el metilfenidato.

En el presente trabajo también se encontró que la corticosterona por sí misma, sin la exposición a metilfenidato, no produjo un incremento en la actividad locomotora, por el contrario se encontró una tendencia a una menor actividad locomotora en ese grupo, esto coincide con lo que se ha descrito para el estrés, el cual puede ser el factor modulador de la hiporespuesta comúnmente observada en animales periadolescentes (Laviola et al. 2003); si consideramos que la corticosterona es una hormona secretada en situaciones de estrés, pudiese estar implicada en la hiporespuesta presentada por estos sujetos. Aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, los sujetos tratados sólo con corticosterona en la infancia presentaron los niveles más bajos de actividad motriz y en la edad adulta, ante la presencia de metilfenidato también tendieron a mostrar niveles bajos de esta actividad.

Con base en los resultados encontrados en el presente trabajo, la manipulación en etapas tempranas antes de la adolescencia parece tener efectos de largo plazo. Además del efecto de la corticosterona antes descrito, se observó que aquellos sujetos que fueron expuestos por primera vez al metilfenidato en la edad adulta presentaron mayores consumos de este fármaco que aquellos que ya habían sido expuestos a metilfenidato en la infancia. Esto podría explicarse debido a que se ha descrito que la etapa alrededor de la adolescencia es un periodo crítico de desarrollo, durante el cual la exposición a algunas drogas induce cambios conductuales y moleculares que son diferentes de los observados en sujetos expuestos a la misma droga en una etapa posterior de la vida (Adriani et al. 2003). Esos cambios moleculares distintos, se ha descrito, parecen compatibles con un incremento en la sensibilidad a efectos adictivos de algunas drogas psicoactivas (Adriani et al. 2003). Los diferentes niveles de maduración del CNS parecen estar implicados. En los roedores, la periadolescencia clásicamente está definida como el periodo ontogénico que abarca 7 a 10 días antes de inicio de la pubertad (~35 días de edad) (Spear and Brake 1983). Este periodo tiene características conductuales y neurobiológicas específicas (Stamford 1989; Teicher et al. 1995;

Laviola et al. 1999; Spear 2000; Trauth et al., 1999; 2001) como las que se describen a continuación: Comparado con los adultos, los roedores alrededor de la adolescencia muestran una conducta consistente en un incremento en la búsqueda novedosa (Laviola et al. 1999; Spear 2000), un decremento en la ansiedad y el estrés en situaciones novedosas, al igual que elevados niveles de impulsividad e impaciencia (Laviola et al. 1999; 2003). En cuanto a las características psicofarmacológicas, después de la administración repetida de psicoestimulantes, los roedores periaolescentes exhiben una mayor sensibilización y un menor condicionamiento de lugar (Laviola et al. 1995; Tirelli et al. 2003). Ellos también muestran una mayor vulnerabilidad a los cambios inducidos por la nicotina en las funciones dopaminérgicas y colinérgicas (Trauth et al. 1999; 2001). Se ha descrito que la exposición a metilfenidato durante la adolescencia (35-42 días) facilita la adquisición y la auto-administración intravenosa de cocaína durante la edad adulta, sugiriendo sensibilidad a las propiedades recompensantes de la droga (Brandon et al. 2001). En contraste, también se ha descrito que la exposición de la misma dosis de metilfenidato durante la preadolescencia (20-35 días) decrementa los efectos recompensantes de la cocaína e incrementa sus efectos aversivos en estudios de condicionamiento de lugar conducidos durante la edad adulta (Andersen et al. 2002). Similar a esto, se ha descrito que la exposición a metilfenidato oral en la transición de la adolescencia a la edad adulta (41-67 días) reducen la sensibilidad a metanfetaminas, un efecto que no es consistente con el incremento en la sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas de abuso (Kuczenski y Segal 2002). En el presente trabajo, la exposición temprana de metilfenidato fue del día 31 al 39 de edad posnatal, edades diferentes a las reportadas por los autores antes mencionados, sabemos que durante el desarrollo algunos días más o menos pueden producir efectos dramáticamente diferentes sobre todo si incluyen una etapa crítica; por lo tanto, la edad exacta se vuelve muy importante para encontrar los mismos resultados, esto podría explicar el porque los sujetos expuestos tempranamente al metilfenidato no parecen presentar aversión a la droga en la etapa adulta durante el consumo forzado y tampoco en el consumo

voluntario; sin embargo, el consumo fue menor en aquellos sujetos que ya habían sido expuestos a metilfenidato en la infancia. No podemos hablar de rechazo o aversión al fármaco como lo describe Andersen et al. (2002), ya que de haber ocurrido, los sujetos no lo hubiesen consumido en la condición de acceso voluntario, donde el agua esta expuesta a libre demanda y el consumo de metilfenidato es completamente opcional. En nuestro caso no probamos la facilitación hacia el consumo de otra droga, pero los datos sugieren que el consumo de metilfenidato en la infancia produce una sensibilización de sus efectos que hace que en la edad adulta se consuma menor cantidad para lograr los mismos efectos. Además, se ha observado en otros trabajos que la administración repetida de bajas dosis de metilfenidato en ratas adolescentes afecta diferencialmente la actividad neuronal dopaminérgica en el área tegmental ventral, dependiendo de lo largo del periodo de abstinencia después de la última administración. Brandon et al. (2003) administraron metilfenidato i.p. por 7 días en ratas adolescentes y midieron la actividad neuronal después de un periodo largo de abstinencia de 14-21 días y un periodo corto de abstinencia de tres días, ellos encontraron un decremento en la actividad neuronal de dopamina en el área tegmental ventral en ratas a las cuales el periodo de abstinencia era largo y después de dos semanas ellas habían alcanzado la edad adulta, sin embargo las ratas con 3 días de abstinencia y que aún eran adolescentes, observaron un incremento en la excitabilidad de neuronas dopaminérgicas.

