

DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA Y PSICOLOGÍA
SOCIAL

EFFECTOS DE LA MAPROTILINA SOBRE LA EVITACIÓN
INHIBITORIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS

ANA JOSEFA MARTOS MULA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2002

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 12 de Juliol de 2002 davant un tribunal format per:

- Dr. D. Vicente Simón Pérez
- Dr. D. Salvador Algarabel González
- Dr. D. Jorge Luis Arias Pérez
- Dr. D. Cosme Salas García
- Dra. Dña. M^a Carmen Arenas Fenollar

Va ser dirigida per:

Prof. Dra. Concepción Vinader-Caerols y Dr. Andrés Parra Guerrero

©Copyright: Servei de Publicacions
Ana Josefa Martos Mula

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-5590-3

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
ÁREA DE PSICOBIOLOGÍA

**EFFECTOS DE LA MAPROTILINA SOBRE LA
EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES
MACHOS Y HEMBRAS**

TESIS DOCTORAL
PRESENTADA POR:
Ana Josefa Martos Mula

DIRIGIDA POR:
Dra. Concepción Vinader Caerols
Dr. Andrés Parra Guerrero



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Psicología

Área de Psicobiología

La Dra. Concepción Vinader Caerols y el Dr. Andrés Parra Guerrero, ambos Profesores Titulares del Área de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universitat de València,

INFORMAN

Que como directores de la Tesis Doctoral "Efectos de la maprotilina sobre la evitación inhibitoria en ratones machos y hembras" realizada por Dña. Ana Josefa Martos Mula, han examinado el mencionado trabajo y hacen constar su autorización para que sea presentada en la Facultad de Psicología y se inicien los trámites conducentes a la defensa de la misma.

En Valencia a 29 de Abril de 2002

Handwritten signature of Dra. Concepción Vinader Caerols in black ink.

Fdo. Dra. Concepción Vinader Caerols

Handwritten signature of Dr. Andrés Parra Guerrero in black ink.

Fdo. Dr. Andrés Parra Guerrero

A Gabriel Martos, mi padre
In memoriam

AGRADECIMIENTOS

Son tantas las personas que me han apoyado para que la realización de esta Tesis Doctoral se haga realidad y tanto lo que les tengo que agradecer que se hace difícil expresarles mi agradecimiento en unas pocas líneas.

En primer lugar quiero agradecerle a la Dra. Concepción Vinader Caerols y al Dr. Andrés Parra Guerrero la incalculable ayuda que me han brindado durante mis años bajo su dirección. Ayuda tanto en el plano profesional, adentrándome en el apasionante mundo de la investigación, como en el plano afectivo brindándome su amistad incondicional y sus consejos.

A los Drs. Maria del Carmen Arenas y Santiago Monleón y a la Dra. Rosa Redolat y su grupo de investigación por todas sus orientaciones, así como por su amistad. A las doctorandas Estrella, Dori, Arantza, Eva y Chelo por esos buenos momentos que me hicieron vivir trabajando junto a ellas y por su amistad. A Ferrán por tener siempre a punto el animalario y por estar siempre ahí cuando se le necesitaba.

A mi Familia (padres, hermanos, abuelos) que durante todos estos años me han alentado para que continúe mis estudios. Y una mención especial para mi madre que supo anteponer mis proyectos e ilusiones a sus propios intereses, alentándome para que continuara con los mismos incluso en los momentos en los que necesitaba tenerme cerca.

Y por supuesto, a mi marido que desde el principio me apoyó y animó desde la distancia, aguardando pacientemente durante años el momento en el que pudiéramos estar juntos.

A todos ellos MUCHÍSIMAS GRACIAS porque sin su colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo que tantas satisfacciones profesionales y personales me ha retribuido.

Ana J. Martos Mula

ÍNDICE	Páginas
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTIDEPRESIVOS	
2.1. PSICOFARMACOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.....	9
2.1.1. La depresión.....	10
2.1.2. Hipótesis monoaminérgica de la depresión.....	14
2.1.3. Uso clínico de los antidepresivos.....	22
2.2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS.....	25
2.2.1. Clasificación de los antidepresivos.....	26
2.2.2. Antidepresivos y sus mecanismos de acción.....	40
3. MEMORIA	
3.1. TIPOS DE MEMORIA.....	63
3.1.1. Estadios de la memoria.....	67
3.1.2. Memoria no declarativa y memoria declarativa.....	72
3.1.3. Memoria de trabajo.....	77
3.2. ANATOMÍA DE LA MEMORIA.....	80
3.2.1. Memoria no declarativa y memoria declarativa.....	82
3.2.2. Memoria de trabajo.....	105
3.3. BASES BIOQUÍMICAS DE LA MEMORIA.....	109
3.4. MEDIDAS DE LA MEMORIA: UTILIDAD DE LA EVITACIÓN INHIBITORIA.....	181
3.4.1. Tipos de evitación inhibitoria.....	182
3.4.2. Estructuras implicadas en la evitación inhibitoria.....	189
3.4.3. Farmacología de la evitación inhibitoria.....	193
4. ANTIDEPRESIVOS Y MEMORIA	
4.1. DEPRESIÓN Y MEMORIA.....	203
4.2. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA MEMORIA...	214
4.2.1. En humanos.....	217

4.2.2. En animales.....	232
4.3. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE OTROS	
PROCESOS PSICOLÓGICOS.....	250
4.3.1. La actividad locomotora y la conducta exploratoria.....	250
4.3.2. La agresividad.....	262
4.3.3. La ansiedad.....	271
4.3.4. La analgesia.....	301
4.4. PECULIARIDADES DE LA MAPROTILINA.....	321
4.4.1. Maprotilina y sistemas neurotransmisores.....	327
4.4.2. Efectos secundarios de la maprotilina.....	329
4.4.3. Maprotilina y memoria.....	331
4.4.4. Efecto de la maprotilina sobre otros procesos psicológicos..	333
5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	343
6. EFECTO DE LA MAPROTILINA SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA	
6.1. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES O DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS (Experimento 1).....	351
6.1.1. Material y método.....	353
6.1.2. Resultados.....	357
6.1.3. Discusión.....	360
6.2. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA CRÓNICA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS (Experimento 2).....	365
6.2.1. Material y método.....	366
6.2.2. Resultados.....	368

6.2.3. Discusión.....	370
6.3. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, TREINTA MINUTOS ANTES DE LA EXPOSICIÓN DE LOS ANIMALES A UN MODELO ANIMAL DE ANALGESIA EN RATONES MACHOS (Experimento 3).....	373
6.3.1. Material y método.....	375
6.3.2. Resultados.....	379
6.3.3. Discusión.....	380
6.4. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (2.5, 5 y 10 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTAS MISMAS DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (Experimento 4).....	383
6.4.1. Material y método.....	387
6.4.2. Resultados.....	394
6.4.3. Discusión.....	404
6.5. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (15, 20 y 25 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTAS MISMAS DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (Experimento 5).....	411
6.5.1. Material y método.....	412
6.5.2. Resultados.....	413
6.5.3. Discusión.....	424

6.6. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (15, 20 y 25 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, TREINTA MINUTOS ANTES DE LA EXPOSICIÓN DE LOS ANIMALES A UN MODELO ANIMAL DE ANALGESIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS (Experimento 6).....	433
6.6.1. Material y método.....	434
6.6.2. Resultados.....	436
6.6.3. Discusión.....	438
6.7. MAPROTILINA Y DEPENDENCIA DEL ESTADO. RATONES MACHOS Y HEMBRAS (Experimento 7).....	443
6.7.1. Material y método.....	447
6.7.2. Resultados.....	450
6.7.3. Discusión.....	454
6.8. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE 25 mg/kg DE MAPROTILINA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA, EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTA MISMA DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (EXPERIMENTO 8).....	463
6.8.1. Material y método.....	465
6.8.2. Resultados.....	469
6.8.3. Discusión.....	478
7. DISCUSIÓN GENERAL.....	487
8. CONCLUSIONES.....	521
9. REFERENCIAS.....	529



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La presente Tesis Doctoral lleva por título "Efectos de la maprotilina sobre la evitación inhibitoria en ratones machos y hembras". El propósito principal de esta investigación fue comprobar si la maprotilina, un antidepresivo tetracíclico, afectaba los procesos de aprendizaje y memoria.

La depresión es un trastorno común hoy en día (Stahl, 1998a) y uno de los tratamientos más empleados en este trastorno es la prescripción de antidepresivos. En el punto dos de la presente Tesis se resaltaron las principales características de los cuadros depresivos y se realizó una revisión sobre los principales tipos de antidepresivos, su uso en la clínica y sobre los mecanismos de acción mediante los cuales ejercen su acción terapéutica.

No obstante, los antidepresivos aparte de su efecto terapéutico, producen también efectos colaterales indeseados sobre los procesos cognitivos a lo que hay que sumar que la depresión en sí puede producir también daños en las funciones cognitivas. Por este motivo el tratamiento de la depresión, con antidepresivos que dañen los procesos cognitivos, puede aumentar los problemas de memoria que ya poseen los pacientes deprimidos (Hindmarch y cols., 1990; Thompson, 1991; Oxman, 1996).

En el punto tres de la Tesis también presentamos los principales tipos de memoria, las estructuras relacionadas con cada uno de estos tipos y los sistemas neurotransmisores implicados en los procesos cognitivos. También se realizó en el punto cuatro una revisión sobre la relación existente entre la depresión y la memoria, así como el efecto que los diferentes tipos de antidepresivos tienen sobre los procesos de memoria y sobre otros procesos psicológicos. Por supuesto, hicimos especial hincapié en el efecto que la maprotilina (nuestro antidepresivo a estudiar) tiene sobre estos procesos.

Parece que los fármacos antidepresivos con acción sedante y efecto anticolinérgico son los más perjudiciales sobre la memoria en comparación con otros fármacos que afectan a otros sistemas neurotransmisores (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). La maprotilina, nuestro antidepresivo objeto de estudio, es un inhibidor de la

recaptación de noradrenalina que también produce un fuerte bloqueo de los receptores colinérgicos. Por este motivo se consideró interesante estudiar los posibles efectos que la maprotilina pudiera tener sobre los procesos de aprendizaje y memoria.

Para este propósito se utilizó una prueba de evitación inhibitoria para ratones. Esta prueba es una de las más utilizadas para el estudio de la memoria en animales. Básicamente la evitación inhibitoria consiste en una o más pruebas de ensayo en las cuales el animal recibe un estímulo aversivo (generalmente un shock eléctrico) cuando realiza una conducta, y algún tiempo después se comprueba si el animal ha aprendido a eliminar dicha conducta (Bammer, 1982; Bures y cols., 1983). En nuestros experimentos utilizamos un tipo de evitación inhibitoria denominado “step-through”, en la que los animales cruzan de un compartimento iluminado a uno oscuro donde reciben el shock (sesión de adquisición). Pasado un tiempo los animales son introducidos de nuevo en el compartimento iluminado y se mide su conducta (sesión de recuperación), registrando los tiempos de latencia de cruce de los animales en cada sesión.

En los experimentos llevados a cabo en esta Tesis se administraron diferentes dosis de maprotilina, de manera aguda o crónica, antes o después de la adquisición de la conducta de evitación inhibitoria. El propósito fue observar si estas dosis de maprotilina afectaban la adquisición y/o consolidación de los procesos de memoria implicados en esta prueba (Experimentos 1, 2, 4, 5 y 8).

La existencia de estudios en los que se ha señalado un posible efecto analgésico de la maprotilina en humanos (Vrethem y cols., 1997; Atkinson y cols., 1999) y en animales (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998) nos llevó a considerar el posible efecto que las diferentes dosis de maprotilina usadas en los experimentos tenían sobre los umbrales del dolor (Experimentos 3 y 6). Para este fin se empleó un modelo animal de analgesia “Flinch-Jump Test” descrito en Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) para estímulos eléctricos al que se le realizaron ciertas modificaciones. En este modelo de analgesia se empleó un estímulo aversivo utilizado también en la prueba de evitación inhibitoria (descarga eléctrica). Básicamente este modelo animal de analgesia consistía en exponer a los animales, en una caja de características similares a uno de los compartimentos de la prueba de evitación

inhibitoria, a un shock eléctrico que iba siendo incrementado de manera progresiva; recogiendo la intensidad del shock en la que el animal mostraba por primera vez sobresalto (umbral de sobresalto) y la intensidad del shock en la que el animal saltaba (umbral de salto).

Los resultados obtenidos en la prueba de evitación inhibitoria también podrían reflejar un efecto de la maprotilina sobre la ansiedad más que un efecto sobre los procesos de memoria. De hecho, aunque las tareas de evitación inhibitoria han sido consideradas principalmente una tarea de memoria, la retención de la conducta de evitación implica el recuerdo de una situación desagradable. Con el fin de llevar a cabo una mejor interpretación de la conducta de inmovilidad en la prueba de evitación inhibitoria, se estudió también el posible efecto de la maprotilina sobre la ansiedad utilizando una prueba de laberinto en cruz elevado (Experimentos 4, 5 y 8). Esta prueba es una de las más utilizadas para el estudio de la ansiedad, mediante la exposición a un fuerte ambiente ansiógeno, ya que está basada en el impulso antagónico de los animales entre su tendencia natural a explorar y la tendencia a evitar espacios abiertos novedosos (Belotti y Galey, 1996). Se tomaron medidas para estudiar el posible efecto ansiolítico de las diferentes dosis de maprotilina (porcentaje del número de entradas de los animales en los brazos abiertos del laberinto y porcentaje del tiempo pasado en los brazos abiertos), así como para estudiar el posible efecto ansiógeno de la maprotilina (porcentaje del número de entradas en los brazos cerrados y porcentaje del tiempo pasado en los brazos cerrados del laberinto y en el centro del mismo).

También tuvimos en cuenta el posible efecto de la maprotilina sobre la actividad locomotora. Debido a la naturaleza inhibitoria de la prueba de evitación utilizada, los fármacos que influyan sobre la actividad locomotora (aumentándola o inhibiéndola) pueden estar afectando la conducta; especialmente cuando la administración del fármaco tiene lugar antes de la adquisición o antes de la recuperación de la conducta. Para estudiar este posible efecto de la maprotilina sobre la actividad se emplearon como medida los tiempos de latencia en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria (Experimentos 1, 2, 4, 5, 7 y 8), así como el número de entradas totales en la prueba de laberinto en cruz elevado (Experimentos 4, 5 y 8).

Por último, también se considero la posibilidad de que la maprotilina afectara la memoria de una manera dependiente del estado. Es posible que cambios en el estado farmacológico de los animales entre la sesión de adquisición y la de recuperación puedan explicar los cambios conductuales (o la ausencia de los mismos) en las pruebas de memoria. Como señala Bammer (1982) este efecto es recomendable estudiarlo, sobre todo, cuando la administración de los fármacos que se estudian se realiza antes de la sesión de adquisición o antes de la sesión de recuperación. Por este motivo en la presente Tesis se incluyó el Experimento 7 para estudiar un posible aprendizaje dependiente del estado de la maprotilina.

En la mayoría de los experimentos llevados a cabo en esta Tesis se utilizaron ratones machos y hembras con el propósito de realizar comparaciones entre géneros en los efectos producidos por la maprotilina (Experimentos 4, 5, 6, 7 y 8). Como señalan Parra y cols. (1999a), es importante conocer si un determinado fármaco tiene efectos diferentes en machos y en hembras. Por otra parte, con la inclusión de hembras en el experimento nos pareció que la muestra resultante era más representativa de la naturaleza.

Al final de la presente Tesis Doctoral se presenta una discusión general donde se comentan los resultados obtenidos en los 8 experimentos realizados. En esta discusión general se tuvieron en cuenta nuestras predicciones para cada uno de los experimentos realizados, así como los antecedentes existentes sobre los temas estudiados.

Finalmente se presentan las conclusiones básicas extraídas de la investigación que se llevó a cabo y el apartado de referencias.





2. ANTIDEPRESIVOS

2.1. PSICOFARMACOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Cada día es más frecuente escuchar en la calle a personas que aseguran sufrir una depresión. Muchas de estas personas no encajarían completamente dentro de la descripción clínica de este trastorno, simplemente se podría decir que “*están tristes*”.

La tristeza, el mal humor, la melancolía son sentimientos normales e incluso necesarios para el ser humano. Pero cuando estos sentimientos se convierten en un estado anímico habitual y somos incapaces de disfrutar de todas aquellas cosas que nos depara el día a día, o de alegrarnos con aquello que antes nos hacía felices, podemos empezar a sospechar que nos encontramos ante una patología.

La depresión puede manifestarse de formas muy diferentes de un individuo a otro. Para ciertas personas supone sentir una tristeza continua, para otras echarse a llorar de repente, otras personas manifiestan sentir un agotamiento psíquico y otras pierden por completo la capacidad de disfrutar de los buenos momentos. Pero no en todas estas ocasiones podemos hablar de depresión propiamente dicha. Como señaló Costentin (1996), la frontera entre el estado de ánimo normal en su punto más bajo y el estado de ánimo depresivo en su punto más alto no está muy clara.

No obstante, la depresión es una enfermedad muy común hoy en día que afecta a una gran cantidad de personas aunque no del mismo modo a todos los sectores de la población. La depresión es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, el pico de edad de comienzo está entre los 20 y los 40 años, el riesgo es de 1.5 a 3 veces mayor si existen antecedentes familiares, se da con mayor frecuencia en personas separadas y divorciadas y el riesgo de padecerla aumenta en los 6 meses siguientes al parto (Stahl, 1998a).

En este primer punto nos centraremos en la descripción de los criterios diagnósticos de los cuadros depresivos, así como de su prevalencia en la sociedad. Después, pasaremos a hablar de los sistemas neurotransmisores implicados en los trastornos depresivos, centrándonos en la hipótesis monoaminérgica y tratando con posterioridad los cambios que esta patología produce en los receptores monoaminérgicos.

2.1.1. La depresión

Debido a la diferente sintomatología que se presenta en los estados depresivos, en muchas ocasiones es difícil llegar a un diagnóstico acertado de los mismos. El mismo concepto de depresión es difícil de definir ya que esta puede ser vista como un estado de ánimo incluido dentro de una variación normal, como un síntoma especial incluido en varios trastornos mentales diferentes, como un síndrome medido por escalas de depresión, o como un diagnóstico clínico por sí mismo (Lehtinen y Joukamaa, 1994). No obstante, cada vez se están haciendo mayores esfuerzos por unificar los criterios con los que realizar un buen diagnóstico de la depresión. Los criterios más utilizados por los especialistas de la salud mental son aquellos propuestos por la *American Psychiatric Association* (A.P.A.)

Según la A.P.A., la depresión quedaría englobada dentro de los *Trastornos del Estado de Ánimo* (DSM-IV, A.P.A., 1995). En esta sección se incluyen los trastornos que tienen como característica principal una alteración del humor. Los Trastornos del Estado de Ánimo se dividen en: “trastornos depresivos”, “trastornos bipolares” y “otros trastornos del estado de ánimo” (ver Cuadro 2.1.).

- 1. Trastornos depresivos:**
 - Trastorno depresivo mayor.
 - Trastorno ditímico.
 - Trastorno depresivo no especificado.
- 2. Trastornos bipolares:**
 - Trastorno bipolar I
 - Trastorno bipolar II.
 - Trastorno ciclotímico.
 - Trastorno bipolar no especificado.
- 3. Otros trastornos del estado de ánimo:**
 - Trastorno del estado de ánimo debido a... (indicar enfermedad médica).
 - Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
 - Trastorno del estado de ánimo no especificado.

Cuadro 2.1. Clasificación de los *Trastornos del Estado de Ánimo* según el DSM-IV (Tomado de A.P.A., 1995, pp. 324-325).

A la hora de diagnosticar alguno de estos trastornos es necesaria la presencia o ausencia de determinados episodios afectivos. Estos episodios no pueden diagnosticarse como entidades independientes pero sirven como fundamento para el diagnóstico de los

trastornos. Estos episodios son:

- Episodio depresivo mayor.
- Episodio mixto.
- Episodio maníaco.
- Episodio hipomaniaco.

Para un episodio depresivo mayor hay que satisfacer cinco criterios (ver Cuadro 2.2.)

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de ellos debe ser (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

- (1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día.
- (2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades.
- (3) Alteraciones en el peso (aumento o ganancia de más del 5% corporal en un mes) y en el apetito diario.
- (4) Insomnio o hipersomnias casi cada día.
- (5) Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día.
- (6) Fatiga o pérdida de energía.
- (7) Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos o inapropiados.
- (8) Disminución de la capacidad para pensar y concentrarse; indecisión.
- (9) Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida recurrente sin un plan específico, con una tentativa de suicidio o con un plan establecido.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras actividades importantes para el individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica.

E. No se explican mejor por la presencia de un duelo, persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Cuadro 2.2. Criterios diagnósticos establecidos en el DSM-IV para el Episodio Depresivo Mayor (Tomado de A.P.A., 1995, p. 333).

La etiología de la depresión no está clara. Se puede pensar que es multifactorial teniendo una gran importancia la predisposición biológica y los factores ambientales.

No obstante, según señala el DSM-IV, el trastorno depresivo mayor es 1.5 a 3 veces más frecuente en los familiares biológicos de primer grado de las personas con este trastorno que en la población general.

La epidemiología de la depresión muestra que no hay edad de inicio, aunque hay que realizar ciertas acotaciones respecto a esta afirmación (DSM-IV, A.P.A., 1995):

- a) Los datos epidemiológicos sugieren que la edad de inicio es más temprana en las nuevas generaciones que en las anteriores.
- b) Alrededor de los treinta y cinco años, es la edad promedio para la presentación del primer episodio.

Por tanto, el rango de edad comprendido entre los 25 y los 44 años es el más probable para padecer una depresión, existiendo una incidencia más baja en edades superiores a los 65 años.

En cuanto a la prevalencia, el DSM-IV registra que, el riesgo para el trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida en muestras de población general ha variado entre el 10 y el 25% para las mujeres y entre el 5 y el 12% para los varones. Las tasas de prevalencia parecen no estar relacionadas con la raza, el nivel de estudios o de ingresos económicos, ni con el estado civil. Varias revisiones de trabajos que estudian la diferencia de género en la depresión, señalan que la prevalencia de este trastorno es dos veces mayor en mujeres que en hombres. Hay que señalar que esta mayor prevalencia de la depresión entre las mujeres no ocurre a lo largo de todo el ciclo vital ya que antes de la adolescencia el patrón está invertido. En la infancia, la prevalencia es mayor en los niños que en las niñas (Culbertson, 1997; Cyranowski y cols., 2000).

Además también existen diferencias en función del tipo de trastorno del estado de ánimo. En el caso del trastorno depresivo mayor la tasa de prevalencia es 3 ó 4 veces mayor en mujeres que en hombres; mientras que los trastornos bipolares no presentan diferencias de género en la prevalencia (Culbertson, 1997).

Estudios transculturales muestran que la depresión es un fenómeno universal, con una prevalencia similar dentro de las diferentes culturas. Lo que cambia son los

síntomas asociados de los que se quejan los pacientes. En algunas culturas la depresión se experimenta en términos somáticos con quejas de nervios y cefaleas (culturas latina y mediterránea); en otras, las quejas van expresadas en términos de debilidad, cansancio o “falta de equilibrio” (culturas china y asiáticas); en otras, las describen como problemas en el “corazón” (culturas del oriente medio) (DSM-IV, A.P.A., 1995).

Los síntomas centrales de un episodio depresivo mayor son los mismos para niños y adolescentes aunque los síntomas característicos pueden ir cambiando con la edad. Las quejas somáticas, la irritabilidad y el aislamiento social son habituales en los niños; mientras que el enlentecimiento psicomotor, la hipersomnia y las ideas delirantes son más frecuentes en la adolescencia y en la edad adulta.

El diagnóstico de la depresión en los ancianos es más difícil que en los jóvenes ya que es necesario distinguir entre los síntomas depresivos y aquellos trastornos psicológicos secundarios a otras enfermedades. La depresión y dichos trastornos a menudo están presentes en el mismo paciente. En contraste con los pacientes deprimidos jóvenes, los ancianos no declaran que su estado de ánimo está decaído debido a que esto lo consideran una consecuencia inevitable de la vejez. En las personas jóvenes con depresión el enlentecimiento en la actividad y los pensamientos recurrentes es un síntoma claro de depresión. Estos mismos síntomas son observados en los depresivos ancianos, sin embargo, son más difíciles de identificar ya que son considerados como parte de un envejecimiento normal. Los ancianos depresivos también ven empeoradas sus funciones cognitivas, aunque son más difíciles de detectar debido a que el deterioro cognitivo también forma parte del envejecimiento normal. Los síntomas más claros de depresión en los ancianos son los trastornos del sueño, la reducción del apetito y la pérdida de peso. También es común que presenten síntomas somáticos, bien por la somatización del trastorno depresivo o por la acentuación de los síntomas de enfermedades físicas concomitantes. Los ancianos deprimidos comunican, con mayor frecuencia que los jóvenes, trastornos somáticos, los síntomas hipocondríacos son comunes en la vejez y algunas veces se producen alucinaciones entre los ancianos deprimidos (Gareri y cols., 2000).

