

REVISION

Efectos conductuales de la metadona

G. Dávila, J. F. Navarro

Área de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga (España)

Resumen: En este trabajo presentamos una revisión de los efectos conductuales de la metadona. Tras una breve introducción histórica, en la primera parte del artículo se describen los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y eliminación) de este opiáceo. En la segunda parte, se exponen detalladamente las principales acciones conductuales de la metadona, describiendo las investigaciones relacionadas con los efectos de esta sustancia sobre la agresión y la conducta social, los efectos sobre el sistema motor (conducta circular, hiperactividad, conductas estereotipadas y rigidez motriz), así como otros efectos conductuales menos conocidos que afectan al sistema de refuerzo, la ingesta de alimentos y líquidos o el aprendizaje y la memoria.

Palabras clave: metadona, conducta, farmacocinética, agresión, efectos motores, refuerzo, aprendizaje/memoria.

Summary: In this paper, a review of behavioural effects of methadone is made. After a brief historical introduction, in the first part of the work we describe the pharmacokinetic parameters (absorption, distribution, metabolism and elimination) of this opiate drug. In the second part, we present in detail the main behavioural actions of methadone, describing the studies related to the effects of this compound on aggression and social behaviour, on the motor system (circular behaviour, hyperactivity, stereotyped behaviours and motor rigidity) as well as other less known behavioural effects which are related to reward system, intake behaviours or learning and memory.

Key words: methadone, behaviour, pharmacokinetics, aggression, motor effects, reinforcement, learning/memory.

CORRESPONDENCIA A:

Dr. J. F. Navarro
Área de Psicobiología. Facultad de Psicología
Campus de Teatinos
29071 Málaga (España)
Teléfono 95 213 25 01. Fax 95 213 26 21
E-mail: navahumana@uma.es

Résumé: Dans ce travail on présente une révision des effets comportementaux de la méthadone. Dans la première partie, après une brève introduction historique, on décrit les paramètres pharmacocinétiques de cet opiacé (voire absorption, distribution, métabolisation et élimination). Dans une deuxième partie, on précise les effets les plus importants du comportement de la méthadone tout en décrivant les recherches concernant les effets de cette substance sur l'agression et la comportement social, ainsi que sur les systèmes moteurs (comportement circulaire, hyperactivité, comportement stéréotypé et rigidité motrice) et d'autres effets comportement moins connus qui atteignent les systèmes de renforcement, l'absorption des aliments ou des liquides ainsi que l'apprentissage ou la mémoire.

Mots clé: méthadone, comportement, pharmacocinétique, agression, effets moteurs, renforcement, apprentissage/mémoire.

1. Introducción

Durante muchos años se ha considerado que la metadona fue sintetizada como sustituto oral de la morfina durante la etapa posterior a la II Guerra Mundial, para responder a la escasez de opio existente. Sin embargo, el químico alemán I. G. Farbendustrie (1941), de la empresa farmacéutica Hoechst-am Main, la descubrió en plena guerra en el curso de una serie de estudios sobre compuestos espasmolíticos, designándola inicialmente como amidón o amidona. A pesar de que el efecto analgésico de esta sustancia duplica al de la morfina, debido a la ausencia de parecido con otros compuestos conocidos sus propiedades analgésicas no fueron descubiertas hasta la época de posguerra, comercializándose entonces bajo el nombre de Dolofina® (Goodman y Gilman, 1970; Singh, 1975; Lenz et al., 1986; Roig, 1990; Payte, 1991).

El primer estudio que relaciona la metadona con fenómenos de tolerancia, dependencia física y el síndrome de abstinencia fue realizado por Isbell et al. (1947) bajo planteamientos homeopáticos. En este trabajo, suministraron durante 180 días a animales de experimentación y a sujetos humanos cantidades de hasta 800 mg/día de metadona,

que resultaron ser excesivamente peligrosas. Pese a todo, pocos años después los hospitales del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (1950) establecieron el uso de metadona oral como tratamiento para el síndrome de abstinencia a los opiáceos. Sin embargo, el descubrimiento de las singulares propiedades farmacocinéticas de esta sustancia no tuvo lugar hasta 15 años después, cuando Dole y Nyswander (1965), inspirados en teorías sobre trastornos moleculares endógenos, fueron los primeros en utilizar la metadona como tratamiento a largo plazo o de mantenimiento en personas dependientes a la heroína. Los resultados iniciales (1965-1970) fueron alentadores: menor uso de heroína callejera, administración endovenosa y criminalidad (Maddux, 1989; Payte, 1991).

Sin embargo, los programas con metadona no arraigan ni se implantan de forma masiva hasta finales de los ochenta y principios de los noventa, momento en el que la constatación de la inutilidad de los programas libres de drogas para algunos adictos y el deterioro sanitario de la población toxicómana (sida), llevan a considerar de nuevo las terapias de sustitución (Rodríguez-Martos, 1994). Actualmente, en muchos países occidentales la administración controlada de metadona se integra dentro del tratamiento de la dependencia a la heroína (deshabitación, mantenimiento y desinto-

xicación), ya que la acción duradera que se deriva de sus excepcionales propiedades farmacocinéticas le confiere especial eficacia cuando se administra por vía oral (Roig, 1990).

Como cualquier otro agonista opiáceo la metadona tiene múltiples efectos secundarios (ver **tabla 1**) aunque en un grado mínimo si los comparamos con los ocasionados por la mayor parte de las sustancias opiáceas (Singh, 1975; Consolo et al., 1988). Pese a todo, la administración de metadona no carece de riesgos, puesto que la farmacodependencia que genera es muy parecida a la producida por la morfina y la heroína (Roig, 1990).

Como puede apreciarse, aunque sus acciones farmacológicas son muy similares a las de la morfina, su configuración química es muy distinta de la estructura rígida en forma de "T" característica de ésta última (Singh, 1975).

En cualquier caso, para que un fármaco tenga propiedades analgésicas debe poseer un grupo amínico terciario con un sustituyente pequeño sobre el nitrógeno, y un carbono central en el que ninguna de sus cuatro valencias estén unidas a un hidrógeno (es decir, un carbono cuaternario). Además, la actividad máxima se obtiene cuando el carbono cuaternario está unido al nitrógeno por

· náuseas	· oligomenorrea y amenorrea	· efectos catalépticos y catatónicos (en animales de experimentación)
· vómitos	· euforia	· por exposición prenatal y perinatal:
· estreñimiento	· depresión mental	- síndrome de abstinencia
· retención urinaria	· sedación y somnolencia	- efectos teratogénicos del SNC
· sequedad de boca	· confusión y alucinaciones (sobre todo a edades avanzadas)	- alteración de la expresión de varios sistemas de neurotransmisión y de la regulación neuroendocrina
· diaforesis	· alteraciones del sueño	
· depresión y parada respiratoria con peligro de muerte (a dosis altas)	· alteraciones de la vigilancia y la coordinación	
· disminución de la libido, eyaculación retardada e impotencia		

Tabla 1. Efectos secundarios de la metadona.

La metadona es una sustancia blanca, cristalina y amarga, de origen sintético, que actúa como agonista opiáceo produciendo un efecto depresor sobre la actividad del sistema nervioso central de forma semejante a la morfina. Desde un punto de vista químico, es un compuesto orgánico de cadena alifática o abierta, cuya estructura química (ver **figura 1**) contiene dos grupos fenilo (Velasco y Álvarez, 1988).

una cadena de dos átomos de carbono (Velasco y Álvarez, 1988).

La hipótesis generalmente admitida es que la metadona, al igual que la morfina y los opiáceos endógenos encefalinas y endorfinas, actúa como agonista de los receptores opiáceos μ (Roig, 1990; Kristensen et al., 1994; Macensky et al., 1994; LeVier et al., 1995; Ebert et al., 1995). Por otro lado,

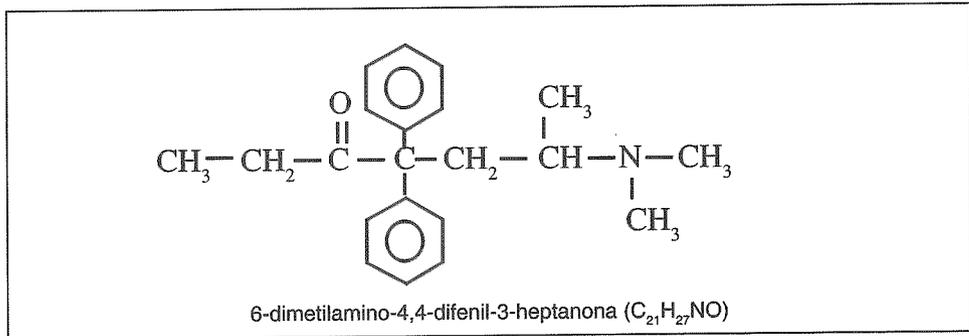


Figura 1. Estructura química de la metadona

se ha observado usando preparaciones de tejido cortical de ratas que la metadona actúa también como antagonista no competitivo del receptor NMDA. Al parecer la metadona es un potente inhibidor del *binding* de [³H]MK-801, un antagonista de los receptores NMDA, sin efectos significativos en las respuestas producidas por los receptores glutamérgicos AMPA o kainato. Aparentemente la metadona, al igual que los ligandos a los lugares de unión de [³H]MK-801, bloquea las respuestas NMDA de forma irreversible y con muy baja proporción en dichos lugares de unión (Harrison y Simmonds, 1985; Wong et al., 1986; Ebert et al., 1991; 1995).