Este efecto del metilfenidato en relación con la edad puede deberse a que se ha descrito que uno de los cambios en la exposición a metilfenidato durante la preadolescencia es un incremento duradero en la expresión del factor de transcripción CREB (que es una proteína que se une al elemento de respuesta del AMPc) dentro del núcleo accumbens durante la edad adulta (Andersen et al. 2002). La actividad del CREB en el núcleo accumbens está relacionada con una reducción de la recompensa para la cocaína y un incremento en la aversión de la cocaína en estudios de condicionamiento de lugar (Carlezon et al. 1998). De esta manera, no podemos descartar que además del efecto de sensibilización o como

explicación alternativa, la exposición a metilfenidato durante la infancia produzca un decremento en la percepción de las características reforzantes de la droga. Por otro lado, sería importante conocer si en sujetos tratados con corticosterona y expuestos a metilfenidato se presenta un efecto diferente en la expresión del factor de transcripción CREB.

Otro factor que podría haber participado en los efectos encontrados a largo plazo es el aislamiento social al cual fueron sometidos los sujetos mientras eran expuestos al metilfenidato o vehículo por 1hr, ya que se ha descrito que el aislamiento social puede ser un agente estresante especialmente en edades tempranas y que esto puede tener efectos en el consumo de fármacos que se manifiestan en la edad adulta (Juárez y Vázquez-Cortés, 2003), además de que se ha descrito que el estrés puede ser otro factor que altere la actividad del CREB decrementándolo en el núcleo accumbens y por lo tanto tener efectos sobre los efectos reforzantes de los psicoestimulantes (Barrot et al, 2005). Sin embargo en el presente trabajo todos los sujetos pasaron por la misma manipulación; por lo tanto, si el aislamiento social pudo haber tenido efectos sobre los efectos recompensantes de la droga, todos los sujetos de todos los grupos estarían afectados de manera similar.

IX.-CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encontró que el tratamiento exógeno con corticosterona durante la infancia, no incrementó el consumo de metilfenidato, pero sí facilitó la actividad locomotora producido por el consumo de metilfenidato. También se encontró que la corticosterona por si misma no afecta la motricidad en los sujetos, incluso se observó una disminución no significativa en la misma con respecto al grupo control. Además también se encontró que los efectos de la corticosterona parecen permanecer hasta la edad adulta, ya que los efectos sobre la actividad locomotriz se mantuvieron con características semejantes a las observadas en cada uno de los tratamientos a los cuales fueron expuestos durante la infancia.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por corticoides exógenos y la activación del sistema dopaminérgico a través del metilfenidato en la infancia facilita el fenómeno de sensibilización observado con el sólo tratamiento de metilfenidato y que es común para los psicoestimulantes. La persistencia de este efecto hasta la edad adulta, también sugiere cambios plásticos permanentes que ocurren en los sujetos expuestos a estos fármacos durante la infancia y se ha sugerido que pudiesen estar asociados a un cambio en el umbral de los autoreceptores dopaminérgicos. La repercusión que estos cambios permanentes pudiesen tener sobre la facilitación del consumo de otros fármacos con potencial adictivo y sobre otro tipo de conductas aún está por determinarse. Los presentes resultados extienden nuestro conocimiento sobre la influencia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal sobre la acción de las drogas y en el contexto del presente trabajo, sobre aquellas que tienen un uso clínico extenso y con potencial adictivo. Se requiere más investigación sobre la participación del estrés y los corticoides como factor de vulnerabilidad en el potencial adictivo del metilfenidato, así como de los mecanismos involucrados.

X.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

Adriani, W, Spijker, S, Deroche-Gamonet, V, Laviola, G, Le Moal, M, Smit, AB y Piazza, PV, (2003). Evidence for Enhanced Neurobehavioral Vulnerability to Nicotine during Periadolescence in Rats *The Journal of Neuroscience* 23(11), 4712– 4716

Aigner, TG y Balster, RL (1979). Rapid substitution procedure for intravenous drug self-administration studies in rhesus monkeys. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 10, 105-112.

Andersen, SL, Arvanitogiannis, A, Pliakas, AM, LeBlanc, C y Carlezon, WA (2002). Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nature Neuroscience* 5,13-14.

Barrot M, Wallace DL, Bolaños CA, Graham DL, Perrotti LI, Neve RL, Chambliss H, Yin JC y Nestler EJ. (2005). Regulation of anxiety and initiation of sexual behavior by CREB in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102,8357-8362.

Bergman, J, Madras, BK, Johnson, SE y Spealman, RD (1989). Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primate: III. Self-administration by squirrel monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 251, 150-155.

Biegon, A, Rainbow, TC y McEwen, BS (1985) Corticosterone modulation of neurotransmitter receptors in rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research* 33, 2309-2314.

Birmaher, B, Greenhill, LL, Cooper, TB, Fried, J y Maminski, B (1989). Sustained release methylphenidate: pharmacokinetic studies in ADDH males. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28, 768-772.

Biron, D, Dauphin, C y Di Paolo, T (1992). Effects of adrenalectomy and glucocorticoids on rat brain dopamine receptors. *Neuroendocrinology* 55, 468–476.

Borowsky, B y Kuhn, CM (1992). D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamo-pituitary-adrenal activity in rats. *Neuropharmacology* 31, 671–678.

Brady, JV, Heinz, RD y Ator, NA (1990). Stimulus functions of drugs and the assessment of abuse liability. *Drug Development Research* 20, 231-249.

Brake, WG, Zhang, TY, Diorio, J, Meaney, MJ y Gratton, A (2004). Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *European Journal of Neuroscience* 19, 1863–1874.

Brandon, CL, Marinelli, M y White, F (2003). Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry* 54, 1338-1344.

Brandon, CL, Marinelli, M, Braker, LK and White, F (2001), Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 25, 651-661.

Caesar, PM, Collins, GGS. y Sandler, M (1970) Catecholamine metabolism and monoamine oxidase activity in adrenalectomized rats. *Biochemical Pharmacology* 19, 921–926. En *Neurobiology*: Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar

effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Calogero, AE (1995). Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 771,31-40.

Cammack, JN y Schwartz, EA (1996). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 723–727.

