AD 63178

TRAB
PS 993
P4

UNIVERSIDAD CATOLICA ANDRES BELLO
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACION

U.C.A.B. BIBLIOTECA

EFICACIA DE UN PARADIGMA PAVLOVIANO DE ASOCIACION INTERMITENTE EC-EI/EC-~EI PARA LA ADQUISICION DEL EFECTO PLACEBO EN RATAS

Universidad Católica Andrés Bello
BIBLIOTECA
Caracas

Presentado como TRABAJO DE ASCENSO al escalafón de ASOCIADO, por

Gustavo A. Peña Torbay

Caracas, Septiembre, 1993

Dedicatoria

A todas las personas que con su esfuerzo han contruibo a que permanezca en la tarea, no siempre tan reforzante, de hacer Psicología Experimental en Venezuela.

Y muy especialmente, a Oly Negrón, mi esposa, y a Edmundo Vallecalle, José Fernández Revilla, Henry Casalta y Miriam Dembo, mis maestros.

Agradecimiento

Quisiera agradecer a la Universidad Católica Andrés Bello, por facilitar el local y la mayor parte del equipo necesario para la realización de las operaciones de laboratorio de este experimento.

A la Lic. Eugenia Csoban, por su colaboración como asistente de laboratorio. Al Lic. Victor López, por sus gestiones para la obtención de la fenfluramina. Al Lic. Jaime Robles, por su permanente colaboración en lo referente al hardware y al software requerido para el procesamiento de los datos.

Y, finalmente, a la Lic. Oly Negrón, por su paciencia en la revisión del manuscrito.

Indice General

Título	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	v
Indice General	vii
Indice de Tablas y Gráficas	vii
Marco Teórico	1
Metodología	
Problema	33
Hipótesis	34
Variables	34
Procedimiento	41
Análisis Estadístico	44
Resultados y Discusión	46
Bibliografía	61
Anexos	69

Indice Tablas y Gráficas

Tabla 1:	Media y Desviación Típica de la Ingesta en gramos, clasificada por cruce Intra*Entre e Intra*Grupo-Total	46
Tabla 2:	Cuadro resumen de los resultados del ANOVA Factorial	53
Tabla 3:	Tabla de Diferencias de Medias y su Significancia Estadística	55
Gráfico 1:	Modelo parcial de control hipotalámico del apetito y de la ingesta	36
Gráfico 2:	Gráfico de Interacción ANOVA Factorial	54

Resumen

La presente investigación pretende, en términos generales, aumentar la evidencia empírica que avala la proposición de que el Efecto Placebo se adquiere merced a un arreglo pavloviano mediante el cual las operaciones originalmente inocuas que se emplean para la administración del los tratamientos (EC), se asocian con los efectos intrínsecos de estos últimos (EI), tal como lo señalara originalmente Pavlov (1927) y posteriormente Hernstein (1967).

En este sentido, el trabajo tiene por objetivo específico contrastar la hipótesis de que el Efecto Placebo es adquirible mediante un arreglo pavloviano contingente positivo donde p[EI/EC]>p[EI/~EC] (Rescorla, 1967), en el cual se asocian intermitentemente las operaciones de inoculación intraperitoneal (EC) con el efecto anorexiante del clorhidrato de fenfluramina (EI) en una dosis de 10 mg/Kg.

Se empleó un procedimiento experimental de laboratorio y un diseño Factorial Mixto, una variable entre y una variable intra sujetos, 3X5 de efecto fijo, con Ss infrahumanos, 30 ratas Sprague Dawley, machos y experimentalmente ingenuas.

En el diseño experimental la variable entre se corresponde con el tipo de paradigma de condicionamiento: (a) asociación sistemática EC-EI, (b) asociación intermitente EC-EI, y (c) presentación en solitario del EC; a cada uno de estos paradigmas se asignaron, aleatoriamente, diez (10) Ss y para cada individuo se realizaron catorce (14) presentaciones del EC, con su contingencia correspondiente.

La variable intra se refiere a la medición en cinco (5) oportunidades diferentes de la variable dependiente: (a) Línea Base, (b) Efecto Farmacológico, (c) Efecto Placebo 1, (d) Reversión, y (e) Efecto Placebo 2 (Seguimiento).

A fin de operacionalizar la variable dependiente los Ss se sometieron durante todo el experimento a un régimen alimenticio 23/1, acceso al alimento (Perrarina expandida) exclusivamente durante una hora al día, y agua ad libitum. La medida de la variable dependiente consistió en la cantidad de alimento sólido ingerido durante los diez (10) primeros minutos de la hora diaria de acceso a la misma.

Para el análisis de los datos se recurrió a las estrategias descriptivas tradicionales y al empleo del ANOVA correspondiente (Winer, 1970), mediante el recurso del programa CSS: Statistica (StatSoft, 1991).

El estadístico F reveló que las tres fuentes de varianza (Entre, Intra y En*In) tuvieron un efecto significativo ($p<0.001$) y los contrastes a posteriori, mediante la prueba de Tukey, permiten aseverar que efectivamente el efecto placebo es adquirible mediante un arreglo en el cual el EC se asocia intermitentemente con el EI.

Estos resultados, en primer lugar, reafirman que la adquisición del efecto placebo depende fundamentalmente de un arreglo clásico. Y, en segundo término, se incrementa el conocimiento empírico en cuanto a las condiciones para la adquisición del efecto placebo, al confirmar que el mismo se adquiere aun cuando el placebo no sea seguido en toda ocasión de un efecto incondicionado si todo efecto incondicionado es antecedido de una señal confiable de su ocurrencia.

Este resultado permite comprender mejor la ocurrencia del efecto placebo en la vida cotidiana de los humanos, en la cual los placebos no siempre son seguidos de efectos de curación, pero los efectos de curación si son antecedidos siempre por un placebo.

"... Yo nunca les contrariaba, en verdad; pues bien se me alcanza que quien es mi señor sabe más que yo. Lo que él dice, por cierto y firme lo tengo; y yo digo lo mismo o cosa parecida. Grandísimo loco es el consejero que, sirviendo a señor de alta dignidad, se atreve a presumir, ni siquiera a pensar, que su consejo pueda sobrepasar la inteligencia de su señor"

***Placebo* a *Destino*, Cuento del Mercader; Geoffrey y Chancer: Cuentos de Canterbury (1386-1387)**

Marco Teórico

"Desde hace mucho tiempo los médicos practicantes reconocen que los procedimientos que ofrecen a los pacientes confianza o una esperanza de ayuda redundan en un mejora más efectiva de los mismos" (White, et al, 1985, pág. 1), efecto particular que se conoce habitualmente como ***efecto placebo***.

Además, se sabe que no ocurre sólo en relación a las intervenciones que suponen la administración de algún fármaco, sino que, como bien señala Wickramasekera (1985), "el efecto placebo no se limita a la quimioterapia, también ocurre en relación a las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos psicoterapéuticos" (pág. 255).

El reconocimiento de su posible importancia científica se inicia en la década de los 50'. Beecher en 1955 (c.p. Jospe, 1978) vislumbró la importancia del efecto

placebo y señaló que podría entenderse y manejarse como : (a) un instrumento psicológico en la terapia de ciertos aspectos distintos de aquellos que son específicos de la enfermedad mental; (b) un recurso del médico en el manejo de los pacientes neuróticos; (c) un medio para evidenciar el verdadero efecto de las drogas apartando la sugestión; (d) un instrumento para eliminar el sesgo producto del paciente y/o del observador; (e) una herramienta importante en el estudio del mecanismo de acción de las drogas.

Actualmente no se duda de la omnipresencia y relevancia del efecto placebo (White, et al, 1985), lo cual ha repercutido en la realización de una gran cantidad de trabajos de investigación relativos al tema en los últimos 50 años. La revisión de Turner et al. (1980) incluye casi 1000 referencias, que van desde el año de 1900 al de 1978. En la revisión de Ross y Buckalew (1983) se puede apreciar cómo la mayoría de estas investigaciones se sucedieron entre los años de1960 y 1975.

En revisiones más recientes (Wickramasekera, 1985; Turkkan, 1989) se constata tanto la vigencia del tema, como la multiplicidad de ramificaciones que ha promovido; en otras palabras su actualidad y valor heurístico.

Pero, a pesar de toda esta investigación su explicación apenas si se empieza a entrever. En este sentido Wickramasekera (1985, 1989) señala que la revisión la literatura permite sólo llegar a ciertas conclusiones:

> (1) Un subconjunto de los pacientes muestra una respuesta terapéutica significativa a las sustancias 'inertes' o 'placebo', procedimientos, y objetos en cualquier estudio clínico. (2) Actualmente no hay ningún procedimiento confiable para la predicción de cuales pacientes pertenecen a este subconjunto. (3) Este mismo subconjunto puede no responder confiablemente a los placebos. (4) Cualquier objeto o procedimiento ofrecido como terapéutico puede bajo las condiciones "correctas" generar efecto placebo. (5) El mecanismo del efecto placebo es desconocido, y cuáles son las

condiciones "correctas" no está claro. (1985, pág. 256)

Si se tienen en cuenta dos cosas, por una parte, que la "comprensión del efecto placebo no llevaría a eliminarlo del contenido de la terapia, sino que, por el contrario, serviría para usar de una forma beneficiosa todos sus aspectos terapéuticos" (Jospe, 1978, pág. 148); y por la otra parte, que

> la posibilidad de eliminar de la concepción del efecto placebo la condición de ruido, dándole la categoría de un verdadero tratamiento sólo puede justificarse con base en una clara demostración de que sus supuestas acciones están libres de artefacto y llenen los requirimientos de las investigaciones científicas estándares (Tursky, 1985, pág. 233).

Entonces, todo intento por esclarecer mediante la investigación científica básica: (a) su mecanismo de acción y (b) el conjunto de reglas que permitiría su manejo confiable, resulta una actividad relevante.

Ahora bien, una condición necesaria para la investigación es disponer de una definición adecuada, es decir, que tenga tanto una dimensión conceptual coherente, como una acepción operacional instrumentable (Anguera, 1989)

Bayés (1983) señala cómo el origen de la palabra se remonta a la Biblia "Placebo Domino on regione vivoum: Complaceré al Señor en la región de los Vivos -Salmos, 112, 9, Vulgata-" (pág. 25), donde tiene como significado la sumisión a Dios.

Del texto Sagrado debe haber pasado al léxico latino de la Iglesia Católica primitiva, donde refiere el estado de ánimo que embarga a quienes participan en ciertas ceremonias preparatorias a la muerte (Shapiro, 1968). Posteriormente, y por vía de la secularización el término aparece en el léxico de la Europa post-renacentista, como lo pone de manifiesto su acepción en el Cuento del Mercader (Geoffrey y Chancer: Cuentos de Canterbury, 1386-1387) denotando "lisonjeo",

"galantería", "adhesión incondicional".

Su primer uso en el léxico médico se ubica en 1787, en el Quinci's Dictionary, donde refiere cualquier método o técnica de uso común. En 1811 aparece en el Hooper's Medical Dictionary, donde describe las medicinas que se administran más para complacer al paciente que por su efectividad terapéutica.

Posteriormente el término se va diversificando paulatinamente, adquiriendo distintas acepciones según el autor que lo emplee, y no es sino hasta los años 60', del presente siglo, que los autores intentan una conceptualización uniforme del término, sólo que la misma aun no se ha logrado.

Entre los intentos hechos en este sentido, por cierto quizás la más citada, esta la proposición de Shapiro y Morris (1978), según quienes

> Un placebo se define como cualquier terapia o componente de ella que es empleado deliberadamente por su efecto no específico, psicológico o psicofisiológico, o por su presumible efecto específico, pero sin que tenga una acción específica sobre la condición tratada.
>
> Un placebo, cuando se usa como control en estudios experimentales, se define como una sustancia o procedimiento, que no tiene una acción específica sobre la condición en estudio. (pág. 371)

En esta definición "actividad específica" es un término clave, por lo que resulta conveniente anotarla según la entienden los mismos autores:

> La actividad específica es la influencia terapéutica atribuible solamente a los contenidos y procesos de la terapia aplicada. El criterio para establecer la actividad específica (y de suyo el efecto placebo) debería basarse en estudios científicos controlados. (pág. 372)

Una segunda concepción, algo similar a la anterior, es la de Brody (1977), quien señala que

Un placebo es :

1. una forma de terapia médica, o una intervención diseñada para simular una terapia médica, que para el momento de su uso se supone no es una terapia específica para la condición tratada y es empleada por sus efectos psicológicos o para eliminar el sesgo en algún contexto experimental,

2. una forma de terapia médica que en el presente se considera ineficaz, pero que se consideró eficaz en el momento de aplicación. (pág. 43)

Quizás la diferencia más notoria entre estas dos formulaciones radica en el énfasis que Brody pone en lo referido a la"suposición", mientras que Shapiro y Morris descartan tal idea. Por otra parte, las similitudes son más que las diferencias, sobretodo en sus debilidades; Grübaum (1981, 1985) ha destacado este hecho, señalando que este tipo de conceptualización del placebo es de naturaleza disyuntiva, lo cual puede llevar en la práctica a confusiones entre placebos y no-placebos, ya que no permite separar el placebo objetivo de aquel que es intencional.

Para evitar tales confusiones Grübaum (1981, pág. 159) propone que:

Un tratamiento **t** que se caracteriza por contener los constituyentes **F** pero que incidentalmente también tiene otros constituyentes no específicos **C**, podría entenderse como un placebo intencional con respecto a un cierto desorden **D** y bajo la administración de un practicante **P** sólo cuando se satisfacen conjuntamente las siguientes condiciones: (a) ninguno de los factores característicos del tratamiento **F** son remediales de **D**; (b) **P** cree que todos los factores de **F** son ineficaces en el tratamiento de **D**; (c) pero, sin embargo **P** cree que **t** es terapéutico para **D** en virtud de que quizás contienen algunos factores incidentales desconocidos **C** diferentes de **F**; y (d) **P** favorece o por lo menos admite la creencia del paciente de que **t** tiene eficacia remedial para **D** en virtud de algunos constituyentes que pertenecen al conjunto de factores característicos de **F** en **t**.

En este esquema conceptual, las tres primeras características definen la condición objetiva y genérica de un placebo con respecto a un cierto desorden; la cual implica que los factores **F** en **t** no son en el presente remediales para **D**. Las tres últimas características definen la condición de placebo intencional, ya que

claramente refieren las creencias e intenciones del terapeuta y del paciente. La condición del placebo como control experimental resulta de la conjunción de las dos primeras condiciones, y donde **P** pasa a ser experimentador (**E**). Finalmente, la última condición sería modificada en aquellos casos en los cuales el paciente experimenta beneficios terapéuticos, aun habiéndosele notificado de que recibiría un placebo.

Esta conceptualización resulta, al menos en nuestra opinión, más conveniente, ya que clarifica la distinción entre "placebo objetivo" y "placebo intencional", las cuales quedan solapadas en las otras concepciones mencionadas, con lo que se pudiera dar lugar a que fuera considerado como objetivo un placebo intencional, o viceversa.

Por su parte, Bayes (1983, 1987) señala la necesidad de ampliar la noción de placebo, y precisa que debe entenderse de manera tal que

> ... comprenda todos aquellos tratamientos, partes de tratamientos o elementos asociados a un tratamiento, con independencia de su naturaleza -farmacológica, instrumental, verbal, etc.- susceptibles, deliberadamente o no, de producir efectos terapéuticos -positivos o negativos- en el paciente, sin poseer intrínsicamente, capacidad para ello (1987, pág. 311)

Es de notar la idea del placebo como un agente biológicamente inerte, ante lo cual habría que resaltar el hecho de que si bien "los placebos médicos son farmacológicamente inertes, no lo son psicológica o terapéuticamente. Razón por la cual el estudio de los mecanismos psicológicos subyacentes a los placebos médicos resulta importante" (Kirsch, 1985, pág. 238).

Ahora bien, en este momento conviene discutir la diferencia del placebo con respecto al efecto placebo; para lo cual es pertinente realizar un conjunto de

precisiones.

Así, primeramente, "la respuesta placebo debe diferenciarse del placebo en sí mismo. La respuesta placebo ocurre como reacción a las píldoras u otros procedimientos" (Ulman y Krasner, 1969, pág. 76).

En segundo lugar, se debe distinguir entre Respuesta y Efecto Placebo: la primera se entiende como "el cambio conductual observado en los sujetos que reciben un placebo" (Fisher, 1970, pág. 37) y la segunda como "la porción del cambio conductual que puede atribuirse a las transacciones simbólicas implicadas en la medicación, en contraste con aquellos que resultan del paso del tiempo, las mediciones repetidas u otras influencias." (Fisher, 1970, pág. 38)

El efecto placebo, además, "indica una alteración conductual significativa, en comparación con el grupo control, lo cual refleja específicamente la acción del placebo como variable" (Ross y Buckalew, 1983, pág. 462); y supone la legitimidad de su uso como agente de cambio conductual. El placebo dejaría de ser ruido, como es visto en el ámbito de la quimioterapia, para ser señal (Henry, 1985; Jospe, 1978).

Por otra parte, a fin de sustentar a la investigación básica y a la investigación con infrahumanos, es necesario ampliar la extensión de la noción del efecto placebo. Tomando como referencia la proposición de Fisher (1970), convendría cambiar el término "medicación" por el de tratamiento terapéutico, con lo cual se supera la restricción a la quimioterapia o la administración de fármacos. También se pueden incluir a los procedimientos de naturaleza no clínica, si se hace referencia más bien a intervenciones terapéuticas y/o experimentales, en vez de solo a "tratamiento terapéutico".

Igualmente, dado que la referencia a "transacciones simbólicas" supone de cierta manera trabajar con individuos de un nivel filogenético muy elevado, resulta pertinente incluir, además, una referencia a las operaciones físicas implicadas en la administración de los tratamientos; con lo cual se da cabida a los trabajos con infrahumanos. Así, la referencia sería a 'las operaciones físicas y/o transacciones simbólicas'. Esto a su vez crea la necesidad de incluir entre los factores descartables que se mencionan, a las posibles lesiones derivadas de estas operaciones.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones propusimos, en 1988, la siguiente definición del Efecto Placebo

> El efecto placebo es la porción del cambio conductual que puede atribuirse a las operaciones físicas y/o transacciones simbólicas implicadas en las intervenciones terapéuticas y/o experimentales, en contraste con aquellos que resultan del paso del tiempo, las mediciones repetidas, las posibles lesiones u otras influencias (Peña, 1988, pág.10)

Partiendo entonces de esta definición del Efecto Placebo, corresponde abordar otro aspecto igualmente relevante, la explicación de su mecanismo de acción. Es decir, mediante qué proceso adquiere el placebo el poder de elicitar el efecto placebo.

Pero antes de revisar algunos de los diferentes enfoques al respecto, hay que resaltar dos cosas. Por una parte, que "el efecto placebo es primera y fundamentalmente un fenómeno psicológico, antes que uno biológico o aun psicobiológico" (Plotkin, 1985, pág. 238). Y por la otra, que no se asume en momento alguno al dualismo mente-cuerpo como un argumento válido, por el contrario, como bien señala Bayes (1989)

> Se da por descontado que la intención no es psicologizar problemas biológicos sino más bien poner de relieve la influencia de las variables

> psicológicas en fenómenos que equivocadamente, han sido considerados hasta la fecha como ***únicamente*** biológicos, utilizando, evidentemente, el término «biológico» en su acepción más tradicional.
>
> Dado que no quisiéramos en ningún momento introducir un supuesto de dualismo fáctico en nuestros razonamientos, consideramos conveniente manifestar desde el principio que estamos plenamente convencidos que los factores y mecanismos psicológicos poseen un sustrato y realidad tan biológicos y orgánicos como los que tradicionalmente se han venido aceptando como tales. Nuestra distinción obedece a la necesidad de distinguir entre los efectos debidos al aprendizaje de los organismos individuales y los que no pueden atribuirse a él. (págs. 447-448)

Pasando ahora a la presentación de algunas de las explicaciones que se han dado con respecto al mecanismo de acción del efecto placebo, y con el fin de ordenarlas un poco, es posible clasificarlas en dos grandes conjuntos: (1) cognitivas y (2) asociacionistas (Voudouris, et al, 1990).

Entre las explicaciones cognitivas, Forrer (1964) plantea una explicación psicoanalítica de la adquisición del efecto placebo, según la cual esta debe localizarse en la infancia. El principio de la explicación está en la asociación inconsciente que se va dando en el recién nacido a medida que ocurren los ciclos deficiencia-satisfacción orgánica. Por ejemplo, la sensación de hambre que ocurre cíclicamente, es una deficiencia orgánica acompañada de un estado de insatisfacción y malestar, el cual es resuelto mediante la introducción de una sustancia externa al cuerpo, generalmente la leche.