2. Aspectos farmacocinéticos

La metadona puede ser administrada por cualquiera de las vías enterales o parenterales. Se sabe que su absorción gastrointestinal, considerablemente superior a la de la morfina, conlleva una buena biodisponibilidad (Dole, 1981; Roig, 1990; LeVier et al., 1995). Sin embargo, cuando es administrada oralmente produce efectos muy distintos a los que se generan, al menos de forma aguda, tras su administración intraperitoneal o intravenosa (Payte, 1991; Gómez et al., 1995). La complejidad de los procesos reguladores de la biodisponibilidad de la metadona se pone de mani-

fiesto en estos efectos diferenciales en función de su vía de administración.

En sujetos humanos, tras la administración oral, el 85% de la metadona es absorbida en el tracto gastrointestinal hacia la circulación general en un plazo de aproximadamente dos horas (Roig, 1990). Ya en el plasma sanguíneo la metadona se comporta como un fármaco tipo "base débil" uniéndose en un 71%-87% a lipoproteínas, gammaglobulinas y alfa-1-glicoproteína ácida. Seguidamente, el hígado almacena sin cambios e inactiva para su posterior liberación el 85% del fármaco. El bazo y los riñones concentran también parte de la metadona absorbida. Tras estos procesos sólo el 2% de la cantidad absorbida circulará libre por el plasma sanguíneo y alcanzará a las células sensibles al narcótico, con un volumen aparente de distribución de 5 l/kg (Dole, 1981; Velasco y Álvarez, 1988; Payte, 1991; Labaune, 1991).

A medida que se excreta la parte activa, la metadona fijada a los tejidos se disocia de ellos y vuelve al plasma sanguíneo. Esta propiedad permite mantener las tasas sanguíneas estables, con una vida media plasmática de 13-55 horas, impidiendo, asimismo, su acción brusca sobre el tejido nervioso, que se prolonga durante al menos 24 horas, con un pico máximo a las 2-4 horas

desde la ingesta del fármaco. Esta eficaz combinación de cualidades terapéuticas no se conoce en otros narcóticos y convierte a la metadona en una sustancia especialmente útil para la terapia de mantenimiento en sujetos dependientes de opiáceos (Dole, 1981; Velasco y Álvarez, 1988; Roig, 1990).

Así, cuando se administra oralmente a pacientes estabilizados, el nivel sanguíneo de metadona nunca excede de 1 mg/ml ni desciende por debajo de 0'1 mg/ml, por lo que la concentración máxima está muy por debajo del nivel necesario para provocar efectos narcóticos en los pacientes con tolerancia, y la concentración mínima supera sin peligro el umbral de la abstinencia. Por otra parte, desde el punto de vista farmacológico los principales metabolitos de la metadona son prácticamente inactivos, de modo que para prevenir los síntomas de la retirada en los sujetos dependientes de la heroína es suficiente con administrar diariamente la dosis oral de metadona que reemplace a la cantidad total metabolizada (Dole, 1981; Payte, 1991).

En diversos trabajos se ha informado que este opiáceo sintético posee una potencia farmacológica superior o igual a la morfina. Así lo indican estudios de su acción como agonistas del receptor μ realizados *in vitro*, estudios de su poder analgésico tanto en animales pequeños como en pacientes con cáncer, y estudios sobre los efectos euforizantes tras su administración intravenosa a voluntarios postadictos no dependientes (Bianchi y Franceschini, 1954; Miller et al., 1986; Cherry y Gourlay, 1986; Jasinski y Preston, 1986; Pierce et al., 1992). Sin embargo, las ratas tratadas oralmente con morfina muestran signos conductuales de dependencia más extremos que los animales tratados oralmente con metadona, durante la abstinencia inducida mediante naloxona. Esto se debe a la capacidad, anteriormente comentada, de la metadona administrada oralmente para fi-

jarse a los tejidos y liberarse progresivamente, lo que le impide alcanzar niveles de concentración suficientemente altos para provocar la dependencia física. Por el contrario, la administración prolongada intravenosa de altas concentraciones de metadona a ratas sí puede inducir un síndrome de abstinencia similar al de la morfina (McMillan et al., 1976; Ling et al., 1984; Pierce et al., 1992).

Por tanto, aunque la metadona puede ser administrada por vía intravenosa, debido a su alta liposolubilidad se comporta de forma más parecida a la heroína que a la metadona oral, si bien esta diferencia disminuye con el tiempo (Payte, 1991). Así, inmediatamente después de su administración aguda por vía intravenosa a ratas, la metadona es captada en el tejido pulmonar y consumida rápidamente por los órganos abundantemente vascularizados como los riñones, el hígado y los músculos, sin que el hígado haya tenido oportunidad de actuar previamente sobre ella. En este momento el tejido muscular juega un papel importante al constituir el principal reservorio de la metadona tanto en la rata como en el humano, con un coeficiente de partición del fármaco superior al que suele atribuírsele. Posteriormente el opiáceo, pese a la existencia de cierta resistencia para difundirse, se redistribuye en órganos menos penetrables como el cerebro o el tejido intestinal (Gabrielsson et al., 1985).

Otra posible forma de administración es la inyección subaracnoidea lumbar. Transcurridas 4 ó 5 horas desde su administración por esta vía, el fármaco ya no es detectable en el LCR. Por tanto, el opiáceo parece estar completamente aclarado antes de alcanzar la cisterna magna, lo que apoya la idea de que la inyección lumbar de metadona ejerce sus efectos predominantemente a nivel espinal (Payne e Inturrisi, 1985).

Respecto a su metabolismo, en las ratas se

conocen dos vías de las que la N-demetilación oxidativa constituye la ruta principal. Este proceso químico transforma la metadona en normetadona, una sustancia no adictiva con propiedades antitusivas, que se convierte en el metabolito principal de la metadona, la 2-etilidena-1,5-dimetil-3,3-difenil-pirrolidina. Otros metabolitos menores son sintetizados a partir de la metadona por diferentes procesos de biotransformación, de los cuales solamente parecen tener actividad analgésica el metadol y normetadol (Abbott et al., 1985; Velasco y Álvarez, 1988).

En relación a la vida-media de la metadona, se sabe que en ratones es de aproximadamente dos horas tras la inyección subcutánea aguda, con un pico máximo a la hora. Sin embargo, en humanos la metadona inyectada subcutáneamente tiene una vida media de unas 28 horas (Meresaar et al., 1981; LeVier et al., 1995). Además, se han observado dos vidas-medias secuenciales, de 8.3 ± 3.4 y 128 ± 37 minutos, con farmacocinéticas independientes de la dosis tras la administración intravenosa de metadona a perros (Garrett et al., 1985).

Por otra parte, existen fármacos como la fenitoína (un antiepiléptico) y la rifampicina (un antibiótico) que pueden inducir su metabolismo y provocar un síndrome de abstinencia en los pacientes adictos a metadona. Igualmente, se ha observado que la desimipramina acelera la biotransformación de la metadona en ratas, y consiguientemente, desarrolla tolerancia disposicional a sus efectos analgésicos (Liu y Wang, 1985). Por el contrario, su vida media puede ser aumentada alcalinizando la orina mediante la ingestión de bicarbonato (Roig, 1990). Asimismo, el tratamiento durante 48 horas con glucosa a ratas disminuye su metabolismo microsomal, posiblemente debido a una reducción de la unión del opiáceo a la enzima P450 (Buchholz et al., 1989).

Del mismo modo, cuando el opiáceo se administra por vía intravenosa a ratas con inflamación inducida por turpentina, se produce una disminución significativa en su recepción cerebral y en su acción analgésica. Sin embargo, este efecto no se observa cuando la metadona se administra por vía subcutánea. Parece ser que dicha inflamación incrementa los niveles plasmáticos de la alfa-glicoproteína ácida y el consiguiente almacenamiento plasmático de metadona. Por ello, se ha sugerido una posible disminución de la respuesta analgésica inmediata a la metadona intravenosa en pacientes con procesos inflamatorios u otras condiciones patológicas, como lesión o infarto de miocardio, en los que los niveles en plasma de dicha proteína están sustancialmente incrementados (Gómez et al., 1995).