Carlezon, WA Jr, Thome, J, Olson, V, Lane-Ladd, SB, Brodtkin, ES, Hiroi, N, Duman, RS, Neve, RL y Nestler, EJ (1998). Regulation of cocaine reward by CREB. *Science* 282, 2272-2275.

Carter, BB, (1999). Neuro Acupunture Weight loss, Parts 1. Pulsemed. <http://www.pulsemed.org/neuro-acupunture-weght-loss.htm>, recuperado 01/jul/08.

Carvelli, L, McDonald, PW, Blakely, RD y DeFelice, LJ (2004). Dopamine transporters depolarize neurons by a channel mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 16046–16051

Carvey, PM (1998). *Drug action in the central nervous system*. Oxford University press, 324-358.

Casolini, P, Kabbaj, M, Leprat, F, Piazza, PV, Rouge-Pont, F, Angelucci, L, Simon, H, Le Moal, M , y Maccari, S (1993). Basal and stress-induced corticosterone secretion is decreased by lesion of mesencephalic dopaminergic neurons. *Brain Research* 622, 311–314.

Chen, R, Han, DD y Gu, HH (2005). A triple mutation in the second transmembrane domain of Mouse dopamine transporter markedly decreases sensitivity to cocaine and methylphenidate. *Journal of Neurochemistry* 94, 352-359.

Ciliax, BJ, Heilman, C, Demchyshyn, LL, Pristupa, ZB, Ince, E, Hersch, SM, Niznik, HB y Levey, AI (1995). The Dopamine transporter: Inmunochemical characterization and localization in brain. *Journal of Neuroscience* 15, 1714–1723.

Coffey, B, Sharder, RI y Greenblatt, DJ, (1983). Pharmacokinetics of benzodiazepines and psychostimulants in children. *Journal Clinical Psychopharmacology* 3, 217-225.

Collins, JR, Weeks, JR, Cooper, MM, Good, PI y Russell, RR (1984). Prediction of abuse liability of drugs using IV self-administration by rats. *Psychopharmacology* 82, 6-13.

Cooper, JR (1998). Availability of stimulant medications: nature and extent of abuse and associated harm. *Proceeding of diagnosis and treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. National Institutes of Health Consensus Statement Bethesda, MD,NIH 205-209.

Crawford, CA, McDougall, SA, Meier, TL, Collins, RL y Watson, JB (1998). Repeated methylphenidate treatment induces behavioral sensitization and decreases protein kinase A and dopamine-stimulated adenylyl cyclase activity in the dorsal striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 136, 34-43.

De la Garza, R y Johanson, CE (1987). Discriminative stimulus properties of intragastrically administered D-amphetamine and pentobarbital in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 243, 955-962.

DeFelice, LJ y Blakely, RD (1996). Pore models for transporters?, *Biophysical Journal* 70, 579–580.

Deroche, V, Piazza, PV, Casolini, P, Maccari, S, Le Moal, M, y Simon, H, (1992). Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research* 598,343-348.

Deroche, V, Piazza, PV, Le Moal, M y Simon, H, (1993b). Individual differences in the psychomotor effects of morphine are predicted by reactivity to novelty and influenced by corticosterone secretion. *Brain Research* 623,341-344.

Deroche, V, Marinelli, M, Le Moal, M y Piazza, PV (1997). Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. II: cocaine intravenous self-administration and reinstatement depend on glucocorticoid levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281, 1401–1407.

Deroche, V, Marinelli, M, Maccari, S, Le Moal, M, Simon, H y Piazza, PV (1995) Stress-induced sensitization and glucocorticoids. I. Sensitization of dopamine-dependent locomotor effects of amphetamine and morphine depends on stress-induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience* 15, 7181–7188.

Dubuc, B, (2002).The brain from top to bottom. Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction. http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.htm, recuperado 01/Julio/08

Dunn, AJ, Gildersleeve, B y Gray, HE. (1978) Mouse brain tyrosine hydroxylase and glutamic acid decarboxylase following treatment with adrenocorticotrophic hormone, vasopressin or corticosterone *Journal. Neurochemistry* 31, 977–982. En *Neurobiology: Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Emmett-Oglesby, MW, Wurst, M y Lal, H (1983). Discriminative stimulus properties of a small dose of cocaine. *Neuropharmacology* 22, 97-101.

Evans, SM y Johanson, CE (1987). Amphetamine-like effects of anorectics and related compounds in pigeons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 241, 817-825.

Faunt, JE y Crocker, AD (1989). Effects of adrenalectomy on responses mediated by dopamine D-1 and D-2 receptors. *European Journal of Pharmacology* 162, 237-244.

Faunt, JE y Crocker, AD (1988). Adrenocortical hormone status affects responses to dopamine receptor agonists. *European Journal of Pharmacology* 152, 255-261.

Forman, LJ y Estilow, S, (1988). Cocaine influences beta-endorphin levels and release. *Life Sciences*. 43, 309–315.

Galli, A, Blakely, RD y DeFelice, LJ (1998). Patch-clamp and amperometric recordings from norepinephrine transporters: Channel activity and voltage-dependent uptake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (22), 13260–13265.

Gatley, SJ Volkow, ND, Gifford, AN Fowler, JS, Dewey, SL, Ding, YS y Logan, J (1999). Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. *Psychopharmacology* 146, 93-100.

Gaytan, O., al-Rahim, S, Swann, A, y Dafny, N,(1997). Sensitization to locomotor effects of methylphenidate in the rat. *Life Science*. 61, 101-107.

Gaytan, O, Ghelani, D, Martin, S, Swann, A, y Dafny, N, (1996). Dose response characteristics of methylphenidate on different indices of rat's locomotor activity at the beginning of the dark cycle. *Brain Research* 727, 13-21.

Gerasimov, MR, Franceschi, M, Volkow, ND, Gifford, A, Gatley, SJ, Marstsellar, D, Molina, PE y Dewey, SL (2000). Comparison between intraperitoneal and oral Methylphenidate administration: A microdialysis and locomotor activity study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 295, 51-57.