Las múltiples repeticiones de muy diversos ciclos de este tipo hacen a cualquier cosa introducida en el cuerpo simbólicamente equivalente a la primera liberación de tensión dada mediante el alimento, por esto "no es difícil suponer como las medicinas oralmente administradas pueden igualarse con la leche liberadora de dolor de la infancia del paciente" (Forrer, 1964, pág. 660). Según este planteamiento no habría

efecto placebo en Ss infrahumanos, ya que no poseen una capacidad de simbolización tan desarrollada como la dada a nivel humano.

Para Evans (1974a, 1974b) el mecanismo mediante el cual se adquiere el efecto placebo reside en la disminución de la ansiedad en los pacientes, sobre todo de aquella que se refiere a los síntomas que, consecuentemente, generaría en el paciente una sensación de mejoría.

Otra línea de explicación, algo similar a la anterior, destaca que los pacientes podrían desatender regularmente ciertas señales de mejoría, más bien pequeñas, que ocurren habitualmente en el desarrollo de todo trastorno, percatándose de ellas solo luego de la administración del placebo (Lieck y Bootzin, 1975).

Dinnerstein y Holm (1970) proponen que el efecto placebo reside en una interpretación positiva de los síntomas ansiógenos por parte de los pacientes.

En las tres últimas referencias se puede notar como elemento común la referencia a un modelo de las expectativas (Kirsh, 1985; Calvert y Leventhal, 1975).

Según este modelo, el efecto placebo (1) depende de la credibilidad y atención que el individuo presta al placebo, (2) su adquisición dependería de muchos factores y (3) ocurriría por una diversidad de vías, como el aprendizaje vicario, modelaje, información, imaginería y lenguaje.

Evans (1985) señala que

> ... cuando el paciente al igual que el médico cree que se está usando una droga poderosa, se obtiene un fuerte efecto placebo... Si se asume que la

> medicación es menos efectiva, se obtiene un efecto placebo mucho menor... La convicción del terapista respecto de la potencia de la droga -la cual probablemente la comunique al paciente en términos de la plausibilidad y expectativa de que funcionará, y la consecuente reducción de la ansiedad- parece ser un poderoso mediador de la efectividad terapéutica" (pág. 224)

En este mismo orden de ideas, Plotkin (1985) propone que

> El efecto placebo es la ocurrencia de cualquier cambio terapéutico que es causado y/o expresado por la propia acción intencional de los pacientes cuando la decisión de emprender esta acción es una expresión de su fe en un procedimiento terapéutico cuyo modo de efectividad no es (totalmente) comprendido o es incomprendido por el paciente" (pág. 242)

Asimismo, Plotkin señala, citando a Peck, que

> Se dice que una persona 'tiene fe' en algo cuando no se le cruza por la mente dudar de ello. Inversamente, se dice que una persona 'carece de fe' en algo si se le cruza por la mente dudar de ello, aun si eventualmente decide que es el caso (Peck, 1977, pág. 332 c.p. Plotkin, 1985, pág. 240)

Pasando ahora a los modelos explicativos de corte asociacionista, Ulman y Krasner (1969) proponen un modelo operante, al decir que "el placebo sirve como estímulo discriminativo debido a sus asociaciones previas con los agentes curativos" (pág. 77). Lamentablemente los autores no ofrecen evidencia empírica que respalde su aseveración, si bien es posible elucubrar en referencia al papel de los discriminativos, es decir, este sería el de señalar la oportunidad en que la probabilidad de la ocurrencia del refuerzo es más alta. El refuerzo sería la curación o, por lo menos, la mejoría de la enfermedad o del padecimiento.

Similar a la anterior es la explicación de Mowrer (1960), quien propone que el efecto placebo se basa en un reforzamiento secundario tipo-2 , y que, como tal, funge a modo de señal de seguridad elicitando la reducción de la ansiedad condicionada.

Por otra parte, son obvias

> ... las similitudes entre el efecto placebo y lo que Pavlov hacía con sus perros: uno puede establecer fácilmente el paralelismo entre, por una parte, la alimentación del perro y el sonido de la campana, y, por otro lado, las sustancias medicinales y el contexto en que se presentan. (Meyer-Bish, 1967, pág. 138)

Esta es, claramente, una explicación con base en un aprendizaje clásico, la cual parte de la suposición de que, como lo señala Wickramasekera (1985), "todo estímulo incondicionado (EI) o efecto confiable de una intervención (físicoquímica, conductual/psicológica, o quirúrgica) es potencialmente condicionable, según un arreglo Pavloviano, y así placebo aprendible" (pág. 258).

A fin de sistematizar la evidencia empírica que sustenta esta proposición se la puede esquematizar según el tipo de sujetos empleados en los estudios: infrahumanos y humanos.

Para comenzar la reseña de los trabajos con infrahumanos bien puede iniciarse con una referencia del mismo Pavlov (1927)

> A un perro se le administró una pequeña dosis de apomorfina por vía subcutánea y luego de uno o dos minutos se le presentó un tono específico durante un tiempo considerable. Mientras el tono aun sonaba se comenzaban a observar los efectos de la droga: el animal se mostraba inquieto, mojaba los labios con su lengua, salivaba y mostraba disposición a vomitar. Después que el experimentador hubo reforzado varias veces el tono mediante la apomorfina se notó que la sola presentación del sonido era suficiente para elicitar los efectos de la droga. (pág. 35)

A este tipo de aprendizaje, posteriormente, Grant (1964) lo denomina condicionamiento pavloviano B. El mismo se caracteriza por que el estímulo condicionado elicita fracciones substanciales de la respuesta incondicionada y

porque, en él, el estado emocional sería de menor importancia. Además, gran parte del condicionamiento interoceptivo se correspondería con este paradigma.

Herrnstein (1962) usando el efecto de la escopolamina como estímulo incondicionado (EI), y la asociación con el pinchazo de la aguja como estímulo neutro (EN), llevó a este último a la condición de estímulo condicionado (EC); con lo que la inyección de suero fisiológico en las ratas fue seguida de la disminución de la tasa de respuesta operante en un programa de IV, tal como ocurre luego de la inyección de escopolamina; de manera que

> ... la elicitación de una reacción específica por agentes arbitrarios, tal como la reducción de los síntomas después de la sola visualización del médico y sus fármacos, puede que no sea otra cosa más que un condicionamiento del tipo originalmente demostrado por Pavlov. (Herrnstein, 1962, pág. 667)

Según refiere Hecht, et al, (1968) en las ratas el efecto de la Benactizina (7.5 mg/Kg) y del Etil-crotil-barbitúrico (20 mg/Kg) sobre el tiempo de reacción en una situación escape-evitación depende, entre otros factores, de la intensidad de la iluminación (0.2 a 0.5, 15 y 1000 candelas por metro cuadrado). La Benactizina mientras menos iluminación hay más aumenta el tiempo de respuesta, y el Etil-crotil-barbitúrico cuando la intensidad de la luz es más baja disminuye el número de respuestas de escape exitosas. Según los autores la inyección de suero fisiológico después de 10 a 12 sesiones produjo los mismos cambios en las respuestas que los promovidos por cada una de las dos drogas.

Jospe (1978), al interpretar estos datos, concluye que

> Estos resultados parecieran indicar que el efecto placebo es comprensible en términos de condicionamiento clásico, aun bajo diferentes condiciones ambientales extero e interoceptivas afectando al SNC (pág. 18)

Pihl y Altman (1971), trabajando también con ratas albinas, asociaron la operación de inyección con los efectos de la d-anfetamina, logrando que al cabo de 15 apareamientos el 100% de los Ss experimentales presentara al inyectárseles suero fisiológico un incremento de la actividad motora general, similar al promovido por las anfetaminas; lo que se mantuvo para algunos Ss aun luego de 20 ensayos de extinción. Otros autores (Ross y Schnitzer, 1963; Pickens y Crowder, 1967; Hayashi, et al, 1980) han reportado resultados similares.

Por otra parte, si efectivamente se da un condicionamiento clásico del efecto farmacológico de las drogas, puede esperarse, además, que

> ... a medida que se administra más y más a menudo la droga, y la asociación entre las claves predroga y la droga se fortalece, la respuesta farmacológica condicionada se espera que suplemente al efecto de la droga sistemáticamente, contribuyendo así a la sensibilización. (Siegel, 1985)

Esto quiere decir que es posible hipotetizar que el paquete de estímulos asociados con la administración de los fármacos, claves predroga, debe contribuir favorablemente en el proceso mediante el cual inyecciones reiteradas de una misma dosis de una droga promueven cada vez una respuesta mayor, sensibilización.

Esta hipótesis se ha verificado en diferentes formas: sensibilización del efecto de la droga sobre la actividad locomotriz (Babbini y Davis, 1972); especificidad de las claves medioambientales en la adquisición de la sensibilización y la extinción de la sensibilización adquirida (Hinson y Polulos, 1981).

Por otra parte, el condicionamiento clásico no solo interviene en la adquisición de respuestas condicionadas cuya naturaleza es similar a la incondicionada, lo que se ha denominado respuestas condicionadas miméticas, sino que también se lo supone

involucrado en la adquisición de respuestas condicionadas que ocurren en espejo a la promovida por la droga, fenómeno al cual se lo denomina tolerancia.

Un ejemplo de este fenómeno, la tolerancia, lo constituye el hecho de que inyecciones repetidas de insulina generan una respuesta condicionada de hiperglicemia, antes que la hipoglicemia típica de la droga.

En este sentido está la tolerancia analgésica inducida por las inyecciones repetidas de morfina; para cuya explicación Siegel (1975, 1976), enfatizando la sugerencia de que la administración de una droga siempre constituye un ensayo de condicionamiento clásico, propone que el EC es el ritual de administración, en otras palabras las operaciones físicas, que confiablemente señalan el efecto de la droga, y el EI sería el efecto propio de la droga.

Igualmente, se ha verificado la relevancia del condicionamiento clásico en el desarrollo de la tolerancia a otros efectos farmacológicos de la misma morfina: efectos cardíacos (Rush, et al, 1970); efectos térmicos (Siegel, 1978); efecto sobre la actividad locomotora (Hinson y Siegel, 1983).

Además, siendo la tolerancia un fenómeno de tipo pavloviano, aunque sea en parte, el desarrollo del mismo se ve afectado por fatores como la inhibición externa. Esta hipótesis específicamente fue contrastada por Hernández y Lorenzo (1992), quienes evidenciaron que un tono de 2.8 Hz es capaz de minimizar la tolerancia condicionada a la acción anorexígena de 10 mg/Kg de Clorhidrato de Fenfluramina. Usando para ello un diseño de tres grupos igualados, uno experimental y dos controles, con media pretest y postest, estando cada grupo conformado por diez (10) ratas machos Sprague Dawley.

También se han verificado otras predicciones respecto del comportamiento de la tolerancia asumiendo el paradigma pavloviano: especificidad medioambiental (Advokat, 1980; Melchior y Tabakoff, 1981; Poulus y Hinson, 1984); extinción de la tolerancia (Krank, et al, 1984; Siegel 1977); inhibición de la tolerancia adquirida (Fanselow y German, 1982).

El trabajo de Siegel, et al, (1982, c.p. Aguado, 1989) resulta muy ilustrativo del efecto de las claves medioambientales y del fenómeno de la tolerancia, así como de las implicaciones que estas tienen a nivel farmacológico y conductual

> El cambio del contexto de administración de la droga puede tener efectos dramáticos, como revela un experimento de Siegel, Hinson, Krank y McCully (1982), en el que se midió el efecto letal de una sobre dosis de heroína en ratas. En este experimento, el 60 por 100 de los animales que recibieron la sobre dosis en presencia de claves nuevas, no asociadas con inyecciones anteriores, murieron, mientras que ese porcentaje se redujo al 25 por 100 en las ratas que recibieron la sobredosis en el mismo contexto ambiental que anteriores inyecciones. Esto pudo deberse a que al cambiar el contexto de administración de la droga, no se produjeron respuestas condicionadas compensatorias, de forma que la sobre dosis actuó con toda su potencia llevando en muchos casos a la muerte del animal. (Aguado, 1989, pág. 107)

De manera que, por un lado, "en cualquier experimento Pavloviano el animal aprende acerca de muchos estímulos diferentes" (Rescorla, 1988, pág. 155), es decir que el efecto de las claves medioambientales es relevante; y, por otro, la generación de respuestas condicionadas compensatorias (Pellon, et al, 1986); dos fenómenos cuyo papel en la adquisición del efecto placebo debe ser relevante, si ella ocurre, como se hipotetiza, mediante un aprendizaje pavloviano.

A fin de contrastar las posibles implicaciones de estos dos fenómenos, Peña, et al, (1991) realizaron una investigación con ratas albinas, empleando como EI el efecto inhibidor de la actividad motora gruesa, registrada en un Estabilímetro de

Placa Sensible, de una dosis alta de anfetamina (8 mg/Kg), y como EC se definió a las operaciones de inoculación intraperitoneal.

El diseño de investigación empleado en este estudio implicó tres grupos igualados, pretest-postest-seguimiento, con diez ratas Sprague Dawley por grupo. A los sujetos del primer grupo (G1) se les dio 15 asociaciones EN-EI, una diaria, poniéndolos en su habitáculo luego de cada inyección; a los del grupo dos (G2) se los trató igual sólo que luego de la inyección se los colocaba por 15 minutos en el equipo usado para registrar la variable dependiente; finalmente, a los sujetos del tercer grupo (G3) se les inyectó suero fisiológico y se les puso en su habitáculo.

Al cabo de las 15 asociaciones a todos los Ss se les inyectó 0.5 ml de suero fisiológico, evaluando luego su nivel de actividad en el estabilímetro. Ello reveló que en los individuos del tercer grupo (G3) no hubo variaciones con respecto a sus valores previos, mientras que en el primer grupo (G1) se notó una disminución consistente del nivel de actividad motora gruesa, lo cual evidencia la adquisición del efecto placebo en el primer grupo (G1).

Por su parte en el segundo grupo (G2) no se observó una disminución de la actividad motora gruesa, sino por el contrario un aumento de la misma. En este grupo el contexto ambiental representado por el estabilímetro habría adquirido la capacidad de evocar respuestas compensatorias. De modo que las operaciones de inoculación habrían adquirido la capacidad de evocar el fenómeno fisiológico correspondiente en este caso, la tolerancia (Siegel, 1985).

Estos resultados ponen de manifiesto la posibilidad de condicionar, es decir de adquirir como efecto placebo, no sólo efectos farmacológicos directos, sino también

efectos fisiológicos complejos que son resultado de la administración repetida de las drogas, "con lo cual, probablemente, se da un nuevo paso hacia el descubrimiento de los mecanismos responsables del efecto placebo" (Bayes, 1989, pág. 461).

En este mismo orden de ideas, otro fenómeno en el cual se ha evidenciado la importancia del condicionamiento clásico es la Tolerancia Cruzada, es decir, cuando se observa una disminución en la respuesta ante un fármaco como consecuencia del tratamiento previo con otra droga (Khanna, et al, 1979; Lê, et al, 1986).

Por otra parte, como es bien sabido, una de las formas ya clásicas de verificar la adecuación de un modelo como recurso para la explicación del desarrollo de un fenómeno empírico, en este caso el efecto placebo, es la contrastación empírica de las hipótesis que son válidamente formulables a partir del modelo en cuestión, en este caso el del condicionamiento clásico (Bunge, 1980).

Una línea de apoyo muy fuerte a la suposición de que el efecto placebo se basa en un proceso de condicionamiento clásico sería la verificación empírica de que, entre otras cosas, los procedimientos de inhibición externa y de inhibición latente retardan o impiden la adquisición del efecto placebo; de que es adquirible mediante condicionamiento de segundo orden; de que su adquisición es moderable por el procedimiento de precondicionamiento sensorial.

En este sentido, Peña (1980) sometió a prueba el efecto de la inhibición externa sobre la adquisición del efecto placebo. Se definió como efecto farmacológico a condicionar, en ratas albinas, la acción de la d-anfetamina sobre la actividad general de los individuos; esta última se consideró la variable dependiente y se midió mediante un estabilímetro de placa sensible.

Un total de 32 ratas Wistar macho fueron asignadas aleatoriamente a cuatro grupos. Los miembros de tres de los grupos (1, 2 y 3) recibieron 20 inyecciones, una diaria, de 3 mg/Kg i.p. de d-anfetamina; además, a los miembros del grupo dos (2) se le presentaba, luego de la inyección, el sonido de un zumbador eléctrico durante 15 segundos, con la finalidad de promover el fenómeno de inhibición externa; a los Ss del grupo restante (4) se les inyectó igual número de veces un volumen de 0.5 ml de Suero Fisiológico v. i.p.

Al 21º día los grupos 1, 2 y 4 fueron inyectados con suero fisiológico (0.5 ml) y el 3 con d-anfetamina (3 mg/Kg), para luego colocarlos en el estabilímetro. Las diferencias estadísticamente significativas encontradas entre los promedios de ejecución de los diferentes grupos permiten afirmar que: a) el efecto placebo se puede adquirir mediante la asociación de las operaciones de inoculación (EC) con los efectos farmacológicos de la droga (EI); b) que esta adquisición es impedida por el procedimiento de inhibición externa; y c) que estos resultados no dependen, al menos en este caso, de otros factores farmacológicos específicos.

En este mismo orden de ideas, Angelucci (1989), empleando un diseño intrasujeto ABCAC (Arnau, 1984) con cinco ratas albinas machos de la cepa Sprague Dawley, verificó la adquisición de los efectos ansiolíticos del Midazolam (EI), al observar que luego de una serie de 15 inyecciones de midazolam (0.3 mg/Kg i.p.) la operación de inoculación intraperitoneal de suero fisiológico (EC) fue capaz de incrementar confiablemente, en un arreglo del tipo Supresión Condicionada, el Indice de Supresión (VD) de los sujetos experimentales y no así el de los del grupo control. Estos datos evidencian la viabilidad de la adquisición del efecto placebo en contextos complejos y con dosis de droga más bien bajas, de modo que el fenómeno observado no sería explicado por el desborde de la acción farmacológica.

En otra investigación, Peña (1988), se contrastaron otras hipótesis formulables con base en el modelo de condicionamiento clásico: (a) que la adquisición del efecto placebo sería retardada o impedida por el efecto de la Inhibición Latente (Lubow, 1973, 1976); y (b) que es posible la adquisición del efecto placebo mediante un arreglo de Condicionamiento de Segunto Orden (Rescorla 1980, 1988).

En esta investigación se usó un diseño experimental de laboratorio, bivalente de dos grupos al azar, experimental y control, con medida antes y después; empleando 10 ratas Spague Dawley macho por grupo. Como dependiente se definió la latencia de respuesta de evitación, medida en una caja de vaivén; como EI el efecto de 5 mg/Kg de Diazepam i.p., como EC1 las operaciones físicas de inoculación y como EC2 el olor del ungüento Vick Vaporub.

En la primera parte de este trabajo, en aras de la verificación del efecto de la inhibición latente sobre la adquisición del efecto placebo, se realizaron 15 preexposiciones del EC1 en uno de los grupos, una diaria; luego se dieron en ambos grupos 15 asociaciones EC1-EI, una diaria. Luego de esto se inyectó suero fisiológico a todos los Ss, encontrándose que la latencia del grupo preexpuesto fue significativamente ($p \leq 0.01$) menor que la del grupo no preexpuesto. De manera que se puede afirmar que en los Ss del grupo no preexpuestos se dio la adquisición del efecto placebo, mientras que en el preexpuesto no. Ello corrobora que la inhibición latente si retarda o impide la adquisición del efecto placebo.

Posteriormente, en una segunda fase destinada a la verificación del posible efecto del condicionamiento de segundo orden, se apareó en todos los sujetos 15 veces, una diaria, el olor del Vick Vaporub (EC2) con las operaciones de inoculación i.p. de 0.5 ml de suero fisiológico. Luego de esto se presentó el estímulo olfativo

(EC2) y se evaluó la latencia de la respuesta de evitación.

El análisis de los resultados reveló que en el grupo anteriormente no preexpuesto, en quienes se dio el efecto placebo, el tiempo de respuesta fue significativamente ($p \leq 0.01$) más largo que en el no preexpuesto. Es decir, en el grupo preexpuesto el EC2 adquirió la capacidad de promover la respuesta elicitada por el EC1, mientras que en el otro no; lo cual verifica que el efecto placebo si se puede adquirir mediante condicionamiento de segundo orden.

Otra evidencia en este mismo sentido la aporta Ross (1986), quien en la discusión de los resultados señala

> La presente serie de experimentos investigan la adquisición de la analgesia condicionada (indicada por el incremento de la latencia de la respuesta al plato caliente) a un estímulo condicionado mediante un arreglo Pavloviano de segundo orden. El Experimento 1 verificó la adquisición de la analgesia de segundo orden ante un EC apareado, en una serie no reforzada, con un estímulo EC visual el cual previamente se había apareado con el EI, un choque... El experimento 2 evidenció que la extinción del EC de primer orden elimina la analgesia elicitada por este estímulo, pero deja casi intacta a la elicitada por el de segundo orden... El Experimento 3 dio que apareamientos postcondicionamiento entre el EI, el choque, y morfina atenúan la analgesia elicitada tanto por el EC de primero como el de segundo orden. (pág. 37)

Otra particularidad del condicionamiento clásico es el fenómeno denominado precondicionamiento sensorial. Cuyo paradigma básico comprende tres fases sucesivas. En la primera se aparean los estímulos originalmente neutros E1 y E2. En la segunda se aparea el E1 con el EI hasta el establecimiento de una RC. En la tercera se presenta solo el E2 y si ocurriera la RC se habría demostrado el precondicionamiento sensorial (Marx, 1969\1977).