La misma metadona actúa como un potente inhibidor del metabolismo hepático de otras sustancias cuando se administra de forma aguda p.o. a ratones, y como inductor cuando se administra de forma subaguda (30 mg/kg, dos veces durante tres días) (Komthong et al., 1987). Es más, se ha observado que la metadona administrada crónicamente no alcanza los niveles plasmáticos que siguen a su inyección aguda, lo que sugiere que la dosificación repetida de metadona induce las enzimas hepáticas que metabolizan tanto a otras sustancias como a ella misma (Komthong et al., 1987; LeVier et al., 1995).

Finalmente, menos del 10% se elimina sin metabolizar, siendo el resto depurado en forma de metabolitos a través de la orina, el sudor y la bilis (Velasco y Álvarez, 1988; Roig, 1990). En perros se ha observado un aclaramiento total del organismo a 899 ± 103 ml/min. En estos animales la eliminación renal de metadona parece ser altamente variable (6-82 ml/min), modificándose de forma no significativa con el pH o con el flujo urinario (Garrett et al., 1985).

3. Efectos conductuales

3.1. Efectos sobre la agresión y la conducta social

En general, las dosis bajas de opiáceos μ suelen ser eminentemente antiagresivas; sin embargo, en algunos estudios tras la administración de dosis bajas de morfina no se ha observado ningún efecto (Benton, 1985; Benton et al., 1985) e incluso se ha informado de un incremento en las conductas agresivas tras la administración de dosis bajas de morfina y metadona (Kanui y Hole, 1990; Navarro y Dávila, 1997).

Janssen et al. (1960) observaron una reducción de la agresión inducida por aislamiento en los ratones tras la administración crónica de una dosis 7'2 mg/kg de metadona. Aunque esta dosis era inferior a las que redujeron las ejecuciones de los ratones no aislados en el *rotarod* (una prueba motora), produjo un moderado deterioro motor durante la evaluación de la conducta agresiva cuando fue suministrada a los ratones aislados. De forma que, a pesar de que la metadona deprimió la actividad motora de los ratones en menor grado de lo que lo hicieron otros narcóticos como la morfina, su acción antiagresiva fue inespecífica.

En un trabajo realizado recientemente en nuestro laboratorio (Navarro y Dávila, 1997) con el objetivo de examinar los efectos de la administración aguda de un amplio rango de dosis de metadona (0'5-20 mg/kg, i.p.) sobre la conducta agonística en ratones machos, pudimos observar un efecto bifásico al mostrar los animales una tendencia proagresiva tras la administración de las dosis de 1 y 2'5 mg/kg y un efecto antiagresivo con las dosis superiores. La disminución producida por las dosis medias y altas sobre las conductas "ofensivas" (amenaza y ataque) no fue selectiva, ya que se acompañó de un aumento en las conductas de "defensa/sumisión" y de una disminu-

nución de las conductas de "investigación social". Sin embargo, la reducción observada en este estudio de las conductas agresivas no se debió a efectos motores (5 mg/kg), puesto que no aumentaron las conductas de "inmovilidad" ni apareció ninguna otra alteración motora, mientras que se incrementaron ligeramente conductas con un claro componente motor (v.g., exploración no social). Estos datos están en concordancia con la acción antiagresiva observada anteriormente por Puglisi-Allegra et al. (1982) en ratones tras la administración de dosis medias de metadona (4 y 6 mg/kg) con un modelo combinado de aislamiento social e intruso-residente. Puesto que las conductas defensivas son consideradas una respuesta biológica natural generalizada al estrés de la confrontación social (Miczek et al., 1982; Teskey y Kavaliers, 1988), la reducción ofensiva observada en el trabajo citado (Navarro y Dávila, 1997) se podría explicar por la posible existencia de un efecto ansiogénico del fármaco. Anteriormente ya se había observado que tras la administración de otro agonista μ , la morfina, dentro del contexto de la agresión inducida por aislamiento, se producía un incremento dosis-dependiente en ratones machos de comportamientos indicativos de un alto nivel de ansiedad, como son las conductas de "evitación-huída" (Espert et al., 1993). Igualmente, D'amato y Castellano (1989) demostraron que los ratones aislados presentaban un menor número de conductas agresivas y aumentaban las conductas de escape durante el tratamiento con morfina.

Por otra parte, se ha informado que la morfina incrementa, en el contexto de la agresión, conductas no sociales y disminuye la conducta de escarbar de roedores (Belluzzi y Stein, 1977; Panksepp et al., 1979; Poshivalov, 1982; Brain y McAllister, 1987; Espert et al., 1993). Del mismo modo, la administración de metadona parece disminuir la conducta social en monos (Crowley et al., 1975) y en sujetos humanos (Babor

et al., 1976). Esta modificación no parece ser reflejo de la disminución producida en los niveles de actividad, puesto que al cabo de seis días de tratamiento se desarrolla tolerancia a la disminución del movimiento provocado por las dosis superiores de metadona, pero no se modifican los efectos de las mismas sobre la conducta social (Plonsky y Freeman, 1982). Navarro y Dávila (1997) apreciaron que, junto a la acción ansiogénica constatada a través de las conductas de defensa/sumisión, la administración aguda de metadona a roedores disminuye conductas propias de la especie ("investigación social", "cuidado corporal" y "escarbar") y el contacto intraespecie. Es posible que la acción supresora que ejerce la metadona sobre estas motivaciones sea una consecuencia de su acción placentera. De este modo, la administración de metadona podría estar disminuyendo las interacciones sociales a través de dos efectos opuestos (ansiedad/placer). Estas paradojas son habituales en los trabajos relativos al sistema opioide debido a que estas sustancias están presentes en cualquier circuito explicativo de la función cerebral ejerciendo en algunos casos funciones contradictorias (Vicent, 1987).

Se ha propuesto que la eliminación del estrés ante la separación social y la disminución de las conductas de aproximación social observadas tras la administración de metadona podrían estar asociadas a una liberación de endorfinas en el sistema límbico, puesto que se ha observado que cuando los niveles de endorfinas son bajos se produce una tendencia a buscar la estimulación social que conduce a la liberación de endorfinas y a la reducción de la ansiedad. Por el contrario, la separación social hace que los animales jóvenes sean más sensibles al dolor. En el mismo sentido, se ha señalado que el tratamiento con morfina disminuye en las crías de varias especies la adquisición de conductas de búsqueda de querencia, el tiempo de man-

tenimiento de proximidad con la madre, las vocalizaciones de "distress" inducidas por el aislamiento, el tiempo gastado en juegos y la cohesión social. Incluso se ha indicado una sensibilización en ratones machos al efecto reductor de la exploración social tras la administración de morfina durante siete días (Herman y Panksepp, 1978; Panksepp et al., 1978, 1979; Najam y Panksepp, 1989; Levinthal, 1994; Grasing et al., 1996; Rodríguez-Arias et al., 1997).

Conviene señalar también que la naloxona actúa sobre la conducta agonística de forma muy similar a la observada tras la administración de metadona. Entre otros efectos, tras la administración de naloxona se produce un incremento en la agresión ofensiva de ratones aislados (Poshivalov, 1982; Brain et al., 1985), un efecto bifásico sobre la lucha defensiva, de forma que dosis mayores de 5 mg/kg inhiben la expresión de estas conductas (Rodgers y Randall, 1983; Teskey y Kavaliers, 1988) y una facilitación de conductas defensivas en animales con agresividad moderada (Brain y McAllister, 1987). Se sabe que a dosis elevadas este fármaco puede actuar como agonista opiáceo (Sawynok et al., 1979; Benton et al., 1985), lo que podría explicar la similitud observada. También podríamos hipotetizar una posible acción antagonista de la metadona, pues pequeñas modificaciones en la estructura de los opiáceos inducen cambios profundos en la potencia farmacológica de estos compuestos, de modo que una molécula agonista se puede convertir en antagonista compitiendo a nivel de receptor. De hecho, aunque no se conocen metabolitos activos de la metadona con capacidad bloqueante sobre los receptores μ se sabe que uno de sus derivados, el L-acetil-metadol (LAAM), se comporta como agonista-antagonista parcial (Way y Glasgow, 1982).

Por otro lado, se pudo observar en un ensayo sobre carcinogénesis realizado "en vivo"

que durante las cuatro primeras semanas de tratamiento la administración crónica oral de dosis altas de metadona a ratones machos conllevaba lesiones por mordiscos en el 20%-25 % de los animales. La estimulación repetida del sistema nervioso central a lo largo de 24 meses desarrolló tolerancia a estos efectos; sin embargo, el 20 % de los animales tratados con las dosis más bajas mostraron luchas esporádicas a lo largo de todo el tratamiento (Rosenkrantz y Fleischman, 1988).