Gilad, GM, Rabey, JM y Gilad, VH (1987). Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress. *Life Science* 40, 2401-2408.

Glennon, RA, y Young, R, (1987). The study of structure -activity relationships using drug discrimination methodology. En: Bozarth, M.A., editor. *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. New York, Springer 373-390.

Goeders, NE y Guerin, GF, (1994). Non-contingent electric footshock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 14, 63-70.

Goeders, NE, (2002b). Stress and cocaine addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 301(3), 785-789.

Goeders, NE, (2002a). The HPA axis and cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology* 27, 13-33.

Goeders, NE y Guerin, GF, (1996a). Role for corticosterone in intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuroendocrinology* 64, 337-348.

Goeders, NE y Guerin, GF, (1996b). Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain Research* 722, 145-152.

Goeders, NE, y Smith, JE, (1993). Intracranial cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex increases dopamine turnover in the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 265, 592-600.

Goeders, NE, (1997). A neuroendocrine role in cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology* 22, 237-259.

Goeders, NE, Bienvenu, OJ, y De Souza, EB, (1990). Chronic cocaine administration alters corticotropin-releasing factor receptors in the rat brain. *Brain Research*. 531, 322-328.

Gossop, M, (1996). *Living with drugs*. Wildwood House. In Schuckit, MA, (2000). *Drug and alcohol abuse*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 4.

Greenhill, LL, (1992). Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 15, 1-27.

Greenhill, LL, Perel, JM, Rudolph, G, Feldman, B, Curran, S, Pui-Antich, J, y Gardner, R, (2001). Correlations between motor persistence and plasma levels in methylphenidate-treated boys with ADHD. *International Journal Neuropsychopharmacology* 4, 207-215.

Griffiths, RT, Findley, JD, Brady, JV., Dolan-Gutcher, K, y Robinson, WW, (1975). Comparison of progressive-ratio-performance maintained by cocaine, methylphenidate and secobarbital. *Psychopharmacology* 43, 81-83.

Gu, H, Wall, SC, y Rudnick, G, (1994). Stable Expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. *The Journal Of Biological Chemistry* 269 (10), 7124–7130.

Härfstrand, A, Fuxe, K, Cintra, A, Agnati, AE, Zini, I, Wilkstrom, AC, Okret, S, Yu, ZY, Goldstein, M, Steinbuch, H, Verhofstad, A. y Gustafsson, JA, (1986). Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83,9779-9783.

Hoffman, BB, y Lefkowitz, RJ, (1996). Catecholamines and sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman, G, Limbird, LE, Ruddon, RW, and Gilman, AG, (eds.). *Goodman's y Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th. Ed. New York, NY: Pergamon, 199-250.

Ho-Van Hap, A, Babineau, LM y Berlinguet, L (1967) Hormonal action on monoamine oxidase activity in rats. *Canadian journal of biochemistry* 45, 355–361. En: *Neurobiology: Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Hungund, BL, Perel, JM, Hurwic, MJ, Sverd, J, y Winsberg, BG (1979). Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *British Journal of Clinical Pharmacology* 8, 571-576.

Imperato, A, Puglisi-Allegra, S, Casolini, P, y Angelucci, L, (1991). Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Research* 538, 111–117.

Imperato, A, Puglisi-Allegra, S, Casolini, P, Zocchi, A, y Angelucci, L, (1989). Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures: role of corticosterone. *European Journal of Pharmacology* 165, 337–338.

Iuvone, PM, Morasco, J y Dunn, A (1977) Effect of corticosterone on the synthesis of [3H]catecholamines in the brains of CD-1 mice. *Brain Research*. 120, 571–576. En: *Neurobiology: Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Izenwasser, S, Coy, AE, Ladenheim, B, Loeloff, RJ, Cadet, JL, y French, D, (1999). Chronic methylphenidate alters locomotor activity and dopamine transporters differently from cocaine. *European Journal of Pharmacology* 373, 187-193.

Jensen, PS, Hinshaw, SP, Swanson, JM, Greenhill, LL, Conners, CK, Arnold, LE, Abikoff, HB, Elliott, G, Hechtman, L, Hoza, B, March, JS, Newcorn, JH, Severe, JB, Vitiello, B, Wells, K y Wigal, T. (2001). Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* 22(1), 60-73.

Johanson, CE y Fischman, MF, (1989). The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacological Reviews* 41, 3-52.

Johanson, CE, y Schuster, CR, (1981). Animal models of drug self-administration. In Mello, N.K. ed. *Advances in substance abuse; behavioral and biological research*. Greenwich, C.T. JAI Press, 219-297.

Johanson, CE, y Schuster, CR, (1975). A choice procedure for drug reinforcers : cocaine and methylphenidate in the rhesus monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 193, 676-688.

Joyce PR, Donald RA, Nicholls MG, Livesey JH, y Abbott RM.(1986). Endocrine and behavioral responses to methylphenidate in normal subjects. *Biological Psychiatry* 11, 1015-1023.

Juárez J, y Vázquez-Cortés C, (2003). Alcohol intake in social housing and in isolation before puberty and its effects on voluntary alcohol consumption in adulthood. *Developmental psychobiology*. 43(3), 200-207.

Kalivas PW, (1985). Sensitization to repeated enkephalin administration into the ventral tegmental area of the rat. II. Involvement of the mesolimbic dopamine system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 225,544-550.

Kalivas, PW y Stewart, J, (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research. Brain Research Reviews* 16, 223-224.

Kalivas, PW., Duffy, P y Barrow, J. (1989) Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 25 I ,378-387.

Kelland, MD, Freeman, AS, y Chiodo, LA, (1990). Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 253, 803-811.

Kilty, JE, Lorang, D, y Amara, SG, (1991). Cloning and expression of a cocaine-sensitive rat dopamine transporter. *Science* 254 (5031), 578-579.

Kim, JA, Pollak, KA, Hjelmstad, GO, y Fields, HL, (2004). A single cocaine exposure enhances both opioid reward and aversion through a ventral tegmental area-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, (15), 5664-5669.