A fin de verificar si el efecto placebo es adquirible mediante un arreglo de esta naturaleza, León y López (1991) realizaron una investigación mediante un diseño de

replicación intrasujeto, ABCAC, con dos grupos controles, usando 4 ratas de la cepa Sprague Dawley por grupo. Se definió como primer estímulo (E1) un sonido intermitente, como segundo estímulo (E2) una luz titilante y como estímulo incondicionado (EI) el efecto de 3 mg/Kg de d-anfetamina. Y la variable dependiente la actividad motora gruesa medida en un estabilímetro.

Los resultados de esta investigación no permiten verificar claramente la hipótesis, en vista de que el arreglo no llevó a la adquisición consistente del efecto placebo. Es posible que esta inconsistencia se debiera a la naturaleza de los estímulos empleados (Rachlin, 1979; Rescorla 1973, 1988; Revusky, 1977).

Otra fuente de evidencias a favor de la validez del modelo pavloviano es el condicionamiento del sistema inmunitario. Campo en el cual uno de los primeros trabajos es el de Strutsovskaya (1953, c.p. Siegel, 1985), quien estudió a catorce niños de edad comprendida entre los cinco y los ocho años que se encontraban en proceso de recuperación tras padecer de escarlatina. A cada uno le administró 3 cc de gammaglobulina, registrando la actividad fagocítica 3 horas antes y 3 después de cada inyección durante cuatro días consecutivos; al quinto día les inyectó solución salina a los niños. Al comparar los resultados de este grupo con los de un grupo control, el cual recibió solución salina en todas las ocasiones, la inyección de salina fue seguida del incremento de la actividad fagocítica, mientras que en el control no.

Posteriormente se han realizado una gran cantidad de trabajos en esta área, los cuales usualmente refieren al condicionamiento clásico como mecanismo de aprendizaje (Ader, 1985). De estos se puede concluir, por lo menos, que:

a. Resulta claro el hecho de que

En contraste con la concepción tradicional de un sistema inmunitario

> autónomo, los datos sugieren que este es objeto de algunas regulaciones o modulaciones por parte del cerebro. De hecho, hay evidencias neuroanatómicas, neuroquímicas, neuroendocrinas, y neurofarmacológicas que permiten sustentar una relación entre la conducta y las funciones inmunitarias (Ader, 1985, pág. 316).

En otras palabras, como lo señala Bayes (1989)

> Los datos aportados por los investigadores soviéticos a lo largo de varias décadas proporcionan pruebas suficientes en apoyo de la hipótesis de que los procedimientos de condicionamiento son capaces de alterar el umbral de susceptibilidad del organismo a los antígenos y modular su nivel de reactividad inmunológica. (pág. 460)

b. Además, es igualmente procedente el concluir que

> En otro nivel interpretativo, estos mismos datos pueden tomarse como una extensión del condicionamiento de los efectos que las drogas tienen sobre las respuestas fisiológicas. (Ader, 1985, pág. 316)

Por otra parte, en las investigaciones sobre condicionamiento inmunológico, y en otros trabajos ya reseñados, se suele aludir al efecto de un conjunto no bien precisado de claves medioambientales en la elicitación del efecto placebo.

Específicamente se arguye que un cierto conjunto de estímulos del contexto en el cual ocurre la asociación entre los efectos de la droga y las operaciones relacionadas con su administración adquieren el carácter de ECs (Jospe, 1978).

La diferencia, quizás fundamental, entre los estímulos contextuales y las operaciones de administración radica en que los primeros son de tipo tónico, de larga duración, y los segundos son más bien fásicos, nominales. Por lo cual la apreciación del valor de los segundos en el efecto placebo, los nominales, es más sencilla que la de los primeros, lo cual trae como consecuencia un mayor cúmulo de investigaciones relacionadas con los estímulos fásicos que con los contextuales (Aguado, 1989).

Con la intención de estimar la importancia de los factores contextuales, estímulos capaces de elicitar la ocurrencia del efecto placebo, Csoban (1993) realizó una investigación con tres grupos de 4 ratas Sprague Dawley cada uno, machos y experimentalmente ingenuas, que constó de dos etapas esenciales.

Durante la primera se procuró la asociación del efecto farmacológico de una dosis de 10 mg/Kg de fenfluramina con las operaciones de inoculación (estímulo nominal) y con ciertos aspectos del contexto experimentalmente manipulados, para ello

> ... se llevaron a cabo apareamientos entre factores farmacológicos de la droga (EI) con un Estímulo Compuesto: Estímulos Contextuales (condiciones de luz, sonido y temperatura) y Estímulo Nominal (operación de inoculación i.p. de la droga) de forma simultánea para el grupo 1 y alternadamente para el grupo 2. Al grupo 3 le fue administrado sólo Suero Fisiológico. El arreglo contextual fue distinto para cada grupo de sujetos.
>
> Estos apareamientos se llevaron a cabo durante quince días consecutivos al término de los cuales se realizó la primera prueba de adquisición del Efecto Placebo. Los resultados arrojan que el Efecto Placebo fue adquirido para los grupos 1 y 2 tal como podría esperarse. (pág. iv)

En la segunda fase se procedió a extinguir el aprendizaje adquirido en cuanto a la capacidad de las operaciones de inoculación para elicitar el efecto placebo, mas no de los factores contextuales. Con este fin "todos los sujetos fueron inyectados i.p. con Suero Fisiológico durante 7 días en condiciones contextuales diferentes a las del primer periodo" (Csoban, 1993, pág. v).

Finalmente, se probó nuevamente la capacidad de los estímulos del contexto para elicitar el efecto placebo, encontrándose que los mismos fueron capaces de hacerlo, pero en una intensidad menor que la hipotetizada.

Con ello se ponen de manifiesto dos aspectos fundamentales. Primeramente, tal

como se ha propuesto recientemente (Rescorla, 1984; Balsan y Gibon, 1988) en el proceso de condicionamiento pavloviano el EI llega a establecer relaciones no sólo con el EC, sino también con los Estímulos del contexto. Y, segundo, en el paquete estimular que conforman el estímulo tónico (inyección i.p.) y el contextual (combinación de condiciones de luz, sonido y temperatura) el primero ensombrece al segundo, reduciendo su condicionamiento (Mackintosh, 1976; Aguado, 1989).

Y, además, estos resultados incrementan la validez del modelo pavloviano en cuanto a su carácter de paradigma básico del efecto placebo, ya que los estímulos implicados en las operaciones experimentales se comportan en todo momento como son predichos por la teoría del condicionamiento clásico. Dando, asimismo, respaldo conceptual a la evidencia tradicional de que ciertos aspectos implicados a modo de fondo en la administración de las drogas son capaces de evocar parcialmente sus efectos (Wickramasekera, 1985 ; Bayes, 1989).

Ahora bien, la revisión presentada hasta ahora se centra en la posibilidad de condicionar los efectos fisiológicos de las drogas, es decir aquellos cambios que ellas inducen por razón de la relación que se establece entre su estructura química y los receptores que existen en el organismo (Thompson y Boren, 1977).

Pero aparte de la gran gama de estos efectos, los tradicionalmente denominados farmacológicos, existen otros en los cuales además de los factores biológicos están implicados también algunos de índole conductual. Un caso ejemplar de este conjunto es el fenómeno denominado "Dependencia de la Tasa". En este caso

> ... los efectos de la anfetamina sobre la conducta operante están inversamente relacionados con la tasa de respuesta en condiciones controladas. Así, las bajas tasas de respuesta pueden verse incrementadas considerablemente por dosis de esta droga las cuales han tenido muy poco efecto, o incluso pueden decrementar, las tasas altas (Sanger y Blackman,

1976, pág. 74)

Pero, será posible, mediante el procedimiento hasta ahora presentado, evocar estos efectos complejos en los cuales la respuesta observada no depende exclusivamente de los factores farmacológicos.

En este sentido Flores y Peña (1993) realizaron una investigación a fin de "evaluar la posibilidad de condicionar el efecto de Dependencia de la Tasa Precedente de Respuesta mediante un arreglo pavloviano, de manera de verificar empíricamente la evocación de este fenómeno mediante la inoculación de un placebo (suero fisiológico)" (pág. 5).

En la misma se emplearon dos (2) ratas machos, experimentalmente ingenuas de la cepa Sprague Dawley y un diseño intrasujeto: A-B1-C-B2-C

A Adquisición de la respuesta de opresión de palanca bajo un IF 60'. .
B1 10 asociaciones, una diaria, de las operaciones de inoculación i.p. (EC) y los efectos de 1 mg/Kg de d-Anfetamina. Medida de la Dependencia de la Tasa Precedente.
C Inoculación de Suero Fisiológico: prueba del condicionamiento.
B2 4 asociaciones, una diaria, de las operaciones de inoculación i.p. (EC) y los efectos de 1 mg/Kg de d-Anfetamina. Medida de la Dependencia de la Tasa Precedente.
C Inoculación de Suero Fisiológico: prueba del condicionamiento.

Los resultados mostraron que la inyección de suero fisiológico, luego de las diferentes asociaciones, fue capaz de evocar el Efecto de Dependencia de la Tasa. Lo cual indica que el aprendizaje clásico permite no sólo la adquisición de los efectos farmacológicos, sino además efectos más elaborados como son las interacciones entre las características de los programas que mantienen la conducta y los efectos farmacológicos, de los cuales la Dependencia de la Tasa Precedente es un ejemplo.

Pero, hasta qué punto es posible comparar los resultados obtenidos en infrahumanos con los logrados en humanos. Es decir, será el fenómeno en humanos similar al observado en infrahumanos.

En este sentido Hayashi, et al, (1980) indican que sin duda "el condicionamiento del efecto de las drogas juega un papel importante como un factor en la elicitación del efecto placebo". Y, por su parte, Herrnstein (1962) va más allá al señalar que "... no hay ninguna razón para suponer que el efecto placebo en humanos difiera del mostrado aquí, a no ser en su grado de complejidad" (pág. 678).

En este mismo orden de ideas, Wickramasekera (1985) señala que

> ... las personas que se sienten mal como resultado de una enfermedad, lesión, o disfunción están en un estado de privación de la salud que sensibiliza selectivamente su atención a ciertos estímulos (incondicionados y condicionados) etiquetados como 'terapéuticos' por su cultura. (pág. 261)
>
> ... una variedad de substancias inertes, neutras o no específicas, procedimientos, personas o lugares pueden funcionar como ECs (Pavlov, 1927) o como estímulos discriminativos (Skinner, 1953) para el alivio de la ansiedad, el dolor, disfunciones, traumas, y enfermedades, si tales ECs o estímulos discriminativos se han asociado repetidas veces con el conjunto de poderosos EIs (por Ej. penicilina, nitroglicerina, insulina, morfina, etc.) que actúan confiablemente sobre los mecanismos y síntomas de las enfermedades (por Ej. neumonía neumococcica, angina de pecho, diábetes, dolor postquirúrgico). (pág. 263)

O dicho de otra manera, Ader (1985) apunta que

> Los efectos fisiológicos incondicionalmente elicitados por la introducción de una droga serían referidos como la respuesta incondicionada (RI). La droga podría referirse como el estímulo incondicionado (EI). Aquellos eventos ambientales o conductuales, o estímulos, que se asocian bien casual o bien intencionalmente con la recepción de la droga (pero que son neutros con respecto al efecto incondicionado del fármaco) son entendidos como el Estímulo Condicionado (EC). Los apareamientos repetidos del EI con el EC pueden capacitar al EC a elicitar la RC, como una aproximación de la respuesta previamente evocada por el EI. (pág.316)

Entre los reportes de investigaciones con humanos que avalan estas presunciones, Lang y Rand (1969) trabajando con mujeres jóvenes, mediante un procedimiento doble ciego, asociaron los efectos de la trinitina sublingual, taquicardia, a la forma y el color de la tableta usada. Weiner (1970) señala evidencia que sugiere que los estímulos condicionados clásicamente son capaces de producir vasoconstricción. Así mismo, Blackwell et al (1972) refieren la disminución significativa del pulso y de la presión sanguínea, en estudiantes de medicina.

Wickramasekera (1977) encontró, en pacientes que padecían de jaqueca por hipertensión muscular crónica, una latencia muy corta de la respuesta terapéutica promovida por la terapia mediante feedback electromiográfico, la cual ocurre como una respuesta condicionada ante la presencia de los instrumentos de retroalimentación.

Benmaman y Ruiz (1989) asociaron la administración de una tableta por vía oral, o la infusión de suero glucosado, o la presentación de ambas operaciones simultáneamente (EC), con los efectos de la infusión intravenosa de Clonidina (EI), la cual tiene efecto hipotensor, en pacientes adultos. Encontrando que la presentación posterior del EC fue capaz de emular los efectos de la droga. Voudouris, et al, (1985, 1989) aparearon, en una muestra de estudiantes universitarios, una crema inocua (EC) con la disminución del efecto de un estímulo nocivo (EI), mediante lo cual el producto primeramente inocuo pasó a ser luego un activo analgésico.

Además de estos esquemas explicativos más bien puros, hay quien ha propuesto que es posible formular una combinación de los esquemas operante y clásico. Así, Thompson y Boren (1977) proponen, al discutir el efecto de las variables antecedentes sobre la relación droga-conducta, que

> ... una clase de variable antecedente involucra la sobreimposición de una historia de condicionamiento clásico sobre las líneas de base operantes. El efecto ampliamente conocido involucra, al menos en parte, un efecto condicionado debido a variables medioambientales apareadas con la administración de la droga. (págs. 553-554)

También hay quien ha propuesto un modelo que reune el condicionamiento clásico con las expectativas. En este sentido, Wilbam et al. (1968) señalan que "las claves que producen una reducción del miedo condicionado o esperanza en la relación terapéutica deben ser elementos asociados con el terapeuta, su bata blanca, su título... etc, todas partes de expectativas culturalmente condicionadas." (pág. 105)

Pero, cuál de los enfoques, cognitivo o asociacionista, resulta más eficaz en la explicación del proceso mediante el cual se adquiere el efecto placebo en humanos.

En este sentido, Voudouris, et al, (1990) diseñaron una investigación, con sujetos humanos, a fin de comparar la eficacia relativa del modelo de condicionamiento clásico y el de las expectativas; donde señalan

> Este estudio replica nuestros hallazgos previos de que el efecto placebo puede ser condicionado en el laboratorio (1985, 1989). En cuanto al intento de medir la contribución relativa de las expectativas y del condicionamiento, los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la experiencia directa del condicionamiento resulta más poderosa que las expectativas verbales formadas mediante la persuasión verbal. (págs. 126-127)

Aparte de esta evidencia a favor del modelo de condicionamiento clásico, también está el hecho de ser el planteamiento más parsimonioso de todos, lo cual igualmente le favorece ante los demás (Bunge, 1980; Nagel, 1981).

Ahora bien, la asunción de un modelo, en este caso el paradigma del condicionamiento clásico o pavloviano, como esquema de referencia para la explicación de un fenómeno empírico, como es en esta oportunidad el efecto placebo,

supone, como se señaló anteriormente, la generación y contrastación permanente de nuevas hipótesis referidas al comportamiento de los datos.

Es en este sentido que, por ejemplo, Turkkan (1989) señala "contingencia y orden son dos parámetros relativamente inexplorados en relación al efecto placebo ... sería importante ... determinar si el elemento inerte debe acompañar siempre al resultado clínico a fin de que el condicionamiento ocurra confiablemente" (pág. 136) o si sólo debe precederlo siempre. Es decir, ¿es necesario que en todas las ocasiones ocurra la asociación EC-EI o podría darse la adquisición del efecto placebo en un paradigma que implique la asociación intermitente del EC y el EI?.

El primero de estos dos arreglos, la asociación en todas las ocasiones, es el tradicional; el segundo arreglo, por su parte, implica que, por ejemplo, unicamente la mitad de las presentaciones del EC estaría asociado con el EI, pero respetando la condición de que el EI siempre ocurre precedido por el EC.

Bajo estas circunstancias el condicionamiento clásico sería, según Rescorla (1980, 1988), teóricamente posible, ya que "el condicionamiento no depende de la contigüidad entre el EC y el EI sino de la información que el EC provea con respecto a la ocurrencia del EI" (Rescorla, 1988, págs. 152-153).

Este arreglo asegura el valor informativo del EC ya que el monto del componente p(EI/~EC) sería igual a cero (0), dado que el EI siempre que ocurre es antecedido por el EC. Con lo cual se cumple que p(EI/EC) > p(EI/~EC) y por tanto se define al procedimiento como contingente positivo (Rescorla, 1967; Rachlin, 1979; Barradas, 1988; Burgos, 1989).

Recientemente Domínguez y Flores (1992) refieren, en un estudio sobre el efecto del grado de privación alimentaria de los Ss experimentales (80% y 90% del peso ad-ibitum) sobre la ocurrencia del fenómeno "dependencia de la tasa precedente de respuesta" en relación a la acción de la d-anfetamina, empleando cinco (5) ratas machos ingenuas de la cepa Sprague Dawley, mediante un diseño intrasujeto $A'-A-B_1-B_2-A$, que

> en los días intermedios se inyectó a los animales suero fisiológico con la finalidad de eliminar, o por lo menos retrasar, la posible aparición de fenómenos de condicionamiento de los efectos de la anfetamina a las claves ambientales u operaciones físicas (pág. 50).

Luego, al considerar los resultados, señalan que

> se observó un fenómeno adicional, surgido del arreglo experimental, en relación a la aplicación de suero fisiológico. Tal es, el incremento progresivo de la frecuencia de respuestas en la condición de suero fisiológico, en comparación con la condición de aplicación de anfetamina, a lo largo de las sucesivas fases del diseño experimental, hasta invertirse las magnitudes de frecuencia en la fase A de reversión"(págs. 107-108).

Esto quiere decir que la inyección de suero fisiológico adquirió la capacidad de elicitar el efecto de la tasa precedente de manera más efectiva que la propia droga, la anfetamina. Esta evidencia, si bien serendipity, apoya la proposición teórica de que el efecto placebo es adquirible mediante un arreglo en el que no siempre el EC está asociado con el EI.

Igualmente, Csoban (1993) reporta que en las cuatro (4) ratas de un grupo control sometidas a una administración alternada de suero fisiológico y de 10 mg/Kg de fenfluramina, las operaciones de inoculación de la droga adquirieròn la capacidad de elicitar los efectos de la droga, aun que con menor intensidad que en el grupo de administración contínua de fenfluramina.

A partir de este resultado Csoban (1993) sugiere que para la adquisición del efecto placebo "la condición necesaria y suficiente resulta el establecimiento de una contingencia positiva entre las operaciones físicas implicadas en la administración de la droga y sus efectos" (pág. 53).

Con base entonces en la concepción teórica de Rescorla (1988) respecto del fenómeno de contigüidad en el condicionamiento clásico y de los hallazgos empíricos de Domínguez y Flores (1992) y de Csoban (1993), esta investigación se propone como objetivo principal el evaluar experimentalmente la factibilidad de que el efecto placebo sea efectivamente adquirible mediante un arreglo de asociaciones intermitentes EC-EI en el cual p(EI/EC) > p(EI/~EC).

Esto supone, siguiendo la recomendación de Turkkan (1989), estudiar el efecto de la contingencia, entendida como ya se ha dicho en los términos de Rescorla (1988), sobre el efecto placebo. Así mismo, implica una oportunidad para aumentar la evidencia empírica respecto de la adecuación del paradigma de condicionamiento pavloviano en la explicación del efecto placebo. Y, finalmente, es "una posibilidad de unir el vacío que existe entre la vida cotidiana y el laboratorio ... lo cual en el caso del condicionamiento clásico implica el concebirlo no como simples conexiones EC y EI, sino como relaciones contingentes o correlativas de EC y EI" (Rachlin, 1979, pág. 199).

Metodología

Problema

Partiendo de la proposición de que el Efecto Placebo se adquiere mediante un aprendizaje pavloviano y asumiendo la propuesta de Rescorla, respecto a que la condición suficiente para que ocurra el condicionamiento clásico es una contingencia positiva, cabe preguntarse ¿es posible la adquisición del Efecto Placebo mediante un arreglo de contingencias caracterizado por la asociación intermitente entre EC y EI, en la cual la p(EI/EC)>p(EI/~EC)?.