Igualmente, se ha encontrado que en las ratas adictas durante la abstinencia tras el tratamiento crónico de metadona aparecen ligeros síntomas de agresión consistentes en ataques de poca duración, irritabilidad y vocalizaciones durante la manipulación (Singh y Singh, 1973; Singh, 1974). Estas alteraciones se pueden intensificar, tanto de forma inmediata como retardada, al administrar por vía oral o intraperitoneal algu-

nas drogas como anfetamina, apomorfina, reserpina y nalina. Por ello es aconsejable tener cautela al suministrar tranquilizantes (reserpina), estimulantes del sistema nervioso central (anfetamina), antagonistas narcóticos (nalina) y apomorfina a los pacientes dependientes de narcóticos cuando se encuentren bajo el síndrome de abstinencia (Singh, 1975).

3.2. Efectos motores

En general, las dosis bajas de opiáceos afectan poco a los sistemas motores, probablemente por su elevada afinidad a los receptores opioides μ y por su baja interacción con otros sistemas de neurotransmisión (Espert et al., 1993). No obstante, se ha observado que los agonistas opiáceos puros y parciales inducen conductas circulares contralaterales al lugar de la inyección reversibles por naloxona parenteral o intranigral. Así, tras la administración

AUTORES	DOSIS (mg/kg)	ESPECIE	MODELO	EFEECTO
Janssen et al., (1960)	7'2 μ mol/kg	ratón	aislamiento (crónico seis días)	agresivo inespecífico a dosis altas
Sing y Sing (1973)	—	rata	retirada (tras tratamiento crónico)	proagresivo
Puglisi et al., (1982)	4 6	ratón	aislamiento+ intruso-residente	antiagresivo
Navarro y Dávila (1997)	0'5 1 2'5 5 10 15 20	ratón	aislamiento	bifásico: tendencia proagresiva (1 y 2.5 mg/kg); antiagresivo (5 mg/kg); antiagresivo inespecífico (10-20 mg/kg)

Tabla 2. Efectos de la administración de metadona sobre la conducta agresiva en animales de experimentación.

intraperitoneal aguda de metadona a animales normales o pretratados subcrónicamente con dosis de 5 y 10 mg/kg de metadona se observó un movimiento circular dosis-dependiente a los dos o tres minutos de la administración del fármaco (Singh y Singh, 1973; Sing, 1975). En otro estudio la microinyección intranigral unilateral de 16 nmol de 1-metadona, produjo giros continuos, espontáneos y contralaterales al lugar de la inyección de forma dosis-dependiente, acompañados de ligeras conductas estereotipadas que desaparecieron cuando la conducta circular cesó (Iwamoto y Way, 1977). Asimismo, Navarro y Dávila (1997) encontraron que la administración aguda de dosis altas de metadona (10-20 mg/kg i.p.) produjeron importantes efectos motores aumentando la inmovilidad, el movimiento circular y la rigidez muscular.

El movimiento circular producido por el tratamiento con metadona es parcialmente bloqueado por la administración previa de reserpina (2.5 mg/kg durante dos días) y nalina (1 mg/kg). Además, la reserpina más la nalina, por una parte, y la reserpina más la nalina y apomorfina, por otra, bloquean completamente dichos efectos conductuales con dosis que no producen ataxia, lo que sugiere que el sistema dopaminérgico está implicado en los mismos (Singh, 1975). Asimismo, después de la administración parenteral de opiáceos, las ratas con lesión unilateral en la sustancia negra exhiben movimientos circulares hacia el lado de la lesión (Iwamoto et al., 1976 b,c). Puesto que la d-anfetamina, un agonista dopaminérgico, induce giros ipsilaterales en ratas lesionadas (Ungerstedt, 1971; Iwamoto et al., 1976a) es posible que los opiáceos puedan actuar aumentando la actividad dopaminérgica en la vía nigroestriatal (Iwamoto y Way, 1977). Además, son diversos los estudios electrofisiológicos y bioquímicos que indican que los opiáceos μ incrementan indirectamente la tasa de disparo de las células dopaminérgicas de la parte compacta de

la sustancia negra (Hommer y Pert, 1983; Walker et al. 1987) y producen un aumento en el metabolismo de la dopamina estriatal (Wood et al., 1980; Wood, 1983), lo que apoya la posibilidad de que los giros producido por opiáceos μ estén mediados por la activación de células dopaminérgicas nigroestriales (Matsumoto et al., 1988). Por otra parte, se ha señalado la ausencia de efectos significativos inducidos por opiáceos después de su administración intracaudal (Lalley et al., 1975; Wei et al., 1975; Yaksh et al., 1976), indicando que probablemente el lugar de acción de la conducta circular inducida por opiáceos sea la sustancia negra, pero no los axones nigroestriales ni las terminales neuronales dopaminérgicas situadas en el núcleo caudado o regiones dorsales cerebrales procedentes de la sustancia negra (Iwamoto y Way, 1977).

En conjunto, los datos existentes sugieren que el movimiento de giro es un efecto claro de la administración de altas dosis de opiáceos, los cuales activarían los circuitos dopaminérgicos involucrados en la integración sensoriomotora, en particular el implicado en la locomoción, dando lugar a estas conductas circulares. Así, se han relacionado los giros con el área tegmental ventral, la sustancia negra, el globo pálido ventral y el cuerpo estriado (Singh, 1975; Iwamoto y Way, 1977; Way y Glasgow, 1982; Holmes y Wise, 1985; Szewczak y Spoerlein, 1986; Matsumoto et al., 1988; Hoffman et al., 1991).

Conviene señalar que aunque algunos estudios relacionan los receptores μ con el componente postural del giro (Matsumoto et al., 1988), las evidencias existentes en la actualidad indican que estos receptores están igualmente asociados con un incremento en la actividad (Wood, 1982; Vezina et al., 1987; Meyer et al., 1994; Aguilar y Miñarro, 1997). Por ejemplo, inyecciones de agonistas μ en el núcleo accumbens o

caudado inducen hipoactividad que es seguida de hiperactividad transcurridos 150 minutos. Asimismo, la inyección bilateral intrapaladar de agonistas μ produce un incremento de la actividad locomotora reducible por administración de naloxona (Dewar et al., 1985). En general, las sustancias morfínicas inducen efectos bifásicos sobre la locomoción y los niveles de actividad en roedores. Así, mientras que con dosis bajas se potencia la actividad con dosis altas se produce un periodo de depresión inicial y estupor (Walter y Kuschinsky, 1989; Grasing et al., 1996) seguido de una excitación motora, apareciendo curvas "dosis-respuesta" en forma de "U" invertida en donde la dosis administrada, el tiempo transcurrido desde la administración, el sexo, la vía de administración, el tipo de receptor activado y las diferencias genéticas entre distintas cepas resultan críticos para la interpretación de los resultados (Alleva et al., 1987; Schnur y Raigoza, 1987; Olson et al., 1989, 1990).

Los efectos bifásicos observados en la conducta motora podrían ser explicados a través de evidencias que indican que la estimulación de la liberación de dopamina y de su metabolismo por agonistas μ en el núcleo accumbens y caudado está asociada a una estimulación conductual con dosis bajas y a un síndrome estimulador-inhibitorio después de la administración de dosis altas de opiáceos como la metadona (Di Chiara y Imperato, 1988). Crowley et al. (1975) encontraron que tras la administración de 10-20 mg/kg/día de metadona a macacos se producía un incremento neto de la actividad motora pese a la existencia de conductas de amodorramiento intermitentes (Plonsky y Freeman, 1982). En otro estudio sobre carcinogénesis realizado con ratones el tratamiento prolongado con metadona (dosis machos: 12, 23 y 53 mg/kg/día; dosis hembras: 15, 29 y 62 mg/kg/día) durante 90 días elicó una ligera hiperactividad durante las cuatro primeras

semanas. Las alteraciones conductuales fueron dosis-dependientes en el caso de las hembras mientras que en el caso de los machos se manifestaron sólomente con dosis altas acompañados de episodios de lucha. Sin embargo, entre las semanas siete y diez se desarrolló tolerancia a ambos efectos (Rosenkrantz y Fleischman, 1988).

La conducta circular y la hiperactividad constituyen tan sólo algunos de los efectos motores de los opiáceos observados en ratas tras su microinyección subcortical, ya que en buena medida estos efectos depende del lugar de la inyección y de si la administración es unilateral o bilateral. Así, por ejemplo, la administración parenteral repetida de analgésicos narcóticos produce conductas estereotipadas (Ahtee, 1976) caracterizadas por sacudidas de la cabeza, mordiscos, lamidos y movimientos hacia atrás. Asimismo, tras la administración de compuestos opiáceos mediante inyecciones intranigrales bilaterales también se han constatado conductas estereotipadas originadas posiblemente por el incremento de la actividad dopaminérgica en el cuerpo estriado (Iwamoto y Way, 1977). De igual modo, se ha señalado que los opiáceos y opioides también pueden causar cataplexia (Rudski et al., 1992), mientras que Ahtee (1973) propuso que después de un tratamiento repetido y prolongado con metadona se puede desarrollar tolerancia a sus efectos catalépticos con aparición simultánea de lamidos y otras estereotipias.