Kimko, HC, Cross, JT y Abernethy, DR, (1999). Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clinical Pharmacokinetics* 37, 457-470.

Kleven, MS, Kamenka, JM, Vignon, J, y Koek, W, (1999). Pharmacological characterization of the discriminative stimulus properties of the pheciclidine analog, N-[1-(2-benzo(b)thiophenyl)-cyclohexyl]piperidine. *Psychopharmacology* 145, 370-377.

Kollings, SH, (2003). Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 Suppl 11, 14-18.

Kollings, SH, MacDonald, EK y Rush, CR, (2001). Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects. A review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 68, 611-627.

Kollings, SH, Rush, CR, Pazzaglia, PJ, y Ali, JA, (1998). Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Experimental Clinical Psychopharmacology* 6, 367-364.

Koob, GE, y Bloom, FE, (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242,715-723.

Koob, GF, y Le Moal, M, (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24 (2), 97–129.

Krueger, BK, (1990). Kinetics and block of dopamine uptake in synaptosomes from rat caudate nucleus. *Journal of Neurochemistry* 55 (1), 260–267.

Kuczenski, R, Leith, NJ, y Applegate, CD (1983). Striatal dopamine metabolism in response to apomorphine: the effects of repeated amphetamine pretreatment. *Brain Research* 258, 333-337.

Kuczenski, R, y Segal, DS, (1997). Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin and norepinephrine: comparison with amphetamine, *Journal of Neurochemistry* 68, 2032-2037.

Kuczenski, R, y Segal, DS, (2002). Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *Journal of Neuroscience* 22 (16), 7264-7271.

Kupfermann, I, Kandel ER, y Iversen, S, (2000). Motivational and addictive states. En Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. *Principles of neural science*. Fourth edition, 1009-1011.

Laviola, G, Adriani, W, Terranova, ML, y Gerra, G, (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23,993–1010.

Laviola, G, Macri, S, Morley-Fletcher, S, y Adriani, W, (2003). Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27,19–31.

Laviola, G, Wood, RD, Kuhn, C, Francis, R, y Spear, LP, (1995). Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 275,345–357.

Lester, HA, Cao, Y, y Mager, S, (1996). Listening to neurotransmitter transporters. *Neuron* 17 (5), 807–810.

Levy, AD, Li, Q, Kerr, JE, Rittenhouse, PA, Milonas, G, Cabrera, TM, Battaglia, G, Alvarez Sanz, MC, y Van De Kar, LD, (1991). Cocaine-induced elevation of plasma adrenocorticotrophic hormone and corticosterone is mediated by serotonergic neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 259, 495–500.

Liebman, JM, (1989). Introduction. In Liebman, JM and Cooper, SJ (eds.). *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford Science Press, 1-3.

Lin, F, Lester, HA y Mager, S (1996). Single-channel currents produced by the serotonin transporter and analysis of a mutation affecting ion permeation. *Biophysical Journal* 71, 3126–3135.

Majewska, MD, (1987). Antagonist-type interaction of glucocorticoids with the GABA receptor-coupled chloride channel. *Brain Research* 418,377-382.

Majewska, MD, Harrison, NL, Schwartz, RD, Barker, JL, y Paul, SM, (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptors. *Science* 232, 1004-1007.

Mantsch, JR, Saphier, D, y Goeders, NE, (1998). Corticosterone facilitates the acquisition of cocaine self-administration in rats: opposite effects of the glucocorticoid receptor agonist, dexamethasone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287, 72-80.

Marinelli, MV, y Piazza, PV, (2002) Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *European Journal of Neuroscience* 16, 387–394.

Marinelli, M, Barrot, M, Simon, H, Oberlander, C, Dekeyne, A, Le Moal, M, y Piazza, PV, (1998). Pharmacological stimuli decreasing nucleus accumbens dopamine can act as positive reinforcers but have a low addictive potential, *European Journal of Neuroscience* 10, 3269-3275.

Marinelli, M, Cooper, DC, Baker, LK, y White, FJ, (2003). Impulse activity of midbrain dopamine cells modulates drug-seeking behavior. *Psychopharmacology* 168, 84-98.

Marinelli, M, Piazza, PV, Deroche, V, Maccari, S, Le Moal, M, y Simon, H (1994). Corticosterone circadian secretion differentially facilitates dopamine-mediated psychomotor effect of cocaine and morphine. *Journal of Neuroscience* 14, 2724-2731.

Markey, KA, Towle, AC y Sze, PY (1982) Glucocorticoid influence on tyrosine hydroxylase activity in mouse locus coeruleus during postnatal development. *Endocrinology* 111, 1519–1523.

Markowitz, JS, Morrison, SD, y De Vane, CL, (1999). Drug interactions with psychostimulants. *Int Clin Psychopharmacology* 14, 1-18.

Markowitz, JS, y Patrick, KS, (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Pharmacokinetics* 40, 753-772.

Martin-Iverson, MT, Ortmann, R, y Fibiger, HC, (1985). Place preference conditioning with methylphenidate and nomifensine. *Brain Research* 332, 59-67.

Marsteller, DA, Gerasimov, MR, Schiffer, WK, Geiger, JM, Barnett, CR, Borg, JS, Scott, S, Ceccarelli, J, Volkow, ND, Molina, PE, Alexoff, DL, y Dewey, SL, (2002). Acute handling stress modulates methylphenidate-induced catecholamine overflow in the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 27, 163-170

McDougall, Sanders A, Collins, Robert, L, Karper, Patrick, E, Watson, Joseph, B, Crawford y Cynthia A, (1999). Effects of repeated methylphenidate treatment in the young rat: Sensitization of both locomotor activity and stereotyped sniffing. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 7 208-218.

McElvain, JS, and Schenk, JO, (1992). A multisubstrate mechanism of striatal dopamine uptake and its inhibition by cocaine. *Biochemical. Pharmacology*. 43 (10), 2189–2199.

McKeena, ML, y Ho, BT, (1980). The role of dopamine in the discriminative stimulus properties of cocaine. *Neuropharmacology* 19, 297-303.