Para la operacionalización de este problema resultan convenientes dos recursos: por una parte, una metodología como la sugerida por Siegel (1985), cuando señala que

> El condicionamiento farmacológico puede revelarse en una sesión de prueba en la cual a un S con una historia de administración de cierta droga se le presenta la señalización usual de la dosificación del fármaco (EC), pero sin que se le administre la sustancia activa (EI). (pág. 292)

Y, por otra, el empleo de sujetos infrahumanos, como las ratas albinas. De manera que hay que seleccionar una droga cuyos efectos representen un estímulo saliente para los sujetos (Rescorla, 1980), como es el caso de la fenfluramina, una droga con efectos anorexiantes, dada la saliencia que tienen para las ratas los eventos que están relacionados con la ingesta de alimentos (García y Koelling, 1966; Silverman, 1978).

Con base en lo señalado anteriormente, el problema de esta investigación puede puntualizarse como sigue: ¿es posible mediante un arreglo pavloviano que implique la

asociación intermitente de las operaciones de inoculación y los efectos de la fenfluramina lograr que estas operaciones eliciten confiablemente la acción anorexiante de la fenfluramina, en una muestra de ratas Sprague-Dawley?.

Hipótesis

En vista de la evidencia teórica y empírica reseñada en el Marco Teórico, es presumible que: si se presenta en forma intermitente la asociación entre las operaciones de inoculación (EC) y los efectos anorexiantes de la fenfluramina (EI), de manera que siempre que los segundos ocurran (EI) hayan ocurrido antes las primeras (EC), entonces las operaciones de inoculación adquirirán la posibilidad de elicitar confiablemente los efectos anorexiantes de la fenfluramina, en una muestra de ratas Sprague Dawley.

Variables

En esta investigación, como en otras enmarcadas en el contexto de la Farmacología del Comportamiento, es conveniente diferenciar cuatro (4) tipos de variables (Bayes, 1977; Thompson y Boren, 1977; Rosenthal, 1985; Pellon, et al, 1986).

Un primer tipo de variable es el relacionado con el condicionamiento pavloviano propiamente dicho: un Estímulo Incondicionado (EI) y un Estímulo Neutro o, posteriormente, Condicionado (EC). La primera de estas, como ya se indicó, son los

efectos farmacológicos de alguna droga y la segunda algún aspecto del procedimiento de administración de la droga en cuestión y/o del contexto en el cual se administra (Bayes, 1977; Siegel, 1985).

El segundo tipo de variable se corresponde con la forma en que se maneja la contingencia entre el EC y el EI, es decir, el paradigma de condicionamiento pavloviano empleado (Millenson, 1967/1979; Rachlin, 1979). En esta investigación el paradigma supone que el EC se presenta alternativamente asociado con el EI, de modo que en la mitad de las ocasiones el EC es seguido del EI y en la otra mitad no; pero, igualmente, de modo que en toda ocasión el EI es antecedido del EC. Este paradigma es un procedimiento contingente positivo, ya que la $p(EI/EC)>p(EI/\sim EC)$ (Rescorla, 1967, 1980).

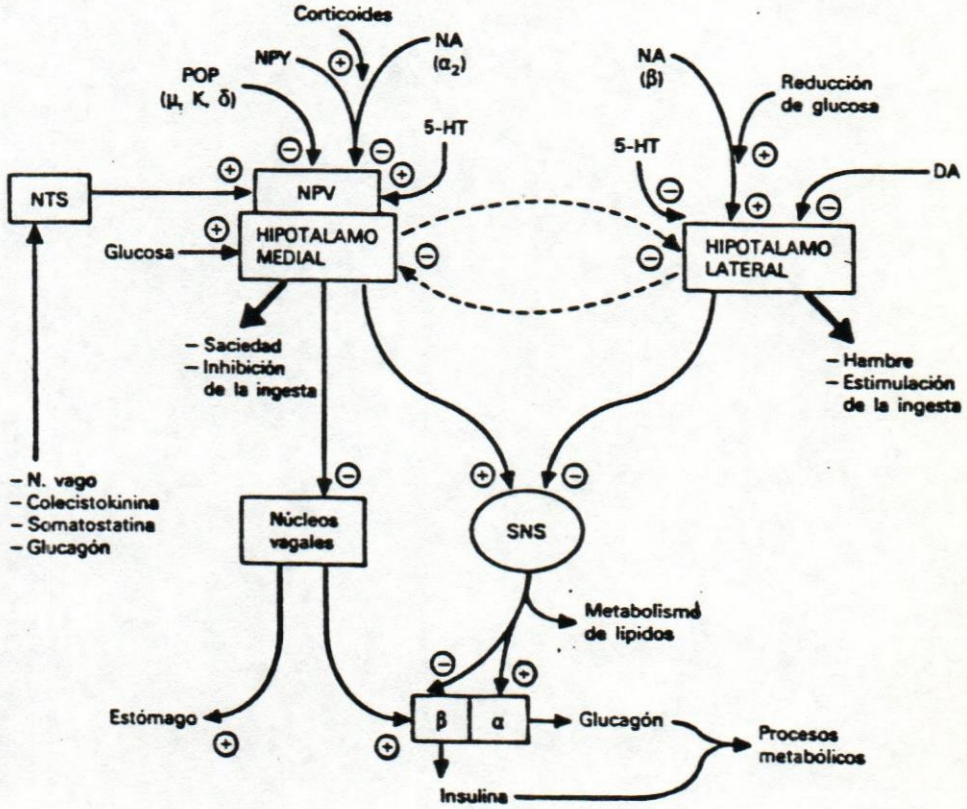
El tercer tipo de variable se relaciona con la medición repetida de los efectos de las operaciones experimentales; es pues de tipo intra sujeto, referida a las diferentes oportunidades en que se evalúa la variable dependiente (Winer, 1970; Silva, 1992).

Finalmente, el cuarto tipo de variable tiene que ver con los aspectos directamente observables o medibles del efecto farmacológico de la droga. Esta es la que se denomina tradicionalmente Variable Dependiente.

Para esta investigación, como ya se indicó, se seleccionó como EI el efecto de la fenfluramina, droga que pertenece al conjunto de las aminas psicoestimulantes, las cuales son drogas simpaticomiméticas o adrenérgicas, del grupo de las fenilaminas derivadas de la fenilisopropilamina, que tienen la propiedad de reducir el apetito. Específicamente, la fenfluramina se corresponde con la fenilisopropilamina con un grupo fluorado, el trifluorometilo, sobre el anillo bencénico (Litter, 1986); es decir, N-etilo-∞-metilo-3-trifluorometilo-ß-feniletilamina (White y Appel, 1981).

La conducta sobre la cual incide la fenfluramina, la ingesta alimenticia es un ejemplo de las pautas de comportamiento bajo control por medio de retroalimentación, centralizada mediante mecanismos neuronales del hipotálamo (Klopfer, 1976). Tieltelbaum (1964, c.p. Klopfer, 1976) enunció, que el hipotálamo lateral es un centro de motivación alimenticia, inhibido por el hipotálamo medial. Pero, "desde un punto de vista farmacológico interesa más el carácter neuroquímico de los mecanismos que modifican la actividad de estos núcleos hipotalámicos" (Flórez, et al, 1988, pág. 759).

El esquema que se presenta a continuación muestra una proposición integrativa de los diferentes elementos neuroquímicos que parecen intervenir en el control de la ingesta que es mediado por los núcleos hipotalámicos lateral y medial (Reinis y Goldman, 1982).



El hipotálamo medial en estrecha asociación con el núcleo paraventricular (NPV) es considerado como centro de la saciedad, mientras que el hipotálamo lateral es el centro activador de la ingestión de comida. DA = sistema dopaminérgico; NA = sistema noradrenérgico (α, y β); NPY = neuropéptido Y; NTS = núcleo del tracto solitario; POP = sistemas de péptidos opioides; SNS = sistema nervioso simpático.

Gráfico 1: Modelo parcial de control hipotalámico del apetito y de la ingesta

Dentro de esta variedad de factores neuroquímicos vale destacar el papel de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual parece actuar sobre el núcleo paraventricular inhibiendo la ingestión de comida, sobre todo de carbohidratos (Flórez, et al, 1988). Además, también conviene precisar que en esta área del SNC existe una mayor profusión de receptores 5-HT_1, especialmente del tipo 5-HT_{1B} (Pazos y Palacios, 1985).

Estos señalamientos son pertinentes en tanto que se ha evidenciado que la fenfluramina reduce la ingesta en ratas, bajo ligera restricción alimenticia, principalmente porque "estimula la liberación de serotonina (5-HT) e inhibe los mecanismos para su recaptación en los terminales presinápticos serotoninérgicos" (Kalia, 1991, pág. 123), actuando particularmente sobre los receptores 5-HT_{1B} (Fuller, et al, 1978; Neill y Cooper, 1989; Shukla, et al, 1990; Grignaschi y Samanin, 1992).

A este mecanismo de acción primordial de la fenfluramina se le pueden agregar dos más. La fenfluramina, sobre todo cuando se emplean a dosis altas como 10 mg/Kg, reduce la actividad motora (Aulakh, et al, 1988). Esto se traduce en una postura flácida del cuerpo (Neill y Cooper, 1989) y en un cierto deterioro motor que dificultan la actividad de masticar los alimentos (Montgomery y Willner, 1988) y reducen la ingesta.

Asimismo, también se ha observado que la fenfluramina afecta el patrón conductual post-prandial típico de las ratas (Willner, et al, 1990; Montgomery y Willner, 1988), lo cual parece interrumpir el estereotipo dinámico que está implicado en la conducta de ingesta y, consecuentemente, reducir la cantidad de alimento ingerida.

Finalmente, hay que señalar dos puntos más en relación al efecto de la

fenfluramina. Primero, todos los efectos sobre las neuronas y fibras nerviosas serotoninérgicas son de corta duración, reversibles y no producen cambios morfológicos (Kalia, 1991). Y, segundo, dichos efectos son más evidentes en dosis elevadas de fenfluramina. En vista de todo esto y con la intención, además, de maximizar el impacto de la variable independiente (Kerlinger, 1986/1989), se seleccionó como efecto farmacológico a ser asociado (EI) a la acción anorexiante promovida por una dosis de 10 mg/Kg de fenfluramina.

En relación a la segunda de las variables relativas al paradigma pavloviano, el Estímulo Condicionado (EC), se recomienda que el mismo sea un estímulo saliente, relativo al procedimiento de administración de la droga y/o el contexto en el cual se administra (Pellón, et al, 1986; Turkan, 1989; Aguado, 1989). En este caso se escogió como EC a las operaciones físicas implicadas en el proceso de inoculación por vía intraperitoneal (v. i.p.). Las mismas constituyen un paquete de estímulos sensoriales de saliencia y efectividad por demás verificada en este tipo de investigación (Hernstein, 1962; Hayasi, et al, 1980; Siegel, 1985; Peña, 1980, 1988).

Con respecto a la variable dependiente, hay que destacar que siendo la fenfluramina una droga anoxeriante su efecto directamente observable más notorio se relaciona con la cantidad de alimento ingerido por los Ss. Este efecto se puede apreciar mediante la estimación de la cantidad de alimento ingerido por los Ss cuando: (a) están en condición de privación alimenticia ligera, (b) tienen acceso libre a la comida y (c) se encuentran bajo los efectos de la droga.

La condición de privación ligera se logra, de manera práctica, permitiendo a los Ss acceso libre a la comida solamente durante un periodo de 60 minutos al día, el cual ocurre siempre a la misma hora. De forma que luego de varios días los Ss adquieren la

conducta de ingerir en este lapso de tiempo todo el alimento que necesitan para mantener su peso (Silverman, 1978).

En las condiciones indicadas el efecto de la droga implica, más específicamente, una reducción drástica de la cantidad de alimento ingerido durante los primeros 10 minutos del lapso de acceso libre a la comida (Fuller, et al, 1978; Neill y Cooper, 1989; Shukla, et al, 1990; Kalia, 1991; Grignaschi y Samanin, 1992)

Por último, las variables restantes, aquellas relacionadas (a) con el paradigma de condicionamiento clásico empleado, variable entre sujetos, y (b) con la medición repetida de los efectos de las diversas operaciones experimentales, variable intra sujetos, se detallarán en el apartado Diseño.

Sujetos

Se usaron 30 ratas macho ingenuas de la cepa Sprangue Dawley, provenientes del Bioterio del IVIC, con un peso entre 150 y 175 gramos al momento de ser adquiridas, así como una edad, al mismo momento, de siete (7) semanas.

Diseño

Este se corresponde con un diseño experimental de laboratorio, del corte estadístico, es decir que implica: la manipulación y control de las variables relevantes, el uso n>1 y un modelo estructural de tipo lineal del comportamiento de los datos (Montgomery, 1984; Arnau, 1989).

los Ss de los grupos G1 y G2.

De este modo G1 resulta un grupo en el cual se espera que, como en ocasiones anteriores, las operaciones de inoculación adquieran la posibilidad de elicitar el efecto anorexiante de la fenfluramina (Csoban, 1993). El G2 es el grupo mediante el cual se pone a prueba la posibilidad de la adquisición del efecto placebo merced a un arreglo de asociaciones intermitentes entre el EC-EI. Y el G3 es un grupo control a fin de descartar, entre otros factores, los efectos del paso del tiempo, las inoculaciones repetidas.

Finalmente, la Variable Intra, está relacionada con la medición repetida de los efectos de las diversas operaciones experimentales. En otras palabras, se refiere a la diversidad de oportunidades en las cuales se interviene de una manera particular con la finalidad de medir la variable dependiente, la cantidad de alimento ingerida por los Ss.

Estas oportunidades son cinco (5), consideradas los niveles de la Variable Intra, las cuales fueron, a saber: (a) ingesta libre 1 (Línea Base: I1); (b) inoculación p. v.i de10 mg/Kg fenfluramina o de suero fisiológico (Efecto Farmacológico: I2); (c) inoculación p. v.i. de suero fisiológico (Prueba Efecto-Placebo: I3); (d) ingesta libre 2 (Reversión: I4); (e) inoculación p. v.i. de suero fisiológico (Seguimiento Efecto-Placebo: I5).

Procedimiento

Los Ss una vez adquiridos en el Bioterio del IVIC fueron alojados en el Laboratorio de Psicología Experimental de la Escuela de Psicología de la UCAB en habitáculos

individuales metálicos del tipo armario, marca Hartman, dotados de una tolva externa para el alimento seco, pellotas de Perrarina (marca Purina), y un tetero con tubo dispensador para el suministro ad libitum de agua.

El local permite un ciclo de luz-oscuridad de aproximadamente 12 horas, con inicio de luz a las 7.00 horas, y una temperatura relativamente estable, entre 22 y 24 °C.

Durante las dos primeras semanas, 14 días consecutivos con excepción de los Domingos, los Ss fueron habituados a un régimen alimenticio (23/1), 23 horas sin alimento seco y una con alimento; con agua ad libitum durante las 24 horas. El periodo de disponibilidad de comida se dio a partir de las 14.00 horas. Este régimen se mantendría luego durante toda la duración del experimento.

El procedimiento para la medición de ingesta implicó: (a) pesar al S y al alimento, consistente este último en 8 pellotas de Perrarina; (b) colocar el alimento en la tolva; (c) esperar diez (10) minutos, durante los cuales los Ss comen habitualmente con gran voracidad; (d) transcurrido este tiempo, retirar el alimento restante en la tolva y los fragmentos depositados en un trozo de papel encerado puesto debajo del habitáculo de cada individuo; y (e) pesar este volumen, el residuo, para luego regresarlo a la tolva a fin de que el S tuviera la oportunidad de completar la ingesta de su ración diaria.

La diferencia entre el peso inicial de la comida (a) y el peso del residuo (e) es el indicador de la cantidad de alimento ingerida por los individuos, es decir, la operacionalización de la Variable Dependiente (Aulakh, et al, 1988; Shukla, et al, 1990).

Para el pesaje, de los individuos y de la comida, se empleó una balanza mecánica de precisión, de dos platillos, marca Ohaus, con una apreciación de 0.01 gramos.

La cantidad de comida ingerida por los Ss el último día del periodo de habituación, el 14º del experimento, constituye la primera medida de la ingesta (I1); el valor de la ingesta libre o Línea Base de la variable dependiente.

Luego de estas operaciones de habituación se realizaron aquellas destinadas a lograr la asociación EI-EC. Estas implicaron que durante 14 días consecutivos, con excepción de los Domingos, se agregó a la rutina diaria: (a) calcular el volumen de líquido a inyectarle a cada S de acuerdo a su grupo y día del experimento; (b) inocularlos por v. i.p.; (c) esperar diez (10) minutos antes de colocarles la comida en la tolva.

Estas operaciones siempre se realizaron en el lapso anterior a la rutina de alimentación, a las 13.00 horas, y los Ss se atendieron en la misma secuencia, la cual implicaba empezar por el 1º S del G1 y terminar con el 10º S del G3. De esta manera se procuró que el procedimiento se constituyera en una parte confiable del contexto. Con la misma intención todas las manipulaciones se realizaron en la misma área geográfica y los individuos siempre estuvieron en el mismo habitáculo.

La cantidad de comida ingerida por los Ss el último día de este periodo, el 28º del experimento, constituye la segunda medida de la ingesta (I2). El valor de la variable dependiente bajo los efectos del producto inoculado, Efecto Farmacológico.

Al día siguiente, el 29º del experimento, se inoculó 0.1 ml de suero fisiológico v. i.p. a todos y cada uno de los Ss, a fin de evaluar la magnitud del aprendizaje adquirido. La ingesta de los Ss en esta oportunidad (I3) constituye la evidencia de la adquisición o no del Efecto Placebo.

Luego de esto se llevaron a cabo siete sesiones más, una diaria y consecutivas con

excepción del día Domingo, similares a las de habituación, es decir que no implican la inoculación de los Ss. La ingesta de los Ss en la tercera de estas sesiones (I4), el día 32º del experimento, se considera el indicador de la ingesta libre de los individuos luego de depurados todos los posibles residuos de droga, Reversión.

Finalmente, al término de este periodo de reversión, el 36º día del experimento, se realizó una última sesión, similar a la de evaluación de la adquisición del Efecto Placebo, con la finalidad de estimar su estabilidad temporal, Seguimiento del Efecto Placebo (I5). Al terminar esta última sesión los Ss fueron sacrificados siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad.

Análisis Estadístico

En definitiva se obtuvieron cinco (5) medidas de la ingesta:

La primera (I1: L.B.) indica la ingesta habitual de los Ss, por lo que tiene el carácter de línea de base.

La segunda (I2: Efecto Farmacológico) revela la acción de la fenfluramina, en los grupos G1 y G2, y del suero fisiológico, en el grupo G3, sobre la ingesta.

La tercera (I3: Placebo 1) evidencia el efecto de la asociación EC-EI, es decir si se adquirió o no el efecto placebo.

La cuarta (I4: Reversión) sirve para evaluar si hay o no efecto acumulativo de los tratamientos, es una medida de la reversión o no de la ingesta a sus valores habituales antes de la inoculación de droga.

La quinta (I5: Placebo 2) es una medida de la estabilidad del efecto de las asociaciones EC-EI.

Para el análisis estadístico de este conjunto de observaciones se emplearon dos procedimientos. En primer término, se realizó al análisis descriptivo de las observaciones mediante los estadísticos tradicionales de tendencia central, dispersión y forma.

Y, en segundo término, el análisis inferencial de los datos mediante un modelo ANOVA factorial mixto de 2 vías, una variable entre y una intra sujetos (3X5), de efecto fijo, cuya representación estructural, según Winner (1970, pág. 303), es como sigue:

$$Y_{ijk} = \mu + \Omega_i + \Pi_{k(i)} + \beta_j + \Omega\beta_{ij} + \beta\Pi_{jk(i)} + \varepsilon_{k(ij)}$$

Este modelo provee una estrategia conveniente para el contraste global del efecto aislado de cada una de las variables, así como de su interacción.

Además, en vista de que el modelo sólo provee un contraste global de las hipótesis, luego de una F significativa, debe usarse un procedimiento de contraste a posteriori a fin de determinar entre cuáles grupos efectivamente existen las diferencias. En este caso se empleó para estos efectos el Procedimiento de la Diferencia Honestamente Significativa de Tukey (Winner, 1970)

Finalmente, todos los cálculos correspondientes se realizaron mediante el programa CSS:Statistica (StatSoft, 1991), en un Microprocesador dtk TECH-1630, con un microprocesador 80286-16 con coprocesador matemático.

Resultados y Discusión

A continuación se presenta, en la Tabla 1, una síntesis de los estadísticos descriptivos de la variable dependiente, los cuales en extensión se encuentran en el Anexo A. Acá se presentan sólo la media aritmética y la desviación típica de la variable dependiente, la cantidad de alimento sólido ingerido, según los diferentes cruces Variable-Intra*Grupo Total y Variable-Intra*Variable-Entre.