3.3. Otros efectos conductuales

Al igual que otras drogas de abuso los opiáceos actúan sobre el sistema de recompensa. Diversas pruebas experimentales han puesto de manifiesto que el substrato anatómico de esta acción reforzante es distinto del que subyace a los síntomas de abstinencia a los opiáceos. Parece ser que los opiáceos ejercen sus efectos reforzantes activando las neuronas dopaminérgicas del

área tegmental ventral, mientras que la sustancia gris periacueductal estaría implicada en los síntomas de abstinencia (Carlson, 1993; Ramos, 1993). Cuando se ha evaluado la utilidad de agonistas opiáceos como la metadona y de antagonistas como la naltrexona para el tratamiento de la adicción a la cocaína, utilizando el *Test de preferencia de lugar condicionado*, se ha observado que la administración cuatro horas antes del condicionamiento de una dosis de 56 mg/kg de naltrexona atenuaba la preferencia hacia el lugar de la cocaína, mientras que la administración de la metadona (8 mg/kg) una hora antes del condicionamiento aumentaba las propiedades reforzantes de la cocaína. Estos resultados apoyan la idea de que los antagonistas opioides pueden tener utilidad clínica para el tratamiento de la adicción a la cocaína, mientras que los resultados con metadona permiten explicar la alta tasa de uso de cocaína en adictos a la heroína tratados con metadona. En general, se ha observado que durante el tratamiento con metadona los sujetos siguen recibiendo e incluso incrementan el consumo de diversas drogas, por ejemplo de alcohol. En un estudio clínico realizado por Kosten et al. (1989) los autores encontraron que el uso de cocaína es considerablemente mayor en adictos a los opiáceos tratados con metadona en comparación con los adictos tratados con naltrexona o buprenorfina. Sin embargo, también se ha apuntado que los opiáceos podrían tener efectos de castigo sobre la conducta además de sus característicos efectos reforzantes (Mudar et al., 1986; Krystal et al., 1989; Bilsky et al., 1992; Carlson, 1993; Rodriguez-Martos, 1994).

Por otra parte, actualmente se admite que los agonistas opiáceos pueden desempeñar un importante papel en la iniciación de la ingesta de comida y líquidos, incrementando estas conductas. Parece ser que los opiáceos actúan sobre el control a corto plazo de la ingesta modulando las propiedades reforzantes de la comida. Sin embargo,

se ha observado que aunque la administración de metadona incrementa la ingesta en estudios que examinan la alimentación libre, la disminuye durante la realización de respuestas operantes reforzadas. Estas diferencias entre los efectos de la metadona podrían deberse a factores procedimentales como la magnitud del reforzamiento y los requerimientos de la respuestas. Así, se ha señalado que los estudios de conducta operante reforzada con comida usualmente miden la tasa de respuesta de animales privados de comida más que de animales saciados. En este contexto, Sanger y McCarthy (1980) encontraron que la morfina disminuía la ingesta de comida en rata privadas de alimentos durante 24 horas pero la incrementaba en las ratas no privadas. Asimismo, los efectos de los opiáceos en ambientes operantes son usualmente evaluados inmediatamente o poco tiempo después de una inyección única del fármaco y solamente durante breves períodos de tiempo (una hora o menos). Sin embargo, se ha apuntado que la administración repetida de agonistas opiáceos da lugar a una respuesta de ingesta más fiable y robusta que la observada tras una inyección de opiáceos, es decir, se ha evidenciado claramente que la metadona y otros opiáceos incrementan la ingesta de comida después de su administración crónica. Esta "tolerancia inversa" podría deberse a efectos de tolerancia a acciones opiáceas como la sedación que podría actuar interfiriendo con la conducta de ingesta (Rosenkrantz y Fleischman, 1988; Olson et al., 1989; 1990; Wolgin y Benson, 1990; Geter et al., 1991; Touzani et al., 1991; Kanarek et al., 1991; Pierce et al., 1992; Rudski et al., 1992, 1994; Espert et al., 1993; Macensky et al., 1994).

Numerosos estudios han evaluado los efectos de la metadona en ambientes operantes. La mayoría de estos trabajos demuestran que la administración aguda de este opiáceo disminuye la tasa de respuesta -por ejemplo a un 75 % de la línea base- en varias

especies y bajo varios programas de reforzamiento. Sin embargo, tras la administración crónica de metadona (32 días) la reducción inicial típica de la tasa de respuestas operantes recupera valores próximos a los iniciales. Esta recuperación de los valores de respuesta también se ha observado con otros agonistas μ . No obstante, en diversas investigaciones se ha puesto de manifiesto que durante la administración repetida del agonista opiáceo la medida de la respuesta no vuelve completamente a los niveles de línea base. Además, la historia de administración de metadona puede interactuar con la historia de programas de reforzamiento de modo que la influencia de la historia de programas de reforzamiento es distinta si el fármaco se administra de forma aguda o crónica; y viceversa, la experiencia previa puede influir en la acción conductual del fármaco independientemente de la tasa de control que sobre la respuesta ejerce el opiáceo. En este sentido, se ha observado que la administración de metadona permite descubrir la influencia de contingencias que están latentes revelando influencias ambientales pasadas y presentes. Asimismo, la aplicación de un procedimiento de automodelado discriminativo a palomas en el que la presencia o ausencia de metadona servía como señal del estímulo condicionado permitió observar que la respuesta apropiada al fármaco es controlada tan sólo por las dosis más altas de metadona (Heifetz y McMillan, 1971; Leander y McCleary, 1982; Leander, 1983; Thompson et al., 1984; Lukas et al., 1988; Berthold y Moerschbaecher, 1988; Egli y Thompson, 1989; Young et al., 1991a, 1991b; Rudski et al., 1992; Macensky et al., 1994; Parker et al., 1994).

Por otra parte, si durante el tratamiento crónico con dosis altas de agonistas opiáceos como la morfina se suspende el entrenamiento en discriminación de contingencias, se desarrolla rápidamente tolerancia a los efectos estimulares de la morfina y una to-

lerancia cruzada aunque ligeramente menor a la metadona (si bien el tratamiento crónico con altas dosis de morfina incrementa de forma dosis-dependiente la dosis requerida para que se produzca generalización). Ambos efectos de tolerancia son mayores cuanto más prolongado es el tratamiento y mayor es la dosis administrada. Una vez finalizado el tratamiento crónico generalmente la sensibilidad a los efectos estimulares y la alteración de la tasa producidos por la morfina y metadona se recuperan, de forma más rápida cuanto más corto fue el tratamiento. Por tanto, el desarrollo de tolerancia a los efectos estimulares de estos opiáceos refleja más un proceso farmacodinámico dependiente de la dosis y del tiempo de tratamiento que el establecimiento de control de la respuesta con dosis más altas de entrenamiento. No obstante, algunos autores señalan que la *ratio* entre el entrenamiento y la dosis de tratamiento puede controlar la tasa de desarrollo de tolerancia (Young et al., 1990, 1991a).

En cualquier caso, el reforzamiento condicionado no parece ser el mecanismo primario a través del cual la metadona ejerce sus efectos conductuales, puesto que el estímulo que correlaciona con el reforzador, la comida, parece poseer capacidad para disminuir el rendimiento conductual reducido apreciado tras las administración de metadona. Así, se ha observado que aunque la administración aguda de metadona (0'56, 1'0, 1'7 y 3'9 mg/kg) disminuye la tasa de respuesta tanto si un estímulo breve se empareja con la presentación de comida (es decir, si el estímulo es controlado por un reforzador incondicionado) como si no se relaciona con ella; sin embargo, independientemente de la dosis del fármaco administrada la disminución que se produce es sensiblemente menor en una cantidad constante durante la sesión del estímulo breve emparejado (Kelly y Thompson, 1985).