McNamara, C, Davidson, E, y Schenk, S, (1993). A comparison of the motor-activating effects of acute and chronic exposure to amphetamine and methylphenidate. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 45, 729-732.

Mello, NK, y Mendelson, JH, (1997). Cocaine's effects on neuroendocrine systems: clinical and preclinical studies. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 57, 571-599.

Meririnne, E, Kankaanpaa, A, y Seppala, (2001). Rewarding properties of methylphenidate: Sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1 and D2-receptor antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 298, 539-550.

Mithani, S, Martin-Iverson, MT, Phillips, AG, y Fibiger, HC, (1986). The effects of haloperidol on amphetamine an methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. *Psychopharmacology* 90, 247-252.

Mittleman, GM, Blaha, CD, y Phillips, AC, (1992). Pituitary-adrenal and dopaminergic modulation of schedule induced polydipsia: behavioral and neurochemical evidence. *Behavioral Neuroscience* 106, 402-408.

Mobley, PL y Sulser, F (1980) Adrenal corticoids regulate sensitivity of noradrenaline receptor-coupled adenylate cyclase in brain, *Nature (London)* 286, 608–609.

Moldow, RL y Fischman, AJ, (1987). Cocaine induced secretion of ACTH, beta-endorphin, and corticosterone. *Peptides* 8, 819–822.

Mueller, K (1993). Locomotor stereotypy is produced by methylphenidate and amfonelic acid and reduced by haloperidol but not clozapine or thioridazine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45, 71-76.

National Toxicology Program, (2005). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate, US Department of health and human services, 1-134.

Nestler, EJ, (1994). Molecular neurobiology of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 11, 77-87.

Nielsen, JA, Duda, NJ, Mokler, DJ, y Moore, KE, (1983). Self-administration of central stimulants by rats, a comparison of the effects of D-amphetamine, methylphenidate and McNeil 4612. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 20, 227-232.

O'Brien, CP, Drug addiction and drug abuse. Citado por Hardman, JG, Limbird, LE, Molinoff, PB, et. al. (Eds.), (1995). *The pharmacological basis of terapetics*. McGraw-Hill, 557-577. In Schuckit, MA (2000). *Drug and alcohol abuse*. Kluwer Academi/Plenun Publishers, 4.

Ortiz, J, Decaprio, JL, Kosten, TA y Nestler, EJ (1995) Strain-selective effects of corticosterone on locomotor sensitization to cocaine and on levels of tyrosine hydroxylase and glucocorticoid receptor in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 67, 383–397. En: Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Parran, TV Jr y Jasinski, DR, (1991). Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Archives of Internal Medicine* 151(4), 781-783.

Pettit, H, y Justice, J Jr, (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 34, 899-904.

Piazza, PV, Deminiere, JM, Le Moal, M, y Simon, H, (1990). Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Research* 514, 22–26.

Piazza, PV, Marinelli, M, Jodogne, C, Deroche, V, Rougé-Pont, F, Maccari, S, Le Moal, M, y Simon, H, (1994). Inhibition of corticosterone syntesis by metyrapone decreases cocaine-induced locomotion and relapse of cocaine self-administration. *Brain Research* 658,259-264.

Piazza, PV, y Le Moal, M, (1996). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annual Review of Pharmacology Toxicology* 36, 359–378.

Piazza, PV, Barrot, M, Rouge-Pont, F, Marinelli, M, Maccari, S, Abrous, DN, Simon, H, y LeMoal, M, (1996b). Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15445–15450.

Piazza PV, Deminière JM, Le Moal M, y Simon H (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245(4925):1511-3

Piazza, PV, Maccari, S, Deminiere, JM, LeMoal, M, Mormede, P, y Simon, H, (1991). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 2088–2092.

Piazza, PV, Rouge-Pont, F, Deroche, V, Maccari, S, Simon, H, y LeMoal, M, (1996a). Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 8716–8720.

Piazza, PV, y Le Moal, M, (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends In Pharmacological Sciences*.2, 67-74.

Plotsky, PM, y Meaney, MJ, (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research* 18, 195–200.

Prasad, BM, Ulibarri, C, y Sorg, BA, (1998). Stress-induced cross-sensitization to cocaine: effect of adrenalectomy and cortocosterone alter short- and long-term withdrawal. *Psychopharmacology* 136, 24-33.

Przegalinski, E, Filip, M, Siwanowicz, J, y Nowak, E, (2000). Effect of adrenalectomy and corticosterone on cocaine-induced sensitization in rats. *Journal Physiology and Pharmacology* 51, 193-204.

Ramsey, NF, Gerrits, MAF y Van Ree, JM, (1999). Naltrexone affects cocaine self-administration in naïve rats through the ventral tegmental area rather than dopaminergic target regions. *Europea Neuropsychopharmacology* 9, 93-99.

Risner, ME, y Jones. BE, (1975). Self-administration of CNS stimulants by the dog. *Psychopharmacology* 43, 207-213.

Risner, ME, y Jones, BE, (1976). Characteristics of unlimited access to self-administered stimulant infusions in dogs. *Biological Psychiatry* 11, 625-634.

Ritz, MC, Lamb, RJ, Golberg, SR y Kuhar, MJ, (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237, 1219-1223.

Rivier, C, y Lee, S, (1994). Stimulatory effects of cocaine on ACTH secretion: role of the hypothalamus. *Molecular and Cellular Neuroscience* 5, 189–195.

Rivier, C, y Vale, W, (1987). Cocaine stimulates adrenocorticotropin (ACTH) secretion through a corticotropin-releasing factor (CRF)-mediated mechanism *Brain Research* 2, 403-406.

Robinson, TE, y Berridge, KC, (1993). The basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research* 18, 257-291.

Rothschild, AJ, Langlais, PJ, Schatzberg, AE, Miller, MM, Saloman, MS, Lerbinger, JE, Cole, JO, y Bird, E, (1985). The effect of a single acute dose of dexamethasone on dopamine and metabolite levels in the rat brain. *Life Science* 36, 2491-2505.