La depresión es una enfermedad que, en muchas ocasiones puede traer consigo

consecuencias muy graves como es el intento de suicidio o el suicidio en sí mismo. Entre el 20 y el 40% de pacientes con un trastorno del estado de ánimo exhiben conductas suicidas que no son fatales, incluyendo pensamientos de suicidio. El 15% de los enfermos hospitalizados por un trastorno depresivo mayor intentan suicidarse y el 15% de pacientes con un trastorno depresivo mayor grave, de al menos un mes de duración, se suicidan. Otras consecuencias encontradas entre enfermos con un trastorno depresivo mayor no tratado, que aunque son menos graves que el suicidio no dejan de ser importantes, son: accidentes, somatización, pérdida de trabajo, fracaso en la carrera profesional o en la escuela, abuso de sustancias, familias disfuncionales, absentismo, disminución de la productividad, etc. (Stahl, 1998a).

2.1.2. Hipótesis monoaminérgica de la depresión

En los años sesenta se reconoció que todos los antidepresivos utilizados hasta ese momento (antidepresivos que más tarde serían clasificados como tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa) aumentaban los niveles de noradrenalina (NA) o de dopamina (DA) de una manera u otra. Estos descubrimientos hicieron que en 1965 Joseph J. Schildkraut propusiera la primera gran teoría sobre la etiología biológica de la depresión, “la hipótesis catecolaminérgica”, que sugería que la depresión estaría determinada por una disminución en la disponibilidad sináptica de NA y DA. Poco después, se observó también que en los cerebros de los deprimidos existían niveles bajos de otro neurotransmisor, la serotonina (5-HT), ampliándose la hipótesis catecolaminérgica y enunciándose la “hipótesis monoaminérgica” que es la que perdura hasta nuestros días. La idea era que los síntomas depresivos venían producidos por un defecto en la disponibilidad de ciertos neurotransmisores monoaminérgicos, como era la NA, la 5-HT y en menor medida la DA (Gershon y Rieder, 1992; Riedel y van Praag, 1995; Costentin, 1996; Leonard, 1996; Miller y cols., 1996; Potter, 1996; Arranz y cols., 1997; Schwaninger y cols., 1997; Charney, 1998; Stahl, 1998a, 1998c; Blier y Montigny, 1999; Feighner, 1999; Holsboer, 1999; Owen y cols., 1999; Delgado, 2000; Gareri y cols., 2000; Hirschfeld, 2000; Leonard, 2000; Vetulani y Nalepa, 2000).

Esta hipótesis ha sido corroborada por algunos hallazgos como por ejemplo: la insuficiencia en la transmisión serotoninérgica viene reflejada por una disminución en la

orina o en el líquido cefalorraquídeo de un metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) en los deprimidos ansiosos con fuerte tendencia al suicidio; una disminución en la orina de un metabolito de la NA, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en los deprimidos corrobora la insuficiencia noradrenérgica; y, por último, la insuficiencia en la transmisión dopaminérgica puede comprobarse en la disminución, en el líquido cefalorraquídeo de los sujetos deprimidos, de las concentraciones de un metabolito de la DA, el ácido homovanílico (HVA) (Costentin, 1996). No obstante, esta hipótesis no ha sido corroborada en todas las ocasiones y estudios de las concentraciones de neurotransmisores y de sus metabolitos en el fluido cerebroespinal, orina y plasma en pacientes con depresión han dado lugar a resultados equívocos (Leonard, 2000). En otros trabajos, como el de Arranz y cols. (1997), en los que se estudia el cerebro de sujetos que se han suicidado no se encuentran cambios consistentes o sustanciales de las funciones monoaminérgicas, como sería de esperar desde la hipótesis monoaminérgica de la depresión.

La existencia de obstáculos para asumir una simple relación entre las concentraciones monoaminérgicas y el estado de ánimo ha venido determinada por el hecho de que los antidepresivos, que mejoraban la transmisión monoaminérgica, no ejercían su acción terapéutica inmediatamente sino que requerían un tratamiento de al menos dos semanas; mientras que el aumento de los niveles de monoaminas era inmediato (D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000; Hébert y cols., 2001). Debido a que el nivel de un neurotransmisor no es siempre el mejor indicativo de la actividad de un sistema neurotransmisor las investigaciones posteriores sobre la etiología biológica de la depresión se centraron en los receptores monoaminérgicos. En muchos estudios se consideró la posibilidad de que en la depresión se produjera una alteración en el número y/o afinidad de los receptores de monoaminas, así como en sus lugares de recaptación (Gershon y Rieder, 1992; Allain y cols., 1995; Leonard, 1996; Miller y cols., 1996; Pinder, 1997; Stahl, 1998a, 1998c; D'Aquila y cols., 2000; Hirschfeld, 2000; Leonard, 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Según esta teoría, la depresión vendría producida por una anomalía en el funcionamiento de estos receptores. Esta alteración podría estar causada por un agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos (Stahl, 1998a) y este agotamiento causaría una regulación compensatoria al alza de los receptores postsinápticos de los neurotransmisores

(Leonard, 1996; Stahl, 1998a). No existe evidencia directa de todo esto, pero los estudios *post mortem* muestran de forma consistente un incremento del número de receptores 5-HT₂ en la corteza frontal de pacientes que se han suicidado (Stahl, 1998a). Esta hipótesis propone que los antidepresivos (no importa cuales sean sus acciones iniciales sobre los receptores y las enzimas), al aumentar la cantidad de neurotransmisor disponible en el espacio sináptico, causan una regulación a la baja de los receptores monoaminérgicos (es decir, disminuyéndolos o sensibilizándolos), siguiendo un curso temporal coherente con el inicio retardado de la acción antidepresiva de estos fármacos (Allain y cols., 1995; Leonard, 1996; Potter, 1996; Stahl, 1998a; Stahl, 1998c; D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Aunque existen problemas e inconsistencias en esta hipótesis en cuanto a la explicación global de cómo funcionan todos los antidepresivos, continúa siendo la teoría dominante de la acción antidepresiva (Stahl, 1998a).

Algunos autores han intentado conocer más en profundidad los cambios neuronales que acompañan a la depresión. Para ello han analizado el efecto que diferentes tipos de antidepresivos producen sobre los distintos sistemas neurotransmisores sobre los que actúan.

Así, por ejemplo, las anomalías en la regulación de la transmisión de 5-HT que acompañan a la depresión pueden estar localizadas tanto a nivel presináptico como postsináptico (Charney, 1998):

- a) La disponibilidad del precursor de la 5-HT (el triptófano), es un factor a tener en cuenta en la etiología biológica de la depresión. Se ha observado que este precursor estaba reducido en los pacientes deprimidos, traduciéndose esto en una disminución de 5-HT disponible y por tanto en una menor liberación del neurotransmisor (Charney, 1998). También la tomografía por emisión de positrones ha revelado una alteración en la síntesis de 5-HT en la depresión (en la revisión de Cryan y Leonard, 2000). Se ha observado que existen diferencias de género en cuanto a la depleción de triptófano, produciéndose una diferencia de género en la síntesis de la 5-HT a partir del triptófano. Esta síntesis es menor en

mujeres que en varones, incluso en sujetos sanos. Esto podría explicar la mayor vulnerabilidad de las mujeres hacia la depresión (Charney, 1998). Costentin (1996), señala que la síntesis de aminas puede ampliarse aumentando sus precursores y que la administración de 5 hidroxitriptófano tiene un efecto antidepresivo.

- b) La recaptación de 5-HT por la membrana de transporte parece estar implicada en varias formas de la depresión. Se sabe que los niveles de 5-HT recaptada son menores en los estados depresivos (Charney, 1998). Como recogen en su revisión Cryan y Leonard (2000), existen estudios en los que se observó que los pacientes deprimidos presentaban una deficiencia en el transporte de 5-HT y una reducción en los lugares de recaptación de este neurotransmisor. Como señalan estos autores hay varios estudios donde se demuestra que los lugares para el transporte de 5-HT están reducidos en la corteza prefrontal de los depresivos que se suicidaron. No obstante, también existen estudios donde no se observaron cambios en el número de los lugares de recaptación de la 5-HT. Hébert y cols. (2001) observaron que la administración de antidepresivos no producía ningún efecto sobre los transportadores de 5-HT, a pesar de que algunos de los antidepresivos estudiados eran bloqueadores selectivos de la recaptación de 5-HT. Hébert y cols. (2001) consideraron que una posible razón de las diferencias encontradas en diferentes estudios sobre el efecto de los antidepresivos sobre los transportadores de 5-HT es que el cambio en estos transportadores podría estar limitado a determinadas áreas del sistema nervioso central.
- c) Como se ha señalado con anterioridad parece ser que la depresión puede estar causada por una regulación al alza de los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Varios autores argumentaron que la depresión puede proceder de un incremento patológico en los receptores 5-HT₂ (Leonard, 1996; Stahl, 1998a; Cryan y Leonard, 2000; Leonard, 2000). Estos receptores ven disminuida su densidad tras un tratamiento prolongado

con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de 5-HT (Leonard, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a). Sin embargo, hay que señalar que con la terapia electroconvulsiva (TEC), un tratamiento eficaz contra la depresión severa, se produce un incremento en la densidad de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos (Leonard, 1996). La baja cantidad de 5-HT que se produce en la depresión también podría producir una hiperactividad de los receptores presinápticos 5-HT_{1A}. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que los tratamientos de larga duración con antidepresivos producen una hiposensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos (Costentin, 1996; Leonard, 1996; Charney, 1998; Stahl, 1998c; Leonard, 2000). Algunas investigaciones que han utilizado la tomografía por emisión de positrones han demostrado que los pacientes que sufren un trastorno depresivo mayor presentan una alteración en el funcionamiento y una reducción en la densidad de los receptores 5-HT_{1A} (Sargent y cols., 2000).

También se ha estudiado la implicación de los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos en los mecanismos de acción de los antidepresivos. Los hallazgos se pueden resumir en los siguientes puntos:

- a) Los receptores adrenérgicos también podrían estar implicados en la etiología biológica de la depresión. Existe la posibilidad de que los autorreceptores presinápticos α -adrenérgicos puedan presentar una hipersensibilidad en los trastornos depresivos. Se ha demostrado que tratamientos prolongados con ciertos antidepresivos pueden reducir la función de los autoreceptores presinápticos adrenérgicos α_2 y mejorar la respuesta de los receptores presinápticos α_1 (Costentin, 1996; Miller y cols., 1996; Vetulani y Nalepa, 2000). En la depresión también se ha observado una regulación al alza de los receptores β -adrenérgicos. La mayoría de los antidepresivos reducen la densidad y la función de los receptores postsinápticos adrenérgicos β_1 (Costentin, 1996; Miller y cols., 1996; Stahl, 1998a; Feighner, 1999; Vetulani y Nalepa, 2000).

- b) Dos importantes líneas experimentales aportan evidencias sobre el posible papel de la DA tanto en la patogénesis de la depresión como en los mecanismos de acción de los antidepresivos. En primer lugar, se sabe que los fármacos que aumentan los niveles de DA aumentan el estado de ánimo, mientras que los fármacos que reducen los niveles de DA o bloquean los receptores dopaminérgicos pueden producir disforia o estado de ánimo deprimido. Por otro lado, los fármacos que afectan directamente los niveles de DA o los receptores dopaminérgicos muestran una actividad antidepresiva (D'Aquila y cols., 2000). Además se ha observado que la función dopaminérgica mesolímbica se ve mejorada por antidepresivos tricíclicos y por TEC, posiblemente mediante el incremento de la respuesta de los receptores de DA postsinápticos (Miller y cols., 1996; D'Aquila y cols., 2000). También se sabe que el tratamiento prolongado con algunos antidepresivos reduce las funciones de los autorreceptores de DA (Miller y cols., 1996). En general la mayoría de las evidencias disponibles muestran que el incremento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, inducida por la administración crónica de antidepresivos, está relacionada con un aumento de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D₂, así como por una reducción en el número y la sensibilidad de los receptores presinápticos D₁.
- c) También se ha estudiado el efecto de los antidepresivos sobre la tiroxina hidroxilasa, enzima implicada en la síntesis de la NA y la DA limitando su tasa. Se ha observado que la administración prolongada de varios tipos de antidepresivos reduce la expresión de esta proteína y reduce la actividad de la enzima produciéndose una acumulación del precursor de la NA como respuesta a la inhibición de la tiroxina hidroxilasa (Miller y cols., 1996).

En general podemos concluir que la mayoría de los antidepresivos, tras una administración prolongada, producen cambios en los receptores adrenérgicos, en los receptores serotoninérgicos y en los autoreceptores dopaminérgicos, entre otros sistemas

de transmisión (Costentin, 1996; Leonard, 1996).

En definitiva, la idea dominante hoy en día es que las funciones noradrenérgicas y serotoninérgicas del sistema nervioso central (y en menor medida las funciones dopaminérgicas) están implicadas tanto en la patología de la depresión como en los mecanismos de acción de los antidepresivos. Esto ha hecho que algunos autores consideren la posibilidad de que existan diferentes subtipos de pacientes depresivos: algunos con un problema principal en las funciones serotoninérgicas, y otros con un especial déficit de las funciones catecolaminérgicas (Miller y cols., 1996; Charney, 1998).

Aunque la hipótesis monoaminérgica de la depresión es la que sigue teniendo más vigencia hoy en día, han aparecido otros intentos explicativos de la etiología de la depresión. Señalamos a continuación algunas de estas hipótesis alternativas:

I. Existe la posibilidad de que se produzca un problema en la relación existente entre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en la depresión cuando no se observen déficits, por separado, en alguno de estos sistemas (Feighner, 1999; Leonard, 2000; Hébert y cols., 2001). Se sabe que una acción importante de los antidepresivos viene determinada por la relación que existe entre estos dos sistemas. La administración crónica con antidepresivos produce una regulación a la baja de los α_2 -heterorreceptores y esto regula la liberación de 5-HT (Vetulani y Nalepa, 2000).

II. En los últimos años, la atención se ha centrado en la posibilidad de que los daños que subyacen a la depresión puedan ocurrir más allá de los receptores postsinápticos de las neuronas monoaminérgicas. Es decir, que el daño se produzca en componentes subcelulares de estos sistemas. Como por ejemplo los segundos mensajeros o las proteínas que modulan el transporte iónico e, indirectamente, aumenten o disminuyan la actividad de los sistemas de segundos mensajeros y proteínas G que se acoplen a receptores y estimulen o inhiban los segundos mensajeros intracelulares (Gershon y Rieder, 1992; Sambunaris y cols., 1997; Leonard, 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Esta hipótesis sugiere que un fallo en el balance de los dos

principales sistemas de amplificación de señales intraneuronales, la adenilciclase y la fosfolipasa C, produce los trastornos afectivos. La depresión resultaría de una hipofunción del AMP cíclico (Sambunaris y cols., 1997; Vetulani y Nalepa, 2000). Los estudios realizados para corroborar esta hipótesis no han obtenido resultados concluyentes. Popoli y cols. (2000), realizaron una revisión sobre el efecto de los antidepresivos a nivel de los postreceptores. Estos autores consideran que los cambios en las señales que se producen más allá de los receptores de las neuronas, pueden ser los responsables del efecto terapéutico de los antidepresivos. Estos autores observaron: que la administración de antidepresivos a largo plazo producía un cambio en la fosforilación de proteínas, cambios en los mecanismos de la proteinkinasa C, cambios en la proteinkinasa dependiente del AMP cíclico y cambios en la proteinkinasa dependiente del calcio/calmodulina.

III. Varios autores consideran que las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión de la NA, 5-HT y DA no son la principal anomalía causante de la depresión. Se sabe que individuos con depresión mayor presentan una hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Existen varios sistemas de neuropéptidos, como son la hormona liberadora de corticotropina y el neuropéptido Y, que están regulados por monoaminas y que pueden estar implicados en la patogénesis de la depresión y en los mecanismos de acción de los antidepresivos. Está claro que hay una alta interacción funcional entre la NA y la hormona liberadora de corticotropina. Muchos estudios han sugerido que esta hormona juega un gran papel en la conducta depresiva y que los niveles de la misma en el fluido cerebroespinal de los deprimidos están muy elevados. Así se puede suponer que los fármacos que tengan una acción selectiva y potente sobre el sistema noradrenérgico pueden tener un efecto regulador sobre la hormona liberadora de corticotropina que puede ser relevante para la acción antidepresiva de estos fármacos (Miller y cols., 1996; Charney, 1998; Holsboer, 1999; Holsboer, 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Existen autores que consideran que los mecanismos opiáceos endógenos pueden también

estar implicados en los cambios del eje hipotálamico-pituitario-adrenal así como en los cambios de humor observados en la depresión (Martin del Campo y cols., 2000). Como señalan Vetulani y Nalepa (2000) hoy en día se sabe que los fármacos que actúan sobre los sistemas peptidérgicos tienen un considerable potencial antidepressivo.

IV. Leonard (1996) incide sobre la escasa atención que han recibido los sistemas gamma aminobutírico (GABAérgico) y colinérgico en la etiología de la depresión. Leonard señala que Janowsky y cols. (1983), llevados por el hecho de que los agonistas colinérgicos causan disforia mientras que los antagonistas una ligera euforia en los sujetos sanos, proponen la “hipótesis colinérgica-adrenérgica” de los trastornos afectivos. Esta hipótesis señala que la depresión es una consecuencia del dominio colinérgico central. No obstante, las investigaciones basadas en esta hipótesis no son muy concluyentes. En cuanto al papel de los receptores GABAérgicos en la depresión, este autor señala que existen sólo evidencias indirectas de estudios en los que la administración crónica de antidepressivos afectaban a estos receptores.

Como hemos observado no hay una respuesta clara y consensuada sobre la etiología biológica de la depresión.

2.1.3. Uso clínico de los antidepressivos

Aunque existen otras posibles terapias para el tratamiento de la depresión, como puede ser la terapia electroconvulsiva o la psicoterapia, el tratamiento más comúnmente utilizado en estos trastornos son los fármacos antidepressivos.

La depresión no es una enfermedad que pueda ser rápidamente tratada y curada con los antidepressivos disponibles hoy en día. Existe una demora antes de que se produzca una mejora de los síntomas que acompañan a un episodio agudo de depresión (Montgomery, 1996).

En un primer momento sólo se llevaban a cabo tratamientos cortos para episodios

depresivos aislados (Zajacka, 2000). Sin embargo, la depresión puede ser un trastorno recurrente e incluso crónico. Por este motivo en los tratamientos actuales se señala que los antidepresivos han de utilizarse no sólo para tratar episodios agudos de depresión, sino también para intentar prevenir futuros episodios de la enfermedad (Montgomery, 1996; Stahl, 1998a; Keller, 1999). Trabajos recientes señalan que la mejor solución para evitar la recurrencia de los episodios depresivos es prevenirlos mediante un tratamiento adecuado durante el episodio agudo, para conseguir una remisión total, y una terapia profiláctica para evitar la aparición de nuevos episodios (Thase, 1999b; Zajacka, 2000).

El tratamiento de la fase aguda del trastorno va dirigido a la búsqueda de una reducción de los síntomas depresivos (Thase y Kupfer, 1996). Desde hace tiempo se sabe que los pacientes tratados con depresivos no presentan una mejoría de sus síntomas hasta al menos dos semanas después del tratamiento (D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000; Hébert y cols., 2001). A veces, esta demora en la aparición del efecto terapéutico no aparece hasta un mes o dos después de haber comenzado su tratamiento, aunque también hay que señalar que algunos sujetos depresivos responden a un tratamiento con placebo (Stahl, 1998a).

Durante los primeros meses, tras la mejora de los síntomas agudos, hay un periodo de vulnerabilidad en el cual los síntomas pueden aparecer si se abandona el tratamiento. El tratamiento de continuación ayuda a prevenir la recaída de un episodio depresivo tratado de manera inadecuada (Montgomery, 1996). Después de conseguir una remisión de los síntomas en la fase aguda, el tratamiento farmacológico debe continuar al menos durante seis meses con un tratamiento de continuación. En primer lugar este tratamiento irá dirigido a prevenir una recaída y el segundo propósito es la consolidación de la remisión de los síntomas y por lo tanto la total recuperación (Montgomery, 1996; Thase y Kupfer, 1996). Si el tratamiento con antidepresivos se suspende durante el primer año después de la remisión, el paciente tiene un 50% de posibilidades de experimentar otro episodio de trastorno depresivo mayor, pero si el tratamiento se continúa hasta un año después de la remisión de los síntomas, sólo hay un 10-15% de posibilidades de que aparezca otro episodio depresivo (Stahl, 1998a).

Cada vez es más frecuente la búsqueda de tratamientos que consigan una remisión

total de los síntomas, ya que cuando se consigue una recuperación parcial de los mismos la probabilidad de una recaída es mayor. Además hay que tener en cuenta que el riesgo de depresión se incrementa con cada episodio, siendo los episodios siguientes de mayor duración, más severos y con una menor respuesta al tratamiento (Zajecka, 2000). Algunos estudios sugieren que el tratamiento del trastorno depresivo mayor es más eficaz al principio del episodio, antes de que llegue a ser crónico o recurrente. Si no se administra un tratamiento adecuado al principio del curso de la enfermedad, la depresión puede producir efectos neuropatológicos de larga duración o irreversibles (Stahl, 1998a).

También existe una farmacoterapia de mantenimiento dirigida a prevenir trastornos depresivos recurrentes. La diferencia entre la recurrencia y la recaída es que esta última se considera una reactivación del mismo episodio depresivo, mientras que en la recurrencia se produce un episodio depresivo nuevo. Esta terapia de mantenimiento se recomienda para individuos con un historial de dos o más episodios depresivos o que sufren una depresión crónica (Thase y Kupfer, 1996; Keller, 1999). Para prevenir nuevos episodios depresivos, los pacientes con trastornos recurrentes han de recibir más tratamiento, aunque hayan estado bien durante el periodo del tratamiento de continuación, con el fin de consolidar su respuesta al tratamiento agudo (Montgomery, 1996). Aunque existe poco consenso sobre el tiempo durante el cual se debe de administrar este tratamiento de mantenimiento, esta terapia se puede prolongar durante años (Montgomery, 1996; Thase y Kupfer, 1996; Keller, 1999).

En la actualidad las pautas de tratamiento consisten en administrar a los pacientes que tienen su primer episodio depresivo mayor un antidepresivo hasta la remisión y entonces continuar con la medicación durante los 6 ó 12 meses siguientes. Tradicionalmente en este tipo de tratamiento profiláctico para prevenir la recaída o recurrencia, los clínicos solían reducir la dosis utilizada en el tratamiento inicial a la mitad, manteniendo este tratamiento por un periodo indefinido. Pero existen estudios en los que se demuestra que es necesario utilizar la misma dosis para mantener la remisión de los síntomas (Montgomery, 1996; Stahl, 1998a; Keller, 1999).

También hay pacientes que en un primer momento no responden al tratamiento

con antidepresivos, son los llamados “pacientes refractarios al tratamiento”, o bien presentan una intolerancia a la medicación que se les receta. Para estos pacientes han aparecido diferentes estrategias de tratamiento. Una de esas estrategias es el uso de una secuencia de antidepresivos, ya que se ha comprobado que los pacientes que en un principio no responden a una clase de antidepresivos (de las que veremos en el apartado siguiente) cambiándoles a otra clase de estos fármacos muestran una mejoría de los síntomas (Stahl, 1998a; Fava, 2000a, 2000b). No obstante, la transición de un tipo de antidepresivos a otros lleva tiempo, ya que es necesario que los pacientes metabolicen todo el tratamiento antes de comenzar el siguiente, y esta pérdida de tiempo puede hacer que los pacientes empeoren (Stahl, 1998a).

Por este motivo, otras alternativas para los pacientes refractarios son la combinación de fármacos (Stahl, 1998a; Nelson, 2000). Dentro de estas estrategias la más común es el uso de litio combinado con el antidepresivo, que parece potenciar la acción antidepresiva del fármaco (Thase y Kupfer, 1996; Stahl, 1998a; Fava, 2000b). También es común la combinación de antidepresivos con la hormona tiroidea (Fava, 2000b). Otros fármacos utilizados junto a los antidepresivos, con el fin de potenciar la efectividad de estos últimos en pacientes que presentan sólo una respuesta parcial a estos fármacos, son los estimulantes. Esta combinación es especialmente utilizada en pacientes que se quejan de fatiga (Menza y cols., 2000). También existen combinaciones de diferentes tipos de antidepresivos (Fava, 2000b).

En el apartado siguiente expondremos los diferentes tipos de antidepresivos que existen hoy en día. Como podremos observar, los antidepresivos interactúan con varios tipos de receptores produciendo un efecto antidepresivo, pero también producen efectos indeseados. Dado que la mayoría de los antidepresivos presentan una eficacia similar, la elección de un tratamiento u otro, así como las combinaciones entre varios de estos tratamientos debe basarse en la tolerancia de dicho paciente a los efectos secundarios de estos fármacos (Roose, 1999).