Tabla 1: Media y Desviación Típica de la Ingesta en gramos, clasificada por cruce Intra*Entre e Intra*Grupo Total

		L.B.	Drog.	Pla.1	Revr.	Pla.2
G.Total	$\bar{X}$	2.34	0.77	0.97	2.30	1.07
	S	0.41	0.94	1.05	0.43	0.99
G1	$\bar{X}$	2.37	0.10	0.21	2.28	0.46
	S	0.49	0.09	0.27	0.40	0.35
G2	$\bar{X}$	2.28	0.14	0.33	2.27	0.38
	S	0.43	0.11	0.22	0.41	0.35
G3	$\bar{X}$	2.36	2.07	2.38	2.35	2.37
	S	0.33	0.13	0.38	0.51	0.33

A partir de los resultados obtenidos en la fase de Línea Base (L.B.) y en la de Efecto Farmacológico (Drog.), es posible formular inicialmente tres consideraciones a nivel descriptivo, cuya significancia estadística se evaluará posteriormente en el análisis inferencial de los datos

En primer término, la ingesta de los diferentes grupos en la fase de línea base es es muy similar, al punto que el promedio del Grupo Total parece representar

adecuadamente el comportamiento de ingesta de los 30 Ss del experimento.

En segundo lugar, en vista de lo antes dicho, al reexpresar el valor de la ingesta del grupo total en la fase de línea base, transformándola a grs/min a fin de que sea comparable con los de otros estudios, se obtiene un promedio de 0.23 grs/min. Este es similar a los valores de 0.27 grs/min y 0.26 grs/min reportados por Grignaschi y Samanin (1992); asimismo, es parecido al valor de 0.20 grs/min reportado por Aulakh, et al (1988). Resulta, eso si, menor que el valor 0.37 grs/min reportado por Shukla, et al (1990), lo cual quizás sea porque los Ss de ese experimento pesaban entre 275 y 300 grs, mientras que los de los otros experimentos tenían menos de 250 grs.

De manera que es válido concluir que los Ss al inicio del experimento estaban en igualdad de condiciones en relación a la cantidad de ingesta, no sólo entre los grupos del presente trabajo, sino también en relación con los de otros experimentos similares. Lo cual supone de entrada un argumento a favor tanto de la adecuación de las operaciones de control experimental, como de la comunalidad del fenómeno, cumpliendo así con una condición necesaria para la validez tanto interna como externa del experimento.

En tercer lugar, otro aspecto observable es el efecto de la fenfluramina. Este, como es de esperarse, implicó una disminución de la cantidad de alimento sólido ingerido. La ingesta en los grupos inoculados con el fármaco disminuye a 0.10 grs. (G1) y a 0.14 grs. (G2); 0.01 y 0.014 grs/min, respectivamente.

En este sentido Shukla, et al, (1990) reporta una ingesta promedio de 0.05 grs/min para una dosis igual de fenfluramina, mayor que la del presente estudio; pero hay que considerar que, como ya se indicó, los Ss eran más pesados y, además, que se usó un

intervalo inoculación-ingesta de 15 minutos, 5 más que en este estudio. Aulakh, et al, (1988), quien empleó un intervalo inoculación-ingesta de 10 minutos y una dosis de sólo 5 mg/Kg, reporta 0.08 grs/min, el cual es mayor al encontrado en el presente estudio.

Estos datos permiten asumir, en primer término, que aun cuando se observan diferencias entre los estudios en cuanto al efecto de la droga, la misma surtió el efecto esperado, la reducción de la ingesta. Y, en segundo término, ponen de relieve la gran importancia que tienen el tiempo de espera luego de la inoculación de la droga y su dosis como variables moderadoras de los efectos observados (Thompson y Boren, 1983).

Pasando ahora al análisis inferencial, se impone, como un primer paso, el verificar el cumplimiento de los principios de homogeneidad de la varianza intragrupo y de la normalidad de la distribución de la variable dependiente (Montgomery, 1984).

En cuanto a la homogeneidad de la varianza, se realizó, primeramente, la prueba de homogeneidad de la varianza para las mediciones de la variable dependiente según el cruce de los niveles Intra. Los resultados obtenidos (ver Anexo B) indican que en ninguna oportunidad ocurre una probabilidad menor que el 10%, de modo que en todos los casos es posible aceptar la Hipótesis de Nulidad, o sea la homogeneidad de las varianzas.

En segundo lugar, si se emplean diseños de medidas repetidas también hay que verificar la homogeneidad de las matrices de varianza-covarianza para los efectos de la variable intrasujeto (Winner, 1970). Para esto se empleó la Prueba M de Box (Box, 1950, c.p. Winner, 1970). Los resultados obtenidos (ver Anexo B) revelan que la matriz de varianza-covarianza es homogenea; de modo que es posible asumir que la matriz es una muestra representativa de su población y que su simetría es adecuada (Arnau, 1981).

Por otra parte, para evaluar el ajuste de la distribución de la variable dependiente a la normal se usó la técnica del Gráfico de Probabilidad Normal de los Residuales, obtenidos estos a partir del ANOVA 3X5; en estos gráficos las observaciones deben "ajustarse a una línea recta si la distribución subyacente es una normal. Al visualizar la línea debe hacerse más énfasis en los valores del centro del gráfico que en los de los extremos" (Montgomery, 1984, pág. 86).

La inspección ocular de las gráficas (ver Anexo C) permite presumir que no existen violaciones importantes a la normalidad. Además, en caso de duda, hay que recordar que "desviaciones moderadas de la normalidad tienen poca relevancia en el caso de los análisis de varianza de efecto fijo" (Montgomery, 1984, pág. 87), así en el peor de los casos, aun siendo la desviación moderada, su efecto sería más bien despreciable.

Habiendo verificado el cumplimiento de los requisitos del Análisis de Varianza, es válido considerar ahora los resultados obtenidos mediante la solución del ANOVA Factorial 3X5, pero no sin antes hacer una aclaración.

En vista de que algunos trabajos parecieran apoyar la hipótesis del llamado "set point" en torno a los efectos de la fenfluramina administrada a largo plazo (Stunkard, 1982; Carlton y Rowland, 1985), en un principio se pretendió incluir el peso corporal como una covariable.

Ahora bien, para que una variable sea adecuada como covariable esta no debe verse afectada por el tratamiento (Cochran y Cox, 1957), ya que de lo contrario la covariable sustrae efecto del mismo, lo cual implicaría un error muy grave. Si hay duda de que esto está ocurriendo "es recomendable un Análisis de Varianza de la variable en cuestión" (Cochram y Cox, 1957, pág. 90) a fin de precisar la situación. Por esto, antes de

proceder a su inclusión se realizó un ANOVA Factorial Mixto, con una variable entre y una intra sujetos, 3X4, de efecto fijo, usando como variable dependiente el peso corporal. Se descartó la medida del peso asociada a la segunda medida de la ingesta, es decir P2, ya que su distancia temporal con la tercera medida (P3) es sólo de 24 horas.

Los resultados (ver Anexo D) indican, primero, que los grupos, tal como se esperaba en virtud del procedimiento de asignación de los individuos a los grupos de tratamiento, aleatorio, son equivalentes en relación a la primera medida del peso.

Segundo, que luego de la primera medida se da una variación intragrupo en el transcurso del tiempo, la cual en términos de magnitud absoluta es pequeña (ya que la variación máxima es del 2.9% para el G1, del 2.4% para el G2 y del 4.5% para el G3) y, además, no resulta ser estadísticamente significativa ($p>0.10$).

Tercero, que en el G3 se da una tendencia ascendente, en el G1 una descendente, y en el G2 no se da tendencia alguna. De manera que el peso de los Ss del G1, fenfluramina constante, disminuye sistemáticamente; el peso de los Ss del G3, suero fisiológico constante, aumenta sistemáticamente; y finalmente, el peso de los Ss del G2, fenfluramina-suero fisiológico, no varía a lo largo del tiempo.

Esto determina, por una parte, una diferencia entregrupo más bien pequeña, significativa sólo al 10%. Y, por otra, una interacción tratamiento-medida altamente significativa, al 1 por 1000, lo cual le hace la característica más relevante de la relación entre las variables.

La existencia, sobre todo, de este último fenómeno hace peligroso el uso del peso como covariable, ya que de hacerlo se corre el riesgo de sustraer varianza verdadera

como si esta fuera de error (Cochran y Cox, 1957).

Dada la imposibilidad de emplear el peso como covariable y así controlar su posible efecto sobre la ingesta, se procedió a un análisis suplementario mediante el cual poder estimar, por lo menos, si este efecto es o no relevante; para estos análisis se emplearon los datos del G3, el cual es un grupo que recibió en todo momento inyecciones de suero fisiológico y que mostró un incremento sistemático del peso.

Hay que precisar que se emplearon las diferentes medidas del peso de los Ss, con excepción de la segunda, la cual se descartó por estar temporalmente muy cerca, a sólo 24 horas, de la tercera.

Propiamente se realizaron dos análisis de los datos. En primer lugar se calculó la correlación, productomomento de Pearson, entre la ingesta y el peso, obteniendo: r_{I1-P1}=0.317; r_{I3-P3}= 0.185; r_{I4-P4}= 0.01; r_{I5-P5}= 0.013. Estos valores evidencian que desde el inicio del trabajo la asociación entre las variables fue baja y que, aun más, con el paso del tiempo se hizo despreciable.

En segundo lugar, se empleó un ANOVA de medidas repetidas, usando la ingesta como variable dependiente (ver Anexo E), el cual reveló que no existen diferencias significativas a lo largo de las medidas (F=0.016; p=0.997); es decir que para el G3 la ingesta no varía más allá de lo explicable por el azar a lo largo del tiempo. Luego se realizó el mismo análisis incluyendo el peso como covariable. Aun cuando con esto variaron un poco los resultados (F=0.528; p=0.667), estos quedan muy lejos de mostrar una diferencia significativa.

En vista de los resultados de todos estos análisis se puede concluir que: primero,

el peso varía muy poco en términos absolutos a lo largo del tiempo, variación la cual no llega a ser estadísticamente significativa; segundo, la asociación del peso con la ingesta se hace despreciable a lo largo del tiempo; tercero, la ingesta de los Ss no varía a lo largo de las mediciones repetidas y la inclusión del peso como covariable en el análisis de esta variación no cambia el significado de los resultados.

De manera que, resumiendo, se puede presumir, tal como lo hacen Carlton y Rowland (1985), que el efecto del peso sobre el efecto de la fenfluramina es más bien despreciable y que, consecuentemente, su no inclusión como covariable no representa un problema realmente importante al momento de la interpretación de los resultados.

Hecha esta aclaratoria se puede pasar ahora a considerar los resultados de la solución del ANOVA Factorial Mixto, una variable entre y una intra sujetos, 3X5, de efecto fijo, usando como variable dependiente la ingesta de los Ss en gramos, la cual representa la parte esencial del análisis de los datos de este experimento.

Este modelo permite estimar el efecto de tres fuentes de varianza verdadera. Dos efectos de primer orden, relacionado uno con la variable entre (Paradigma de Condicionamiento) y el otro con la intra sujetos (Medidas Repetidas de la Variable Dependiente, la ingesta); y uno de segundo orden, la interacción de los dos de primer orden (En*In).

Las Hipótesis Nulas (Ho) que, particularmente, permite contrastar son:

Entre: $\mu_{G1} = \mu_{G2} = \mu_{G3}$

Intra: $\mu_{I1} = \mu_{I2} = \mu_{I3} = \mu_{I4} = \mu_{I5}$

En*In: $\mu_{G1-I1} = \dots \mu_{G1-I5} = \mu_{G2-I1} = \dots \mu_{G2-I5} = \dots \mu_{G3-I1} = \dots \mu_{G3-I5}$

Tabla 2: Tabla resumen de los resultados del ANOVA Factorial, una variable entre y una intra sujetos, 3X5, de efecto fijo, para los datos de la magnitud de la ingesta medida en gramos.

Varianza Verdadera			Varianza de Error			
Efecto	gl	C.M.	gl	C.M.	F	p
Entre	2	24.89	27	.2279	109.19	.000
Intra	4	17.53	108	.0998	175.56	.000
En*In	8	3.83	108	.0998	38.35	.000

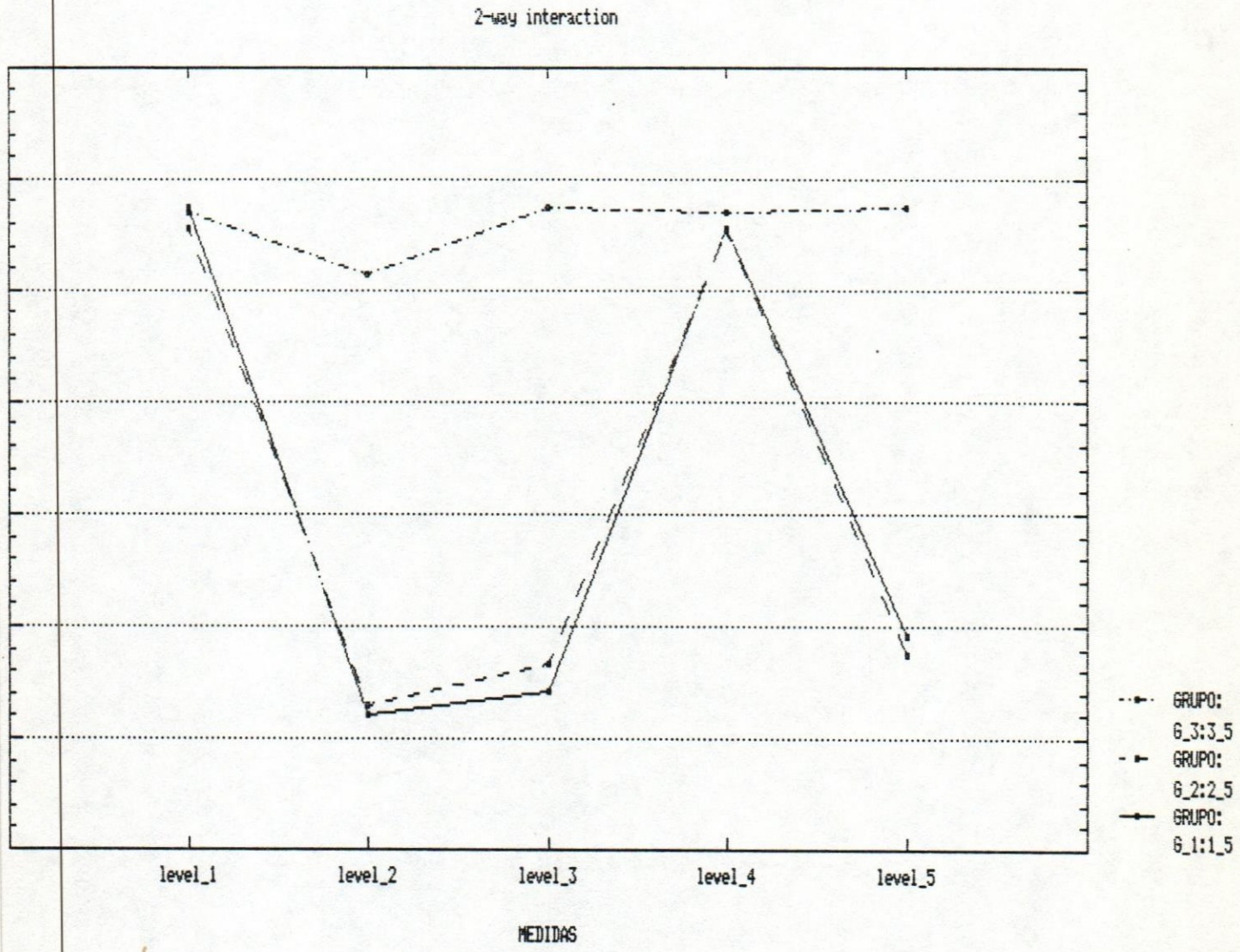
De los resultados de este análisis, presentados en la Tabla 2, se puede concluir que los tres efectos generan diferencias altamente significativas, de manera que es posible rechazar las hipótesis nulas relacionadas con cada una de ellas. Pero, en vista de que estos contrastes de F son globales, para poder concluir en qué sentido se dan estas diferencias, así como su significado experimental, es preciso realizar un análisis a posteriori de las medias.

Para el análisis a posteriori se emplearon dos estrategias complementarias, como El Gráfico de Medias por Tratamiento, o Gráfico de Interacción, y el contraste de medias a posteriori de Tukey o prueba de la Diferencia Honestamente Significativa.

En el Gráfico de Interacción, que se presenta a continuación, Gráfico 2, cada nivel de la variable entre se corresponde con una de las tres líneas quebradas, la variable dependiente, eje de Y, se refiere a la magnitud de la ingesta de los Ss expresada en gramos y la horizontal, eje de X, refiere las diferentes oportunidades en que se evaluó la variable dependiente.

Gráfico 2: Gráfico de Interacción del ANOVA Factorial Mixto (3X5)

Leyenda: —— Grupo 1
---- Grupo 2
-·-·- Grupo 3



En la Tabla de Diferencias de Medias por Tratamiento, la cual se presenta a continuación, Tabla 3, se expresa, de bajo de la diagonal, el valor absoluto de la diferencia entre todos y cada uno de los pares de medias posibles ($C_{15,2}$), las diferencias por tratamiento, así como, encima de la diagonal y mediante un asterisco, si cada una de las diferencias es o no significativa al 1%.

		Grupo 1 (G1)					Grupo 2 (G2)					Grupo 3 (G3)				
	Medida	L.B. 1.1	E.F. 1.2	EP1 1.3	R 1.4	EP2 1.5	L.B. 2.1	E.F. 2.2	EP1 2.3	R 2.4	EP2 2.5	L.B. 3.1	E.F. 3.2	EP1 3.3	R 3.4	EP2 3.5
G 1	1.1		*	*		*		*	*		*					
	1.2	2.27			*		*			*		*	*	*	*	*
	1.3	2.16	0.11		*		*			*		*	*	*	*	*
	1.4	0.09	2.18	2.07		*		*	*		*					
	1.5	1.91	0.36	0.25	1.82		*			*		*	*	*	*	*
G 2	2.1	0.09	2.18	2.07	0.00	1.82		*	*		*					
	2.2	2.23	0.04	0.07	2.14	0.32	2.14			*		*	*	*	*	*
	2.3	2.04	0.23	0.12	1.95	0.13	1.95	0.19		*		*	*	*	*	*
	2.4	0.10	2.17	2.06	0.01	1.81	0.01	2.13	1.94		*					
	2.5	1.99	0.28	0.17	1.90	0.08	1.90	0.24	0.05	1.89		*	*	*	*	*
G 3	3.1	0.01	2.26	2.15	0.08	1.9	0.08	2.22	2.03	0.09	1.98					
	3.2	0.30	1.97	1.86	0.21	1.61	0.21	1.93	1.74	0.2	1.69	0.29				
	3.3	0.01	2.28	0.1	1.92	0.1	2.24	2.05	0.11	2.00	0.02	0.02	0.31			
	3.4	0.02	2.25	2.14	0.07	1.89	0.07	2.24	2.02	0.08	1.97	0.01	0.28	0.03		
	3.5	0.00	2.27	2.16	0.09	1.91	0.09	2.23	2.04	0.01	1.99	0.01	0.3	0.01	0.02	

Leyenda: * equivale a una $p \leq 0.01$. Su ausencia equivale a "No Significativo"

Tabla 3: Tabla de Diferencia de Medias y su Significancia Estadística

Antes de proceder al análisis de los resultados obtenidos hay que hacer dos consideraciones en relación a la Tabla 3. Primero, que el valor del Rango Crítico de Tukey, en este caso, es, al 1%, de 0.37; así que toda diferencia mayor que este monto indica que la misma es significativa y viceversa.

Además, en segundo término, en esta misma tabla se pueden diferenciar tres tipos de sectores. Uno, el formado por los cuadros adyacentes a la diagonal (G1*G1), G2*G2, G3*G3), los cuales revelan las diferencias intra tratamiento de las medidas repetidas. Segundo, los dos cuadros superiores en la columna derecha y sus homólogos en el fondo de las columnas izquierda y central (G3*G1, G3*G2), que apuntan las diferencias entre el grupo control y los dos grupos de tratamiento con fenfluramina. Y tercero, el cuadro medio de la columna izquierda y el superior de la columna central, los cuales indican las diferencias entre los dos grupos de tratamiento con fenfluramina.

Pasando ahora al análisis de los resultados hay que empezar aclarando que la ocurrencia de un factor de interacción significativo obliga a su consideración en primer término (Glass y Hopkins, 1984). En este sentido el Gráfico de Medias pone de manifiesto una interacción más bien de tipo ordinal (Lubin, 1962), la cual parece estar determinada fundamentalmente por la combinación de dos particularidades.

La primera de ellas es la ocurrencia de dos formas de resultados: la ausencia de efecto observada en el grupo G3, el grupo control, y la ocurrencia de efectos alternos en el tiempo dada en los grupos G1 y G2, que se manifiesta en la forma de diente de sierra que asume la gráfica de sus medias. Esto implica que los resultados dependen, tal como podría esperarse, esencialmente del grupo al cual se pertenece, control o experimental.