Rouge-Pont, F, Marinelli, M, Le Moal, M, Simon, H, y Piazza, PV, (1995). Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress-induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience* 15, 7189-7195.

Saito, N, Guitart, X, Hayward, M, Tallman, JF, Duman, RS y Nestler, EJ (1989) Corticosterone differentially regulates the expression of Gs alpha and Gi alpha messenger RNA and protein in rat cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, 3906-3910.

Santosh, PJ, y Taylor, E, (2000). Stimulant drugs. *European Child and Adolescent Psychiatry* 9 Suppl 1, 127-143.

Saphier, D, Welch, JE, Farrar, GE, y Goeders, NE, (1993). Effects of intracerebroventricular and intrahypothalamic cocaine administration on adrenocortical secretion. *Neuroendocrinology* 57, 54-62.

Sapolsky, RM, (1990). Glucocorticoids, Hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Progress Brain Research* 86, 12-23.

Sarnyai, Z, Biro, E, Penke, B, y Telegdy, G, (1992). The cocaine-induced elevation of plasma corticosterone is mediated by endogenous corticotropin-releasing factor (CRF) in rats. *Brain Research* 589, 154-156.

Sarnyai, Z, Biro, E, Gardi, J., Vecsernyes, M, Julesz, J, y Telegdy, G, (1993). Alterations of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in different brain regions after acute cocaine administration in rats. *Brain Research* 616, 315-319.

Sarnyai, Z, Mello, NK, Mendelson, JH, Erös-Sarnyai, M, y Mercer, G, (1996). Effects of cocaine on pulsatile activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male rhesus monkeys: neuroendocrine and behavioral correlates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 277 (1), 225-234.

Scheel-Krüger, J, Magelund, G, y Olanas, M.C. (1981). The role of GABA in the basal ganglia and limbic system for behaviour. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 29, 23-36.

Schlussman, SD, Nyberg, F, y Kreek, MJ, (2002). The effects of drug abuse on the stress responsive hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the dopaminergic and endogenous opioid systems. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 412, 121-124.

Schuckit, MA, (1998). *Educating yourself about alcohol and drugs*. Plenum Publishing Co. In Schuckit, MA, (2000). *Drug and alcohol abuse*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 4.

Schuckit, MA, (2000). *Drug and alcohol abuse*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 4.

Segal, DS, y Mandel, AJ, (1974). Long-Term administration of d-amphetamine: progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2, 249-255.

Sesack, SR, Hawrylak, VA, Guido, MA, y Levey, AI, (1998). Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Advances in Pharmacology* 42, 171-174.

Silverman, PB, y Ho, BT, (1980). The discriminative stimulus properties of 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine (DOM): differentiation from amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 68(3), 209-15.

Sora, I, Wichems, C, Takahashi, N, Li, X-F, Zeng, Z, Revay, R, Lesch, K-P, Murphy, DL, y Uhl, GR, (1998). Cocaine reward models: Conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter Knockout mice. *Neurobiology* 95, 7699-7704.

Spanagel, R, y Weiss, F, (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in Neurosciences* 22, 521-527.

Spear, LP, y Brake, SC, (1983). Periadolescence: age-dependent behavior and psychopharmacological responsivity in rats. *Developmental Psychobiology* 16, 83–109.

Spear, LP, (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 417–463.

Srinivas, NR Quinn, D, Hubbard, JW, y Midha, KK, (1987). Stereoselective disposition of methylphenidate in children with attention-deficit disorder. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 241, 300-306.

Stamford, JA, (1989). Development and ageing of the rat nigrostriatal dopamine system studied with fast cyclic voltammetry. *Journal of Neurochemistry* 52, 1582–1589.

Teicher, MH, Andersen, SL, y Hostetter, JC, (1995). Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Developmental Brain Research* 89, 167–172.

Teo, S, Stirling, D, Thomas, S, Hoberman, A, Kiorpes, A, y Khetani, V, (2002). A 90-day oral gavage toxicity study of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 179, 183-196.

Thomas, DN, Post, RM, y Pert, A, (1994). Central and systemic corticosterone differentially affect dopamine and norepinephrine in the frontal cortex of the awake freely moving rat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 746, 467–469.

Tirelli, E, Laviola, G, y Adriani, W, (2003). Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27,163–178.

Tischler, ME, Henriksen, EJ, y Cook, PH, (1988). Role of glucocorticoids in increased muscle glutamine production instarvation. *Muscle Nerve* 1, 11752-11756.

Tomkins, DM, y Sellers, EM, (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal* 164(6), 817-821.

Trauth, JA, Seidler, FJ, Ali, SF y Slotkin, TA, (2001). Adolescent nicotine exposure produces immediate and long-term changes in CNS noradrenergic and dopaminergic function. *Brain Research* 892, 269–280.

Trauth, JA, Seidler, FJ, McCook, EC, y Slotkin, TA, (1999). Adolescent nicotina exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions. *Brain Research* 851, 9–19.

Tsagarakis, S, y Grossman, A, (1990). Central neuroregulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH-41) secretion. *Journal of Endocrinological Investigation* 13, 765-775.

Van Ree, JM, (1979). Reinforcing stimulus properties of drugs. *Neuropharmacology* (Berlin) 86, 963-969.

Veals, JW, Korduba, CA y Symchowicz, S. (1977) Effect of dexamethasone on monoamine oxidase inhibition by iproniazid in rat brain. *European journal of pharmacology* 41, 291–299 *Neuroscience* 67, 383–397. Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, Marinelli M, Maccari S, Abrous DN, Simon H and Le Moal M. (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 15449

Vezina, P, (1993). Amphetamine injected into the ventral tegmental area sensitizes the nucleus accumbens dopaminergic response to systemic amphetamine: An in vivo microdialysis study in the rat. *Brain Research* 605, 332-337.

Vitiello, B y Burke, LB, (1999). Generic methylphenidate versus brand Ritalin: Which should be used? In: Greenhill, LL, Osman, B, editors. *Ritalin: Theory and Practice*, 2nd ed. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert.