2.2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

La historia de la psicofarmacología de la depresión tiene sólo algunas décadas. Como bien señalan varios autores (Gershon y Rieder, 1992; Costentin, 1996;

Schwaninger y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Blier y Montigny, 1999; Feighner, 1999) los primeros fármacos antidepresivos se descubrieron por casualidad, sin conocer sus efectos sobre la química del cerebro. En el momento de su descubrimiento tampoco se tenía una teoría para la etiología biológica de la depresión.

La profundización en los mecanismos de acción de los antidepresivos comenzó con el estudio de la reserpina. Este fármaco es un derivado de la *Rauwolfia serpentina*, una planta utilizada en la medicina tradicional india. La reserpina fue uno de los primeros medicamento eficaces para el tratamiento de la hipertensión, sin embargo los médicos observaron que a veces producía una grave depresión que llevaba incluso al suicidio. Se descubrió entonces que la reserpina producía una caída de monoaminas cerebrales, que comprendía a los neurotransmisores NA, DA y 5HT (Gershon y Rieder, 1992).

A continuación pasaremos a presentar una clasificación, dentro de las muchas posibles, de los antidepresivos que hoy en día encontramos en el mercado o en fase experimental. Después, siguiendo esta clasificación pasaremos a describir las particularidades de cada uno de estos grupos en cuanto a los mecanismos de acción que poseen.

2.2.1. Clasificación de los antidepresivos

Antes de los años cincuenta no existían antidepresivos eficaces. Como se ha señalado con anterioridad, los primeros antidepresivos se descubrieron de forma accidental en los años cincuenta y sesenta (Gershon y Rieder, 1992; Costentin, 1996; Schawaninger y cols., 1997; Stahl, 1998a; Stahl, 1998c, Feighner, 1999). Estos primeros antidepresivos serían clasificados más tarde como: *antidepresivos tricíclicos* (ATC, su estructura química tiene tres anillos) e *inhibidores de la monoaminoxidasa* (IMAO) (Costentin, 1996; Leonard, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Blier y Montigny, 1999; Feighner, 1999). A pesar de su comprobada eficacia en el tratamiento de diferentes trastornos depresivos, estos fármacos presentaban una gran cantidad de efectos secundarios, por ejemplo cardiotoxicidad e hipertensividad, peligrosos para la salud (Leonard, 1996; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999). Esto condujo al desarrollo de nuevos tipos de antidepresivos, muchos de los cuales se

encuentran ya en el mercado, mientras que otros permanecen aún en fase experimental.

Aunque no existe una clasificación consensuada para los diferentes tipos de antidepresivos, en este trabajo hemos optado por la clasificación realizada por Stahl (1998a, 1998b, 1998c) ya que agrupa los distintos antidepresivos en función de los mecanismos de acción que subyacen a sus efectos terapéuticos. Esta clasificación es de gran utilidad para un mejor entendimiento del siguiente apartado en el que trataremos, precisamente, los mecanismos de acción específicos de cada uno de estos grupos de antidepresivos.

Según Stahl (1998c) existen en la actualidad más de dos docenas de antidepresivos que trabajan a través de siete mecanismos farmacológicos diferentes:

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).**
- **Antidepresivos tricíclicos (ATC).**
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**
- **Inhibidores duales de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND).**
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN).**
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina /antagonistas de los receptores de serotonina-2.**
- **Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA).**

Además de éstos, existen otros tratamientos que no vamos a tratar en este trabajo, como por ejemplo: las diferentes formas de psicoterapia, las terapias electroconvulsivas y la privación de sueño.

Pasaremos, a continuación, a presentar los fármacos más representativos de cada uno de los grupos así como los efectos no deseados (diferentes a su acción antidepresiva) que presentan cada grupo.

© **INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs):**

Los IMAOs fueron los primeros antidepresivos descubiertos. Este descubrimiento se realizó de forma accidental cuando se observó que un fármaco antituberculoso, la iproniácida, mejoraba la depresión que coexistía en algunos de los pacientes con tuberculosis. Fue Nathan Kline, en la década de los cincuenta, quien demostró la eficacia antidepresiva de la iproniácida. Este fármaco inhibía la enzima monoaminoxidasa (MAO) y se observó que esta acción no estaba relacionada con el efecto antituberculoso del fármaco sino que producía un efecto antidepresivo (Costentin, 1996; Schwaninger y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c). Este hallazgo llevó, en los años cincuenta y sesenta, a la síntesis de más fármacos que inhibían la MAO pero que carecían de propiedades antituberculosas.

Los IMAOs son tan efectivos como los ATC en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, pero su utilización clínica ha pasado por altibajos. Los IMAOs originales son todos inhibidores irreversibles del enzima. El uso de estos antidepresivos se ve complicado por su interacción con la tiramina, una proteína presente en una gran cantidad de alimentos frecuentes en la dieta, entre ellos el queso. Esta interacción provoca una crisis hipertensiva que puede ser mortal (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Aunque este efecto puede evitarse sometiendo a los pacientes que reciban esta medicación a una estricta dieta libre de alimentos que contengan tiramina, triptófano y tiroxina. La presencia de esta sustancia en productos muy comunes (queso, vino tinto, comidas sazonadas, bananas, frutos secos, etc.) hace que este régimen sea difícil de seguir por los pacientes. Esto contribuyó a un declive en el uso de los IMAOs en la década de los setenta (Sambunaris y cols., 1997).

Más tarde se descubrió la existencia de dos isoenzimas de la MAO, la MAO A y MAO B. Los IMAOs clásicos eran inhibidores no selectivos de ambas formas, pero este descubrimiento llevó al desarrollo de nuevos IMAOs dirigidos a la inhibición selectiva de una de las isoenzimas, aunque también de manera irreversible (estos nuevos antidepresivos serían los IMAOs-A y los IMAOs-B) (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999; Vetulani y Nalepa, 2000). Además, se

desarrollaron IMAOs-A que actuaban de manera reversible sobre la MAO A, los llamados IRMA. Estos nuevos IMAOs demostraron ser tan eficaces como los antiguos (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000).

El inhibidor prototipo de la MAO-B es el deprenil, que es de gran utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Costentin, 1996).

Los IMAOs-A reversibles ya no interactúan con la tiramina de la dieta, con lo que uno de los problemas más graves de los IMAOs estaba solucionado. No obstante, estos fármacos también presentan problemas a la hora de ser administrados junto a otros tratamientos farmacológicos. Así, por ejemplo, se ha de tener cuidado y evitar la interacción de estos fármacos con otros antidepresivos (ISRS o venlafaxina) ya que podría producir el llamado “síndrome de la serotonina” que incluye síntomas iniciales de temblor, hipertonicidad, mioclonismo y problemas en el sistema autónomo, pudiendo luego progresar y generar alucinaciones, hipertermia y finalmente la muerte (Sambunaris y cols., 1997). Además de este problema, los IMAOs también presentan problemas a la hora de combinarlos con otros IMAOs, ATC, anestésicos generales o medicamentos tan usuales como un descongestivo nasal (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Feighner, 1999).

Además de este peligroso efecto de los IMAOs irreversibles, los IMAOs también tienen asociados otros efectos secundarios. Los antidepresivos incluidos dentro de esta clasificación así como los efectos secundarios que, según varios autores (Frazer, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Feighner, 1999), producen se presentan en el Cuadro 2.3.

No obstante, a pesar de estos efectos adversos, para algunos especialistas los IMAOs se deben considerar fármacos de primera elección para pacientes con depresión que no responden al tratamiento con ATC, para pacientes con depresión unida a hipocondría o a una marcada ansiedad y en las formas no severas de la depresión unida a demencia. Los IRMA pueden ser también eficaces en el tratamiento de la fobia social y de los trastornos de pánico. De cualquier forma, estos antidepresivos se deben administrar comenzando con dosis bajas para luego alcanzar las dosis de mantenimiento (Sambunaris y cols., 1997; Gareri y cols., 2000).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

CLASIFICACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • IRREVERSIBLES NO SELECTIVOS: <ul style="list-style-type: none"> - Fenelzina. - Iproniácida. - Isocarboxácida. - Tranilcipromina. • IRREVERSIBLES SELECTIVOS: <ul style="list-style-type: none"> - IMAOs-A. <ul style="list-style-type: none"> Clorgilina. - IMAOs-B. <ul style="list-style-type: none"> Deprenil. Pargilina. • REVERSIBLES DE LA MAO-A (IRMAS): <ul style="list-style-type: none"> - Befloxatona. - Brofaromina. - Cimoxatona. - Moclobemida. - Toloxatona. 	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICOLINÉRGICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Sequedad de boca. - Estreñimiento. - Retención urinaria. - Visión borrosa. - Problemas de memoria. • RELACIONADOS CON EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: <ul style="list-style-type: none"> - Agitación. - Akatisia. - Insomnio. - Hipomanía. - Irritabilidad. - Somnolencia diurna. - Temblor. • AUMENTO DE PESO. • DISFUNCIONES SEXUALES. • HEPÁTICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Ictericia. • CARDIOVASCULARES: <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión postural. - Taquicardia.

Cuadro 2.3. Antidepresivos incluidos dentro del grupo de los IMAO y sus posibles efectos secundarios (Modificado de Parra, 1997).

© ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC):

Hace algunos años este grupo era más homogéneo y recibió este nombre porque todos los fármacos que lo constituían tenían una estructura química orgánica que contenía tres anillos. Hay que señalar que hoy en día este término es arcaico ya que dentro de esta clasificación se han ido incluyendo otros antidepresivos que pueden tener uno, dos, tres o cuatro anillos en sus estructuras. Estas nuevas inclusiones han hecho

que en algunas ocasiones este grupo reciba otros nombres como antidepresivos cíclicos o heterocíclicos (Parra, 1997; Stahl, 1998a; Gareri y cols., 2000).

Los primeros ATC fueron sintetizados más o menos al mismo tiempo que otras moléculas de tres anillos que habían demostrado ser eficaces como tranquilizantes para la esquizofrenia. El descubrimiento del primer ATC, la imipramina, fue realizado por casualidad en los años cincuenta cuando Roland Kuhn trabajaba en el descubrimiento de nuevos fármacos antipsicóticos. Kuhn se encontraba trabajando con un compuesto tricíclico derivado, con una cadena lateral idéntica a la de la clorpromacina. Este fármaco no presentó propiedades antipsicóticas, sin embargo durante las pruebas con depresiones endógenas se descubrió su poder antidepresivo. Así, estos fármacos descubiertos en los años cincuenta y sesenta, fueron comercializados para el tratamiento de la depresión (Gershon y Rieder, 1992; Schwaninger y cols., 1997; Stahl, 1998a).

Los ATC han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la depresión mayor en la vejez y en la pseudodemencia. Algunos ATC son también eficaces en el tratamiento de los trastornos de pánico y de los trastornos obsesivo-compulsivos (Gareri y cols., 2000).

Los ATC han sido muy usados, incluso hoy en día su uso continúa vigente, siendo considerados por muchos profesionales los antidepresivos más potentes (Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). No obstante, la aparición de los ISRS menguó bastante su uso clínico. El motivo principal de este abandono es la gran cantidad de efectos secundarios que presentan (ver Cuadro 2.4.). El incremento de estos efectos secundarios tras un tratamiento prolongado hace que los ATC sean poco tolerados por los pacientes. Las precauciones y vigilancia de los efectos secundarios han de ser mayores cuando los pacientes presentan problemas cardiacos o son ancianos (Feighner, 1999). Además, hay que señalar que los ATC presentan una gran toxicidad (Frazer, 1997; Stahl, 1998c; Feighner, 1999).

Los antidepresivos incluidos dentro de esta clasificación, así como los efectos secundarios que producen se presentan en el Cuadro 2.4.

ANTIDEPRESIVOS (TRI)CÍCLICOS

CLASIFICACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • BICÍCLICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Viloxacina. - Zimelidina. • TRICÍCLICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Amitriptilina. - Amoxapina. - Clomipramina. - Desipramina. - Dotiepina. - Doxepina. - Imipramina. - Nortriptilina. - Protriptilina. - Trimipramina. • TETRACÍCLICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Maprotilina. - Mianserina. 	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICOLINÉRGICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Sequedad de boca. - Estreñimiento. - Retención urinaria. - Visión borrosa. - Glaucoma. - Sudoración. - Psicosis anticolinérgica. - Problemas de memoria. • RELACIONADOS CON EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: <ul style="list-style-type: none"> - Somnolencia o insomnio. - Sedación. - Manía. • AUMENTO DE PESO. • DISFUNCIONES SEXUALES. • HEPÁTICOS: <ul style="list-style-type: none"> - Ictericia. • CARDIOVASCULARES: <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión postural. - Taquicardia. • SOBREDOSIS.

Cuadro 2.4. Antidepresivos incluidos dentro del grupo de los ATC y sus posibles efectos secundarios (Modificado de Parra, 1997).

© INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS):

Debido a los molestos efectos secundarios de los ATC y de los IMAOs, se siguió buscando fármacos con propiedades antidepresivas que carecieran de estos problemas.

Así, se llegó al descubrimiento de los ISRS. Estos fármacos aparecieron a principios de los ochenta. El primer antidepresivo de esta clase fue la zimelidina, que

fue comercializada en 1982 pero que debido a sus devastadores efectos secundarios (sobre todo debido a su neurotoxicidad) fue retirada del mercado en 1983. Otros componentes de esta clase han sido retirados del mercado o no han llegado nunca a él (Sambunaris y cols., 1997; Feighner, 1999). Los primeros ISRS que se introdujeron, y que permanecen en el mercado, fueron la fluvoxamina, introducida en el mercado europeo en 1988, y la fluoxetina, introducida en el mismo año en EE.UU. Después de estos fármacos se han comercializado algunos más y otros muchos se encuentran todavía en fase experimental (Montgomery, 1995; Costentin, 1996; Frazer, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Feighner, 1999). Una clasificación de los ISRS realizada conforme a su situación actual, así como de los efectos secundarios, puede consultarse en el Cuadro 2.5. Estos agentes se diferencian tanto en su estructura química, como en sus propiedades farmacológicas y farmacodinámicas (Montgomery, 1995; Stahl, 1998c; Hiemke y Hartter, 2000).

Aunque los ISRS no han demostrado ser más rápidos o más efectivos que los ATC en el tratamiento de la depresión, sin embargo, sí que están exentos de los efectos secundarios que los ATC suelen presentar (Montgomery, 1995; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a; Feighner, 1999; Roose y Spatz, 1999; Anderson, 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Los ISRS han demostrado ser muy seguros y con un perfil de gran tolerabilidad para los pacientes (Montgomery, 1995; Frazer, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998c; Feighner, 1999; Murray, 2000). También son más fáciles de administrar que los ATC, favoreciendo que los pacientes cumplan con su tratamiento y haciéndolos apropiados para la administración a largo plazo (Stahl, 1998a, 1998c). No obstante, algunas investigaciones han demostrado que los ISRS tienden a perder su eficacia en tratamientos prolongados (Feighner, 1999).

Los ISRS son también eficaces en el tratamiento de otras enfermedades como: los trastornos obsesivos compulsivos, los trastornos de pánico, la fobia social, los trastornos por estrés postraumático, los trastornos de disforia premenstrual, la bulimia y la migraña (Montgomery, 1995; Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c; Feighner, 1999).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

CLASIFICACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • RETIRADOS DEL MERCADO O NO COMERCIALIZADOS: <ul style="list-style-type: none"> - Alaproclato. - Ifofetina. - Indalpina. - Tiflucarbina. - Viqualina. - Zimelidina. • COMERCIALIZADOS: <ul style="list-style-type: none"> - Citalopram. - Fluoxetina. - Fluvoxamina. - Paroxetina. - Sertralina. • EN DESARROLLO: <ul style="list-style-type: none"> - Cericlamina. - Cianodotiepin. - Femoxetina. - Litoxetina. 	<ul style="list-style-type: none"> • RELACIONADOS CON EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: <ul style="list-style-type: none"> - Insomnio. - Cambios en la arquitectura del sueño. - Agitación. - Discinesia. - Akatisia. - Temblor. - Somnolencia. - Manía. • DISFUNCIONES SEXUALES. <ul style="list-style-type: none"> - Anorgasmia (mujeres). - Eyaculación retardada (hombres). • CARDIOVASCULARES: <ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia. - Vasoconstricción coronaria. • GASTROINTESTINALES. <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia. - Vómitos. - Diarrea.

Cuadro 2.5. Antidepresivos incluidos dentro del grupo de los ISRS y sus posibles efectos secundarios. (Modificado de Parra, 1997).

Pero no todo son ventajas en estos nuevos antidepresivos, los ISRS ha presentado algunos efectos secundarios (Montgomery, 1995; Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c) (ver Cuadro 2.5.). Entre los efectos no deseados de los ISRS encontramos efectos sobre el sistema nervioso central como la agitación, temblor, discinesia, somnolencia y akatisia (Bostwick y Jaffee, 1999). También han demostrado producir bradicardia y vasoconstricción coronaria. Afectan también al sueño, produciendo insomnio y cambios en la arquitectura del sueño (Asnis y cols., 1999; Thase, 1999a). Sin embargo los efectos secundarios más llamativos de estos antidepresivos son los

gastrointestinales, destacando los efectos anoréxicos, y las disfunciones sexuales. Estas últimas han sido muy estudiadas en los últimos años ya que son uno de los motivos principales por los que se produce un abandono del tratamiento por parte de los pacientes (Hirschfeld, 1999; Rosen y cols., 1999; Gelenberg y cols., 2000a; Kennedy y cols., 2000; Segraves y cols., 2000). En una revisión realizada por Rosen y cols. (1999) observaron que los efectos secundarios sexuales más frecuentemente observados en los pacientes tratados con ISRS son la eyaculación retardada en hombres y el orgasmo retardado o la anorgasmia en mujeres. En algunas ocasiones también se ha observado una disminución de la libido, aunque no se tienen datos consistentes para afirmar que este efecto venga producido por la administración de ISRS.

Además de estos efectos secundarios Michelson y cols. (2000), estudiando pacientes tratados con fluoxetina, sertralina o paroxetina, observaron que una interrupción abrupta de estos tratamientos puede producir un síndrome caracterizado por síntomas físicos y psicológicos. La incidencia, el tiempo y la severidad de los síntomas varían de un ISRS a otro y parece estar relacionada con el proceso de eliminación del fármaco.

© **INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA (IRND):**

Las últimas generaciones de antidepresivos van dirigidas a la estimulación de varios sistemas neurotransmisores (Leonard, 1996). Uno de los grupos que siguen esta estrategia farmacológica es el de los IRND.

El agente prototipo de este grupo de antidepresivos es el bupropión (Stahl, 1998a, 1998b, 1998c). Aunque existen autores que han incluido este fármaco en los antidepresivos cíclicos dentro de la categoría de monocíclicos, ya que su estructura química tiene un solo anillo (Parra, 1997).

Como señalan Ascher y cols. (1995), las pruebas clínicas realizadas con el bupropión han demostrado la eficacia de este fármaco para el tratamiento de pacientes depresivos severos. Además el bupropión ha demostrado ser un fármaco con una alta tolerancia (Frazer, 1997; Stahl, 1998c) El bupropión puede usarse como sustituto de los

ISRS cuando los pacientes no respondan o no toleren el tratamiento con estos fármacos. Sin embargo, generalmente no es utilizado como un antidepresivo de amplio espectro (Stahl, 1998c).

El bupropión presenta ciertos efectos adversos como ansiedad, sobreestimulación y agitación, pudiendo incrementar en la epilepsia la incidencia de las crisis en comparación con otros antidepresivos. Otros efectos secundarios que se pueden presentar son insomnio y náuseas. Sin embargo, este fármaco no parece estar asociado a las molestas disfunciones sexuales que pueden ocurrir con los ISRS, a pesar de ser tan efectivos como ellos en el tratamiento de la depresión. Tampoco produce efectos cardiovasculares, sedativos o anticolinérgicos (Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Croft y cols., 1999; Gareri y cols., 2000; Seagraves y cols., 2000).

Existe una nueva fórmula de bupropión de liberación controlada que es bastante prometedora ya que puede reducir la frecuencia de administración a una o dos veces al día. Esta nueva forma de liberación controlada también podría reducir los efectos colaterales asociados con el pico de fármaco en los niveles plasmáticos.

© **INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN):**

Dentro de esta categoría de antidepresivos hoy en día está incluida sólo la venlafaxina (Feighner, 1999; Kent, 2000). No obstante, otros autores incluyen dentro de esta categoría otros fármacos como el milnacipram, la lofepramina y la duloxetina. (Sambunaris y cols, 1997; Stahl, 1998a; Westenberg, 1999a).

La venlafaxina ha demostrado ser un tratamiento rápido y efectivo para pacientes hospitalizados diagnosticados con trastorno depresivo mayor (Frazer, 1997; Feighner, 1999). De Montigny y cols. (1999), en un estudio llevado a cabo a lo largo de ocho semanas utilizando pacientes de varios centros, observaron que la venlafaxina producía efectos terapéuticos en pacientes con depresión mayor que habían presentado resistencia al tratamiento con otro tipo de antidepresivos.

La eficacia de los IRSN como antidepresivos está probada, la venlafaxina y la

milnaciprina tienen un efecto superior que el tratamiento con placebo. Estos fármacos también tienen un efecto terapéutico comparable al de los ATC (Leonard, 1996; Benedictis, 2000). Aún no se conoce si presentan ventajas frente a los ISRS, ya sea en términos de eficacia o de efectos secundarios. Teóricamente su eficacia tendría que ser mayor que la de los ISRS (Stahl, 1998a).

Este fármaco presenta muy baja interacción con otros tratamientos farmacológicos. Esto hace que sea considerado un fármaco idóneo para el tratamiento de ancianos depresivos, los cuales, además de los antidepresivos suelen tomar otras medicaciones dirigidas al tratamiento de otras enfermedades (Feighner, 1999).

La aparición de una nueva fórmula de venlafaxina de liberación prolongada ha hecho que la administración del fármaco sea más fácil para los pacientes y que estos presenten una mayor tolerancia (Einarson y cols., 1999; Feighner, 1999; Rudolph y Feiger, 1999). Un meta-análisis donde se comparaba la eficacia de la administración de venlafaxina de liberación prolongada con la eficacia de antidepresivos ISRS y de ATC, demostró que la venlafaxina muestra mejores efectos que los otros dos tipos de antidepresivos (Einarson y cols., 1999). Esta nueva fórmula de la venlafaxina, además de ser eficaz en el tratamiento de la depresión, ha dado buenos resultados en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada pudiendo ser una buena alternativa a la medicación ansiolítica (Feighner, 1999).

La venlafaxina es un fármaco de una gran tolerancia y con menos efectos secundarios que otros tipos de antidepresivos, como los ATC (Benedictis, 2000). No obstante, puede producir en algunas ocasiones un aumento de la presión arterial de manera dependiente de dosis teniendo un efecto vasoconstrictor (Frazer, 1997; Abdelmawla y cols., 1999; Gareri y cols., 2000). También produce algunos problemas sexuales, más en hombres que en mujeres (Frazer, 1997), aunque estos problemas son menos frecuentes que con los ISRS (Kennedy y cols., 2000). Al igual que los ISRS, puede producir insomnio y cambios en la estructura del sueño (De Montigny y cols., 1999; Thase, 1999a). También se han observado algunos casos en los que la venlafaxina produce náuseas, dolor de cabeza, estreñimiento y sudoración (De Montigny y cols., 1999; Gareri y cols., 2000; Mehtonen y cols., 2000).

© **INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA/ ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA-2:**

Dentro de este grupo estarían incluidos los antidepresivos conocidos como fenilpiperacinas, dentro de los cuales hay que destacar a los agentes nefazodona y trazodona (Stahl, 1998a; Kent, 2000).

La nefazodona es un fármaco antidepresivo bastante seguro y con una gran tolerancia, siendo un antidepresivo más potente que la trazodona (Catalano y cols., 1999; Feighner, 1999).

La trazodona, además de sus efectos antidepresivos, presenta una gran acción sedante siendo, de hecho, un excelente hipnótico que no origina dependencia aunque nunca ha sido comercializado para esta indicación (Riedel y van Praag, 1995; Stahl, 1998a; Rickels y cols., 1999). También produce sequedad de boca (Rickels y cols., 1999). Otro efecto secundario de este fármaco, bastante molesto, es el priapismo (erección prolongada en hombres, generalmente dolorosa) (Frazer, 1997; Stahl, 1998a).

La nefazodona ha demostrado producir un menor efecto sedante y una menor probabilidad de desarrollar priapismo que su análogo, la trazodona (Frazer, 1997; Stahl, 1998a; Feighner, 1999). Por lo general, ambos fármacos, producen menos trastornos sexuales que los ISRS. No obstante, también presentan efectos secundarios como sedación y problemas de concentración (Sambunaris y cols., 1997; Feighner, 1999).