Elaborando los aspectos subyacentes a esta primera particularidad, se puede apreciar, primeramente, dada la inexistencia de signos de significancia en la mitad superior del cuadro en la esquina inferior derecha de la Tabla 3, que no hay diferencias significativas entre las distintas mediciones del G3; lo cual es concordante con los resultados del análisis de estas mismas medidas reportados previamente. De manera que la inoculación reiterada de suero fisiológico no tuvo efecto significativo sobre la

ingesta. En sí misma la inoculación v. i.p. es una operación inocua; es, en un principio, ciertamente un EN (León y López, 1991; Hernández y Lorenzo, 1992; Csoban, 1993).

En segundo término, en el Gráfico de Interacción se aprecia claramente la gran similitud entre las líneas que representan a los dos grupos de tratamiento con fenfluramina, G1 y G2; lo cual es corroborado por la inexistencia de diferencias significativas entre las medias de estos dos grupos para cada una de las evaluaciones.. De modo que es válido afirmar que los grupos se comportan de la misma manera, al menos en cuanto a su ingesta se refiere, a lo largo de las diferentes fases del experimento y pueden manejarse como un solo grupo (Kerlinger, 1989; Silva, 1992).

La segunda particularidad que explica la significancia de la interacción es la gran fuerza individual de las variables entre e intra sujetos, las cuales sustraen una inmensa porción de la suma de cuadrados totales, de modo que un tanto artefactualmente abultan la significancia de los efectos restantes, el cual en este caso no es otro más que la interacción entre-intra (Cox, 1977; Glass y Hopkins, 1984; Kerlinger, 1989).

Analizando ahora cada una de las evaluaciones, a fin de explicitar aun más el sentido y significado de las diferencias asociadas a las variables entre e intra sujeto, se puede apreciar que, primero, en referencia a los datos de la Línea Base, no se dan diferencias significativas entre los grupos; de manera que, tal cual como se señaló a partir del análisis descriptivo de los datos, en cuanto a su ingesta los tres grupos eran equivalentes al inicio del experimento. Además, esta idea es refrendada por la inexistencia de diferencias entre grupos en cuanto al peso inicial (P1) de los Ss.

En segundo lugar, los valores de la segunda medida (I2) indican que los Ss inyectados con fenfluramina presentaron una ingesta significativamente inferior a la de

los individuos inoculados con suero fisiológico. Esto también corrobora las conclusiones elaboradas a partir del análisis descriptivo de los datos, la fenfluramina actuó efectivamente como anorexiante (Neill y Cooper, 1989; Shukla, et al, 1990; León y López, 1991; Hernández y Lorenzo, 1992; Csoban, 1993).

En tercer lugar, los datos de la tercera medida de los grupos G1 y G2 no se diferencian significativamente de los observados en estos mismos grupos en la segunda medida y son, además, significativamente inferiores a los del grupo G3. Esto pone de manifiesto que la inyección de suero fisiológico elicitó los mismos efectos anorexiantes que la droga. Lo cual significa que si ocurrió la asociación entre los efectos farmacológicos de la fenfluramina y las operaciones de inoculación, de manera que efectivamente si se dio la adquisición del efecto placebo en los grupos G1 y G2 (Peña, 1980, 1988; Flores y Peña, 1993; Csoban, 1993).

Estos resultados verifican, en términos generales, que el efecto placebo es adquirible mediante un arreglo pavloviano, y, de modo más específico, la hipótesis de este estudio, ya que confirman que el efecto placebo si es adquirible mediante la inoculación alternada de droga.

De este modo, es válido afirmar que la asociación intermitente entre el EC y el EI efectivamente permite la adquisición del efecto placebo (Domínguez y Flores, 1992; Csoban, 1993).

En cuarto lugar, en los resultados de la cuarta medición no se observan diferencias significativas entre la ingesta de los tres grupos, ni ella es diferente de la primera ingesta, lo cual indica que los efectos de la fenfluramina son reversibles, es decir, que al cesar su inoculación no deja efectos residuales, aun en los Ss inyectados de manera

crónica (Schechter, 1990; Kalia, 1991).

En quinto y último lugar, los datos de la quinta evaluación muestran un patrón de diferencias similar al de la tercera medición, la prueba del efecto placebo, lo cual revela que este es un fenómeno estable en el tiempo, independientemente del paradigma de condicionamiento empleado, ya que luego de una semana de la primera prueba la segunda inoculación de suero fisiológico elicita, en los grupos G1 y G2, la acción anorexiante de la fenfluramina (Ross y Schnitzer, 1963; Pickens y Crowder, 1967; Phil y Altman, 1971; Hayasi, et al, 1980; Peña, et al, 1992; Csoban, 1993).

Resumiendo, el análisis de los datos obtenidos en esta investigación permite aseverar que el efecto placebo si es adquirible mediante un proceso de aprendizaje de tipo pavloviano caracterizado por la asociación intermitente del EC-EI. Lo cual consistente con las evidencias que en este sentido aportaran, en estudios anteriores, Domínguez y Flores (1992) y Csoban (1993).

De modo que en cuanto a la pregunta de Turkkan (1989) de "si el elemento inerte debe acompañar siempre al resultado clínico a fin de que el condicionamiento ocurra confiablemente", se puede responder que no.

No es necesario que el elemento inerte acompañe siempre al resultado clínico, es posible lograr un condicionamiento confiable siempre que el resultado clínico no se presente en ausencia del elemento inerte. Es decir, el placebo puede no ser seguido de un efecto incondicionado, pero todo efecto incondicionado debe ser antecedido de una señal confiable de su ocurrencia.

Esto contribuye a "unir un poco el vacío que existe entre la vida cotidiana y el

laboratorio" (Rachlin, 1979, pág. 199), ya que facilita la comprensión de cómo se adquiere el efecto placebo en la vida diaria, en la cual los placebos no siempre son seguidos de efectos de curación, pero los efectos de curación si son antecedidos siempre por un placebo (Jospe, 1978; Wikramasekera, 1985).

Por otra parte, los datos también revelan que se puede lograr el mismo efecto mediante un número menor de asociaciones EC-EI, si estas se alternan con asociaciones EC-~EI. Aun cuando el estudio no aclara cuál sería el número mínimo de asociaciones necesarias para lograr dicha adquisición.

Asimismo, los datos ratifican que la adquisición del efecto placebo se basa fundamentalmente en un aprendizaje clásico (Hernstein, 1962; Pihl y Altman, 1971; Hayasi, et al, 1980; Peña 1980, 1988; Wikramasekera, 1985; Turkan, 1989; Bayes, 1983, 1987, 1989). Y aportan un elemento a favor de la proposición de que la condición necesaria para la ocurrencia del condicionamiento clásico es una contingencia positiva, donde p[EI/EC]>p[EI/~EC] (Rescorla, 1967; Rachlin, 1979; Barradas, 1988; Burgos, 1989; Aguado, 1989), a la vez que fortalecen la idea de que el condicionamiento pavloviano es un aprendizaje de relaciones entre estímulos (Rescorla, 1967, 1980).

Finalmente, el trabajo no resuelve el problema de las variaciones paramétricas de la magnitud de los estímulos. En este estudio se usaron valores extremos, tanto del EC como del EI, de modo que se desconoce el efecto de estímulos con valores inferiores. Para responder a esta pregunta habría que desarrollar un estudio paramétrico de los estímulos (Casalta, 1979, 1990).

Y también deja sin explorar la relación entre la adquisición del efecto placebo y los procedimientos contingentes negativos (Rescorla, 1967; Turkan, 1989).

Bibliografía

ADER, R. Conditioned Immunopharmacological Effects in Animals: Implications for a Conditioning Model of Pharmacotherapy. En White, L.-Tursky, B. -Schwartz, G. (Eds) Placebo: theory, research and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

ADYOKAT, C. Evidence for conditioned tolerance of the tail flick reflex. Behavioral and neural biology, 1980, 29, 385-389

AGUADO, L. Condicionamiento Clásico. En Bayes, R.- Pinillos, J. (Eds) Aprendizaje y Condicionamiento. Edt. Alhambra, Madrid, 1989

ANGELUCCI, L. Adquisición como efecto placebo de la acción ansiolítica del Diazepam en ratas de la cepa Sprague Dawley, Tesis de Licenciatura en Psicología, UCAB, Caracas, 1989

ANGUERA, M. Hacia una representación conceptual: teorías y modelos. En Mayor, J. y Pinillos, J. (Eds) Tratado de Psicología General: Tomo 1 (Historia, Teoría y Método: Arnau, J. y Carpintero, H. Eds). Alhambra, Madrid, 1989

ARNAU, J. Diseños experimentales en Psicología y Educación. Tomo 1 (1981) y Tomo 2. (1984). Trillas, México

Metodología de la investigación y diseño. En Mayor, J. y Pinillos, J. (Eds) Tratado de Psicología General: Tomo 1 (Historia, Teoría y Método: Arnau, J. y Carpintero, H. Eds). Alhambra, Madrid, 1989

AULAKH, C. et al Long-term imipramine treatment differential effects fenfluramine-induced supression of food intake and locomotor activity. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1988, 31, 97-101

BABINI, M. - DAVIS, W. Timed-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acuteo repeated treatment. Brithish Journal of Pharmacology, 1972, 46, 213-214

BALSAN, P. - GIBBON, J. Formation of Tone-US associations does not interference with the formation of Contexto-US associations in pigeons. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 1988, 14, 410-412

BARRADAS, S. Condicionamiento de segundo orden de la respuesta de evitación: un estudio experimental. Tesis de Licenciatura, Escuela de Psicología, UCV. Caracas, 1988

BAYES, R. Iniciación a la Farmacología del Comportamiento. Fontanella, Barcelona, 1977

Bio-retroalimentación y efecto placebo. Revista Latinoamericana de Psicología, 1983, 15, 63-85

Análisis del Efecto Placebo. En Hernández, T. y Alcaraz, M. (Eds) Daño cerebral: Diagnóstico y Tratamiento. Trillas, México, 1987

Aprendizaje de sistemas biológicos de respuesta. En Mayor, J. y Pinillos, J. (Eds) Tratado de Psicología General: Tomo 2 (Aprendizaje y Condicionamiento: Bayes, R. y Pinillos, J. Eds). Alhambra, Madrid, 1989

BENMAMAN, J. - RUIZ, R. Efectos del condicionamiento clásico sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Progresos en Ciencias Médicas, 1989, 3, 30-35

BLACKWELL, B. et al Demostration to medical students of placebo responses and non-drug factors. Lancet 1972, 1, 1279-1282

BRODY, H. Placebos and the philosophy of Medicine. Uni. of Chicago Press, Chicago, 1977

BUNGE, M. Epistemología. Ariel, Barcelona, 1980

BURGOS, J. Elementos de auto-moldeamiento y auto-mantenimiento: un análisis teórico y experimental. Tesis de Maestría en Análisis Experimental de la Conducta, UCV. Caracas, 1989

CALVERT, J. - LEVENTHAL, H. The rol of information in atennating behavioral responses to stress: A reinterpretation of the misattribution phenomenon. Journal of Personality and Social Psychology, 1975, 32, 214-221

CARLTON, J. - ROWLAND, N. Effects of inicial body weight on anorexia and tolerance to fenfluramine in rats. Pharmacology Biochemestry & Behavior, 1985, 23, 551-554

CASALTA, H. Metodología en el Análisis Experimental de la Conducta. Ediciones de la Facultad de Humanidades y Educación, UCV, Caracas, 19789

El control punitivo de la conducta. Fondo Editorial de Humanidades y Educación, UCV, Caracas, 1990

COCHRAN, W. - COX, G. Experimental Designs 2º Edc. Wiley & Sons, N.Y., 1957

COX, D. Design of experiments: the control of error. En Collier y Hummel, T. (Dts) Experimental design and interpretation. McCutchan, Berkeley, 1977

CSOBAN, E. Rol del contexto sobre la adquisición del efecto placebo en ratas. Tesis de Licenciatura en Psicología, Escuela de Psicología, UCAB, Caracas, 1993

DINNERSTEIN, A. - HOLM, J. Modification of placebo effects by means of drugs. Journal of Abnormal Psychology. 1970, 75, 308-314

DOMINGUEZ, L. - FLORES, A. Efecto del estado de privación alimentaria sobre la "Dependencia de la Tasa Precedente de Respuesta". Tesis de Licenciatura en Psicología, Escuela de Psicología, UCV, Caracas, 1992

EASTMAN, C. What the placebo literature can tell us about ligth therapy for SAD. Psychopharmacology Bulletin, 1990, 26, 495504

EVANS, F. The placebo response in pain reduction. Advances in Neurology. 1974a, 4, 289-296

The power of sugar pill. Psychology Today, Abril 1974b

Expectancy, therapeutic instructions, and the Placebo Response. En White, L.-Tursky, B. -Schwartz, G. (Eds) Placebo: theory, research and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

FANSELOW, M. - GERMAN, C. Explicitly umpaired delivery of morphine and the test situations: Extintion and retardation of tolerance to the suppresing effects of morphine on locomotor activity. Behavioral and neural biology, 1982, 35, 231-241

FISHER, S. Nonspecific factors in response to drugs. En DiMascio-Shader (eds) Clinical Handbook of Psychopharmacology. Science House, NY, 1970

FLOREZ, J. et al Farmacología Humana Tomo II. Ediciones Univ. de Navarra, Pamplona, 1988

FLORES, A. PEÑA, G. Reproducción del efecto de dependencia de la tasa precedente de respuesta mediante la administración de un placebo. Trabajo no publicado. Laboratorio de Condicionamiento Clásico. Instituto de Psicología, UCV, Caracas, 1993

FORRER, G. Psychoanalitic theory of placebo. Arch. of General Psychiatry 1964, 2, 100-103

FULLER, R. et al Effects of fenfluramine and norfenfluramine on brain serotonin metabolism in rats (40021). Proceedigs of the Society for experimental Biology amd Medicine, 1978, 157, 202-205

GARCIA, J. - KOELLING, R. Relation of me to consecuence in arridance learning. Psychonomic Science, 1966, 4, 123-124

GLASS, G. - HOPKINS, K. Statistical methods in Education and Psychology 2º Edc. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1984

GRANT, D. Classical and instrumental conditioning. En Melton, A. (Ed) Categories of human learning. Academic Press, N.Y., 1964

GRIGNASCHI, G. -SAMANIN, R. Role of 5-HT receptors in the effect of d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. European Journal of Pharmacology, 1992, 212, 287-289

GRÜNBAUM, A. The placebo concept. Behavioral Research Therapy 1981, 19, 157-167

Explication and implications of the Placebo Concept. En White, L., Tursky, B. Schwartz, G.(Eds) Placebo: theory, research and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

HAYASI, T. et al Conditioned drug effects to d-Anphetamine and Morphine-induced motor aceleratiom in mice: experimental aproach for placebo effect. Japan Journal of Pharmacology 1980, 30, 93-100

HENRY, W. The time-released placebo. American Psychologist 1985, 40, 239

HINSON, R. - POULOS, C. Sensitization to the behavioral effects of cocaine: Modification by Pavlovian conditioning. Pharmacology, biochemestry and behavior, 1981, 15, 559-562

HINSON, R. - SIEGEL, S. Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. Behavioral Neuroscience, 1983, 97, 759-767

HECHT, K. et al Beziehungen zwischen funktionszustand des ZNS und konditionierten pharmakologischen effekt: ein beitrag zum placebo-effekt. Acta Biologica Medica Germanicae, 1968, 20, 773-785

HERRNSTEIN, R. Placebo effect in the rat. Science. 1962, 138, 677-678

HUITEMA, B. The analysis of covariance and alternatives. Wiley & Sons, N.Y., 1980

JOSPE, M. The Placebo Effect in Healing. Lexington Books, Lexington, 1978

KALIA, M. Reversible, short-lasting, and dose-dependent effect of (+)-fenfluramine on neocortical serotonergic axons. Brain Research, 1991, 548, 111-125

KERLINGER, F. Investigación del Comportamiento 3º Edc. McGraw-Hill, México, 1989

KHANNA, J. et al Cross tolerance between ethanol and morphine with respect to their hypothermic effects. European Journal of Pharmacology. 1979, 59, 145-149

KLOPFER, P. Introducción al comportamiento animal. Fondo de Cultura Económica, México, 1976

KIRK, R. Experimental design: Procedures for the behavioral sciences. Brooks/Cole, Belmont, 1968

KIRSCH, I. The logical consecuences of the common-factor definition of the term Placebo. American Psychologist. 1985, 40, 237-238

KRANK, M. et al Effect of partial reinforcement on tolerance to morphine-induced analgesia and weight loss in the rat. Behavioral neuroscience, 1984, 98, 72078

LANG, W. - RAND, M. Placebo response as a conditional reflex to glyceryl trinitine. Medical Journal of Australia, 1969, 1, 912-914

LE, A. (et al) Tolerance to and Cross-Tolerance among ethanol, pentobarbital and chlordiazepoxide. Pharmacology and Behavior, 1986, 24, 93-98

LEON, A. - LOPEZ, V. Precondicionamiento sensorial sobre la adquisición del efecto placebo. Tesis de Licenciatura en Psicología. UCV. Caracas, 1991

LIECK, J. - BOOTZIN, R. Expectancy factors in the treatment of fear: Methodological and theoretical issues. Psycholical Bulletin 1975, 82, 917-931

LUBIN, A. The interpretation of significant interaction. Educational and Psychological Meausurement, 1962, 21, 807-817

LITTER, M. Farmacología experimental y clínica. 7º Edc. El Ateneo, Buenos Aires, 1986

LUBOW, R. Latent inhibition. Psychological Bulletin 1973, 79, 398-407

Latent inhibition and conditioned attention theory. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1976, 2, 163-174

MACKINTOSH, N. Overshadowing and stimulus intensity. Animal learning and behavior 1976, 4, 186-192

MARX, M. Procesos de Aprendizaje. Trillas, México, 1969\1976

MILLENSON, J. Principios de análisis conductal. Trillas, México, 1967/1979

MELCHIOR, C. - TABAKOFF, B. Modification of envioronmentally-cued tolerance to ethanol in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1981, 219, 175-180

MEYER-BISCH, R. Réflexions sus le probléme des placebos and de leurs méthodes d'application. Annales de Therapeutique Psychiatrique 1967, 3, 138-143

MONTGOMERY, A. - WILLNER, P. Fenfluramine disrupts the behavioural satiety sequence in rats. Psychopharmacology, 1988, 94, 397-401

MONTGOMERY, D. Desing and analysis of experiments. John Wiley & Sons, N.Y., 1984

MOWRER, O. Learning theory and behavior. Wiley, NY, 1960

NAGEL, E. La estructura de la ciencia. Paidos, Buenos Aires, 1981

NEIL, J. - COOPER, S. Evidence that d-fenfluramine anorexia is mediated by 5-HT_1 receptors. Psychopharmacology, 1989, 97, 213-218

PAZOS, A. - PALACIOS, J. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. Brain Research, 1985, 346, 205-230

PAVLOV, I Conditioned reflexes. Oxford University Press, London, 1927

PELLON, R. et al La farmacología operante como ciencia interdisciplinaria. Revista de Psicología General y Aplicada, 1986, 41, 163-171

PEÑA, G. Efecto Placebo: Mecanismo de Acción. Trabajo de Ascenso, Universidad Católica A. Bello, Caracas, 1980

Inhibición latente y condicionamiento de segundo orden sobre la adquisición del efecto placebo en ratas. Tesis de Maestría en Psicología, USB, Caracas, 1988

PEÑA, G. et al Tolerancia condicionada en la evaluación de la adquisición del efecto placebo. Trabajo no publicado. Laboratorio de Condicionamiento Clásico. Instituto de Psicología, UCV, Caracas, 1991

PICKENS, R. - CROWDER, W. Effects of CS_US interval on conditioning of drug response with assessment of speed of conditioning. Psychopharmacology, 1967, 11, 88-94

PIHL, R. - ALTMAN, J. An experimental analysis of the placebo effect. Journal of Clinical Pharmacology, 1971, 11, 91-95

PLOTKIN, W. A psychological approach to placebo: The role of faith in therapy and treatment. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

POULUS, C. - HINSON, R. Interactive homeostatic regulation and Pavlovian conditioning: The development and loss of tolerance to scopolamine-induced adipsia. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1984, 10, 75-89

RACHLIN, H. Comportamiento y aprendizaje. Ediciones Omega, Barcelona, 1979

Universidad Andrés Bello BIBLIOTECA Caracas

REINIS, S.
- GOLMAN, J. The chemistry of behavior. Plenum Press, N.Y., 1982

RESCORLA, R. Pavlovian conditioning and its proper procedures of control. Psychological Review, 1967, 74, 1, 71-80

Second order conditioning: implications for the theories of learning. En McGuigan, F. - Lunsdem, D. (Eds) Contemporary aproaches to conditioning and learning. Winston and Sons, Washington, 1973

Aspects of reinforcer learned in Second-Order Pavlovian conditioning. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1979, 5, 79-95

Pavlovian second-order conditioning. Lawrence Erlbaun, Hillsdale, 1980

Associations between pavlovian CSs and context. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1984, 10, 195-204

Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. American Psychologist, 1988, 43, 151-160

RESCORLA, R.
- FURROW, D. Stimulus similarity as a determinant of Pavlovian conditioning. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1977, 3, 203-215