Volkow, ND, Wang, G-J, Fowler, JS, Gatley, SJ, Ding, YS, Logan, J, Dewey, SL, Hitzemannt, R, y Lieberman, J, (1996). Relationship between psychostimulant-induced "high" and dopamine transporter occupancy. *Medical Sciences* 93, 10388-10392.

Volkow, ND, Wang, G-J, Fowler, JS, Logan, J, Gatley, SJ, Hitzemannt, R, Chen, SL, Dewey, SL, y Pappas, N, (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects, *Nature* 386, 830-833.

Volkow, ND, Wang, GJ, Yemin, M, Fowler, JS, Zhu, W, Maynard, L, Telang, F, Vaska, P, Ding, YS, Wong, C, y Swanson, JM, (2003). Expectation Enhances the Regional Brain Metabolic and the Reinforcing Effects of Stimulants in Cocaine Abusers. *The Journal of Neuroscience*, 23(36),11461–11468.

Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Fischman, M, Foltin, R, Abumrad, NN, Gatley, SJ, Logan, J, Wong, C, Gifford, A, Ding, YS, Hitzemann, R, y Pappas, N, (1999b). Methylphenidate and cocaine have similar in vivo potency to block the dopamine transporters in the human brain. *Life Science* 65, 7-12.

Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Gatley, SJ, Logan, J, Ding, YS, Dewey, AN, Gifford, AN, y Pappas, N, (1999c). Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of "high". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288, 14-20.

Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Logan, J, Gatley, SJ, Gifford, AN, Hitzemann, R, Ding, YS, y Pappas, N, (1999e). Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *American Journal of Psychiatry* 156, 1440-1443.

Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Logan, J, Gatley, SJ, Wong, C, Hitzemann, R, y Pappas, N, (1999f). Reinforcing effects of psychoestimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291, 409-415.

Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Hitzemann, R, Angrist, B, Gatley, SJ, Logan, J, Ding, YS, y Pappas, N, (1999d). Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *American Journal of Psychiatry* 156,19-26.

- Volkow, ND, Ding, YS, Fowler, JS, Wang, GJ, Logan, J, Gatley, JS, Dewey, S, Ashby, C, Liebermann, J, Hitzemann, R, y Wolf, AP, (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry* 52, 456-463.
- Volkow, ND, Fowler, JS, Gatley, JS, Dewey, S, Wang, GJ, Logan, J, Ding, YS, Franceschi, D, Gifford, A, Morgan, A, Pappas, N, y King, P, (1999a). Comparable change in synaptic dopamine induced by methylphenidate and cocaine in the baboon brain. *Synapse* 31, 59-66.
- Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS, Logan, J, Gerasimov, M, Maynard, L, Ding, YS, Gatley, SJ, Gifford, A, y Francesch, D, (2001). Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate Significantly Increase Extracellular Dopamine in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience* 21 RC121, 1-5.
- Volkow, ND, Wang, GJ, Fowler, JS,,Gatley, SJ, Logan, J, y Ding, YS (1998), Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate, *American Journal of Psychiatry* 155, 1325-1331.
- Wadiche, JI, Amara, SG, y Kavanaugh, MP, (1995). Ion fluxes associated with excitatory amino acid transport. *Neuron* 15 (3), 721-728.
- Wand, GS, y Oswald, LM, (2004). Opioids and alcoholism, *Physiology and Behavior* 81, 339-358.
- Wang, GJ, Volkow, ND, Hitzemann, R, Wong, C, Angrist,B, Burr, G, Pascani, K, Pappas, N, Lu, A, Cooper, T, y Lieberman, J, (1997) Behavioral and cardiovascular effects of intravenous methylphenidate in normal subjects and cocaine abusers. *European. Addition Research* 3, 49-54.
- Wargin, W, Patrick, K, Kilts, C, Gualtieri, CT, Ellington, K, Mueller, RA, Kraemer, G, y Breese, GR, (1983). Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 226, 382-386.
- Wayment, HK, Dustsch, H, Schweri, MM, y Schenk, JO, (1999). Effects of methylphenidate analogues on phenethylamine substrates for the striatal dopamine transporter: potential as amphetamine antagonist? *Journal of Neurochemistry* 72, 1266-1274.
- Wayment, H, Meiergerd, SM, y Schenk, JO, (1998). Relationships between the catechol substrate binding site and amphetamine, cocaine, and mazindol binding sites in a kinetic model of the striatal transporter of dopamine in vivo. *Journal of Neurochemistry* 70, 1941-1949.
- White, FJ, (1996). Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review of Neuroscience* 19, 405-436.
- White, FJ, y Kalivas, PW, (1998). Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence* 51, 141-153.
- Wolf, ME, White, FJ, y Hu, X-T, (1994). MK-801 prevents alterations in the mesoaccumbens dopamine system associated with behavioral sensitization to amphetamine. *The Journal of neuroscience* 14, 1735-1745.
- Wolf, ME, (1998). The role of excitatory aminoacids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress in Neurobiology* 54,679-720.
- Wolkowitz, O, Sutton, M, Koulu, M, Labarca, R, Wilkinson, L, Doran, A, Hauger, R, Pickar, D, y Crawley, J, (1986). Chronic corticosterone administration in rats: behavioral and biochemical evidence of increased central dopaminergic activity. *European Journal of Pharmacology* 22, 329-338.

Wood, DM, y Emmett-Oglesby, MW, (1988). Substitution and cross-tolerance profiles of anorectic drugs in rats trained to detect the discriminative stimulus properties of cocaine. *Psychopharmacology* 95, 364-368.

Woolverton, WL, Cervo, L, y Johanson, CE, (1984). Effects of repeated methamphetamine administration on methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 21 (5), 737-741.

Yokel, RA, (1987). Intravenous self-administration: response rates, the effects of pharmacological challenges, and drug preferentes. In: Bozarth, M.A., editor. *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. New York: Springer, 1-34.

Figura 11B.
Media \pm E.S.
de la actividad
locomotriz ante
la primera
exposición del
metilfenidatoen

XI.-ANEXOS