© **ANTIDEPRESIVOS NORADRENÉRGICOS Y SEROTONÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA):**

Aunque los fármacos incluidos en esta clasificación podrían también ser clasificados como antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (Stahl, 1998a), esta clasificación no justificaría sus otras propiedades farmacológicas (Stahl, 1998c). Por este motivo se clasifican como antidepresivos noradrenérgicos y serotonérgicos específicos, diferenciándose de los IRSN en sus mecanismos de acción (para más información ver el apartado 2.2.2. de este punto) (Pinder, 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999).

El fármaco representativo de este grupo es la mirtazapina (Pinder, 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999; Holm y Markham, 1999; Gareri y cols., 2000). Este fármaco presenta efectos antidepresivos siendo tan eficaz como los ATC y los ISRS en el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (Pinder, 1997; Holm y Markham, 1999). Además, existen algunos trabajos que señalan que la mirtazapina tiene un efecto terapéutico más rápido que otros tipos de antidepresivos, p.e. los ISRS (Holm y Markham, 1999). En la revisión realizada por Thompson (1999) se observó que la mirtazapina presentaba una mayor eficacia que algunos ISRS (citalopram y paroxetina) en los primeros momentos del tratamiento, aunque transcurrido un tiempo de administración la eficacia era similar.

Los pacientes tratados con mirtazapina presentan una alta tolerabilidad al fármaco, lo que hace que se pueda considerar como un posible tratamiento a largo plazo de la depresión (Pinder, 1997; Thompson, 1999; Gareri y cols., 2000).

Este fármaco presenta una gran eficacia a la hora de mejorar los síntomas de ansiedad y los problemas de sueño observados en pacientes deprimidos (Pinder, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Holm y Markham, 1999; Thompson, 1999; Gareri y cols., 2000).

La mirtazapina presenta una baja interacción con otros fármacos, esto la convierte en un fármaco adecuado para el tratamiento de la depresión en pacientes con otras enfermedades somáticas y en ancianos, donde la administración de varios fármacos al mismo tiempo es común (Pinder, 1997; Holm y Markham, 1999). También la convierte en un fármaco idóneo para el “tratamiento de aumento” en pacientes refractarios. Combinándolo con otro tipo de antidepresivos produce buenos resultados terapéuticos (Carpenter y col., 1999).

La mirtazapina no presenta los problemas gastrointestinales asociados con los ISRS y causa menos problemas sexuales que éstos (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998c; Roose, 1999; Gelenberg y cols., 2000a). También es recomendado para pacientes que presenten insomnio ya que lo reduce y mejora la arquitectura del sueño (Roose, 1999; Thase, 1999), también presenta menos efectos secundarios a nivel anticolinérgico

(como p.e. temblores) que los ATC (Holm y Markham, 1999; Gareri y cols., 2000).

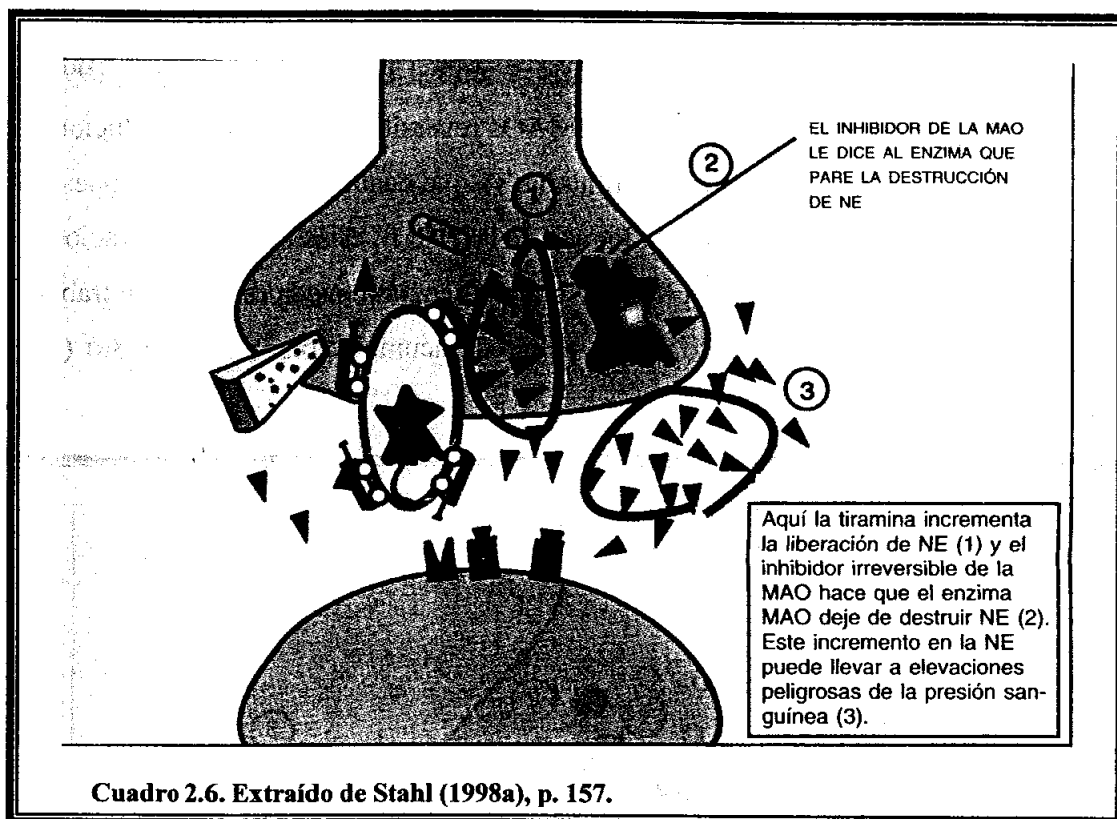
No obstante, la mirtazapina puede producir una disminución de la libido en algunos pacientes, aunque es muy raro (Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000). Además, tiene otros efectos secundarios como: aumento del apetito, ganancia de peso y sedación (Pinder, 1997; Stahl, 1998c; Feighner, 1999; Holm y Markham, 1999; Roose, 1999; Gareri y cols., 2000).

2.2.2. Antidepresivos y sus mecanismos de acción

A continuación se describirán los mecanismos de acción específicos de los distintos grupos de antidepresivos que hemos descrito en el apartado anterior.

1. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): Los fármacos incluidos dentro de esta categoría actúan inhibiendo la enzima MAO, enzima que interviene en la inactivación de la NA, DA y 5-HT, haciendo que los niveles de estos neurotransmisores aumenten. Los IMAOs originales son todos inhibidores irreversibles del enzima, uniéndose a la MAO irreversiblemente y destruyendo para siempre su función, de manera que la actividad enzimática sólo puede recuperarse por medio de la síntesis de un nuevo enzima. Es necesario que transcurran unos quince días, desde la última toma del IMAO, para que se restablezca por completo la actividad enzimática (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Blier y Montigny, 1999; Gareri y cols., 2000, Vetulani y Nalepa, 2000).

Como ya se dijo en el apartado anterior, estos IMAOs originales producían una peligrosa interacción con la tiramina. La tiramina se degrada por la actividad de la MAO, esto no ocurre bajo el efecto de los IMAOs, y la sangre sigue transportando la tiramina hasta las neuronas del sistema ortosimpático (neuronas noradrenérgicas). La tiramina, se concentra en el interior de estas neuronas y provoca una intensa liberación de NA, cuyo almacenamiento se ha incrementado mucho por la inhibición de la MAO de los segmentos terminales de las neuronas. Esta explosión de NA es la que produce la hipertensión arterial (Costentin, 1996; Gareri y cols., 2000) (ver Cuadro 2.6.).



Como ya hemos mencionado con anterioridad, existen dos tipos de MAO, la A y la B. La función de la MAO A es metabolizar los neurotransmisores monoaminérgicos, como la 5HT y NA, mientras que la MAO B presenta una mayor afinidad hacia la DA. Ambas formas son inhibidas por los IMAOs originales, es decir, estos fármacos no son selectivos (Costentin, 1996; Leonard, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Gareri y cols., 2000). La inhibición de la MAO A está asociada tanto a las acciones antidepresivas como a los efectos secundarios del fármaco (efectos hipertensivos). Se cree que la MAO B convierte algunos substratos aminérgicos, las protoxinas, en toxinas que pueden causar daño neuronal. La inhibición de la MAO B está asociada con la prevención de procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson (Stahl, 1998a).

En los últimos años se han creado inhibidores selectivos de la MAO A o de la MAO B. Además se han creado inhibidores selectivos de la MAO A que son reversibles (IRMAs), estos fármacos ya no se unen de forma definitiva a la MAO, solamente inhiben la enzima durante las pocas horas que estos fármacos están presentes en concentraciones elevadas en las proximidades de la enzima (Riedel y van Praag, 1995;

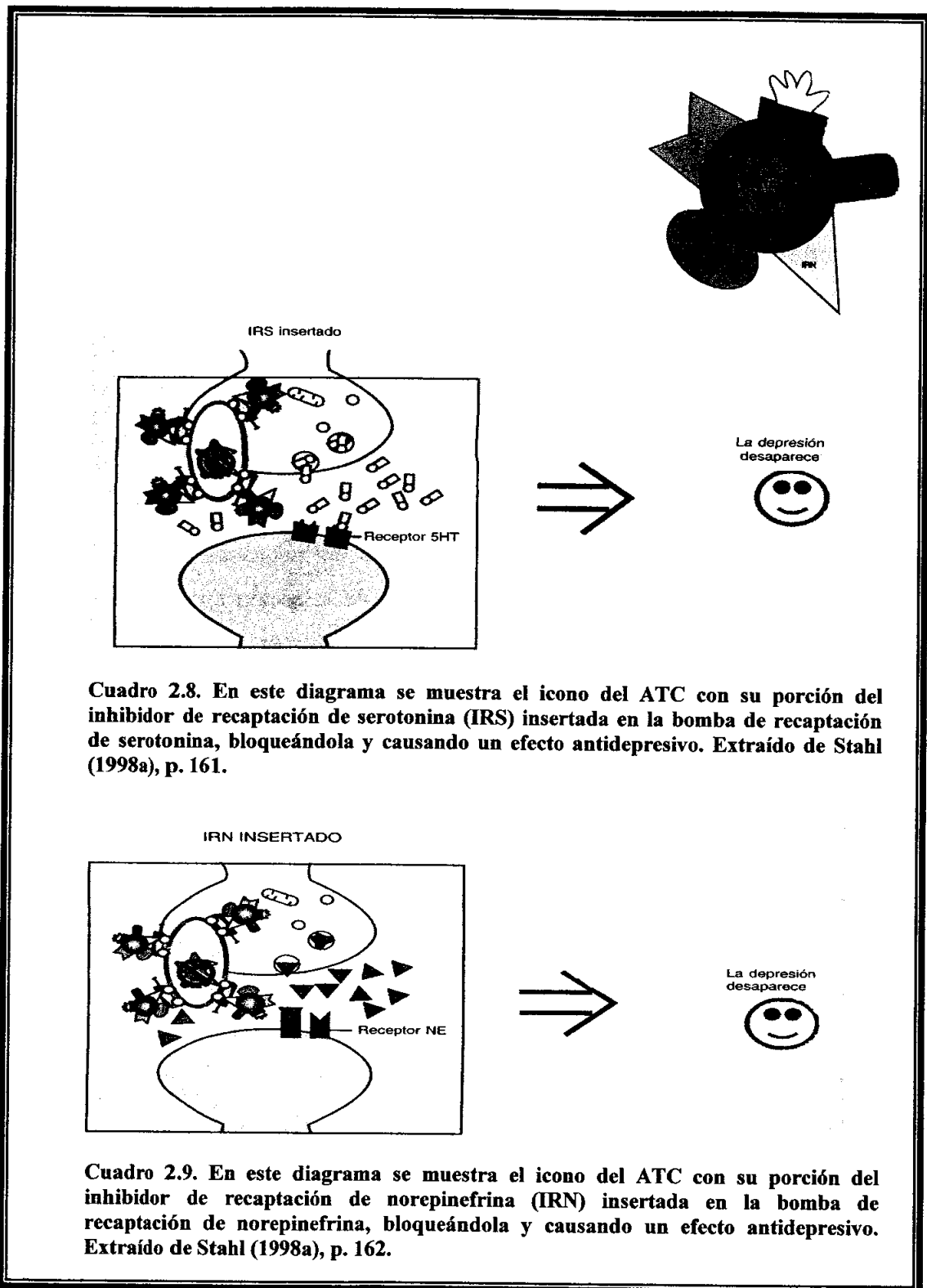
Abbott, 2001). La administración crónica de IMAOs también produce una regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ (Gareri y cols., 2000; Blier y Abbott, 2001).

2. Antidepresivos Tricíclicos (ATC): Se podría decir que los ATC son como cinco fármacos en uno ya que pueden actuar como inhibidores de la recaptación de 5-HT, como inhibidores de la recaptación de NA, como un anticolinérgico/antimuscarínico, como un antagonista adrenérgico α y como un antihistamínico (Stahl, 1998a).

Los ATC bloquean las bombas de recaptación de la 5-HT y de la NA (y en menor medida de la DA) permitiendo una mayor liberación del neurotransmisor al espacio sináptico. El bloqueo de estos receptores da cuenta de la acción terapéutica de éstos fármacos (Allain y cols., 1995; Riedel y van Praag, 1995; Costentin, 1996; Frazer, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Garattini y cols., 1998; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c; Feighner, 1999; Tan y Levin, 1999; Westenberg, 1999a; Gareri y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000).

Los ATC trabajan como moduladores alostéricos negativos del proceso de recaptación del neurotransmisor. Es decir, cuando la NA y la 5-HT se unen a los receptores selectivos del transportador (autorreceptores) son enviados de vuelta a la neurona presináptica; sin embargo, cuando ciertos antidepresivos se unen a un sitio alostérico cercano al transportador del neurotransmisor, este ya no es capaz de unirse allí, bloqueando así el transporte de la recaptación sináptica del neurotransmisor. Por este motivo, la NA y la 5-HT no pueden ser enviadas de vuelta a la neurona presináptica aumentando la posibilidad de que el neurotransmisor entre en contacto con sus receptores postsinápticos estimulándolos (Costentin, 1996; Stahl, 1998a; Gareri y cols., 2000) (ver Cuadros 2.8. y 2.9.).

La administración prolongada de ATC actúa sobre el sistema serotoninérgico inhibiendo la recaptación de 5-HT y regulando a la baja los receptores 5-HT_{2A}



Cuadro 2.8. En este diagrama se muestra el icono del ATC con su porción del inhibidor de recaptación de serotonina (IRS) insertada en la bomba de recaptación de serotonina, bloqueándola y causando un efecto antidepresivo. Extraído de Stahl (1998a), p. 161.

Cuadro 2.9. En este diagrama se muestra el icono del ATC con su porción del inhibidor de recaptación de norepinefrina (IRN) insertada en la bomba de recaptación de norepinefrina, bloqueándola y causando un efecto antidepresivo. Extraído de Stahl (1998a), p. 162.

postsinápticos (Sambunaris y cols., 1997; Blier y Abbott, 2001). Algunos de los ATC tienen la capacidad de bloquear los receptores de 5-HT postsinápticos (5-HT₁ y 5-HT₂), esto puede contribuir a las acciones terapéuticas de los agentes que tengan esta propiedad (Leonard, 1996; Stahl, 1998a).

En cuanto a los cambios en los receptores adrenérgicos como consecuencia de la administración de ATC, a partir de dos semanas de tratamiento continuado, es probable que se produzca una disminución de la densidad de los receptores postsinápticos β -adrenérgicos (Sambunaris y cols., 1997; Gareri y cols., 2000; Blier y Abbott, 2001), una disminución en la sensibilidad de los receptores presinápticos α_2 adrenérgicos y un aumento en la sensibilidad de los receptores presinápticos α_1 (Sambunaris y cols., 1997).

Como hemos señalado con anterioridad, además de estos efectos sobre los receptores de 5-HT y de NA, casi todos los ATC tienen, al menos, otras tres acciones: bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos postsinápticos, el bloqueo de los receptores de histamina H_1 postsinápticos y el bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos. Estas tres propiedades farmacológicas explican los efectos secundarios de los ATC (Riedel y van Praag, 1995; Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c; Feighner, 1999). El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 origina hipotensión ortostática y mareos. Las acciones anticolinérgicas en los receptores muscarínicos causan sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento y daños en la memoria a corto plazo. El bloqueo de los receptores de histamina H_1 causa sedación y ganancia de peso (Frazer, 1997; Stahl, 1998a).

Hay que señalar que los antidepresivos incluidos dentro de esta clasificación no afectan de la misma manera a la recaptación de los diferentes sistemas neurotransmisores. Algunos fármacos presentarán una mayor afinidad hacia los receptores de 5-HT, mientras que otros inhibirán en mayor medida a los receptores de NA, siendo los receptores de DA los menos afectados. Costentin (1996), considera que la acción de los antidepresivos sobre el sistema dopaminérgico vendría unida a un efecto estimulante que mejoraría algunos síntomas de la depresión, pero que no va dirigido directamente al núcleo depresivo.

3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Con esta nueva clase de antidepresivos se buscó, sobre todo, la eliminación del efecto bloqueador que los ATC tenían sobre los receptores colinérgicos muscarínicos, los receptores adrenérgicos α_1 y los receptores histaminérgicos H_1 . Los fármacos de este grupo son

estructuralmente muy diversos, lo que determina una farmacocinética también muy variada. En general, estos fármacos bloquean el transportador (bomba de recaptación) de 5-HT, sin presentar las propiedades bloqueadoras de la recaptación de NA (Frazer, 1997; Garattini y cols., 1998; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c; Feighner, 1999; Westenberg, 1999a; Cryan y Leonard, 2000; Gareri y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). El ISRS que actúa de una manera más selectiva sobre la bomba de recaptación de 5-HT es el citalopram (Tan y Levin, 1999).

Parece ser que el aumento en la neurotransmisión serotoninérgica producido por los ISRS es consecuencia de una hiposensibilidad de los autorreceptores terminales y somatodendríticos de los subtipos 5-HT_{1B} o 5-HT_{1D} (Gareri y cols., 2000).

La administración de un ISRS, que inhibiría la recaptación de 5-HT, produciría un incremento en la 5-HT disponible y además regularía a la baja los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999).

Los estudios realizados con ISRS han permitido una ampliación de la hipótesis de acción de los antidepresivos. El énfasis se ha trasladado, de los acontecimientos que tienen lugar en el terminal del axón, a los autorreceptores somatodendríticos situados cerca del cuerpo neuronal. Durante la depresión, los receptores postsinápticos pueden estar regulados al alza y la 5-HT puede ser deficiente, no sólo en el área terminal del axón, sino también en los autorreceptores somatodendríticos. Cuando se administra un ISRS de forma aguda, la 5-HT aumenta debido al bloqueo de la bomba de transporte de 5-HT. Sin embargo, al principio esto sólo ocurre en la zona de los cuerpos celulares del rafe mesencefálico y no en las áreas del cerebro donde terminan los axones (Stahl, 1998a, 1998c; Gareri y cols., 2000).

Este incremento de 5-HT produce una regulación a la baja de los autorreceptores somatodendríticos, desensibilizándolos. Una vez los autorreceptores son regulados a la baja, la 5-HT ya no controla su propia liberación dando como resultado una gran liberación de 5-HT desde sus axones y un incremento en el flujo de impulsos neuronales. Se requiere cierta demora para que el incremento de la 5-HT somatodendrítica, debido al bloqueo de la bomba de transporte de 5-HT, pueda regular a la baja los autorreceptores somatodendríticos y esto permita a la neurona incrementar la

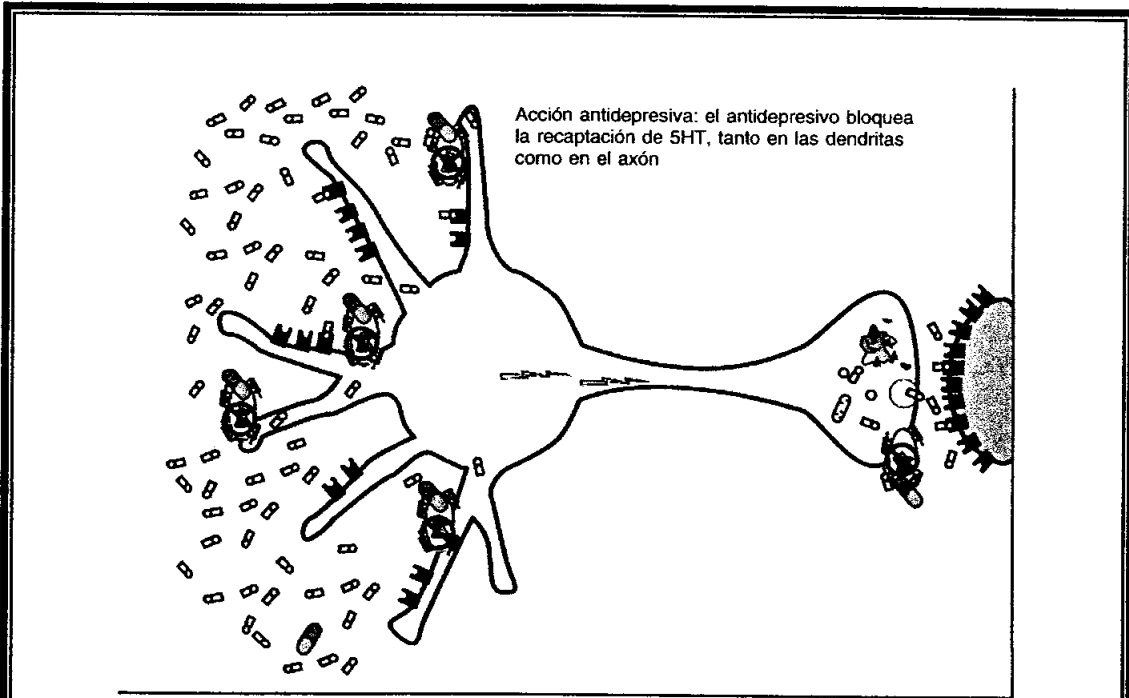
5-HT en los terminales axónicos e incrementar sus impulsos neuronales (Stahl, 1998a, 1998c; Gareri y cols., 2000).

Se sabe que la administración aguda de un ISRS produciría, en un principio, una reducción aguda de la tasa de disparo de la neurona serotonérgica poco después de ser administrado el fármaco. Este hecho se produciría porque la liberación de 5-HT estimularía los autorreceptores presinápticos 5-HT_{1A}, cuyo papel es atenuar cualquier incremento abrupto en la liberación de 5-HT mediante la disminución de la tasa de disparo de las neuronas serotonérgicas y mediante la disminución de la síntesis de 5-HT (Pinder, 1997). Solamente la administración a largo plazo de antidepresivos ISRS produce un incremento de la 5-HT en el área somatodendrítica de la neurona serotonérgica llevando esto a una desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos (Garattini y cols., 1998; Stahl, 1998c; Cryan y Leonard, 2000; Blier y Abbott, 2001). Este tratamiento prolongado con antidepresivos no sólo produce cambios en estos autorreceptores serotonérgicos. Chaput y cols. (1986), demostraron que la administración a largo plazo de ISRS, como la fluoxetina y la paroxetina, producen una desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1B}. Esto bloquearía el efecto inhibitorio sobre la liberación de 5-HT que tienen estos autorreceptores y se produciría un incremento de la liberación de este neurotransmisor.

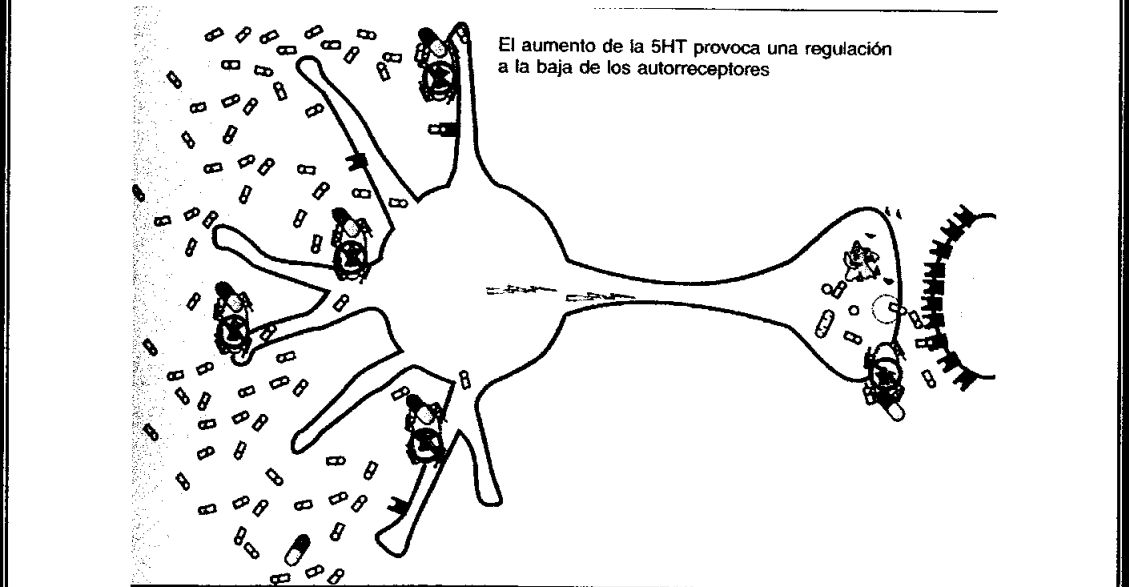
Una vez producido esto, la neurona serotonérgica produce su impulso nervioso ya que la transmisión serotonérgica se ha desinhibido y se produce una mayor liberación de 5-HT desde el axón terminal. El paso final es una desensibilización de los receptores de 5-HT postsinápticos. Esta desensibilización determina la acción terapéutica de los ISRS (Stahl, 1998a).