Los agonistas opiáceos también parecen

interferir el aprendizaje y retención de la información, mientras que los antagonistas facilitarían ambos procesos; sin embargo, existen algunas excepciones a esta regla dependiendo del paradigma experimental utilizado, las variables manipuladas y las diferencias de cepa en los animales. Algunos experimentos sugieren que la facilitación de la memoria producida por la administración de naloxona podría ser explicada a través de su influencia inhibitoria sobre los sistemas opioides, en términos de un incremento en los mecanismos de liberación central dopaminérgica y beta-adrenérgica. Asimismo, para que el mecanismo hipocampal relacionado con la "memoria de trabajo" funcione debería existir algún medio de borrar la "información vieja" cuando se presenta la "nueva". Collier et al. (1987) especularon que esto podría tener lugar mediante la liberación de opiáceos, puesto que las células granulares de la circunvolución dentada del sistema hipocampal y sus axones, las fibras musgosas, parecen contener dinorfina (Olson et al., 1990; Carlson, 1993). En este contexto, se ha observado que la metadona deprime el mantenimiento de larga duración de la potenciación a largo plazo (LTP); sin embargo, el bloqueo de receptores opioides por naloxona no altera estos efectos de la metadona lo que parece contradecir la idea de una influencia mediada por receptores opioides. No obstante, la influencia de la metadona podría ser explicada en parte por una interacción directa con receptores NMDA, puesto que el mantenimiento de la LTP parece depender de la actividad cooperativa de sinapsis glutaminérgicas con otras posiblemente dopaminérgicas. Sin embargo, el curso temporal de la LTP después de la administración de metadona está relacionado con una inhibición del sistema dopaminérgico por lo que parece posible que la metadona influyan también en otra vía moduladora de la transmisión glutaminérgica (Kuba y Kumamoto, 1990; Krug et al., 1993).

4. Conclusiones

1. La metadona ha demostrado ser de enorme utilidad en los programas de mantenimiento de personas dependientes a los opiáceos debido a sus peculiares propiedades farmacocinéticas.
2. En animales de experimentación, la administración de metadona provoca múltiples efectos conductuales que afectan a la agresión, la conducta motora, la ingesta de alimentos y líquidos, así como al aprendizaje y la memoria.
3. La administración de dosis bajas de este opiáceo puede incrementar la agresión. Además, dicho aumento puede ser potenciado por otras sustancias como anfetamina, apomorfina, reserpina o nalina. Sin embargo, cuando se administran dosis altas de metadona disminuyen las conductas agresivas, posiblemente debido a sus efectos ansiogénicos y sobre el sistema motor. La reducción de la conducta social observada tras su administración también parece estar mediada por sus efectos ansiogénicos y placenteros.
4. La administración de metadona puede incrementar la conducta motora, existiendo tolerancia a dicho efecto. El tratamiento con dosis altas del fármaco aumenta la locomoción tras un efecto reductor inicial. El incremento de la motilidad y las alteraciones posturales producidas por este opiáceo pueden originar movimientos circulares en los que parece estar implicado el sistema dopaminérgico. Asimismo, se han descrito otros efectos motores provocados por la administración de metadona como conductas estereotipadas o catalepsia.
5. La metadona parece incrementar la conducta de ingesta mediante una acción reforzante; esta acción es claramente visible tras su administración crónica. En el contexto del aprendizaje, se ha observado que este fármaco disminuye la tasa de respuesta e interfiere en los procesos de apren-

dizaje y almacenamiento de información, aunque no está claro el mecanismo subyacente a dicho efecto.

Bibliografía

- Abbott, F. S.; Slatter, J. G.; Burton, R.** (1985). Methadone metabolism in the rat in vivo: identification of a novel formamide metabolite. *Xenobiotica*, *15*, 129-140.
- Aguilar, M. A.; Miñarro, J.** (1997). Efectos de la morfina sobre la actividad motora en ratones macho. *Psicothema*, *9*, 27-32.
- Ahtee, L.** (1973). Catalepsy and stereotyped behavior in rats treated chronically with methadone: Relation to brain homovanillic acid content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *25*, 649-651.
- Ahtee, L.** (1976). Effect of cholinergic drugs on methadone-induced catalepsy and stereotypies in rats treated chronically with methadone. *European Journal of Pharmacology*, *39*, 203-213.
- Alleva, E.; Laviola, G.; Bignami, G.** (1987). Morphine effects on activity and pain reactivity of developing mice with or without late prenatal oxazepam exposure. *Psycho-pharmacology*, *92*, 438-440.
- Babor, J. F.; Meyer, E.; Mirin, S. M.; McNamee, H. B.; Davies, M.** (1976). Behavioral and social effects of heroin self-administration and withdrawal. *Archives of General Psychiatry*, *33*, 363-367.
- Belluzzi, J. D.; Stein, L.** (1977). Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward. *Nature*, *266*, 556-558.
- Benton, D.** (1985). Mu and kappa opiate receptor involvement in agonistic behaviour in mice. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *23*, 871-876.
- Benton, D.; Smoothy, R.; Brain, P. F.** (1985). Comparisons of the influence of morphine sulphate, morphine-3-glucuronide and tifluadom on social encounters in mice. *Physiology and Behavior*, *35*, 689-693.
- Berthold, W. C.; Moersbaecher, J. M.** (1988). Tolerance to the effects of buprenorphine on schedule-controlled behavior and analgesia in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *29*, 393-396.
- Bianchi, C.; Franceschini, J.** (1954). Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. *British Journal of Pharmacology*, *9*, 280-284.
- Bilsky, E. J.; Montegut, M. J.; DeLong, C. L.; Reid L.D.** (1992). Opioid-ergic modulation of cocaine conditioned place preferences. *Life Sciences*, *50*, 85-90.
- Brain, P. F.; Brain, S.; Benton, D.** (1985). Ethological analyses of the effects of naloxone and the opiate antagonist ICI 154, 129 on social interactions in male housed mice. *Behavioral Processes*, *10*, 341-354.
- Brain, P. F.; McAllister, K. H.** (1987). Ethopharmacological investigations on the influences of a variety of agonists and antagonists of the different endogenous opioid receptor subtypes on murine behaviour. *Trends in the Pharmacology of Neurotransmission (Bulgarian Academy of Sciences)*, *5*, 44-56.
- Buchholz, J.; Strother, A.; Fraser, I. M.** (1989). Effect of glucose administration on various rat hepatic constituents and on the spectral binding of hexobarbital and methadone to rat hepatic cytochrome P450. *Pharmacology*, *38*, 129-136.
- Carlson, N. R.** (1993). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel.
- Cherry, D. A.; Gourlay, G. K.** (1986). Pain relief in terminal care. *Current Therapeutics*, *27*, 99-112.
- Collier, T. J.; Quirk, G. J.; Routtenberg, A.** (1987). Separable roles of hippocampal granule cells in forgetting and pyramidal cells in remembering spatial information. *Brain Research*, *409*, 316-328.
- Consolo, S.; Forloni, G.; Ladinsky, H.; Palazzi, E.** (1988). Enhancement of opioid cataleptic response by cortical frontal deafferentation or intrastriatal injection of NMDA-receptor antagonists. *Brain Research*, *449*, 97-103.
- Crowley, T. J.; Hyding, M.; Stynes A. J.; Fieger, M.** (1975). Monkey motor stimulation and altered social behavior during chronic methadone administration. *Psychopharmacologia*, *43*, 135-144.
- D'Amato, F.; Castellano, C.** (1989). Behavioral effects of morphine in mice: Role of experimental housing. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, *34*, 361-365.
- Dewar, D.; Jenner, O.; Marsden, C. D.** (1985). Behavioural effects in rats of unilateral and bi-