REVUSKY, S. Learning as a general process with an emphasis on data from feeding experiments. En Milgran, N. , Krames, L. y Alloway, T. Food aversion learning, Plenun Press, N.Y., 1977

ROSENTHAL, R. Designing, Analyzing, Intepreting, and Summarizing Placebo Studies. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

ROSS, R. Pavlovian second-order conditioned analgesia. J. Exp. Psy: An. Beh. Proc. 1986, 12, 32-39

ROSS, R.
- BUCKALEW, L. The placebo as an agent in behavioral manipulation: A review of problems issues, and affected measures. Clinical Psychology Review 1983, 3, 457-471

ROSS, S.
- SCHNITZER, S. Furher support for the placebo effect in the rat. Psychological Reports, 1983, 13, 461-462

RUSH, M. et al Conditional autonomic responses induced in dogs by atropine and morphine. European Journal of Phermacology, 1970, 11, 22-28

SANGER, D.
-BLACKMAN, D. Rate-dependent effects of drugs: A review of the literature. Pharmacology, Biochemestry and Behavior, 1976, 4, 73-83

SCHECHTER, M. Temporal differences in behavioral effect if fenfluramine and norfenfluramine. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1990, 35, 527-531

SHAPIRO, A. Semantics of the placebo. Psychiatric Quartely 1968, 42, 653-695

SHAPIRO, A. - MORRIS, L. The placebo effect in medical and psychological therapies. en Garfield-Bergin (eds) Handbook of Psychotherapy and behavioral Change 2ªEdt. Wiley, NY, 1978

SHUKLA, R. et al Evidence for 5-HT_2 receptor mediation in quipazine anorexia. Psychopharmacology, 1990, 110, 115-118

SIEGEL, S. Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. J. Comp. and Physiological Psychology 1975, 89, 498-506

Morphine analgesic tolerance: its situation specific supports a pavlovian conditioning model. Science 1976, 193, 323-325

Morphine tolerance adquisition as an associative process. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1977, 3, 1-13

Morphine tolerance: Is there evidence for a conditioning model?, Science, 1978, 200, 344-345
Drug-anticipatory responses in animals. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

SILVA, A. Métodos cuantitativos en Psicología. Trillas, México, 1992

SILVERMAN, P. Animal Behavior in the Laboratory. Chapman and Hall, London, 1978

STUNKARD, A. Anoretic agents lower a body weight set point. Life Science, 1982, 30, 2043-2055

THOMPSON, T. - BOREN, J. Operant behavioral pharmacology. en Honig-Staddon (eds) Handbook of Operant Behavior. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1977

TURKKAN, J. Classical conditioning: The new hegemony. Behavioral and brain sciences, 1989, 12, 121-179

TURNER, J. et al An annotated bibliography of placebo research. JSAS, Doc. MS2063, 1980

TURSKY, B. The 55% analgesic effect: Real or artifac. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

ULLMANN, L. - KRASNER, L. A psychological approach to abnormal behavior. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1969

VOUDIRIS, N. et al, Conditioned placebo responses. Journal of Personality and Social Psuchology, 1985, 48, 47-53

Conditioned response models of placebo ophenomena: futher support. Pain, 1989, 38, 109-116

The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. Pain, 1990, 43, 121-128

WEINER, H. Psychobiology and human disease. Elseweir/North-Holland, N.Y., 1977

WHITE, F. -APPEL, J. A neuropharmacological analysis of the discriminative stimulus properties of fenfluramine. Psychopharmacology; 1981, 73, 110-115

WHITE, L. et al, Placebo in perspective. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

WICKRAMASEKERA, I The placebo effect and biofeedback for headache pain. En Procedings of the San Diego Biomedical Symposium, Academic Press, N.Y., 1977

A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from de model. En White, L., Tursky, B. y Schwartz, G. (Eds) Placebo: Theory, research, and mechanisms. Guilford Press, N.Y., 1985

Classsical conditioning and the placebo effect. En Turkkan, J. Classical conditioning: The new hegemony. Behavioral and brain sciences, 1989, 12, 121-179

WILBAM G. et al Behavior therapy and the therapist-patient relationship. J. Conslt. and Clinical Psychology, 1968, 32, 103-109

WILLNER, P. et al Behavioural analysis of the anorectic effects of fluoxenite and fenfluramine. Psychopharmacology, 1990, 102, 273-277

WINER, B. Statistical principles in experimental design. McGraw-Hill, N.Y., 1970

Anexos

Anexo A: Estadísticos descriptivos para las variables Peso e Ingesta. Según Grupo Total, G1, G2 y G3.

Anexo B: Prueba de la Homogeneidad de la Varianza de la Variable Dependiente (Ingesta de los Ss, expresada en gramos).

Anexo C: Gráfico de Probabilidad Normal de los Residuales de la variable dependiente.

Anexo D: Análisis de los datos de la Variable Peso Corporal de los Ss, expresada en gramos.

Anexo E: Análisis de la Variable Ingesta en el Grupo 3 (G3)

Anexo A: Estadísticos descriptivos para las diferentes Variables

Grupo Completo (n=30)

css/3: nonpar stats	Descriptive Statistics					
variable	mean	valid N	median	mode	freq-cy of mode	minimum
PESO1	161.1533	30	160.3000	multiple	--	151.3000
ING1	2.3373	30	2.3500	2.600000	4	1.6000
PESO2	160.9467	30	159.4000	156.5000	2	139.0000
IGN2	.7703	30	.1750	0.000000	3	0.0000
PESO3	163.1400	30	163.5000	160.7000	2	134.3000
ING3	.9720	30	.3650	multiple	--	0.0000
PESO4	161.7100	30	161.8000	168.0000	2	137.9000
ING4	2.3017	30	2.4000	2.400000	4	1.3500
PESO5	162.2467	30	161.7500	160.0000	3	138.0000
ING5	1.0693	30	.6250	.3000000	4	0.0000

variable	maximum	25.000th percentl	75.000th percentl	geometrc mean	harmonic mean	std.dev.
PESO1	175.0000	158.0000	164.1000	161.0724	160.9919	5.21210
ING1	3.0200	2.0000	2.6000	2.3014	2.2645	.41007
PESO2	179.5000	155.3000	169.5000	160.6227	160.2943	10.31463
IGN2	2.3000	.0700	2.0300	--	--	.93966
PESO3	187.3000	156.8000	167.6000	162.8224	162.4984	10.26832
ING3	3.0100	.1200	2.0400	--	--	1.05141
PESO4	178.4000	155.6000	168.0000	161.4306	161.1443	9.55411
ING4	3.0000	2.0500	2.6800	2.2575	2.2079	.43248
PESO5	183.5000	160.0000	167.6000	161.9682	161.6815	9.53725
ING5	3.0000	.2500	2.2000	--	--	.99353

variable	variance	average deviatn.	range	quartile range	skewness	kurtosis
PESO1	27.1660	4.000442	23.70000	6.10001	.342160	.01977
ING1	.1682	.337333	1.42000	.60000	-.059211	-1.02551
PESO2	106.3915	8.552886	40.50000	14.20000	-.232474	-.83090
IGN2	.8830	.865111	2.30000	1.96000	.665356	-1.55402
PESO3	105.4383	7.410667	53.00000	10.80000	-.213064	.88633
ING3	1.1055	.936000	3.01000	1.92000	.694401	-1.28018
PESO4	91.2809	7.476664	40.50000	12.39999	-.479348	-.15936
ING4	.1870	.343556	1.65000	.63000	-.580794	-.51713
PESO5	90.9591	6.739554	45.50000	7.60001	-.533202	.67453
ING5	.9871	.881200	3.00000	1.95000	.576837	-1.35322

Grupo 1 (G1)

css/3: nonpar stats	Descriptive Statistics					
variable	mean	valid N	median	mode	freq-cy of mode	minimum
PESO1	160.8700	10	160.5000	no mode	--	154.6000
ING1	2.3700	10	2.4000	no mode	--	1.6000
PESO2	155.4900	10	156.3500	no mode	--	139.0000
IGN2	.1020	10	.0750	0.000000	2	0.0000
PESO3	157.2200	10	161.0500	no mode	--	134.3000
ING3	.2120	10	.1000	0.000000	3	0.0000
PESO4	156.0900	10	156.6500	no mode	--	137.9000
ING4	2.2820	10	2.3250	multiple	--	1.3500
PESO5	156.3500	10	159.0000	no mode	--	138.0000
ING5	.4630	10	.3500	multiple	--	.1000

variable	maximum	25.000th percentl	75.000th percentl	geometrc mean	harmonic mean	std.dev.
PESO1	168.2000	158.0000	162.4000	160.8219	160.7740	4.16121
ING1	3.0000	1.9000	2.8000	2.3218	2.2718	.49001
PESO2	169.2000	145.7000	164.0000	155.1778	154.8621	10.32079
IGN2	.3200	.0500	.1600	--	--	.09750
PESO3	169.4000	150.5000	163.2000	156.8967	156.5573	10.37388
ING3	.8400	0.0000	.3200	--	--	.27328
PESO4	168.0000	144.8000	165.7000	155.7533	155.4101	10.69605
ING4	2.7000	2.1200	2.6500	2.2436	2.1975	.40403
PESO5	167.0000	152.0000	165.5000	156.0406	155.7210	10.19273
ING5	1.2000	.2000	.7000	.3470	.2525	.35258

variable	variance	average deviatn.	range	quartile range	skewness	kurtosis
PESO1	17.3157	3.149998	13.59999	4.39999	.335891	-1.08258
ING1	.2401	.410000	1.40000	.90000	-.199087	-1.63058
PESO2	106.5188	8.212000	30.20000	18.30000	-.202846	-1.51889
IGN2	.0095	.072800	.32000	.11000	.955267	-.16959
PESO3	107.6173	7.935997	35.09999	12.70000	-.890009	-.27655
ING3	.0747	.204800	.84000	.32000	1.165663	.03819
PESO4	114.4054	8.590002	30.10001	20.89999	-.352816	-1.51847
ING4	.1632	.288000	1.35000	.53000	-.951710	.14450
PESO5	103.8917	8.080000	29.00000	13.50000	-.640719	-1.15594
ING5	.1243	.275600	1.10000	.50000	.767657	-.70037

Grupo 2 (G2)

css/3: nonpar stats	Descriptive Statistics					
variable	mean	valid N	median	mode	freq-cy of mode	minimum
PESO1	161.7200	10	160.2500	no mode	--	152.0000
ING1	2.2820	10	2.3500	2.600000	2	1.6000
PESO2	160.4300	10	157.4500	156.5000	2	144.3000
IGN2	.1410	10	.1100	no mode	--	0.0000
PESO3	164.3800	10	162.2500	no mode	--	151.7000
ING3	.3280	10	.2900	no mode	--	.1000
PESO4	162.0200	10	160.8500	no mode	--	149.5000
ING4	2.2700	10	2.3500	no mode	--	1.6500
PESO5	161.9500	10	161.5000	161.5000	2	146.0000
ING5	.3750	10	.2750	.3000000	2	0.0000

variable	maximum	25.000th percentl	75.000th percentl	geometrc mean	harmonic mean	std.dev.
PESO1	175.0000	158.5000	164.1000	161.6081	161.4978	6.385887
ING1	3.0200	1.9000	2.6000	2.2440	2.2051	.432712
PESO2	179.5000	155.3000	167.2000	160.1578	159.8895	9.924050
IGN2	.3500	.0600	.2400	--	--	.111300
PESO3	180.2000	160.0000	168.4000	164.1739	163.9713	8.750594
ING3	.8500	.1500	.4000	.2705	.2238	.222351
PESO4	177.6000	157.3000	166.3000	161.8496	161.6813	7.883429
ING4	2.8000	1.8500	2.5500	2.2343	2.1969	.411771
PESO5	170.4000	160.0000	168.3000	161.8082	161.6622	7.046867
ING5	1.1500	.1500	.5500	--	--	.349007

variable	variance	average deviatn.	range	quartile range	skewness	kurtosis
PESO1	40.77956	4.744000	23.00000	5.60001	.539797	-.44967
ING1	.18724	.345600	1.42000	.70000	-.015669	-1.25366
PESO2	98.48677	7.382001	35.20000	11.89999	.404384	-.73882
IGN2	.01239	.089200	.35000	.18000	.516297	-1.20739
PESO3	76.57290	6.595999	28.50000	8.39999	.487166	-1.01014
ING3	.04944	.153600	.75000	.25000	1.095401	.30506
PESO4	62.14845	5.704000	28.10001	9.00000	.423643	-.64996
ING4	.16956	.326000	1.15000	.70000	-.298118	-1.52548
PESO5	49.65833	4.579999	24.39999	8.30000	-.777936	.07326
ING5	.12181	.265000	1.15000	.40000	1.012681	-.23140

Grupo 3 (G3)

css/3: nonpar stats	Descriptive Statistics					
variable	mean	valid N	median	mode	freq-cy of mode	minimum
PESO1	160.8700	10	160.7500	no mode	--	151.3000
ING1	2.3600	10	2.3500	2.600000	2	1.9000
PESO2	166.9200	10	170.0000	no mode	--	152.8000
IGN2	2.0680	10	2.0800	multiple	--	1.8600
PESO3	167.8200	10	166.3000	no mode	--	154.1000
ING3	2.3760	10	2.3750	no mode	--	1.9200
PESO4	167.0200	10	168.3000	no mode	--	155.3000
ING4	2.3530	10	2.4500	multiple	--	1.3500
PESO5	168.4400	10	167.3000	no mode	--	160.0000
ING5	2.3700	10	2.2750	multiple	--	1.9000

variable	maximum	25.000th percentl	75.000th percentl	geometrc mean	harmonic mean	std.dev.
PESO1	168.2000	157.0000	165.5000	160.7885	160.7063	5.376296
ING1	3.0000	2.1000	2.6000	2.3396	2.3196	.330656
PESO2	175.5000	158.3000	172.5000	166.7411	166.5582	8.048989
IGN2	2.3000	2.0300	2.1000	2.0646	2.0611	.125592
PESO3	187.3000	165.5000	172.6000	167.5810	167.3457	9.516862
ING3	3.0100	2.0400	2.7000	2.3489	2.3225	.380911
PESO4	178.4000	160.6000	171.2000	166.8817	166.7426	7.144508
ING4	3.0000	1.9000	2.8000	2.2951	2.2295	.515193
PESO5	183.5000	161.2000	174.2000	168.2872	168.1371	7.628193
ING5	3.0000	2.2000	2.6000	2.3499	2.3307	.332666

variable	variance	average deviatn.	range	quartile range	skewness	kurtosis
PESO1	28.90456	4.189998	16.89999	8.50000	-.299887	-1.28267
ING1	.10933	.260000	1.10000	.50000	.350523	-.97886
PESO2	64.78622	6.652000	22.70000	14.20000	-.625632	-1.39114
IGN2	.01577	.086400	.44000	.07000	.008069	-.69810
PESO3	90.57066	6.587999	33.20000	7.10001	.461226	-.51411
ING3	.14509	.318000	1.09000	.66000	.237851	-1.56600
PESO4	51.04400	5.575999	23.09999	10.59999	-.137237	-1.26165
ING4	.26542	.412400	1.65000	.90000	-.519812	-1.06413
PESO5	58.18933	5.748000	23.50000	13.00000	.566244	-.96050
ING5	.11067	.258000	1.10000	.40000	.568137	-.95931

ANEXO B: Prueba de Homogeneidad de la Varianza de la Variable Dependiente (Ingesta - de los Ss, expresada en gramos)

css/3: general manova	TESTS OF HOMOGENEITY OF VARIANCES				
Variable	Hartley F-max	Cochran C	Bartlett Chi-sqr	df	p
IN1	1.282371	.387386	.163140	2	.921668
IN2	1.659187	.418749	.545071	2	.761448
IN3	2.934737	.538944	2.567079	2	.277069
IN4	1.625968	.443689	.654427	2	.720932
IN5	1.123304	.348424	.032705	2	.983781

css/3: general manova	Box M Test			
	Box M	Chi-Sqr.	df	p-level
Box M	26.31315	19.38294	30	.931565

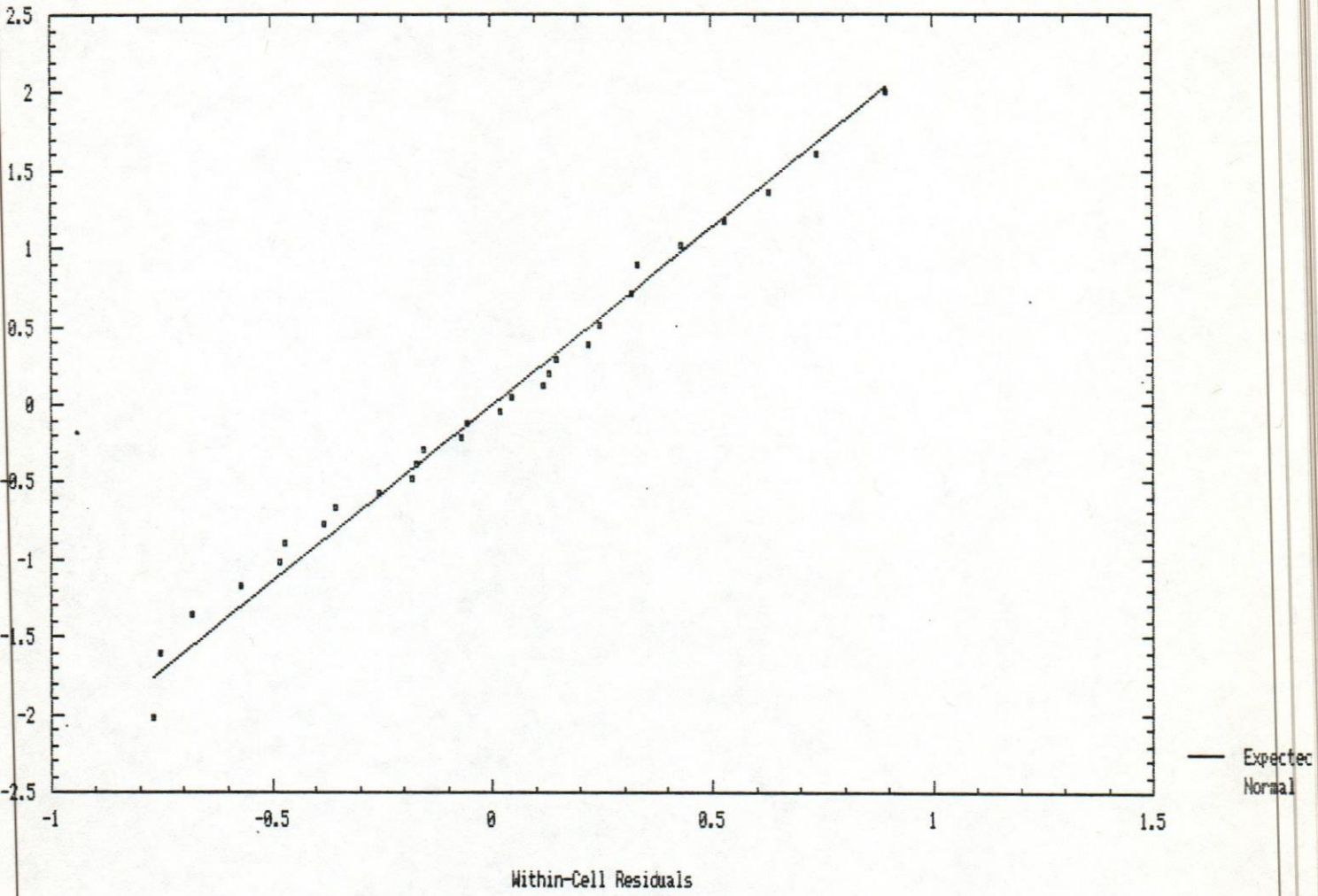
Anexo C: Gráfico de Probabilidad Normal de los Residuales de la variable dependiente.