El retraso de la llegada de la 5-HT a los terminales axónicos puede ser responsable, no sólo de la demora de la regulación a la baja de los receptores postsinápticos (sobre todo de los 5-HT₂) sino también del retraso de las consecuencias terapéuticas de los ISRS. Esta teoría sugiere que el mecanismo farmacológico en cascada, por el cual los ISRS ejercen su acción terapéutica, se debe a la recuperación del tráfico de impulsos neuronales de las neuronas serotonérgicas. Esta recuperación provoca un incremento en la liberación de 5-HT en las sinapsis de los terminales

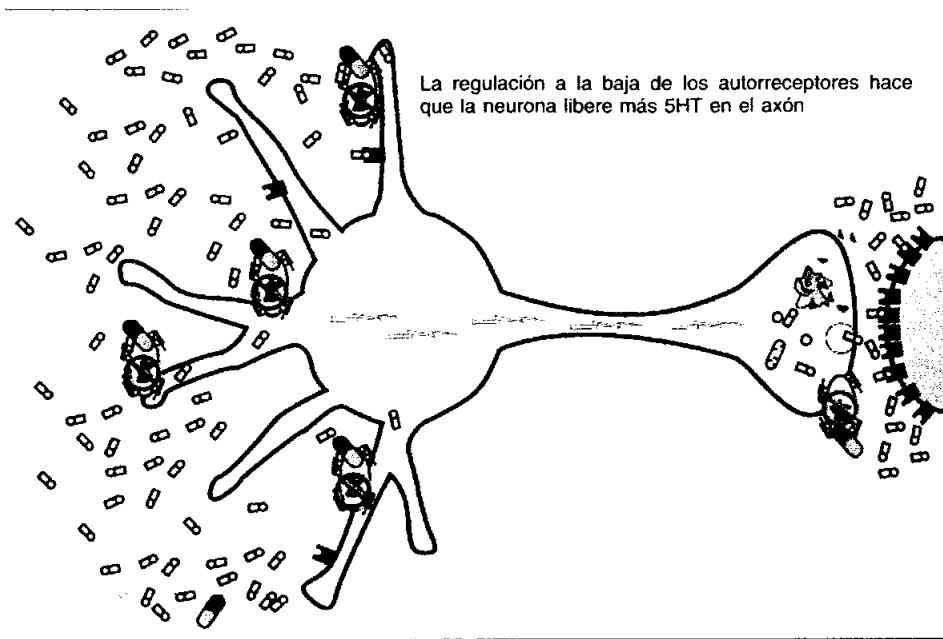
axónicos con la consecuente regulación a la baja de los receptores postsinápticos (Stahl, 1998a, 1998c; Gareri y cols., 2000). En los Cuadros 2.10., 2.11., 2.12 y 2.13. se puede observar el proceso mediante el cual los ISRS ejercen su acción terapéutica.



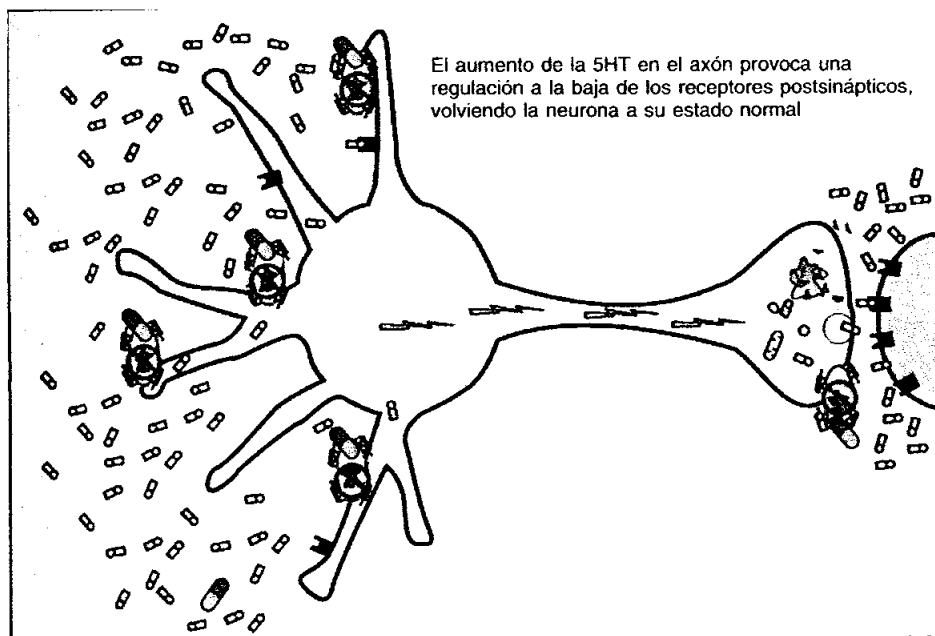
Cuadro 2.10. El ISRS (representado con una cápsula) bloquea la bomba de recaptación de serotonina, incrementándose la serotonina en el área somatodendrítica y no en los terminales del axón. Extraído de Stahl (1998a), p. 168.



Cuadro 2.11. Extraído de Stahl (1998a), p. 169.



Cuadro 2.12. Extraído de Stahl (1998a), p. 170.



Cuadro 2.13. Extraído de Stahl (1998a), p. 171.

Como hemos podido observar, la administración crónica de los ISRS produce una regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos presinápticos (5-HT_{1A}) y postsinápticos (5-HT₂). Pero este tratamiento a largo plazo con ISRS no sólo produce cambios en los receptores serotoninérgicos sino que también podría estar produciendo una regulación al alza de los receptores β_1 -adrenérgicos, efecto contrario al observado con los ATC los cuales los regulaban a la baja (Sambunaris y cols., 1997).

En general, la administración repetida de los ISRS no afecta a los α_1 o α_2 -adrenoceptores (Gareri y cols., 2000). No obstante, Mateo y cols. (2000) observaron que la inhibición de la recaptación de 5-HT producida en el locus coeruleus por ISRS, como el citalopram, produce también una modulación de la transmisión noradrenérgica. Se produce un aumento en las concentraciones de NA en esta estructura y esto lleva a una inhibición del sistema noradrenérgico a través de los α_2 -adrenoceptores

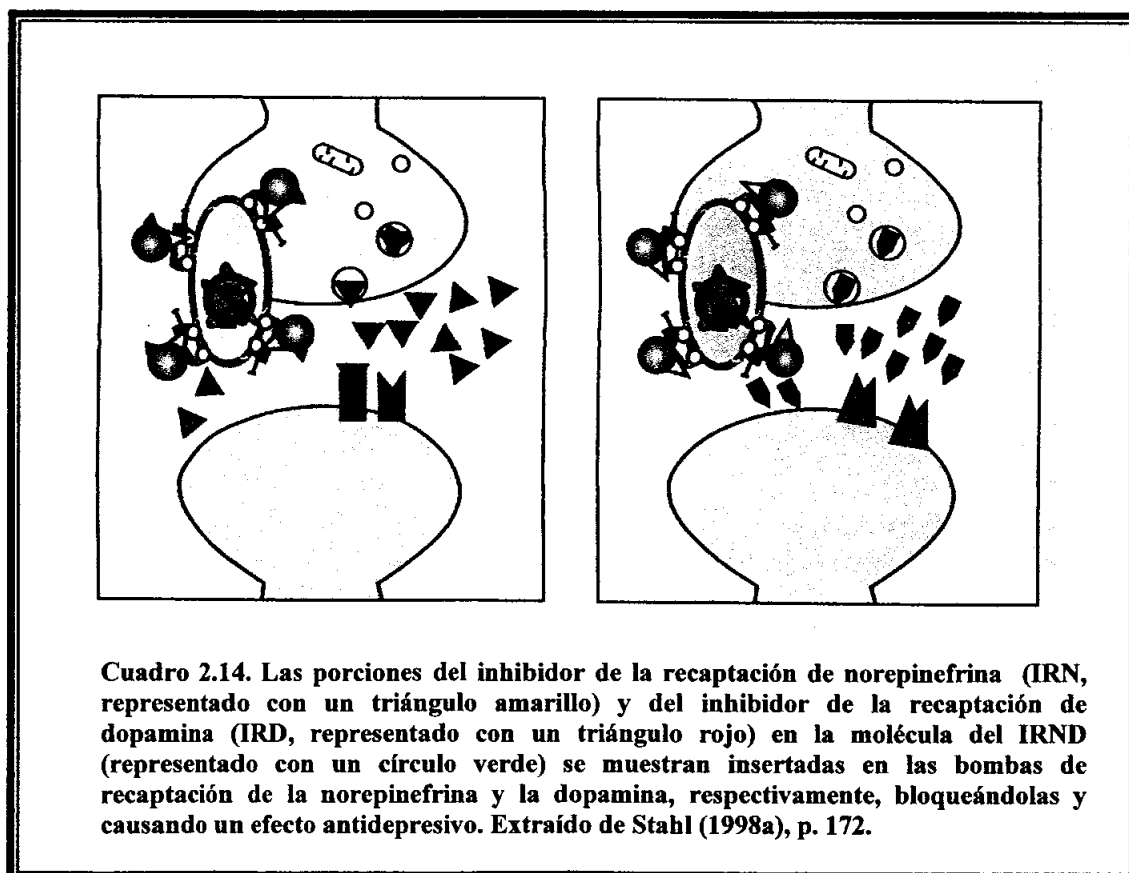
El efecto de los ISRS sobre el sistema dopaminérgico aún no está bien estudiada (Gareri y cols., 2000).

Se sabe que diferentes redes serotoninérgicas pueden intervenir en diferentes funciones del sistema nervioso central. De esta manera, los efectos terapéuticos de los ISRS pueden venir mediados por la desinhibición de diferentes redes. Así, la desinhibición de la red serotoninérgica que va desde el rafe a la corteza prefrontal, puede ser un mediador de los efectos antidepresivos de los ISRS. Sin embargo, la desinhibición de la red serotoninérgica que va desde el rafe hasta los ganglios basales puede dar explicación de la acción terapéutica de los ISRS en los trastornos obsesivo-compulsivos; la desinhibición de la red que va a la corteza límbica e hipocampo, explicaría su acción terapéutica sobre los trastornos de pánico; mientras que la acción desinhibitoria sobre la red que va al hipotálamo explicaría la acción terapéutica de los ISRS sobre los trastornos de la ingesta (Stahl, 1998c).

El problema que presentan los ISRS es que afectan indistintamente a varios tipos de receptores serotoninérgicos. Así, la desensibilización de los receptores presinápticos 5-HT_{1A} produciría un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica. Este aumento estimularía los receptores postsinápticos 5-HT₂, que podría subyacer a algunos efectos

adversos de los ISRS como agitación, akatisia, ansiedad, problemas de sueño, ataques de pánico y disfunciones sexuales. Los receptores 5-HT₃ postsinápticos también son estimulados por el aumento en la transmisión serotoninérgica, y esto podría conducir a otros efectos secundarios como náuseas y diarrea (Stahl, 1998a; Thase, 1999a).

4. Inhibidores duales de la recaptación de noradrenalina y de dopamina (IRND): Como anteriormente dijimos, el agente prototipo de este grupo de antidepresivos es el bupropión. Este fármaco ejerce una acción inhibitoria de la recaptación de DA. No obstante, esta acción es muy débil, al igual que su acción inhibitoria de la NA, la cual es más débil aún (Leonard, 1996; Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000). Esto llevó a pensar que actuaba bastante vagamente como un modulador dopaminérgico o adrenérgico de algún tipo. Recientemente se ha descubierto que el bupropión es metabolizado a un metabolito activo (hidroxibupropión) que es un bloqueador de la recaptación de NA y DA más poderoso que el mismo fármaco. Es decir, el bupropión es más un precursor que un fármaco en sí mismo, siendo el metabolito el que ejerce la acción antidepresiva mediante el bloqueo de la recaptación de NA y DA (Stahl, 1998a) (ver Cuadro 2.14.).



5. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): Estos fármacos comparten las propiedades inhibitorias de la recaptación de NA y de 5-HT (y en menor medida de DA) con los ATC, pero sin las propiedades bloqueadoras de los receptores α_1 , de los receptores colinérgicos o de los receptores de histamina H_1 (Leonard, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a; Feighner, 1999; Westenberg, 1999a; Harvey y cols., 2000). (Para observar su mecanismo de acción ver los Cuadros 2.8. y 2.9. ya que actuarían de la misma manera que los ATC).

Como se comentó en el apartado anterior, dentro de este grupo encontraríamos a la venlafaxina. En función de la dosis, la venlafaxina tiene distintos grados de inhibición de la recaptación de 5-HT (más potente y presente con dosis bajas), de la recaptación de NA (de potencia moderada y presente con dosis altas) y de la recaptación de DA (menos potente y presente con dosis altas) (Stahl, 1998a, 1998c; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000; Harvey y cols., 2000).

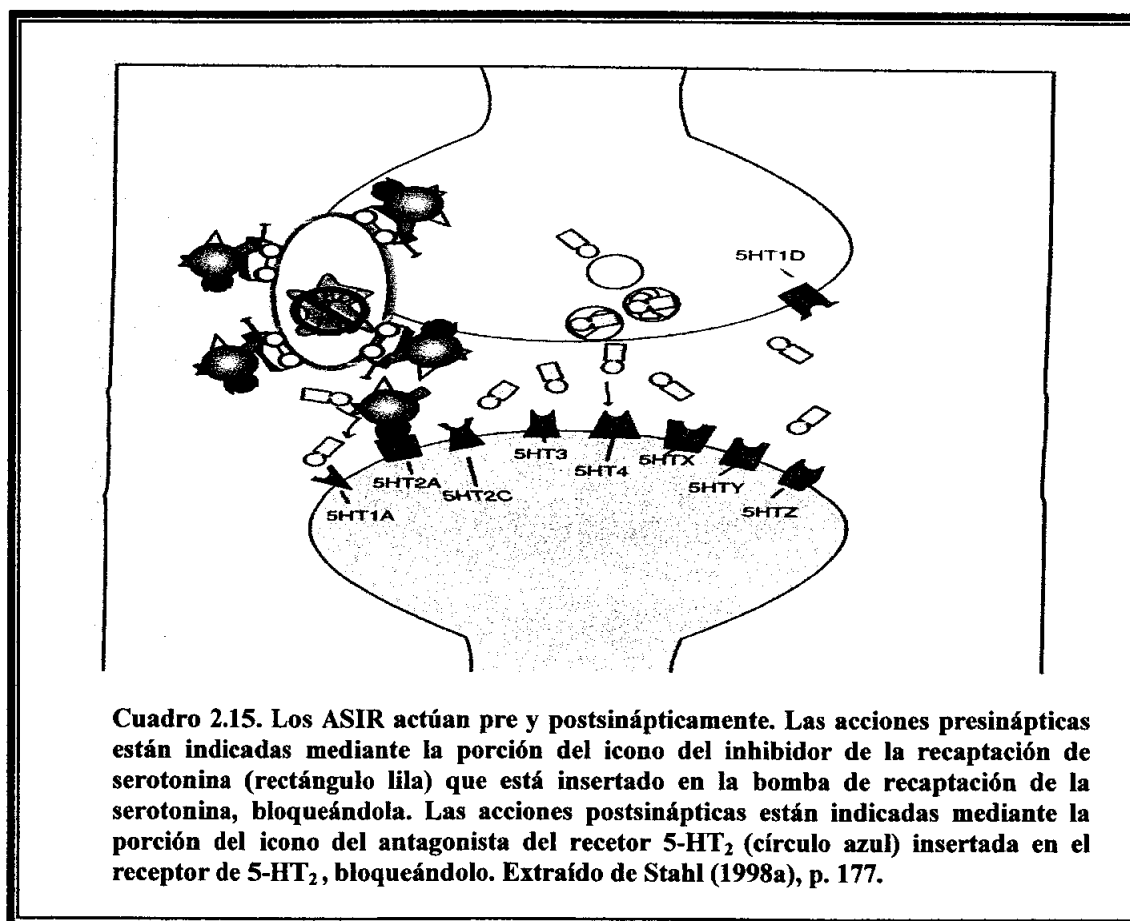
Se ha observado un rápido efecto antidepresivo en los sujetos tratados con venlafaxina y con milnacipram (otro antidepresivo IRSN). La venlafaxina actúa regulando a la baja los receptores β -adrenérgicos tanto tras un tratamiento agudo como crónico, esto podría explicar la rapidez de su actuación (Leonard, 1996; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000). No obstante, otros antidepresivos de este tipo (como el milnacipram) no causan ningún cambio en la densidad de los receptores β -adrenérgicos, por lo que no está muy claro si estos receptores tienen alguna relevancia en la acción terapéutica de este tipo de antidepresivos (Leonard, 1996).

Porter y cols. (1999), también observaron que la venlafaxina puede producir sus efectos terapéuticos, por la acción de la 5-HT liberada, a través de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}.

Los efectos secundarios que podemos observar con este fármaco, como el insomnio o los cambios en la estructura del sueño, parecen producidos por la estimulación de los receptores 5-HT₂ (Thase, 1999a). Mientras que su efecto vasoconstrictor viene producido por el bloqueo de la recaptación de NA (Abdelmawla y

cols., 1999).

6. Inhibidores de la recaptación de serotonina/antagonistas de los receptores de serotonina-2: Estos antidepresivos son conocidos como fenilpiperacinas e incluyen a los agentes trazodona y nefazodona. Ambos bloquean los receptores 5-HT₂, así como la recaptación de 5-HT (de una manera menos potente que los ATC y los ISRS). Como se cree que el mecanismo farmacológico de acción de estos agentes se deriva, predominantemente, de la combinación del potente antagonismo de los receptores postsinápticos 5-HT₂ con el débil bloqueo de la recaptación de 5-HT, son clasificados separadamente como ASIR (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998c; Catalano y cols., 1999; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000; Kent, 2000) (ver Cuadro 2.15.).



La trazodona, además de los receptores postsinápticos 5-HT₂, también bloquea los receptores α_1 y los receptores de histamina. Quizás por el bloqueo de estos últimos receptores la trazodona es muy sedante (Riedel y van Praag, 1995). En cuanto a su

acción antidepresiva, farmacológicamente se distingue de los ATC porque no tiene propiedades bloqueadoras de la recaptación de NA y tampoco bloquea a los receptores colinérgicos (Stahl, 1998a; Feighner, 1999; Gareri y cols., 2000).

La nefazodona, al igual que la trazodona, es un potente antagonista de los receptores postsinápticos 5-HT₂ e inhibidor de la recaptación de 5-HT (Stahl, 1998a; Catalano y cols., 1999; Thase, 1999a; Gareri y cols., 2000). Es bastante menos sedante que la trazodona, debido a su menor potencia como bloqueador de los receptores histaminérgicos, esto podría explicar la mayor tolerancia de este fármaco frente a la trazodona. La nefazodona también bloquea los receptores α_1 aunque en menor medida que la trazodona (Stahl, 1998a; Catalano y cols., 1999; Gareri y cols., 2000). En contraste con la trazodona, la nefazodona es un débil bloqueador no sólo de la recaptación de 5-HT, sino también de la recaptación de NA. Es decir, la nefazodona inhibe la recaptación de NA, capacidad que no posee la trazodona. De esta manera las principales diferencias entre estos dos ASIR son la mayor capacidad de bloqueo de los receptores α_1 , por parte de la trazodona, y la ausencia de capacidad para bloquear la recaptación de NA de la trazodona en comparación con la nefazodona. Estas diferencias entre los dos ASIR hacen que también presenten una incidencia diferente en la producción de hipotensión ortostática y de priapismo, la nefazodona no produce estos efectos secundarios mientras que la trazodona sí (Stahl, 1998a; Gareri y cols., 2000).

La mayor diferencia de los ASIR con otros antidepresivos es que los primeros son predominantemente antagonistas de los receptores 5-HT₂, aunque todavía mantienen una pequeña inhibición de la recaptación de 5-HT. Cuando la recaptación de 5-HT es inhibida selectivamente (como con los ISRS) esto hace que todos los receptores serotoninérgicos sean estimulados por los elevados niveles de 5-HT resultantes. Aunque esto es útil para el tratamiento de la depresión, también tiene su coste. Así, la estimulación de los receptores 5-HT₁ puede ser beneficiosa para la depresión; sin embargo, como ya señalamos con anterioridad, la estimulación de los receptores 5-HT₂ puede producir efectos secundarios (agitación, ansiedad, disfunciones sexuales). Por este motivo, un agente que combine el bloqueo de la recaptación de 5-HT con un antagonismo de los receptores postsinápticos 5-HT₂, supuestamente reduciría estos efectos secundarios. En el caso de los ASIR, el débil bloqueo de la recaptación de 5-HT

y el fuerte antagonismo de los receptores 5-HT₂, tiene como resultado un antagonismo neto de los receptores 5-HT₂ (Stahl, 1998a).

Los ASIR parecen carecer de las propiedades activadoras de algunos de los ISRS y de las disfunciones sexuales asociadas a éstos (Stahl, 1998a). Esto parece ser debido, como en el caso de la nefazodona, a que el bloqueo de los receptores postsinápticos de 5-HT impiden estos efectos secundarios.

7. Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA): Estos antidepresivos han sido clasificados en algunas ocasiones como antagonistas de los receptores α_2 , omitiendo su acción sobre los receptores de 5-HT.

El agente prototipo de este grupo es la mirtazapina. Este fármaco actúa como un antagonista de los autorreceptores presinápticos α_2 (receptores localizados en las terminales noradrenérgicas por medio de los cuales la NA controla su propia liberación), actuando también como un antagonista de los heterorreceptores α_2 (localizados en las terminales serotoninérgicas y mediante los cuales la NA controla la liberación de 5-HT). Además hay autores que señalan que la mirtazapina también actúa con cierto antagonismo hacia los receptores adrenérgicos α_1 y hacia los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃ (Riedel y van Praag, 1995; Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a, 1998b; Carpenter y cols., 1999; Gorman y Sullivan, 2000; Roose, 1999; Westenberg, 1999a; Millan y cols., 2000; Gelenberg y cols., 2000a; Kent, 2000).

La mirtazapina actúa produciendo un incremento en la liberación de NA debido al bloqueo de los autorreceptores presinápticos α_2 y mediante un aumento de la descarga de las neuronas serotoninérgicas, al bloquear los heterorreceptores α_2 de estas neuronas. Por otra parte, el aumento de la 5-HT también vendría determinado por la proyección de las neuronas noradrenérgicas sobre los cuerpos celulares serotoninérgicos. Las terminales noradrenérgicas poseen autorreceptores α_2 que inhiben la liberación de NA hacia los adrenoceptores α_1 del cuerpo de las neuronas serotoninérgicas. La estimulación de estos receptores α_1 de las neuronas serotoninérgicas facilita el disparo de la neurona de 5-HT. Así, mediante el bloqueo de los autorreceptores α_2 , la mirtazapina mejora la liberación

de NA, la cual activaría los adrenoceptores α_1 de los cuerpos celulares de la neurona serotoninérgica, produciendo un incremento en el disparo de esta neurona (Leonard, 1996; Pinder, 1997; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998b, 1998c).

Por otra parte, la baja afinidad de la mirtazapina hacia los adrenoceptores α_1 presinápticos localizados en los cuerpos celulares y dendritas de las neuronas serotoninérgicas, permite a la NA unirse a estos receptores incrementando así el disparo de la neurona de 5-HT (Sambunaris y cols., 1997). La mirtazapina también presenta afinidad a ciertos subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₂ y 5-HT₃). De esta manera la mirtazapina actúa incrementando la transmisión noradrenérgica y la serotoninérgica, sobre todo actuando sobre los receptores 5-HT₁ (Gorman y Sullivan, 2000; Kent, 2000).

La mirtazapina también interactúa con los receptores histaminérgicos H₁, por este motivo puede producir en un primer momento algo de somnolencia y de ganancia de peso. Sin embargo, el bloqueo que produce sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, hace que este fármaco no produzca problemas sexuales, insomnio, nerviosismo o agitación. También su acción bloqueadora de los receptores 5-HT₃ puede que impida que este fármaco tenga efectos secundarios a nivel gastrointestinal (Roose, 1999).