- lateral injections of opiate receptor agonists into the globus pallidus. *Neuroscience*, 15, 41-6.
- Di Chiara, G.; Imperato, A.** (1988). Opposite effects of mu and kappa opiate agonist on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 244, 1067-1080.
- Dole, V. P.; Nyswander, M.** (1965). A medical treatment for diacetyl-morphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *Journal of the American Medical Association*, 193, 646-650.
- Dole, V. P.** (1981). La conducta adictiva. En Nieto, M. (ed). *Función Cerebral*. (pp. 150-157). Barcelona: Prensa Científica.
- Ebert, B.; Wong, E.H.F.; Krosggaard-Larsen, P.** (1991). Identification of a novel NMDA receptor in rat cerebellum. *Molecular Pharmacology*, 208, 49-52.
- Ebert, B.; Andersen, S.; Krosggaard-Larsen, P.** (1995). Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neuroscience Letters*, 187, 165-168.
- Egli, M.; Thompson, T.** (1989). Effects of methadone on alternative fixed-ratio fixed-interval performance: latent influences on schedule-controlled responding. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 52, 141-153.
- Espert, R.; Navarro, J. F.; Salvador, A.; Simon, V. M.** (1993). Effects of morphine hydrochloride on social encounters between male mice. *Aggressive Behavior*, 19, 377-383.
- Gabrielsson, J. L.; Johansson, P.; Bondesson, U.; Paalzow, L. K.** (1985). Analysis of methadone disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 13, 355-372.
- Garrett, E. R.; Derendorf, H.; Mattha, A. G.** (1985). Pharmacokinetics analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74, 1203-1214.
- Geter, B.; Kautz, M. A.; Wetherington, C. L.; Riley, A.** (1991). The effects of food schedule adaptation on the ability of naloxone to suppress the acquisition of schedule-induced polydipsia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 85-92.
- Gómez, E.; Martínez-Jordá, R.; Suárez, E.; Garrido, M. J.; Calvo, R.** (1995). Altered methadone analgesia due to changes in plasma protein binding: role of the route of administration. *General Pharmacology*, 26, 1273-1276.
- Goodman, L. S.; Gilman, A.** (1970). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Nueva York: Macmillan.
- Grasing, K.; Wang, A.; Schlussman, S.** (1996). Behavioral measures of anxiety during opiate withdrawal. *Behavioural Brain Research*, 80, 195-201.
- Harrison, N. L.; Simmonds, M. A.** (1985). Quantitative studies on some antagonists of N-methyl-D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *British Journal of Pharmacology*, 84, 381-391.
- Heifetz, S. A.; McMillan, D. E.** (1971). Development of behavioral tolerance to morphine and methadone. *Psychopharmacology*, 19, 40-52.
- Herman, B. H.; Panksepp, J.** (1978). Effects of morphine and naloxone on separation distress and approach attachment evidence for a opiate modulation of social effect. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 9, 213-220.
- Hoffman, D. C.; West, T. E.; Wise, R. A.** (1991). Ventral pallidal microinjections of receptor-selective opioid agonists produce differential effects on circling and locomotor activity in rats. *Brain Research*, 550, 205-212.
- Holmes, L. J.; Wise, R. A.** (1985). Contralateral circling induced by tegmental morphine: anatomical localization, pharmacological specificity, and phenomenology. *Brain Research*, 326, 19-26.
- Hommer, D. W.; Pert, A.** (1983). The actions of opiates in the rat substantia nigra: An electrophysiological analysis. *Peptides*, 4, 603-608.
- Isbell, H.; Wikler, A.; Eddy, N. B.; Wilson, J. L.; Moran, C. F.** (1947). Tolerance and addiction liability of 6-dimethylamino-4-4-diphenylheptanon-3 (methadon). *Journal of the American Medical Association*, 135, 888-894.
- Iwamoto, E. T.; Loh, H. H.; Way, E. L.** (1976a). Circling behavior in rats with 6-hydroxy-

- dopamine or electrolytic nigral lesions. *European Journal of Pharmacology*, 37, 339-356.
- Iwamoto, E. T.; Loh, H. H.; Way, E. L.** (1976b). Circling behavior after narcotic drugs and during naloxone-precipitated abstinence in rats with unilateral nigral lesions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197, 503-516.
- Iwamoto, E. T.; Loh, H. H.; Way, E. L.** (1976c). Dopaminergic-cholinergic interactions in naloxone-induced circling in morphine-dependent rats with nigral lesions. *European Journal of Pharmacology*, 38, 39-52.
- Iwamoto, E. T.; Way, E. L.** (1977). Circling behavior and stereotypy induced by intranigral opiate microinjections. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 203, 2, 347-359.
- Janssen, P. A. J.; Jageneau, A.; Niemegeers, C. J. E.** (1960). Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 129, 471-475.
- Jasinski, D. R.; Preston, K. L.** (1986). Comparison of intravenously administered methadone, morphine and heroin. *Drug and Alcohol Dependence*, 17, 301-310.
- Kanarek, R. B.; White, E. S.; Biegen, M. T.; Marks-Kaufman, R.** (1991). Dietary influences on morphine-induced analgesia in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 681-684.
- Kanui, T.I.; Hole, K.** (1990). Morphine induces aggression but not analgesia in the minked mole-rat (heterocephalus glaber). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 96, 131-139.
- Kelly, T. H.; Thompson, T.** (1985). The effects of methadone on operant behavior maintained with and without conditioned reinforcement in the pigeon. *Psychopharmacology*, 86, 212-216.
- Komthong, S.; Yoovathaworn, K.; Thithapandha, A.** (1987). Biphasic effect of methadone on hepatic drug metabolism. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine*, 184, 40-46.
- Krystal, J. H.; Walker, M. W.; Heninger, G. R.** (1989). Intermittent naloxone attenuates the development of physical dependence on methadone in rhesus monkeys. *European Journal of Pharmacology*, 160, 331-338.
- Kristensen, K.; Christensen, C. B.; Christrup, L. L.; Nielsen, L. C.** (1994). The μ_1 , μ_2 , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sciences*, 56, 45-50.
- Krug, M.; Matthies, R.; Wagner, M.; Brödemann, R.** (1993). Non-opioid antitussives and methadone differentially influence hippocampal long-term potentiation in freely moving rats. *European Journal of Pharmacology*, 231, 355-361.
- Kuba, K.; Kumamoto, E.** (1990). Long-term potentiation in vertebrate synapses: A variety of cascades with common subprocesses. *Progress in Neurobiology*, 4, 197-203.
- Labauve, J. P.** (1991). Manual de farmacocinética. Barcelona: Masson.
- Lalley, P. M.; Rossi, G. V.; Baker, W. W.** (1975). Tremor production by intracaudate injections of morphine. *European Journal of Pharmacology*, 32, 45-51.
- Leander, J. D.; McCleary, P. E.** (1982). Opioid and nonopioid effects of methadone isomers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 220, 595-596.
- Leander, J. D.** (1983). Opioid agonist and antagonist behavioural effects of buprenorphine. *British Journal of Pharmacology*, 78, 607-615.
- Lenz, G. R.; Evans, S. M.; Walters, D. E.; Hopfinger, A. J.** (1986). *Opiates*. Nueva York: Academic Press.
- Levier, D. G.; Brown, R. D.; Musgrove, D. L.; Butterworth, L. F.; McCay, J. A.; White, K. L.; Fuchs, B. A.; Harris, L. S.; Munson, A. E.** (1995). The effect of methadone on the immune status of B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 24, 275-284.
- Levinthal, C. F.** (1994). *Mensajeros del paraíso. Las endorfinas, drogas naturales del cerebro*. Barcelona: Salvat.
- Ling, G. S. F.; Tappe, N. S.; Intrurrisi, C. E.** (1984). Methadone induced physical dependence in the rat. *Life Sciences*, 34, 683-690.
- Liu, S. J.; Wang, R. I.** (1985). Enhanced development of dispositional tolerance to methadone by desipramine given together with methadone. *Life Sciences*, 36, 8, 745-751.
- Lukas, S. E.; Mello, N. K.; Bree, M. P.; Mendelson, J. H.** (1988). Differential tolerance development to buprenorphine-, diprenorphine-, and heroin-induced disruption of food-maintained responding in macaque monkeys.

- Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30, 977-982.
- Macensky, M. J.; Schaal, D. W.; Cleary, J.; Thompson, T.** (1994). Changes in food-maintained progressive-ratio responding of rats following chronic buprenorphine or methadone administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 379-383.
- McMillan, D. E.; Leander, J. D.; Wilson, T. W.; Wallace, S. C.; Fix, T.; Dedding, S.; Turk, R. T.** (1976). Oral ingestion of narcotic analgesics by rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 196, 269-279.
- Matsumoto, R. R.; Brinstield, K. H.; Patrick, R. L.; Walker, M.** (1988). Rotational behavior mediated by dopaminergic and nondopaminergic mechanisms after intranigral microinjection of specific mu, delta and kappa opioid agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246, 196-203.
- Matsumoto, R. R.; Lohof, A. M.; Patrick, R. L.; Walker, M.** (1988). Dopamine-independent motor behavior following microinjection of rimorphin in the substantia nigra. *Brain Research*, 44, 67-74.
- Meresaar, U.; Nilsson, J. I.; Homstrand, J.; Anggard, E.** (1981). Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 20, 473-478.
- Meyer, M. E.; McLaurin, B. I.; Alle, M.; Meller, M. E.** (1994). Biphasic effects of intraaccumbens mu-opioid peptide agonist DAMGO on locomotor activities. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 827-831.
- Miczek, K. A.; Thompson, M. L.; Shuster, L.** (1982). Opioid-like analgesia in defeated mice. *Science*, 215, 1520-1522.
- Miller, L.; Shaw, J. S.; Whiting, E. M.** (1986). The contribution of intrinsic activity to the action of opioids in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 87, 595-601.
- Mudar, P. J.; Lecann, N. C.; Czirr, S. A.; Hubbell, C. L.; Reid, L. D.** (1986). Methadone, pentonbarbital, pimozide and ethanol-intake. *Alcohol*, 3, 303-308.
- Najam, N.; Panksepp, J.** (1989). Effect of chronic neonatal morphine and naloxone on sensorimotor and social development of young rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 33, 539-544.
- Navarro, J. F.; Dávila, G.** (1997). An ethopharmacological assessment of the effects of methadone on agonistic interactions in male mice. *Medical Science Research*, 25, 835-837.
- Olson, G. A.; Olson, R. D.; Kastin, A. J.** (1989). Endogenous opiates: 1988, (Review). *Peptides*, 10, 1253-1280.
- Olson, G. A.; Olson, R. D.; Kastin, A. J.** (1990). Endogenous opiates: 1989, (Review). *Peptides*, 11, 1277-1304.
- Panksepp, J.; Herman, B. H.; Vilbeerg, T.; Bishop, P.; De Esकिनazi, F. G.** (1978). Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4, 473-487.
- Panksepp, J.; Najam, N.; Soares, F.** (1979). Morphine reduces social cohesion in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 11, 131-134.
- Parker, B. K.; Schaal, D. W.; Miller, M.** (1994). Drug discrimination using a Pavlovian conditional discrimination paradigm in pigeons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 955-960.
- Payne, R.; Inturrisi, C .E.** (1985). CSF distribution of morphine, methadone and sucrose after intrathecal injection. *Life Sciences*, 37, 1137-1144.
- Payte, J. T.** (1991). A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *Journal of Psychoactive Drugs*, 23, 103-107.
- Pierce, T. L.; Tiong, G. K. L.; Olley, J.E.** (1992). Morphine and methadone dependence in the rat: withdrawal and brain met-enkephalin levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 91-96.
- Plonsky, M.; Freeman, P. R.** (1982). The effects of methadone on the social behavior and activity of the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16, 569-571.
- Poshivalov, V. P.** (1982). Ethological analysis of neuropeptides and psychotropic drugs: Effects on intraspecies aggression and sociability of isolated mice. *Aggressive Behavior*, 8, 355-369.
- Puglisi-Allegra, S. A.; Oliverio, A.; Mandel, P.** (1982). Effects of opiate antagonists on two kinds of aggressive behavior in mice. *Aggressive Behavior*, 8, 175-177.