Un procedimiento útil para la inspección del ajuste de la distribución de la variable dependiente a la normal es

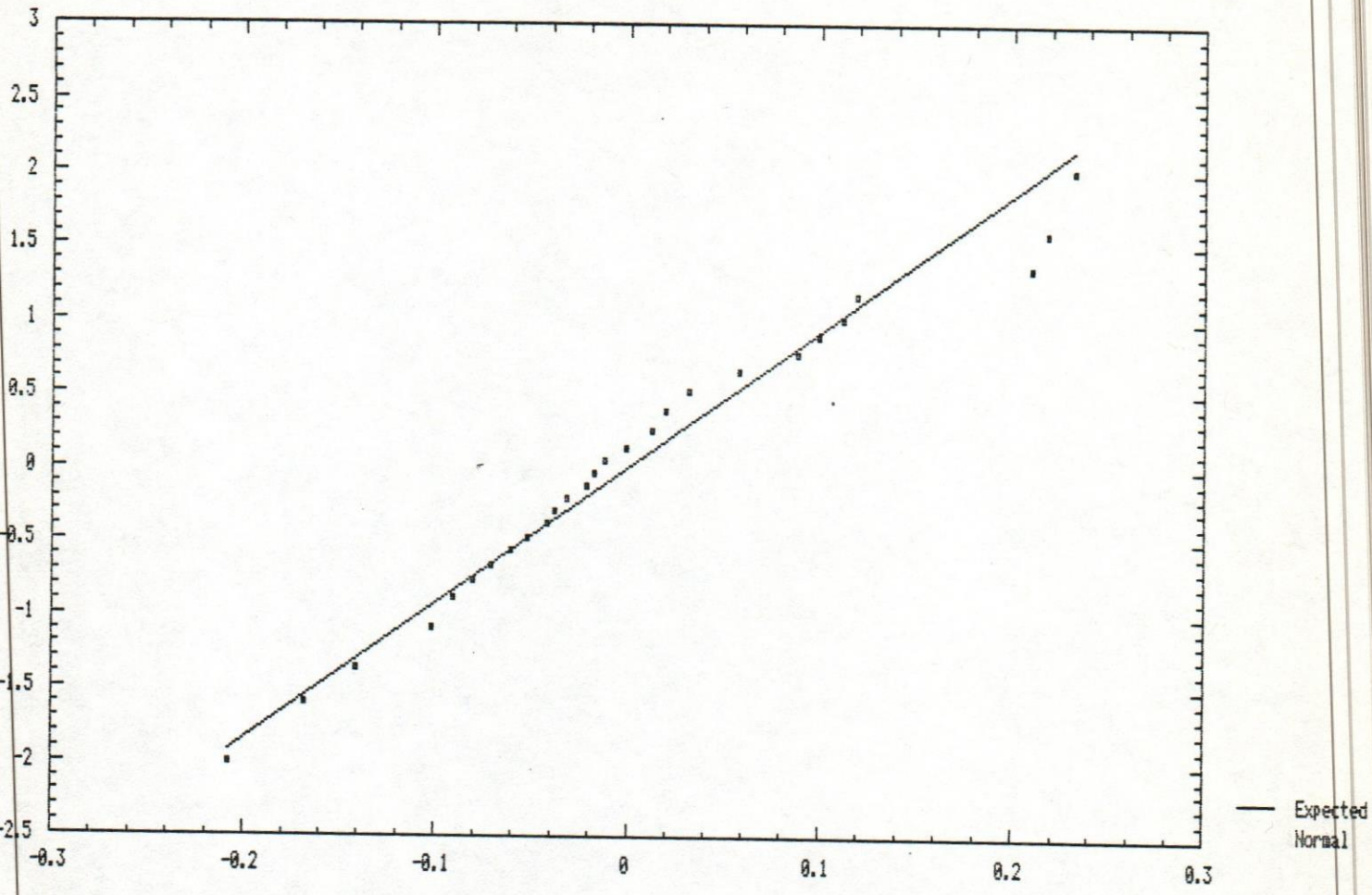
> "la construcción de un gráfico de probabilidad normal de los residuales. Un gráfico de probabilidad normal es simplemente un gráfico acumulado de los residuales en un papel de probabilidad normal, esto es, un papel de graficación con una escala en la ordinal tal que la graficación de la acumulada de la curva normal representa una línea recta... Si la distribución de los errores subyacentes es normal, la gráfica de los residuales se asemeja a la línea recta. Al analizar el ajuste de los residuales se debe hacer más énfasis en los valores ubicados en el centro de la gráfica, que en aquellos localizados en los extremos" (Montgomery, 1984, pág. 86).

A continuación se presenta el Gráfico de Probabilidad Normal para los Residuales de cada medida de la Ingesta, calculados estos últimos a partir del ANOVA Factorial Mixto, 3X5.

Normal Probability Plot of Residuals
variable: IN1

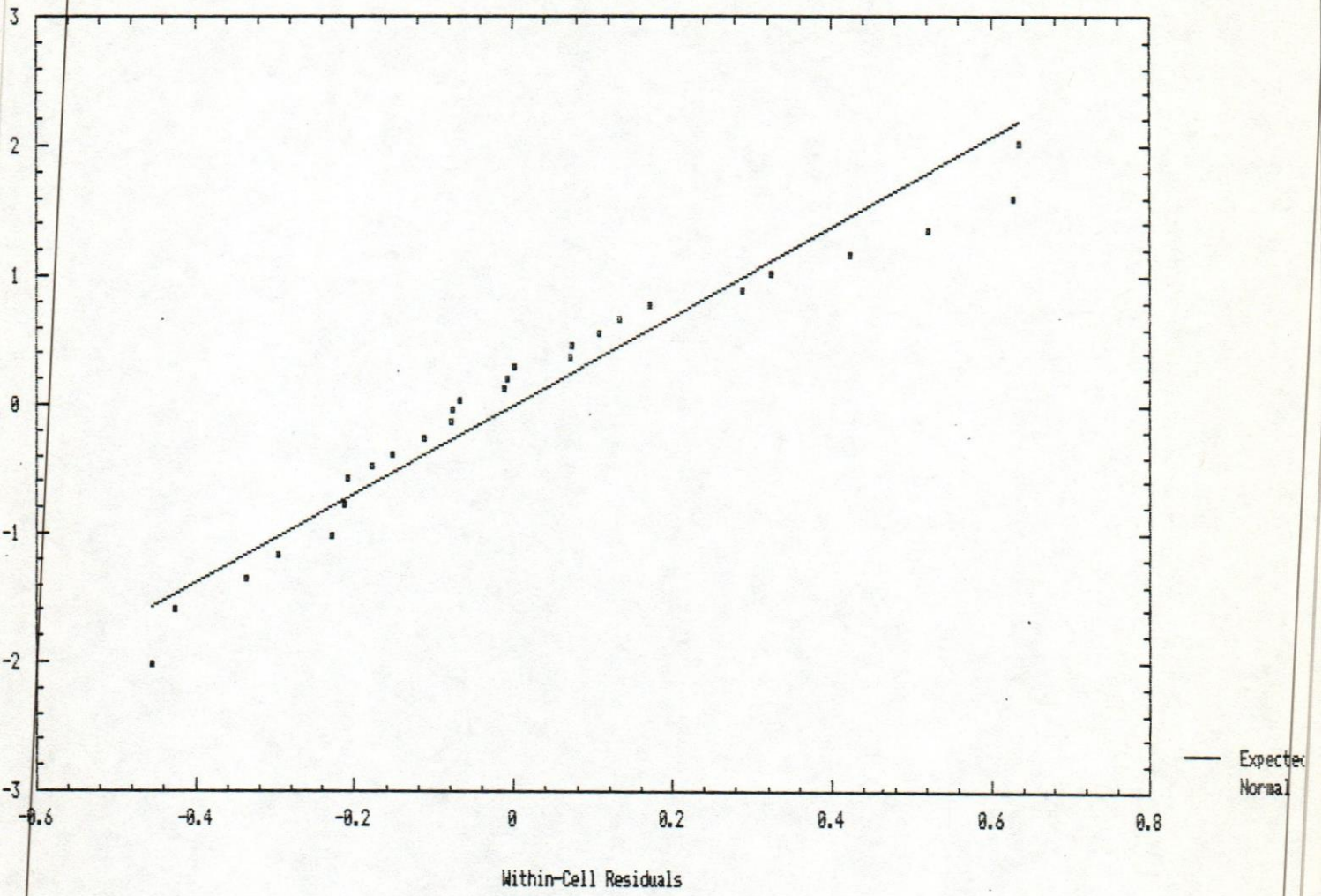


Normal Probability Plot of Residuals
variable: IN2

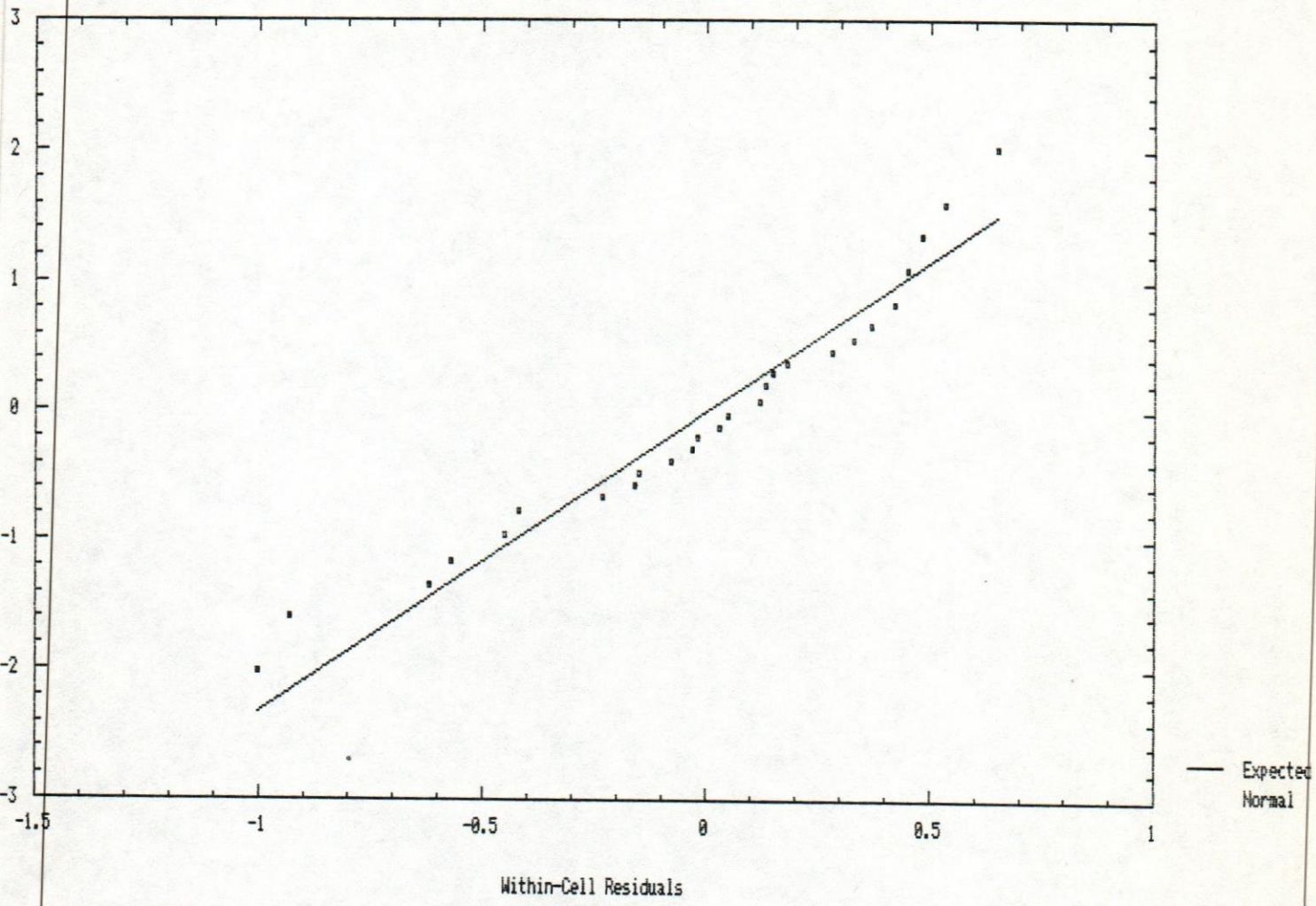


Within-Cell Residuals

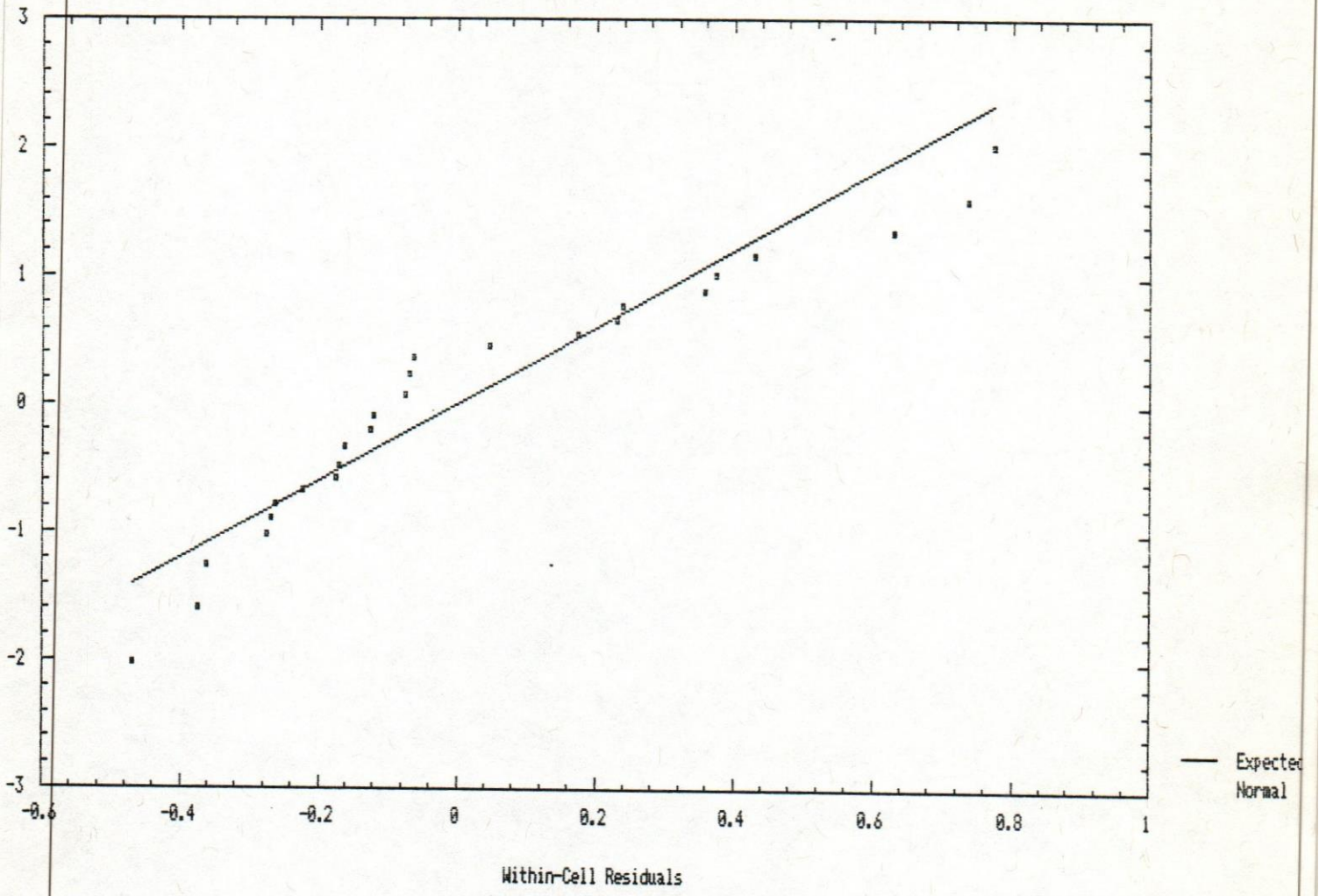
Normal Probability Plot of Residuals
variable: IN3



Normal Probability Plot of Residuals
variable: IN4



Normal Probability Plot of Residuals
variable: IN5



XO D: Analisis de los datos de la Variable Peso Corporal de los Ss, expresada - en gramos.

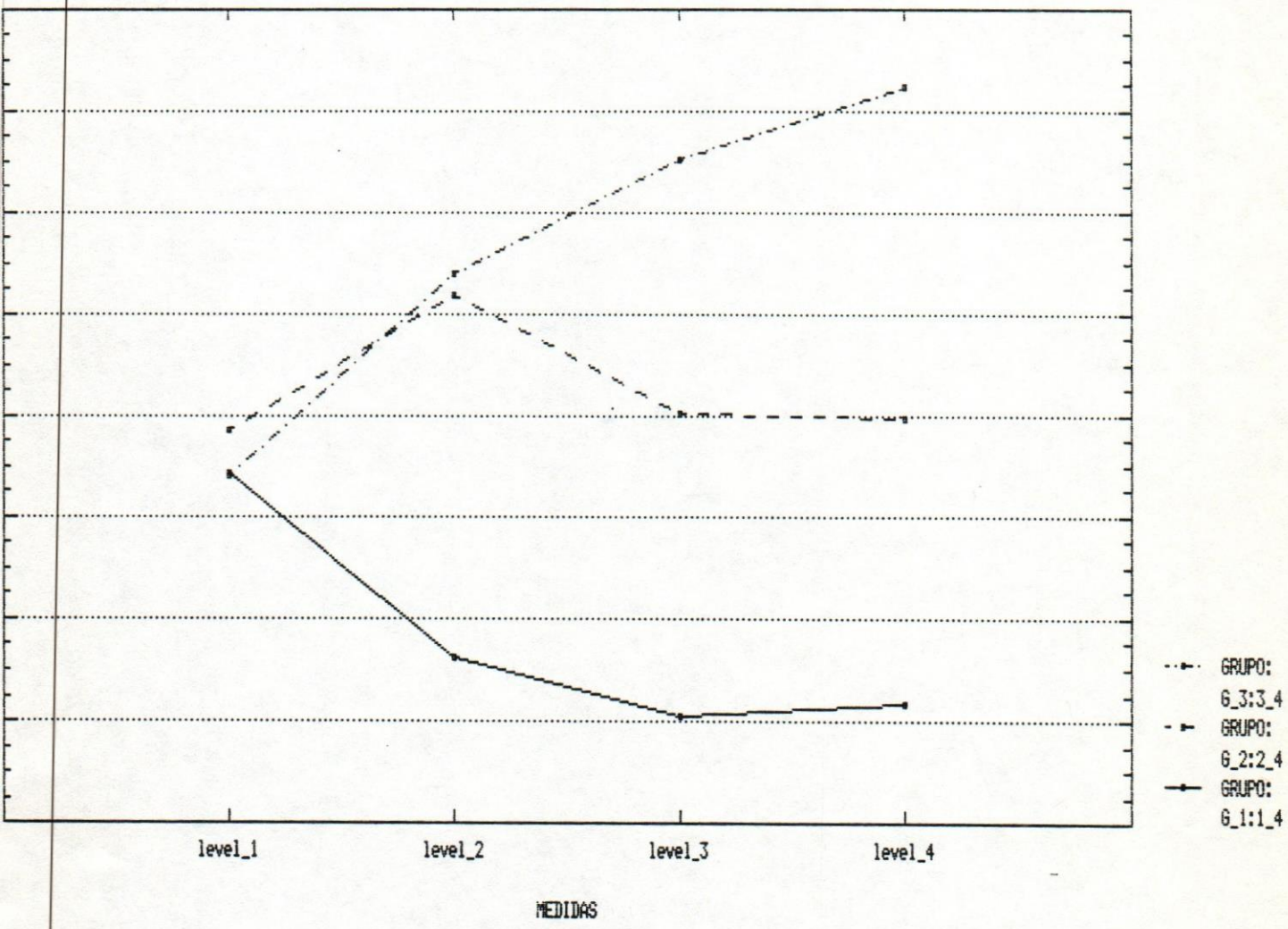
	MEDIAS	
RUPO	MEDIDAS	PESO en gramos
1	1	160.8700
1	2	157.2200
1	3	156.0900
1	4	156.3500
2	1	161.7200
2	2	164.3800
2	3	162.0200
2	4	161.9500
3	1	160.8200
3	2	164.8200
3	3	167.0200
3	4	168.4400

ss/3: anova	TESTS OF HOMOGENEITY OF VARIANCES				
ariable	Hartley F-max	Cochran C	Bartlett Chi-sqr	df	p
1	2.355070	.471384	1.528692	2	.465647
3	2.122460	.458152	1.189894	2	.551598
4	2.241312	.502665	1.586151	2	.452460
5	2.092131	.490658	1.355197	2	.507842

ss/3: anova	Box M Test			
	Box M	Chi-Sqr.	df	p-level
ox M	15.01169	11.82403	20	.921962

ss/3:	Summary of all Effects 1-GRUPO, 2-MEDIDAS					
ffect	df Effect	MS Effect	df Error	MS Error	F	p-level
	2	599.1671	27	203.2702	2.947638	.069520
	3	7.6313	81	16.7701	.455052	.714447
2	6	83.6293	81	16.7701	4.986801	.000216

2-way interaction



EXO E: Analisis de la Variable Ingesta en el Grupo 3 (G3)

ss/3: general manova	Summary of all Effects Medidas Repetidas (I1,I3,I4,I5)					
Effect	df Effect	MS Effect	df Error	MS Error	F	p-level
1	3	.001270	27	.076766	.016549	.997027

ss/3: general manova	Summary of all Effects Medidas Repetidas (I1,I3,I4,I5) Covariable: Peso (P1,P3,P4,P5)					
Effect	df Effect	MS Effect	df Error	MS Error	F	p-level
1	3	.035512	24	.067271	.527897	.667382

ss/3:	MEDIAS	
MEDIDAS	Ingesta	PESO
1	2.355000	160.8200
2	2.376000	164.8200
3	2.353000	167.0200
4	2.370000	168.4400