Aunque ningún antidepresivo ha superado la eficacia de los ATC o de los IMAO, los ISRS, los IRSN y los ASIR han mejorado el perfil de los efectos secundarios. En la actualidad lo que se pretende es el descubrimiento de antidepresivos que tengan una respuesta terapéutica más rápida (Leonard, 1996; Stahl, 1998a). Entre los intentos que se están realizando hay que destacar (Stahl, 1998a):

◆ Los moduladores adrenérgicos:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de NA. Muchos pacientes depresivos parecen beneficiarse, particularmente, de agentes que actúan sobre el sistema noradrenérgico. Agentes que bloqueen la recaptación de NA sin bloquear la recaptación de 5HT. El primer fármaco de estas características es la reboxetina (Stahl, 1998a;

Westenberg, 1999a; Gareri y cols., 2000; Kent, 2000; Moller, 2000).

Los efectos secundarios más comúnmente observados con la reboxetina son náuseas, diarrea, somnolencia, hipotensión, estreñimiento y sequedad de boca. No obstante, el corto espacio de tiempo para mostrar los efectos terapéuticos y la alta tolerancia son dos de las grandes ventajas de este fármaco (Gareri y cols., 2000).

- Antagonistas α_2 : Los receptores α_2 son receptores de retroalimentación negativa que frenan el flujo de NA al exterior de la neurona e interrumpen la liberación del neurotransmisor. El bloqueo de estos receptores hace que la liberación de NA continúe. Teóricamente al bloquear los receptores presinápticos α_2 se debería interrumpir la retroalimentación negativa de la NA, desinhibiendo su propia liberación (Riedel y van Praag, 1995; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a). Esto debería intensificar la acción de la NA en la sinapsis, lo cual podría causar una fuerte regulación a la baja de los receptores adrenérgicos β_1 . Un intento de desarrollar fármacos antidepresivos actuando sobre el sistema noradrenérgico es la combinación de antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 con bloqueadores de la recaptación de NA, como es el componente A-75200 (Sambunaris y cols., 1997).
- Antagonistas β : Los receptores adrenérgicos β pueden ser regulados a la baja rápidamente mediante antagonistas produciendo así una acción antidepresiva. Hasta el momento no se han encontrado antagonistas β que penetren bien en el cerebro sin que sean cardiotóxicos (Stahl, 1998a).
- Sistemas de segundos mensajeros: Centrándose en la hipótesis de la depresión basada en la disfunción de los segundos mensajeros, se

buscan fármacos con los que se pretende potenciar la función adrenérgica en un lugar lejano al receptor (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a). Un fármaco de este tipo sería el rolipram. Este fármaco actuaría tanto de manera presináptica como postsináptica. A nivel de la presinapsis estimularía la neurotransmisión mediante el incremento de la síntesis y liberación de NA. A nivel postsináptico inhibe la descomposición del adenosín monofosfato cíclico, esto hace que aumente la concentración del segundo mensajero mediante la inhibición de la enzima fosfodiesterasa. No obstante los estudios existentes sobre este fármaco muestran resultados confusos en cuanto a su acción como antidepresivo (Sambunaris y cols., 1997).

♦ Los moduladores de los sistemas serotoninérgicos:

- Potenciadores de la recaptación de serotonina: Son agentes que modifican alostéricamente la recaptación de serotonina de una manera casi opuesta a la de los ISRS. Aunque esto pueda parecer que produce más depresión, la tianeptina, que es un ejemplo de estos agentes, actúa como un antidepresivo. La tianeptina inhibe la estimulación de la adenil ciclasa, pero también estimula la recaptación de la 5HT (Costentin, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a; Gareri y cols., 2000). Existen estudios, como el de Loo y cols. (1999) que demuestran que la tianeptina presenta una eficacia semejante a los ISRS (fluoxetina), además de ser un fármaco muy seguro.
- Antagonistas puros 5-HT₂: Como en la depresión hay una regulación al alza de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos, podría predecirse que un antagonista 5-HT₂ sería un antidepresivo más limpio, aunque se ha observado que los probados hasta la fecha producen peores resultados que los antidepresivos estándar (Sambunaris, y cols., 1997, Stahl, 1998a).

- Agonistas 5-HT_{1A}: Como la buspirona, gepirona, tandospirona, ipsapirona, flexinoxan y zalospirona. Estos compuestos han sido utilizados predominantemente como ansiolíticos, las pruebas clínicas han demostrado que también pueden tener una función antidepresiva (Costentin; 1996; Leonard, 1996; Sambunaris y cols., 1997).

También se están desarrollando fármacos con una afinidad mixta a varios receptores de 5-HT como por ejemplo combinando la acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1A} con un antagonismo de los receptores 5-HT₂ (por ejemplo el adatanserin) (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a).

- Precursores de 5-HT: La administración de precursores de la 5-HT puede ser otra opción para el incremento de la disponibilidad de 5-HT. Fármacos de este tipo, como el tramadol y la triptosina están en desarrollo desde la década de los ochenta, pero los datos de las pruebas clínicas aún no están publicados (Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a).
- Polifarmacia en una sola molécula: Se trataría de la combinación de diferentes fármacos dentro de una misma molécula. Esta molécula contendría diversas acciones farmacológicas dirigidas, aparte de al tratamiento de la depresión, a reducir los efectos secundarios de los agentes antidepresivos. De hecho alguno de los antidepresivos más recientes exhiben una polifarmacia molecular, como es el caso de los IRSN y los ASIR (Stahl, 1998a).

La minaprina es un componente con mecanismo dual de acción, su acción consiste en la facilitación tanto de la neurotransmisión dopaminérgica como de la serotoninérgica (Sambunaris y cols., 1997). La minaprina inhibe la recaptación de DA y es también un suave inhibidor de la recaptación de 5-HT y NA. El único efecto secundario

observado con este fármaco es el insomnio (Gareri y cols., 2000).

Todos estos estudios, realizados desde diferentes perspectivas, van encaminados a encontrar el antidepresivo ideal. Es decir, un antidepresivo que sea eficaz en el tratamiento de la depresión, cuyos efectos terapéuticos sean rápidos, con una buena tolerabilidad, poco o ningún efecto secundario y de fácil administración para los sujetos.





3. MEMORIA

3.1. TIPOS DE MEMORIA

A la hora de definir los conceptos de aprendizaje y memoria encontramos, a menudo, que estos conceptos se utilizan en el lenguaje coloquial de forma indiferenciada. No obstante, como señala Baddeley (1994), aunque utilicemos de manera casi sinónima las expresiones de aprendizaje y memoria, estas se refieren a dos realidades distintas. El aprendizaje y la memoria han de ser considerados como procesos distintos, cada uno con sus propias reglas (Bailey y cols., 1996).

En la literatura encontramos diferentes definiciones de estos procesos. Algunos ejemplos de las definiciones dadas del concepto de aprendizaje son las siguientes:

- ◆ *“El aprendizaje puede considerarse como un cambio en el sistema nervioso que resulta de la experiencia y que origina cambios duraderos en la conducta de los organismos”* (Morgado, 1998).
- ◆ *“Proceso por el cual nosotros y otros animales adquirimos conocimientos sobre el mundo”* (Kupferman y Kandel, 1997).
- ◆ *“Proceso mediante el cual se adquiere la información sobre el mundo”* (Bailey y cols., 1996).
- ◆ *“Todo proceso susceptible de modificar un comportamiento posterior”* (Baddeley, 1994).
- ◆ *“Proceso en virtud del cual adquirimos nuevos conocimientos”. “El aprendizaje constituye uno de los principales vehículos de adaptación del comportamiento y un poderoso impulso de progreso social”* (Kandel y Hawkins, 1992).
- ◆ *“El aprendizaje es definido, experimentalmente, como la adquisición no transitoria de una conducta nueva o diferente como consecuencia de la exposición a una o más pruebas de entrenamiento”* (Heise, 1981).

Como señala Carlson (1999), el aprendizaje puede ponerse de manifiesto de varias formas (ver Cuadro 3.1., pag 66):

1. **Aprendizaje perceptivo:** Es la capacidad para aprender a reconocer estímulos vistos con anterioridad y a distinguirlos de otros similares. La principal función de este tipo de aprendizaje es la identificación y categorización de los objetos. Cada uno de nuestros sistemas sensoriales es capaz de tener aprendizajes perceptivos. Este tipo de aprendizaje parece lograrse mediante cambios en la corteza de asociación sensorial.

2. **Aprendizaje estímulo-respuesta:** Es la capacidad para aprender a realizar un tipo específico de conducta ante un determinado estímulo. Este tipo de aprendizaje incluye dos categorías principales, que son:
 - a) El condicionamiento clásico: Implica una asociación entre dos estímulos. Este tipo de condicionamiento tiene lugar cuando un estímulo neutro es asociado con otro que elicitaba una respuesta de manera automática. Un estímulo significativo para el organismo, el estímulo incondicionado (EI), produce una reacción típica de la especie que es la respuesta incondicionada (RI); la asociación del EI con un estímulo que carece de significado para el organismo, el estímulo condicionado (EC), lleva a una respuesta semejante a la RI pero que en este caso se da ante el EC y es aprendida. Esta respuesta se denomina respuesta condicionada (RC) (LeDoux, 2000; Shors y cols., 2000; Wilensky y cols., 2000; Lee y cols., 2001). Este tipo de condicionamiento ha sido observado en peces, ratones, ratas, gatos, perros, monos y humanos (LeDoux, 2000).

Según Stanton (2000) el condicionamiento clásico, al menos en los mamíferos, implica tres tipos o componentes del aprendizaje: sensoriomotor, afectivo y cognitivo. Las formas específicas de estos componentes, el grado de unión entre ellos y su influencia sobre la conducta dependen de la situación específica de aprendizaje, de las

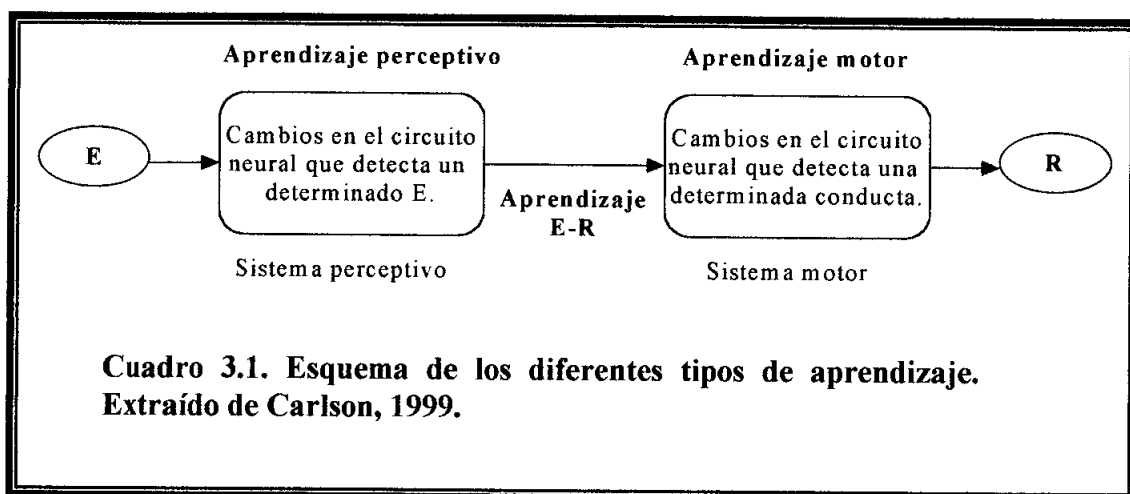
variables que están influyendo y de la complejidad o de la demanda de procesamiento de un determinado condicionamiento.

b) El condicionamiento instrumental u operante: Este tipo de condicionamiento implica respuestas aprendidas. Se produce la asociación entre un estímulo y una respuesta. Es una forma de aprendizaje más flexible y adaptativa que permite que un organismo modifique su conducta en función de las consecuencias de la misma. Cuando la conducta va seguida de consecuencias agradables (estímulo reforzante), tiende a aparecer con más frecuencia; y cuando es seguida de consecuencias desfavorables (estímulos punitivos), tiende a ocurrir con menor frecuencia.

Aunque durante muchos años el aprendizaje instrumental se ha considerado únicamente en términos de estímulo-respuesta, hoy en día se sabe que en este tipo de aprendizaje los individuos codifican las consecuencias de sus acciones. Esta codificación de la relación acción-consecuencia juega un papel crucial en la adquisición inicial y en la ejecución de un aprendizaje instrumental. No obstante, tanto la relación estímulo-respuesta como la relación acción-consecuencia pueden contribuir a la ejecución de la conducta instrumental, aunque sirven para diferentes funciones. La relación acción-consecuencia controla la adquisición inicial y la ejecución de las acciones dirigidas a una meta, mientras que la relación estímulo-respuesta ejerce un mayor control sobre la ejecución cuando la acción es más habitual. Esta distinción entre la relación acción-consecuencia y la relación estímulo-respuesta parece ser que implica a diferentes sistemas de memoria, contribuyendo ambas al condicionamiento instrumental (Corbit y Balleine, 2000).

3. El aprendizaje motor: Es una forma especial de aprendizaje estímulo-respuesta. Con el aprendizaje motor se aprenden nuevas formas de conducta, p.e. aprender a montar en bicicleta.

4. **El aprendizaje relacional:** Es un tipo de aprendizaje más complejo, que implica establecer relaciones entre estímulos individuales controlando también el orden de aparición de los mismos. En este tipo de aprendizaje también juegan un importante papel los recuerdos. La mayoría de los aprendizajes humanos son de este tipo y los recuerdos están relacionados unos con otros. En los humanos equivale a la memoria declarativa y en animales también tiene lugar aunque de modo no verbal.



Las definiciones de memoria encontradas en la literatura también son abundantes, expondremos algunos ejemplos:

- ◆ *“Retención o almacenamiento en nuestro cerebro del material aprendido”* (Morgado, 1998).
- ◆ *“Es el proceso por el cual los conocimientos son retenidos”* (Bailey y cols., 1996).
- ◆ *“Memoria es la capacidad para hallar experiencias pasadas”* (Baddeley, 1994).
- ◆ *“Llamamos memoria al proceso por el que retenemos conocimientos a lo largo del tiempo”* (Kandel y Hawkins, 1992).

- ◆ *“La memoria es definida, experimentalmente, como la conservación de la conducta aprendida entre el final del periodo de entrenamiento y el de recuperación, y es medida como la diferencia en la ejecución entre esos dos momentos temporales”* (Heise, 1981).

Baddeley (1994), señala que la memoria es un sistema de almacenamiento y de recuperación de la información que pasa por tres etapas: codificación de la información, almacenamiento de la misma y recuperación de dicha información. Aunque estos procesos son conceptualmente diferentes, están estrechamente ligados y la modificación de uno de ellos modificaría los restantes.

En trabajos realizados con adultos y con niños se ha realizado una distinción entre diferentes tipos de memoria (McDonough y cols., 1995). A la hora de realizar una clasificación de los diferentes tipos de memoria nos encontramos con un problema, parecen existir tantos tipos de memoria como tareas de aprendizaje. Esta falta de consenso encontrada en la literatura se debe, principalmente, a las diferentes perspectivas que se abordan en el estudio de la memoria.

3.1.1. Estadios de la memoria

Aunque Hebb (1949) especuló la posibilidad de que existieran dos tipos diferentes de memoria (la denominada memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo), esta posibilidad fue ignorada hasta finales de la década de los cincuenta. En estas fechas dos investigaciones (Brown, 1958; Petersons 1959) postularon la existencia de una memoria a corto plazo temporal en la cual los trazos de memoria se desvanecían en segundos y tenían una capacidad limitada. Por otra parte, existía también una memoria a largo plazo cuya capacidad y duración sería mucho mayor.

Estos descubrimientos pioneros llevaron a una intensa actividad experimental en la década de los sesenta de donde surgieron diversos modelos de memoria siendo el más aceptado el de Atkinson y Shiffrin (1968). Hoy en día diferentes autores (Polster, 1993; Baddeley, 1994; Klein, 1994; Baddeley, 1996; Duka y cols., 1996), basándose en la clasificación de la memoria presentada por Atkinson y Shiffrin (1968), distinguen tres etapas en el almacenamiento de la información: un registro sensorial de la información

o memoria sensorial, la Memoria a Corto Plazo (MCP) y la Memoria a Largo Plazo (MLP). Algunos autores hablan también de un estado intermedio entre la MCP y la MLP que sería la Memoria Intermedia (MI) (Matthies, 1980; Rosenzweig y cols., 1993; Kupferman y Kandel, 1997; Farkas y Crowe, 2000).

A) La memoria sensorial:

Los estímulos sensoriales son almacenados en este almacén durante un breve periodo de tiempo (0.5-1 seg). Se almacenan copias exactas de los estímulos, aunque no se almacena toda la información ambiental sino que hay un filtrado de dicha información, almacenándose aquella a la que atendemos. La información cae rápidamente después de dejar el registro sensorial y se pierde si no es procesada por la MCP (Klein, 1994).

Los dos tipos más estudiados de memoria sensorial son, según Klein (1994):

- **Memoria icónica:** Almacena copias visuales, que son denominadas icónos. La información se mantiene en este almacén durante un breve periodo de tiempo (entre 0 y 1 seg). La información no recibe ningún tipo de procesamiento mientras se encuentra en este almacén de memoria.
- **Memoria ecoica:** Almacena copias auditivas. Su duración también es breve (2-4 seg) aunque mayor que la de la memoria icónica, debido a la mayor duración de los ecos. Como en el caso de la memoria icónica, la información auditiva almacenada aquí no recibe ningún tipo de procesamiento.

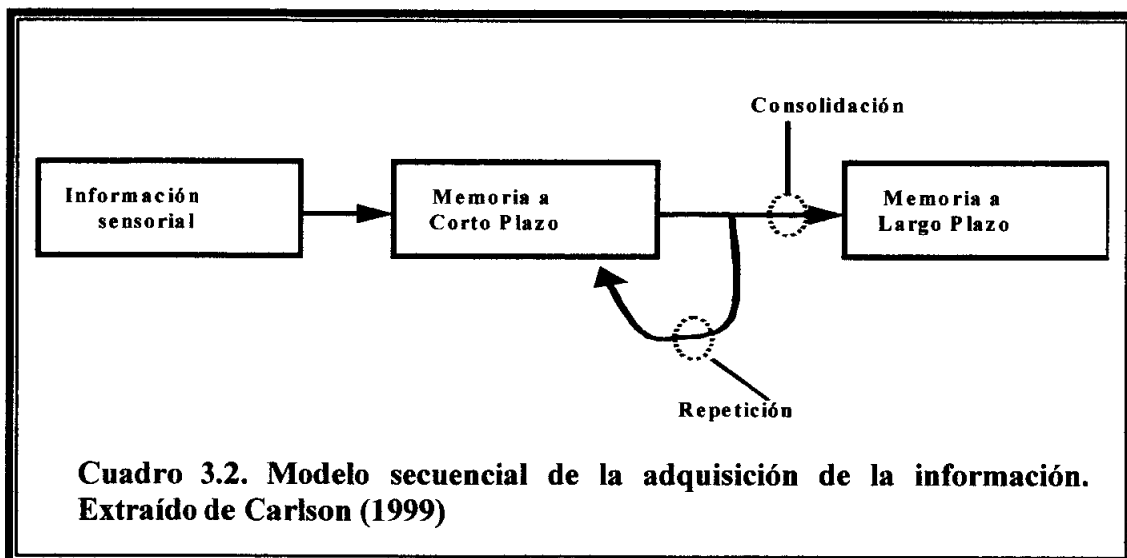
B) La Memoria a Corto Plazo (MCP):

Matthies (1980) considera que la MCP es un almacén operativo de la información durante el aprendizaje, cuya formación requiere poco tiempo (milisegundos). Almacena temporalmente una cantidad limitada de información. Como se recoge en Carlson (1999), Miller descubrió en 1956 que las personas pueden recordar, por término medio, alrededor de siete fragmentos independientes de información en esta MCP. Otros autores consideran que la capacidad de este almacén es inferior, siendo sólo cuatro

unidades de información las almacenadas (Klein, 1994); mientras que otras investigaciones informan que pueden ser hasta doce los elementos almacenados en la MCP (Kupferman y Kandel, 1997). Cuando la MCP alcanza su capacidad limitada, la información nueva reemplaza automáticamente a la vieja y a no ser que se almacene de un modo significativo, dicha información se pierde.

La MCP es una memoria inmediata para los estímulos que acaban de ser percibidos. Este almacén de memoria también tiene una duración limitada. El tiempo que la información permanece en la MCP es breve (15-20 seg) (Klein, 1994). Es una memoria frágil y transitoria que enseguida se desvanece y que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencia (Morgado, 1998). El mantenimiento de la información en la MCP, para que pueda ser almacenada de forma significativa, depende del repaso. Este mantiene la información en la MCP y la organiza, así, cuanto mayor sea el repaso mayor será la probabilidad de que la información se recuerde con posterioridad (Klein, 1994).

Desde una perspectiva tradicional se considera que la memoria sensorial, la MCP y la MLP operan de forma serial (Squire y cols., 1993; Klein, 1994; Baddeley, 1996; Morgado, 1998; Carlson, 1999). Un modelo sencillo del procesamiento de la información sugiere que la información sensorial entra en la memoria sensorial, pasando posteriormente a la MCP, se mantiene en ella repitiéndose y finalmente llega a la MLP (Squire y cols., 1993; Baddeley, 1996; Carlson, 1999). La conversión de la MCP en MLP se ha denominado consolidación (Morgado, 1998; Carlson, 1999) (ver Cuadro 3.2.).



Conforme pasa el tiempo se va produciendo un cambio gradual y una reorganización en el sustrato neural de la memoria, esto hace que esta se haga más resistente, llamándole a este proceso consolidación (Alvarez y Squire, 1994). La cohesión de los elementos de cualquier trazo de memoria simple ocurren durante este corto periodo de consolidación que normalmente lleva segundos o minutos y nunca más de unos pocos días (Moscovitch y Nadel, 1998).

Una vez consolidadas, las memorias son relativamente estables pero el proceso mismo de consolidación parece ser gradual. Así la MLP puede presentar grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada (Knowlton y Fanselow, 1998; Morgado, 1998).

Hay que señalar que Izquierdo y cols. (2000a) no coinciden con la descripción dada con anterioridad de MCP. Para estos autores lo que tradicionalmente (incluso hoy en día) se ha llamado MCP (aquella cuya duración es de 1 ó 2 minutos y que también recibe el nombre de memoria inmediata) representa un tipo diferente de proceso que coincide con lo que se ha denominado memoria de trabajo y que trataremos en el apartado 3.1.3. de este punto.

Como señalan Vianna y cols. (2000) la cuestión sobre la posibilidad de que la MCP sea un paso hacia la MLP, o de que se trate de dos procesos separados, continua hoy en día sin resolver. Izquierdo y cols. (2000a) también presentan dudas sobre el procesamiento serial de la información. Existen recientes descubrimientos que demuestran que la MCP opera en paralelo a la formación de la MLP (Izquierdo y cols., 1998a, 1998b, 1998c; Vianna y cols., 2000), demostrándose que se puede bloquear la MCP sin alterar la MLP. Además también existen diferencias en las áreas cerebrales implicadas en la MCP y en la MLP (Bianchin y cols., 1998; Izquierdo y cols., 1998b). No obstante, hay que señalar que estos hallazgos están limitados al tipo de memoria implicada en una tarea de evitación inhibitoria, señalando los autores que hay que ser prudentes a la hora de extrapolar estos resultados a otros tipos de memoria (Izquierdo y cols., 2000a).

C) La Memoria Intermedia (MI):

Como señalan Rosenzweig y cols. (1993), este término fue usado por primera vez por McGaugh en la década de los sesenta. La MI vendría a funcionar como un sistema de búsqueda o recuperación que sería relativamente susceptible de modificación.

Aunque muchos autores no apoyan la existencia de este almacén de memoria, otros autores (Matthies, 1980; Rosenzweig y cols., 1993; Kupferman y Kandel, 1997; Farkas y Crowe, 2000) consideran este tipo de memoria como un almacén intermedio entre la MCP y la MLP. Sería un almacén transitorio para la información significativa a corto plazo, permaneciendo en él hasta que la MLP se completase. La formación de este tipo de memoria requiere minutos y su duración puede ser de horas (Matthies, 1980).

Izquierdo y cols. (2000a) no apoyan la existencia de este almacén intermedio de la información y consideran que este tipo de memoria, que se forma en unos segundos o minutos y que perdura durante varias horas, constituye realmente la MCP.

D) La Memoria a Largo Plazo (MLP):

La MLP, almacena una cantidad ilimitada (o por lo menos una cantidad muy grande) de información de forma permanente. Es una memoria estable y duradera muy poco vulnerable a las interferencias (Klein, 1994; Morgado, 1998; Carlson, 1999). Sin embargo, no siempre se consigue recordar toda la información almacenada en la MLP, la recuperación de la misma puede verse impedida por sucesos como (Klein, 1994):

- La interferencia: La presencia de otros recuerdos en la MLP puede impedir el recuerdo de una experiencia concreta.
- La ausencia de un estímulo específico: También el recuerdo de esta información puede verse alterado por la falta de un estímulo que permita recuperar esa memoria.