- Ramos, J. A. (1993). *Neurobiología de la drogadicción*. Madrid: Eudema.
- Rodgers, R. J.; Randall, J. I. (1983). Social conflict activates status-dependent endogenous analgesic or hyperalgesic mechanisms in male mice: Effects of naloxone on nociception and behavior. *Physiology and Behavior*, 30, 775-780.
- Rodríguez-Arias, M.; Miñarro, J.; Simón, V. M. (1997). Interaction of morphine and haloperidol on agonistic and motor behaviors of male mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58, 153-158.
- Rodríguez-Martos, A. (1994). Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones*, 6, 353-372.
- Roig, A. (1990). Utilización de metadona en el tratamiento de las personas dependientes de opiáceos. Una experiencia hasta el año 1988 en el Centro de Dispensación de Metadona de Valencia. *Revista Española de Drogodependencias*, 15, 3-21.
- Rosenkrantz, H.; Fleischman, R. W. (1988). In vivo carcinogenesis assay of L-alpha-acetylmethadol-HCl in rodents. *Fundamental and applied toxicology*, 11, 626-639.
- Rudski, J. M.; Schaal, D. W.; Thompson, T.; Cleary, J.; Gillington, C. J.; Levine, A. S. (1992). Effects of methadone on free feeding in satiated rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43, 1033-1037.
- Rudski, J. M.; Schaal, D. W.; Thompson, T.; Cleary, J.; Billington, C. J.; Levine, A. S. (1994). Methadone and feeding: sources of differences between home cage and operant chamber assessment procedures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 143-146.
- Sadava, D.; Mack, B. (1986). The effect of methadone addiction on cyclic nucleotide levels in regions of rat brain. *Life Sciences*, 39, 477-481.
- Sanger, D. J.; McCarthy, P. S. (1980). Differential effects of morphine on food and water intake in food deprived and freely-feeding rats. *Psychopharmacology*, 72, 103-106.
- Sawynok, J.; Pinsky, C.; Labella, F. S. (1979). On the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Sciences*, 25, 1621-1632.
- Singh, M. D.; Singh, J. M. (1973). Methadone-induced aggressive behavior. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 25, 452.
- Singh, J. M. (1974). A model to study methadone-induced aggression in rats. En Singh, J. M. y Lal, H. (eds.), *Drug Addiction: Neurobiology and Influences on Behavior*. Nueva York: Stratton.
- Singh, J. M. (1975). Methadone-induced behavioral changes: circular movements, aggression, and electrophysiological aspects. *International Journal of Addictions*, 10, 659-673.
- Schnur, P.; Raigoza, V. R. (1987). Evidence for an underlying opponent process during morphine elicited hyperactivity in the hamster. *Life Sciences* 38, 1323-1329.
- Szewczak, M. R.; Spoerlein, M. T. (1986). Opiate-induced turning in rats after injection into the ventral tegmental area. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 25, 959-965.
- Teskey, G. C.; Kavaliers, M. (1988). Effects of opiate agonists and antagonists on aggressive encounters and subsequent opioid-induced analgesia, activity and feeding responses in male mice. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 31, 43-52.
- Thompson, L. A.; Walker, J. M. (1992). Involvement of the nigrotectal and nigrothalamic pathways in kappa opioid-induced circling. *Synapse*, 12, 189-194.
- Thompson, T.; Honor, J.; Verchota, S.; Cleary, J. (1984). Interval and ratio reinforcement contingencies as determinants of methadone's effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21, 743-747.
- Touzani, K.; Akarid, K.; Velley, L. (1991). Modulation of saccharin preference by morphine and naloxone: Inversion of drug effects as a function of saccharin concentration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 37-41.
- Ungerstedt, U. (1971). Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinavica*, 82 (suppl. 367), 69-93.
- Velasco, A.; Álvarez, F. J. (1988). *Compendio de Psicofarmacología*. Madrid: Diaz de Santos.
- Vezina, P.; Kalivas, P. W.; Stewart, J. (1987). Sensitization occurs to the locomotor effects of morphine and the specific mu opioid receptor agonist, DAGO, administered repeatedly to the ventral tegmental area, but not to the nucleus

- accumbens, *Brain Research*, 417, 51-58.
- Vicent, J. D.** (1987). *Biología de las pasiones*. Barcelona. Anagrama.
- Walker, J. M.; Thompson, L. A.; Frascella, J.; Friederich, M. W.** (1987). Opposite actions of mu and kappa opiates on firing rate of dopamine cells in the rat substantia nigra. *European Journal of Pharmacology*, 134, 53-59.
- Walter, S.; Kuschinsky, K.** (1989). Conditioning of morphine-induced locomotor activity and stereotyped behaviour in rats. *Journal of Neural Transmission*, 78, 231-247.
- Way, E. L.; Glasgow, C.** (1982). *Desarrollo reciente de la analgesia morfínica: tolerancia y dependencia*. En Lipton, M.A., Dimascio, A. y Killan, K.I. (eds.), *Psicofarmacología a los 30 años de progreso*. Barcelona. Expans.
- Wei, E.; Sigel, S.; Way, E. L.** (1975). Regional sensitivity of the rat brain to the inhibitory effects of morphine on wet shake behavior. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 193, 56-63.
- Wolgin, D. L.; Benson, H. D.** (1990). Tolerance to morphine "anorexia" is not contingent on experience with food while in the drugged state. *Behavioral Neuroscience*, 104, 441-448.
- Wong, E. H. F.; Kemp, J. A.; Priestly, T.; Knight, A. R.; Woodruff, G. N.; Iversen, L. L.** (1986). The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83, 7104-7108.
- Wood, P. L.; Stotland, M.; Fichard, J. W.; Rackham, A.** (1980). Actions of mu, kappa, sigma, delta y agonist/antagonist opiates on striatal dopaminergic function. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 215, 697-703.
- Wood, P. L.** (1982). Multiple opiate receptors: supports for unique mu, delta and kappa sites. *Neuropharmacology*, 21, 487-497.
- Wood, P. L.** (1983). Opioid regulation of CNS dopaminergic pathways: A review of methodology, receptor types, regional variations and species differences. *Peptides*, 4, 595-601.
- Yaksh, T. L.; Yeung, J. C.; Rudy, T. A.** (1976). Systemic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine. Observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Research*, 114, 83-193.
- Young, A. M.; Sannerud, C. A.** (1990). Tolerance to morphine stimulus control: Role of morphine maintenance dose. *Psychopharmacology*, 102, 59-67.
- Young, A. M.; Steigerwald, E. S.; Makhay, M. M.; Kapitsopoulos, G.** (1991a). Onset of tolerance to discriminative stimulus effects of morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 487-493.
- Young, A. M.; Kapitsopoulos, G.; Makhay, M. M.** (1991b). Tolerance to morphine-like stimulus effects of mu opioid agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 795-805.