La MLP no es una entidad única sino que está constituida por diferentes componentes (Squire y cols., 1993). La primera distinción sería entre la “memoria

declarativa” para hechos y acontecimientos; y diferentes tipos de “memoria no declarativa” (Squire y Zola, 1991; Kandel y Hawkins, 1992; Squire y cols., 1993; Baddeley, 1994; Squire y Knowlton, 1995; Bailey y cols., 1996; Reber y cols., 1996; Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997; Morgado, 1998; Baddeley y cols., 2000). Esta distinción viene determinada por el grado de consciencia que es requerido a la hora de recuperar la información y por el grado de flexibilidad del material almacenado.

3.1.2. Memoria no declarativa y memoria declarativa

Esta clasificación también se realiza en función del contenido de la memoria (Vianna y cols., 2000). Generalmente, la memoria declarativa y la memoria no declarativa hacen referencia a dos tipos diferentes de MLP ya que esta distinción viene avalada, principalmente, por los estudios realizados con pacientes amnésicos. Estos pacientes presentan déficits en el recuerdo de hechos y eventos pero conservan la capacidad para aprender destrezas, hábitos y ciertos tipos de condicionamientos (Squire y Zola, 1991; Polster, 1993; Squire y cols., 1993; Baddeley, 1994; Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997, 1999).

Hay que señalar que estos dos tipos de memoria han recibido varios nombres (Squire y cols., 1993; Squire y Zola, 1996).

A) Memoria no declarativa:

También es denominada memoria implícita o procedimental. Es la memoria relacionada con las formas básicas de aprendizaje. Implica la adquisición, retención y recuperación de conocimientos expresados a través de los cambios inducidos por la experiencia, es el tipo de conducta que mejora considerablemente con la práctica (Gabrieli, 1998; Morgado, 1998). Incluye varios tipos de habilidades, los cuales son inconscientes y vienen expresados a través de la ejecución. Estas habilidades se producen por la acumulación de cambios en los sistemas perceptivos o de respuesta. El aprendizaje que da lugar a la memoria implícita suele tener un proceso gradual de adquisición (Squire y Zola, 1991; Kandel y Hawkins, 1992; Alvarez y Squire, 1994; Eichenbaum, 1997; Morgado, 1998).

Este tipo de memoria no requiere de un recuerdo consciente de la información almacenada (Squire y Zola, 1991; Kandel y Hawkins, 1992; Polster, 1993; Squire y cols., 1993; Alvarez y Squire, 1994; Baddeley, 1994; McDonough y cols., 1995; Bailey y cols., 1996; Reber y cols., 1996; Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997; Morgado, 1998).

Esta memoria es lenta, a excepción del “priming”, y resistente (Kandel y Hawkins, 1992; Squire y cols., 1993; Knowlton y Fanselow, 1998).

La memoria no declarativa es inflexible, la información no es accesible desde los sistemas de respuesta que no estuvieron implicados en la situación de aprendizaje y es codificada de una forma aislada activándose ante aquellos estímulos o situaciones en las que el aprendizaje original tuvo lugar (Squire y Zola, 1991; Squire y cols., 1993; Reber y cols., 1996; Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997).

Aunque es muy difícil desarrollar una clasificación para todas las formas de memoria no declarativa, se han realizado algunos intentos clasificatorios (Squire y cols., 1993; Gabrieli, 1998; Morgado, 1998). Así, podemos distinguir:

a) Habitación y sensibilización: La habitación es el proceso por el que una respuesta refleja disminuye ante la presentación repetida de un estímulo inocuo. La sensibilización consiste en la intensificación de una respuesta refleja ante estímulos moderados que sean precedidos de otros intensos o nocivos (Bailey y cols., 1996; Morgado, 1998).

b) Hábitos y destrezas: Las destrezas son procedimientos (motores perceptivos y cognitivos) para operar en el mundo (Squire y cols., 1993; Gabrieli, 1998). Los hábitos son disposiciones y tendencias que son específicos para un conjunto de estímulos y que guían la conducta (Squire y cols., 1993). Bajo ciertas circunstancias los hábitos y las destrezas se pueden adquirir de manera inconsciente. No obstante, aunque en un primer momento la adquisición de hábitos y destrezas pueda ser consciente y voluntaria con la práctica estos tipos de conductas acaban siendo

automáticas, inconscientes y precisas, p.e. cuando aprendemos a conducir y cuando lo hacemos pasados unos años de conductor (Morgado, 1998).

c) Condicionamientos: En el condicionamiento clásico, la asociación entre el estímulo originalmente neutro y el EI suele ser gradual, intensificándose la RC con los sucesivos ensayos de entrenamiento (Morgado, 1998). Algunos condicionamientos en humanos han demostrado requerir un reconocimiento de la contingencia entre el EI y el EC, también se ha observado que en pacientes amnésicos, con un déficit en la memoria declarativa, es posible llevar a cabo este tipo de aprendizaje. Esto último ha sugerido que la consciencia no es siempre necesaria para que se produzca el condicionamiento (Squire y cols., 1993).

El condicionamiento instrumental u operante también es una forma de aprendizaje que implica la asociación entre una conducta y un refuerzo. El sujeto aprende que en una situación particular, la realización de una determinada conducta tendrá unas consecuencias. La asociación entre la conducta y el refuerzo suele producirse gradualmente con los sucesivos ensayos (Morgado, 1998).

d) “Priming”: También es denominado aprendizaje perceptivo. Hace referencia a una mejora en la facilidad para detectar estímulos perceptivos basándose en experiencias previas con los mismos estímulos o con estímulos relacionados (Squire y cols., 1993; Gabrieli, 1998; Morgado, 1998). Esta es la forma más estudiada de memoria no declarativa. El “priming”, en algunas ocasiones puede tener una larga duración y su función podría ser adaptativa ya que aumenta la velocidad y la fluidez con que un organismo interactúa con estímulos familiares (Squire y cols., 1993). Puede ser perceptivo o conceptual (Gabrieli, 1998).

B) Memoria declarativa:

También denominada memoria explícita o memoria relacional. Implica la adquisición, retención y recuperación de conocimientos que puedan ser recordados de

manera consciente e intencional (Squire y Zola, 1991; Polster, 1993; Squire y cols., 1993; Alvarez y Squire, 1994; Baddeley, 1994; Bailey y cols., 1996; Thompson y Kim, 1996; Reber y cols., 1996; Squire y Zola, 1996; Gabrieli, 1998; Morgado, 1998). Eichenbaum (1997), señala que la memoria declarativa implica representaciones de hechos y eventos que están sujetos a un recuerdo consciente, una reflexión verbal y una expresión explícita.

La memoria declarativa es rápida y este aspecto la diferencia también de la memoria no declarativa (Kandel y Hawkins, 1992; Squire y cols., 1993). Así puede establecerse en un único ensayo o experiencia, sobre todo cuando su contenido tiene un carácter fuertemente emocional (Knowlton y Fanselow, 1998; Morgado, 1998).

Este tipo de memoria también es resistente, aunque a veces puede producirse el olvido o fallos en la recuperación (Squire y cols., 1993). Otro aspecto que la diferencia con la memoria no declarativa es su flexibilidad, puesto que la información almacenada en este sistema de memoria es accesible desde diferentes sistemas de respuesta. Los conocimientos almacenados en la memoria declarativa pueden ser utilizados en otras situaciones diferentes al contexto original donde se produjo el aprendizaje (Squire y Zola, 1991; Squire y cols., 1993; Reber y cols., 1996; Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997).

Según Tulving (recogido en Squire y cols., 1993; Baddeley, 1994; Duka y cols., 1996; Eichenbaum, 1997; Gabrieli, 1998), dentro de la memoria declarativa se pueden distinguir dos tipos:

a) Memoria episódica: Hace referencia a la memoria autobiográfica para los eventos que tuvieron lugar en un determinado contexto espacial y temporal (Squire y cols., 1993; Klein, 1994; Duka y cols., 1996; Gabrieli, 1998; Morgado, 1998). Este tipo de memoria posee varias funciones (Baddeley, 1994):

- Permite recordar sucesos específicos.
- Es esencial para orientarse en el tiempo y en el espacio.

- Las informaciones procedentes de cada episodio aislado aumentan la memoria semántica.

La memoria episódica se adquiere con una sola prueba y requiere la conservación de varios elementos, incluidos los hechos que rodean al episodio y el contexto espacio-temporal (Knowlton y Fanselow, 1998).

b) Memoria semántica: Se refiere a los conocimientos generales sobre el mundo. Está ordenada conceptualmente (Squire y cols., 1993; Duka y cols., 1996; Morgado, 1998). La memoria semántica podría considerarse como un residuo de varios episodios, no está situada en un contexto temporo-espacial exacto y puede considerarse genérica (Baddeley, 1994).

No obstante, se ha demostrado que pacientes amnésicos, los cuales tienen dañada la memoria declarativa, ejecutan tan bien como los controles en la clasificación de nuevos estímulos. Este hallazgo señala la posibilidad de que el aprendizaje categorial sea independiente y paralelo a la memoria declarativa en lugar de derivar de ella. Por tanto surge la posibilidad de que el conocimiento conceptual pueda ser adquirido de manera implícita (Squire y Knowlton, 1995). En el simposium realizado por Baddeley y cols. (2000), este autor señaló que hoy en día existen suficientes evidencias para distinguir entre la memoria episódica y la memoria semántica, no obstante la relación entre estas es controvertida.

Hay que señalar que en los animales es difícil realizar la distinción entre memoria no declarativa y declarativa debido al carácter verbal que se le atribuye a esta última (Polster, 1993; Squire y cols., 1993). No existe un acuerdo general sobre el hecho de que los animales posean memoria declarativa o explícita. No obstante, existen modelos animales de memoria que han demostrado que en los animales también se pueden observar ambos tipos de memoria (Morgado, 1998; Eichenbaum, 1999). Morgado (1998) señala que en animales el aprendizaje relacional produce un tipo de memoria similar a la memoria declarativa, pero que no puede ser declarada y que recibe el nombre de memoria relacional.

También hay que señalar que la memoria implícita y explícita no son siempre independientes la una de la otra, sino que se influyen mutuamente. Como señala Morgado (1998) muchos tipos de aprendizaje y memoria comienzan siendo conscientes y explícitos para acabar convirtiéndose, debido a la práctica repetida, en una memoria implícita.

Aunque, como hemos señalado con anterioridad, esta distinción entre memoria declarativa y no declarativa hace referencia a dos tipos diferentes de MLP, algunos autores también realizan esta distinción dentro de la MCP. Así, por ejemplo, Bailey y cols. (1996) señalan que existe:

a) La MCP no declarativa: Es de tipo pasivo, no es consciente y conduce a la MLP no declarativa (definida con anterioridad). Está implicada en el aprendizaje simple de estímulo-respuesta.

b) La MCP declarativa: Es un proceso activo. Es una conducta no observable que lleva consigo la repetición de la información nueva, el recuerdo de información antigua, la manipulación de imágenes y el razonamiento sobre la información que se acaba de percibir. Esta categoría especial de memoria explícita a corto plazo recibe el nombre de memoria de trabajo y está implicada en el razonamiento y en otras actividades cognitivas (Bailey y cols., 1996; Morgado, 1998).

3.1.3. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo fue definida por Baddeley en 1974 (Wickelgren, 1997; Baddeley, 1994, 1996, 1998) para explicar lo que se denominaba MCP. Baddeley y Hitch (1974) propusieron que la MCP era parte de un sistema de memoria de trabajo de capacidad limitada y carácter transitorio que permitía el almacenamiento y el procesamiento simultáneo de la información. Baddeley y Hitch, (1974), también propusieron que la memoria de trabajo no era un sistema unitario sino que estaba formada por tres subsistemas. Estos tres subsistemas serían:

- Un controlador central o controlador atencional. Es el subsistema más complejo de la memoria de trabajo (Baddeley, 1994, 1996). Debido a la complejidad de sus funciones, existe la posibilidad de que este controlador central se fraccione en diferentes subsistemas (Baddeley, 1998). Este subsistema es el responsable del control atencional de la memoria de trabajo. Este controlador central interactúa con la MLP y es asistido por dos sistemas auxiliares, la agenda visuoespacial y el bucle articulatorio. Una de las funciones del controlador central es coordinar la información aferente desde diversas fuentes y participar en el procesamiento de tareas cognitivas que requieran almacenamiento a corto plazo y acceso a la memoria a largo plazo (Dawson y cols., 1992; Baddeley, 1994, 1996; Pascual y cols., 2000).
- La agenda visuo-espacial. Retiene y manipula las imágenes visuales. Aunque no existen dudas sobre la existencia de este subsistema, su estudio es difícil debido a la complejidad del mismo (Baddeley, 1994, 1996, 1998). Además, se ha observado que el uso de imágenes visuales se utiliza menos, o se hace de una manera menos automática que la codificación fonológica de la información auditiva. No obstante, es conocido que la memoria verbal puede verse mejorada por el uso de imágenes visuales. Estudios neurofisiológicos han demostrado la existencia de este tipo de subsistema, demostrando que el procesamiento de este tipo de información es probablemente más rápido que el procesamiento de la información verbal (Baddeley, 1994, 1996).

Este subsistema de la memoria de trabajo es capaz de retener tanto información espacial (p.e. localización de los objetos), como información sobre la apariencia física de los mismos (Logie, 1995). Smith y cols. (1995) sugieren que el almacenamiento de la información sobre objetos puede ser diferenciada de la memoria de trabajo espacial, teniendo su localización en el hemisferio izquierdo

en lugar del derecho. También Smyth y Pendleton (1990) apuntaron la posibilidad de un sistema motor y cinestésico.

- El bucle articulatorio. Que retiene y manipula la información basada en el lenguaje. Es el componente más sencillo y mejor estudiado de la memoria de trabajo. Permite la repetición de la información verbal y su codificación. Comprende un componente acústico asociado a un sistema articulatorio de control. Este último tiene dos funciones, mantener la huella de las palabras en la memoria mediante repetición y registrar el nuevo material articulado en voz alta o mentalmente. Cuando la cantidad de información verbal aumenta, se llega a un punto en el que el primer ítem se desvanece de la memoria antes de que el último ítem sea procesado. Si los ítems son muy parecidos fonológicamente, esto hace que sean más vulnerables al olvido. Este subsistema de la memoria de trabajo está muy implicado en el proceso de adquisición del lenguaje (Baddeley, 1994, 1996, 1998).

De esta forma, la memoria de trabajo establece una conexión entre la memoria, la atención y la percepción, siendo un sistema complejo que implica a diferentes subcomponentes que interactúan (Baddeley, 1998).

En un primer momento, Baddeley y Hitch (1974) consideraban que los dos servidores (la agenda visuoespacial y el bucle articulatorio) actuaban como lugares de almacenamiento de la MCP visual y verbal. Mientras que el controlador central manipularía y coordinaría la información almacenada en los dos servidores para permitir la resolución de problemas, la planificación y la organización de actividades (recogido en Wickelgren, 1997). Este concepto de memoria de trabajo, usado en la década de los setenta y ochenta consideraba que la memoria de trabajo actuaba durante varios minutos u horas (Izquierdo y cols., 2000a).

Hoy en día el concepto de memoria de trabajo presenta ligeras modificaciones con respecto al utilizado en las décadas de los setenta y ochenta. Es una forma transitoria de almacenamiento cuya duración es muy inferior a la que en aquella época se pensaba,

para algunos autores su duración es de segundos (Wickelgren, 1997) y para otros de 1 ó 2 minutos (Izquierdo y cols., 2000a). Esta memoria de trabajo no es archivable, presenta un trazo bioquímico no detectable y su papel es diferente al de la MCP o la MLP (Izquierdo, 1989; Goldman-Rakic, 1991; Izquierdo y cols., 1998c).

Como señala Baddeley, en el simposium llevado a cabo con otros autores en marzo del 2000, hoy en día la mayoría de la gente acepta la utilidad de distinguir entre MLP y memoria de trabajo. También aceptan la división de esta memoria de trabajo en varios componentes: el controlador central, el componente visuo-espacial y el componente verbal o bucle articulatorio.

Algunos investigadores consideran la memoria de trabajo como una forma de memoria explícita a corto plazo que permite al individuo comparar informaciones presentes y pasadas (Morgado, 1998). La memoria de trabajo consiste en una mezcla de datos sensoriales inmediatos y de conocimientos almacenados que de repente son requeridos. Esta memoria de trabajo tiene acceso a la información almacenada en la MLP, permitiendo modificarla (Goldman-Rakic, 1992). Como señala Zandi (1990), la memoria de trabajo engloba los principales procesos mnésicos: el registro, el almacenamiento y el recuerdo de la información.

Este tipo de memoria tiene una gran importancia para la organización de la conducta, el lenguaje o el pensamiento (Wickelgren, 1997). Es un sistema de mantenimiento y manipulación temporal de la información, necesario para realizar actividades cognitivas complejas como comprender, razonar o aprender (Goldman-Rakic, 1992; Baddeley, 1996; Wickelgren, 1997; Morgado, 1998). Como señaló Baddeley (1992), la conciencia parece estar relacionada con la memoria de trabajo, permitiendo comparar y contrastar pensamientos y manipularlos mentalmente.

3.2. ANATOMÍA DE LA MEMORIA

La localización anatómica de la memoria ha sido un tema que ha preocupado a muchos autores. La pregunta clave a responder sería si la memoria es una función mental que se encuentra localizada en una estructura cerebral aislada o, por el contrario, son varias las estructuras y sistemas neuronales implicados en este proceso cognitivo.

En el siglo XIX se realizó una división de los procesos mentales en función de atributos humanos separados, como el coraje o la ambición. Esto animó a los anatomistas, como Gall (1825), a crear un mapa fisiológico del cerebro de dichos atributos. Aunque esta visión de los procesos psicológicos fue abandonada rápidamente, se convirtió en la semilla de un nuevo pensamiento según el cual determinadas funciones pueden estar relacionadas con estructuras o regiones cerebrales específicas (Goldman-Rakic, 1996).

No obstante, como hemos podido observar en el apartado anterior, la memoria no es una entidad única. Como señala Goldman-Rakic (1996), la memoria es dividida en procesos y subprocesos y adquiere diferentes formas en función: del tipo de memoria, de los contenidos de la misma, del nivel de procesamiento de la información o de los parámetros temporales de la memoria. Es de esperar que estos tipos diferentes de memoria no estén localizados en una única estructura anatómica, sino que existan diferentes áreas y estructuras cerebrales durante la consolidación, el almacenamiento y la recuperación de la información en función de las características de la misma.

Por este motivo, en los años cincuenta, comienza a abandonarse la idea de que la memoria es una entidad singular localizada en una estructura o posición determinada. Los avances realizados en esta época llevaron a considerar a los diferentes tipos de memoria como entidades separadas que dependen de diferentes sistemas cerebrales, aunque interrelacionados (Goldman-Rakic, 1992, 1996; Squire y Zola, 1996; Baddeley y cols., 2000). Los estudios neuropsicológicos realizados en los últimos años corroboraron esta idea. Así, p.e. la memoria declarativa depende del buen funcionamiento del lóbulo temporal y de las estructuras diencefálicas; sin embargo, la memoria no declarativa no depende de estas estructuras sino que implica el buen funcionamiento de los sistemas sensoriales, motores o asociativos implicados en el aprendizaje (McDonough y cols., 1995; Bailey y cols., 1996; Gabrieli, 1996; Thompson y Kim, 1996).

A continuación presentaremos los diferentes sistemas y estructuras implicados en los distintos tipos de memoria.

3.2.1. Memoria no declarativa y memoria declarativa

La mayor parte de la investigación sobre las bases anatómicas de la memoria se ha centrado en el estudio de la MLP. En este punto se analizarán las diferentes estructuras cerebrales implicadas en este tipo de memoria.

A) Memoria no declarativa:

El adecuado funcionamiento de la memoria no declarativa o implícita requiere de la activación de los sistemas sensoriales y motores comprometidos en la tarea de aprendizaje con la que se produjo la adquisición de la información. Por este motivo la memoria implícita puede ser estudiada desde diversos sistemas cerebrales (Kandel y Hawkins, 1992; Bailey y cols., 1996).

a) Habitación y sensibilización: Se producen a nivel neuronal. En la sensibilización se produce una conexión profunda entre las neuronas sensoriales y las células diana centrales. Este aumento en la conexión entre neuronas sensoriales y motoras se produce por un aumento en la liberación de neurotransmisor en la neurona sensorial, acompañado por un incremento en la excitabilidad de las neuronas sensoriales. Los cambios a corto plazo implican modificaciones en las proteínas y conexiones preexistentes, mientras que los cambios a largo plazo requieren la aparición de nuevas proteínas y traen asociados cambios estructurales que no tienen lugar a corto plazo (Bailey y cols., 1996).

b) Hábitos y destrezas: Como señalan Knowlton y cols. (1996) se produce una distinción clara entre los sistemas de memoria dependientes del hipocampo y aquellos dependientes del sistema estriado dorsal. Las lesiones del sistema hipocampal y sus estructuras relacionadas no dañan la memoria no relacional (memoria no declarativa); no obstante, este tipo de memoria se ve perjudicada cuando se produce un deterioro del estriado dorsal. Las lesiones del neostriado, en cambio, no parecen afectar al buen funcionamiento de la memoria declarativa.

En estudios realizados con humanos, se corrobora la implicación del neostriado (núcleo caudado y putamen) como parte del sistema cerebral que subyace a la memoria no declarativa. Esta estructura parece ser de gran importancia en los humanos no sólo para el aprendizaje de hábitos motores, sino también para la adquisición de hábitos de tipo no motor (Knowlton y cols., 1996; Squire y cols., 1993; Squire y Zola, 1996).

Otro tipo de memoria no declarativa hace referencia a las destrezas. Como se señaló en el punto anterior existen diferentes tipos de destrezas: sensomotrices, perceptivas y cognitivas.

- Destrezas sensomotrices: En la adquisición de este tipo de destrezas los ganglios basales y el cerebelo parecen contribuir de forma diferente. Una hipótesis sobre esta contribución defiende que el aprendizaje de secuencias motoras repetitivas depende del ganglio basal, mientras que el aprendizaje de las relaciones entre estímulos visuales y respuestas motoras dependen del funcionamiento del cerebelo. Estudios de neuroimagen demuestran que el aprendizaje de destrezas sensomotoras implica un conjunto dinámico y complejo de sistemas neuronales que interactúan, siendo de gran importancia la actuación de la corteza motora (Gabrieli, 1998).

- Destrezas perceptivas: Estudios de neuroimagen, utilizando el test de la figura en el espejo, revelan que la adquisición de este tipo de destrezas produce una activación de las áreas corticales posteriores. Conforme se produce una mejora en la destreza, se produce un aumento en la activación de la corteza temporo-occipital posterior izquierda y una disminución de la actividad en la corteza parietal derecha (Poldrack y cols., 1996). En el aprendizaje de este tipo de destrezas también parecen estar implicados los ganglios basales (Gabrieli, 1998).

- Destrezas cognitivas: Al menos algunos aspectos del aprendizaje de destrezas cognitivas dependen de la integridad de los ganglios basales (Gabrieli, 1998).

Como se puede observar, los ganglios basales demuestran ser necesarios para una gran variedad de destrezas motoras, perceptivas y cognitivas. Los déficits en el aprendizaje de estas destrezas pueden reflejar un daño diferente en distintos bucles del sistema córtico-talámico-estriatal. Cada bucle actuaría sobre diferentes dominios, bien sean motores o cognitivos, pero todos ellos promueven la modulación de la memoria en un lugar determinado de la corteza cerebral (Gabrieli, 1998).

c) Condicionamiento: Los substratos cerebrales implicados en este tipo de aprendizaje son los mismos para todos los mamíferos, incluidos los humanos. Este subtipo de memoria implícita está relacionado con diferentes sistemas cerebrales. No obstante, hay que señalar que la implicación de uno u otro sistema cerebral va a variar en función de la situación en la que tenga lugar el aprendizaje (Thompson y Kim, 1996).

- El condicionamiento clásico: Este tipo de condicionamiento requiere, además de las áreas cerebrales implicadas en la percepción de los estímulos, de otras áreas cerebrales como el cerebelo, la amígdala o el tálamo (Morgado, 1998).

El cerebelo actúa, especialmente, cuando el condicionamiento implica el aprendizaje de respuestas conductuales específicas que tienen una función adaptativa. Esta estructura es esencial para la adquisición, retención y expresión del condicionamiento clásico de conductas aisladas (p.e. el condicionamiento del reflejo palpebral). Las evidencias parecen demostrar que la MLP de este tipo de aprendizaje se forma y almacena en el cerebelo, más concretamente en el núcleo interpósito y en la corteza cerebelar (Mis y cols., 1979; Squire y cols., 1993; Thompson y Krupa, 1994; Thompson y Kim, 1996; Fuster, 1997; Gabrieli, 1998).

El condicionamiento clásico de trazo (intervalo entre la presentación del EC y la presentación del EI) y el demorado (la presentación del EI se superpone a la presentación del EC), además de presentar diferencias en los parámetros, también difieren en las regiones cerebrales que están implicadas en su aprendizaje. No obstante, el cerebelo es imprescindible para ambas tareas y especialmente el núcleo interpósito. El hipocampo, la corteza

cerebral o la amígdala no son requeridas para el condicionamiento demorado. Sin embargo, para el condicionamiento de trazo se requiere del hipocampo tanto para la adquisición de la RC como para la expresión de la misma tiempo después de la adquisición (Shors y cols., 2000).

El sistema amigdalario se vuelve imprescindible cuando se trata del aprendizaje de conductas condicionadas ante estímulos aversivos creando, además, respuestas del sistema autónomo acordes con la situación (Squire y cols., 1993; LeDoux, 1994; Thompson y Kim, 1996; Gabrieli, 1998; LeDoux, 2000; Wilensky y cols., 2000; Lee y cols., 2001; Rubin y cols., 2001).

El miedo condicionado es un tipo de condicionamiento clásico. De forma experimental a los animales se les presenta un estímulo inicialmente neutro que es apareado, de manera contingente, con un estímulo incondicionado (EI) aversivo para el animal. A través de la asociación entre el EC y el EI, el EC va a producir una respuesta de miedo condicionado (Lee y cols., 2001). Como señala LeDoux (1994, 2000), la amígdala es una estructura crucial para el establecimiento del miedo condicionado estando implicada en su adquisición, en su retención y en su expresión (Lee y cols., 2001). Se ha comprobado que la inactivación de la amígdala durante el aprendizaje del miedo condicionado hace que este aprendizaje no tenga lugar. La inactivación de la amígdala lateral y basal después de la adquisición del condicionamiento no afecta al miedo condicionado, sin embargo, si la inactivación se produce antes del condicionamiento el aprendizaje no se produce.

Parece ser que el miedo condicionado viene determinado por la transmisión de la información del EC y del EI a la amígdala. Para que se produzca el condicionamiento es necesario que converjan el EC y el EI en esta estructura (LeDoux, 2000). Los núcleos geniculados medial e intralaminar posterior del tálamo son también lugares, junto a la amígdala, donde las actividades neurales correspondientes a los estímulos

condicionados e incondicionados se unen, permitiendo con esto la adquisición del condicionamiento clásico (Morgado, 1998).

La amígdala está formada, aproximadamente, por doce regiones y cada una de ellas puede dividirse en varias subregiones. Las zonas de la amígdala más relevantes para el miedo condicionado son: el núcleo lateral amigdalino, el núcleo central de la amígdala y los núcleos basolaterales o basales. Todos estos núcleos están conectados entre sí, siendo el lugar de convergencia del EC y del EI el núcleo lateral de la amígdala (LeDoux y cols., 1990; Wilensky y cols., 2000; LeDoux, 2000).

Como señalan Schafe y LeDoux (2000), las evidencias sugieren que en los núcleos lateral y basal de la amígdala se producen cambios en la plasticidad sináptica tras la adquisición del miedo condicionado. No obstante, estos autores señalan que también en la consolidación del miedo condicionado está implicado el núcleo central de la amígdala.

Por su parte, el control de las reacciones de miedo se consigue mediante las proyecciones desde la amígdala hasta los sistemas de control de la respuesta conductual, autónoma y endocrina localizados en el cerebro. La amígdala también está conectada con otras zonas cerebrales. Las estructuras que proyectan hacia la amígdala, p.e. el tálamo sensorial, la corteza sensorial y el hipocampo, mandan diferentes tipos de información que son unificadas en ella. Así, las vías procedentes del tálamo sensorial proporcionan una percepción neutra del mundo exterior; y las vías que provienen de la corteza proporcionan representaciones detalladas que permiten el reconocimiento de un objeto o estímulo mediante señales o sonidos (LeDoux, 1994).

El núcleo central amigdalino parece ser la estructura más implicada en el aprendizaje y en el recuerdo del miedo condicionado. Este núcleo central recibe proyecciones de las áreas talámicas cercanas a él sirviendo de intermediario entre el tálamo y los sistemas de control de respuesta. El núcleo central de la amígdala proyecta a partes del cerebro que se relacionan

con reacciones ante estímulos aversivos como: el bulbo ventrolateral, cuyas células adrenérgicas están involucradas en el control del sistema nervioso simpático; el núcleo motor dorsal del nervio vago, involucrado en el control del sistema nervioso parasimpático; y la división parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo, involucrada en la secreción de hormonas relacionadas con el estrés. Estas conexiones pueden estar relacionadas con la expresión de las respuestas emocionales condicionadas (LeDoux, 1994; Carlson, 1999; LeDoux, 2000).

Morris y Golman-Rakic (2000), señalan que los estudios de neuroimagen han dado lugar a dos apreciaciones importantes sobre el papel de la amígdala durante el condicionamiento clásico aversivo: la amígdala se activa durante la adquisición del condicionamiento y esa activación declina conforme progresa el condicionamiento. Para explicar este declive en la activación de la amígdala han surgido dos explicaciones alternativas. Una de ellas sugiere que la amígdala permite un aprendizaje neocortical (almacena la información en la neocorteza). Otra explicación sugiere que la amígdala continua activada, pero con un diferente patrón de activación en diferentes subnúcleos y en diferentes estadios del proceso de codificación y almacenaje. Poremba y Gabriel (2001) sugieren que la amígdala podría tener como función iniciar la actividad neuronal, necesaria para que se produzca el condicionamiento, en diferentes áreas relevantes para el aprendizaje del miedo condicionado.

Sin embargo, Nader y cols. (2000), señalan que la amígdala no sólo está implicada en la adquisición y en la consolidación del miedo condicionado, sino que también parece estar implicada en la recuperación de dicha conducta. Estos autores mantienen que las memorias del miedo que ya han sido consolidadas, cuando se reactivan durante la recuperación, vuelven a un estado lábil en el que se requiere de una nueva síntesis de proteínas para la reconsolidación. Sugieren, además, la posibilidad de que todas las memorias requieran de una reconsolidación que podría reflejar la naturaleza

dinámica de los procesos mediante los cuales la nueva información es añadida a la ya almacenada.

Algunos autores (Squire y cols., 1993; Gluck y Myers, 1997; Gabrieli, 1998), señalan que la activación del hipocampo no parece ser esencial para la adquisición de una conducta condicionada de manera aislada, pero estas estructuras cerebrales son cruciales cuando el condicionamiento se realiza de una manera explícita, como es el condicionamiento que implica el recuerdo de eventos y su relación con el contexto en el que tienen lugar. Parece ser que el llamado miedo condicionado contextual requiere tanto de la amígdala como del hipocampo (LeDoux, 2000).

Antoniadis y McDonald (2000) demostraron la implicación de la amígdala y del hipocampo en el miedo condicionado contextual. Estos autores demostraron que estas estructuras contribuirían a la adquisición y a la expresión de las diferentes respuestas del miedo condicionado. La amígdala mediaría de manera selectiva la tasa cardíaca, mientras que el hipocampo mediaría la defecación y la temperatura corporal. El condicionamiento de la preferencia del lugar, la locomoción, la inmovilidad y las vocalizaciones ultrasónicas necesitarían de la participación de ambas estructuras (amígdala e hipocampo). Por otra parte también observaron que existían conductas relacionadas con el miedo cuyo condicionamiento no vendría determinado por la mediación de ninguna de estas estructuras, como por ejemplo la micción.

El hipocampo juega un papel en el miedo condicionado mediante el procesamiento de la información compleja que esta estructura realiza (LeDoux, 1994; Antoniadis y McDonald, 2000). Como hemos mencionado con anterioridad, Shors y cols. (2000) señalaron que el hipocampo era imprescindible en el caso de un condicionamiento clásico de trazo. Aunque hoy en día no se sabe exactamente como contribuye el hipocampo al condicionamiento clásico de trazo, es posible que esta estructura sea imprescindible para establecer una contigüidad temporal entre el EC y el EI.

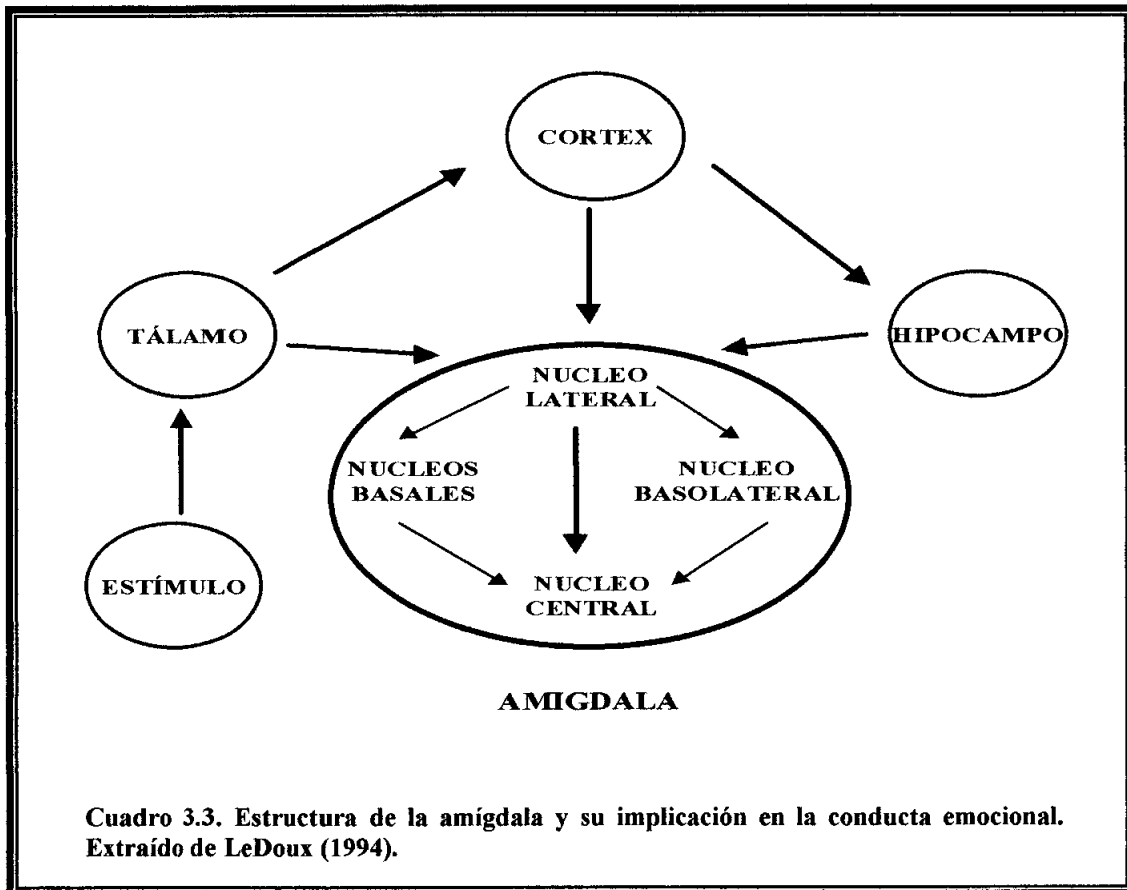
El subículum, una región del hipocampo que proyecta a otras áreas del cerebro, se comunica con el núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo lateral amigdalino conecta con el núcleo central de la amígdala a través de los núcleos basolaterales o basales. Todas estas conexiones permiten que la información contextual adquiriera un significado emocional (LeDoux, 1994, 2000).

Parece ser que la implicación del hipocampo en el condicionamiento depende del momento temporal. La actividad del hipocampo aumenta cuando está teniendo lugar el EI, aumentando también en el periodo del EC cuando la RC aparece. La formación hipocampal parece intervenir permitiendo el recuerdo del EC durante el intervalo de demora. En definitiva, se puede decir que si se produce una lesión bilateral del hipocampo antes de que se produzca el condicionamiento, se produce un marcado daño en el aprendizaje de la RC (Thompson y Kim, 1996; Carlson, 1999).

En el Cuadro 3.3. podemos ver las estructuras que pueden estar implicadas en la adquisición del miedo condicionado. En este cuadro aparece la corteza cerebral que esta implicada tanto en la adquisición como en el recuerdo del miedo condicionado. No obstante, hay que señalar que existen datos según los cuales la corteza cerebral no es necesaria para este tipo de condicionamiento. En todo caso su función sería la de interpretar los estímulos ambientales complejos (LeDoux, 1994). La amígdala recibe información de las regiones corticales de procesamiento sensorial y devuelve información a estas áreas. Así, la amígdala además de procesar el significado de los estímulos externos, también puede influir sobre el procesamiento sensorial que tiene lugar en esas áreas corticales.

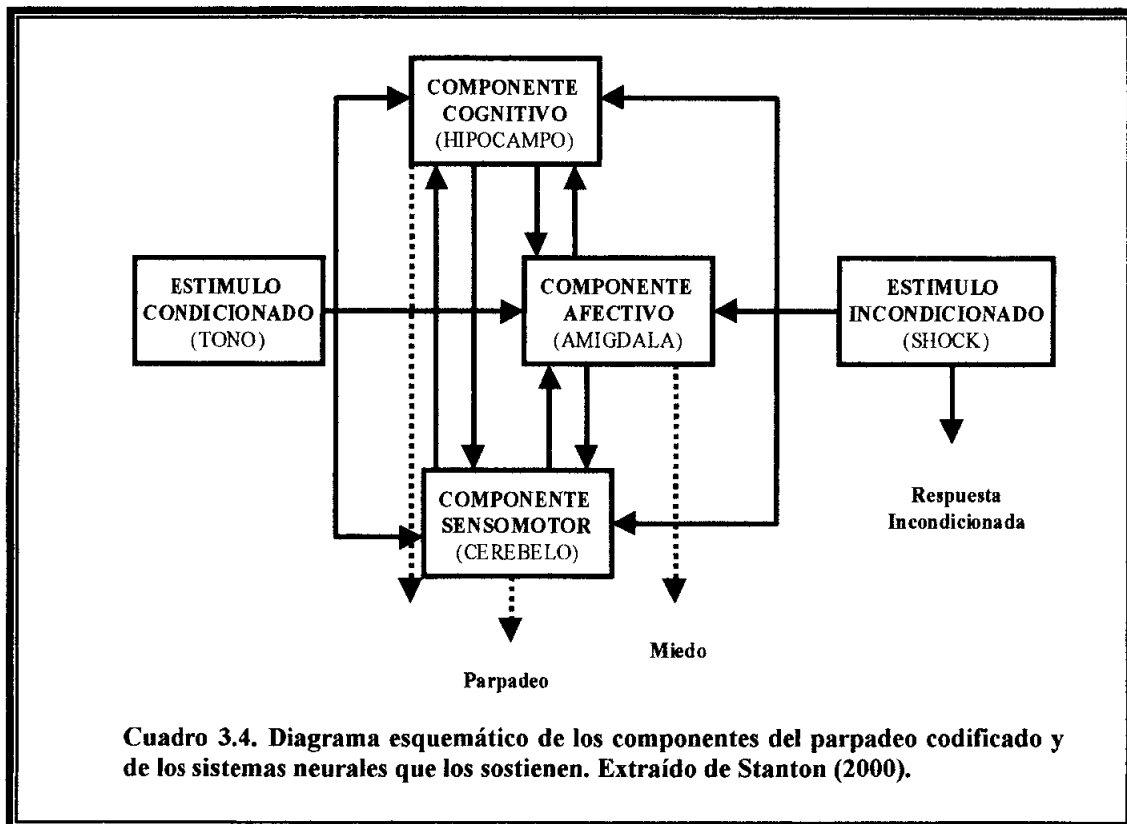
Además, las áreas prefrontales, posiblemente por medio de su conexión con la amígdala, normalmente controlan la expresión de la memoria emocional y previenen la respuesta emocional una vez que esta se ha dejado de usar durante algún tiempo (LeDoux, 1994). Como señala

LeDoux (2000), aunque se sabe que la amígdala es necesaria para que ocurra el miedo condicionado, no se sabe donde se almacena este tipo de aprendizaje a largo plazo. Es posible que este almacenamiento tenga lugar en la misma amígdala, aunque también es posible que implique una interacción entre la amígdala y las áreas corticales.



Hay que señalar que la memoria emocional del tipo del miedo condicionado no es una memoria declarativa, sin embargo se puede producir una memoria declarativa en paralelo. Esto no quiere decir que se tenga un acceso directo a la memoria emocional, sino un acceso consciente a las consecuencias de ese aprendizaje emocional. De esta manera las emociones o sentimientos serían el producto consciente de procesos inconscientes (LeDoux, 1994).

Como acabamos de ver son muchas las estructuras que pueden estar implicadas en el condicionamiento clásico. Stanton (2000), presenta una perspectiva que daría unión a todo lo expuesto con anterioridad sobre el condicionamiento clásico. Este autor considera que este tipo de condicionamiento implica tres componentes básicos de aprendizaje: el sensoriomotor, el afectivo y el cognitivo. Incluso los condicionamientos más simples producen un aprendizaje asociativo que implican a estos tres sistemas. Así, p.e. el parpadeo condicionado presenta el esquema del Cuadro 3.4.



El sistema sensoriomotor está implicado en la organización básica de la conducta en un situación de condicionamiento. El sistema afectivo está relacionado con los estados hedónicos o motivacionales que se adquieren durante el condicionamiento. Y el sistema cognitivo codifica una representación mental elaborada del episodio de condicionamiento. Esta representación incluye los aspectos sensoriales del EC y del EI, su duración,

la relación entre ellos, la relación con otros eventos de la memoria, y la relación con el entorno y con el organismo (Stanton, 2000).

Aunque un condicionamiento simple puede implicar al componente cognitivo, los componentes afectivo y sensomotor son suficientes para la expresión del condicionamiento simple. Por el contrario los condicionamientos de orden superior sí requieren un recuerdo de los eventos y de su relación con el contexto en el que tuvieron lugar dichos eventos. El componente afectivo hace referencia a un estado emocional que es adquirido durante el condicionamiento y sería de crucial importancia en la adquisición del miedo condicionado (Stanton, 2000).

- El condicionamiento instrumental: Aún no se tiene un conocimiento muy amplio de las estructuras que controlan el condicionamiento instrumental (Wilensky y cols., 2000).

El hecho de que este tipo de condicionamiento consista en la asociación de un estímulo reforzante y una conducta, hace suponer que los mecanismos neurales asociados con el refuerzo podrían estar implicados en este tipo de condicionamiento. Así, una región cerebral implicada en el condicionamiento instrumental es el núcleo accumbens (Morgado, 1998).

A su vez, el núcleo accumbens proyecta directa o indirectamente (a través del tálamo dorsomedial) a importantes regiones motoras como el pálido, los núcleos mesencefálicos y pontinos y la corteza prefrontal. La convergencia entre la actividad neural procedente de los sistemas perceptivos (activados por el estímulo) y la relacionada con las respuestas motoras (conducta), puede producirse en regiones cerebrales como los ganglios basales, la corteza prefrontal o la neocorteza (Morgado, 1998).

También se ha intentado estudiar la posible implicación de la amígdala en este tipo de condicionamiento. Como se ha señalado con anterioridad la amígdala es crucial para el aprendizaje del condicionamiento clásico, sin embargo, no parece ser así en el caso del condicionamiento

instrumental. No obstante, la amígdala también parece participar en el condicionamiento instrumental modulando la consolidación del aprendizaje aversivo que se está llevando a cabo en otras áreas cerebrales (Wilensky y cols., 2000).

Varios estudios (Izquierdo y cols., 1997; Zanatta y cols., 1996) han señalado la implicación de la corteza entorrinal y parietal en la adquisición de un condicionamiento instrumental aversivo como es la evitación inhibitoria.

Por otro lado Corbit y Balleine (2000) consideran la posibilidad de que este tipo de condicionamiento requiera de diferentes sistemas de memoria. Implicaría un sistema de memoria declarativo que codificaría las asociaciones entre la conducta y el resultado de la misma, y un sistema de memoria no declarativo que codificaría las asociaciones entre el estímulo y la respuesta. La codificación de la relación entre la conducta y el resultado de esta dependería del sistema hipocampal. Estos autores observaron que la conducta instrumental puede ser adquirida a pesar de producirse una lesión hipocampal, sin embargo el hipocampo es crucial para distinguir entre refuerzo contingente a una conducta y refuerzo libre.

Otros autores (Holland y Bouton, 1999) consideran que el hipocampo, más que mediar la codificación de la relación causal entre conducta y consecuencia, podría estar implicado en la codificación del contexto en el cual dos eventos se relacionan.

d) “Priming”: Como se ha señalado en el punto anterior el “priming” (perceptivo o conceptual) hace referencia a cambios en el procesamiento de estímulos debido a una exposición previa al mismo estímulo o a estímulos relacionados.

Existen evidencias que indican que el “priming” está relacionado con áreas corticales, produciendo cambios en la neocorteza (Squire y cols., 1992; Squire y cols., 1993; Squire y Zola, 1996; Morgado, 1998). El “priming” perceptivo es mediado por

regiones corticales de una modalidad específica y el “priming” conceptual vendría mediado por áreas corticales amodales relacionadas con el lenguaje (Gabrieli, 1998).

Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen o de lesión reflejan que diferentes modalidades de “priming” producen procesos específicos de plasticidad en diferentes regiones neocorticales. Así, se supone que un “priming” auditivo o táctil vendrá determinado por cambios en las cortezas somatosensoriales y auditivas; mientras que un “priming” léxico o semántico podría producir cambios en las áreas de asociación de los lóbulos frontal y temporal. Es decir, que el “priming” producido por repetición en un dominio determinado produce cambios inducidos por la experiencia en los mismos sistemas neuronales que subyacen al procesamiento inicial en ese dominio (Gabrieli, 1998).

Squire y cols. (1992), observaron como en una prueba de “priming”, en la que se presentaron palabras, se producían cambios en la corteza occipital derecha. El cambio observado mediante tomografía por emisión de positrones consistía en una reducción de la actividad en la corteza occipital, llegando estos autores a la conclusión de que después de la presentación de un objeto se requiere una menor actividad mental para procesar el mismo estímulo. Sin embargo, estos autores también observaron una ligera activación de la formación hipocampal. Como veremos más adelante esta formación hipocampal está implicada en la memoria declarativa. Esto llevó a los autores a considerar que aunque el “priming” consista en un tipo de memoria no declarativa, es posible que exista cierto tipo de reconocimiento visual explícito cuando las palabras son familiares.

B) Memoria declarativa:

El tipo de memoria que ha recibido mayor atención por parte de los investigadores ha sido la memoria declarativa.

En los años cincuenta Penfield, realizando estudios sobre pacientes epilépticos, se propuso cartografiar las funciones motoras, sensoriales y del lenguaje en la corteza de dichos pacientes. Para ello estimuló eléctricamente zonas cerebrales estudiando las reacciones de los pacientes que, al tener sólo anestesia local, estaban plenamente

conscientes y podían describir sus experiencias. Este estudio llevó al descubrimiento de que estimulando determinadas zonas cerebrales los pacientes tenían un recuerdo coherente de experiencias pasadas. Estas respuestas mnésicas se producían siempre que la estimulación eléctrica era focalizada en los lóbulos temporales (Kandel y Hawkins, 1992).

También en los años cincuenta se obtuvieron nuevas pruebas que corroboraron el papel de los lóbulos temporales en los procesos de memoria. Scoville y Milner (1957) describían el caso del paciente HM, el cual había sido sometido a una lobectomía bilateral de los lóbulos temporales mediales con el propósito de evitar los continuos ataques epilépticos que este paciente sufría. El análisis del paciente HM mostró que la extracción de la formación hipocampal, y de las estructuras del lóbulo temporal medial asociadas a ésta, producían problemas en la memoria. Sin embargo, Milner pronto descubrió que estos déficits de la memoria no se producían en todos los tipos de aprendizaje, algunas de sus capacidades para el aprendizaje se encontraban intactas, p.e. la adquisición de habilidades motoras, perceptuales y cognitivas, y el “priming”. Además, el paciente HM mostraba una retención normal de la mayoría de los recuerdos que había adquirido años antes de la operación así como un perfecto funcionamiento de la MCP.

El principal problema de este paciente era su incapacidad para trasladar la información adquirida de la MCP a la MLP. Es decir, las deficiencias de este paciente se centraban en el recuerdo a largo plazo de hechos y eventos adquiridos después de la operación y que requerían de un recuerdo consciente de la información almacenada. El déficit se centraba en la memoria declarativa o explícita (Kandel y Hawkins, 1992; Eichenbaum, 1997; Carlson, 1999).

Se conoce que el lóbulo temporal medial es muy importante para la memoria declarativa. Los estudios realizados con pacientes amnésicos demuestran que las lesiones en los lóbulos temporales mediales así como en la región diencefálica del cerebro (p.e. en el núcleo dorsomedial del tálamo) producen un deterioro de la memoria declarativa (Squire y cols., 1993; Alvarez y cols., 1994; Alvarez y Squire, 1994; Klein,

1994; Bailey y cols., 1996; Gabrieli, 1996; Squire y Zola, 1996; Gabrieli y cols., 1997; Gluck y Myers, 1997; Stefanacci y cols., 2000).

a) Región diencefálica:

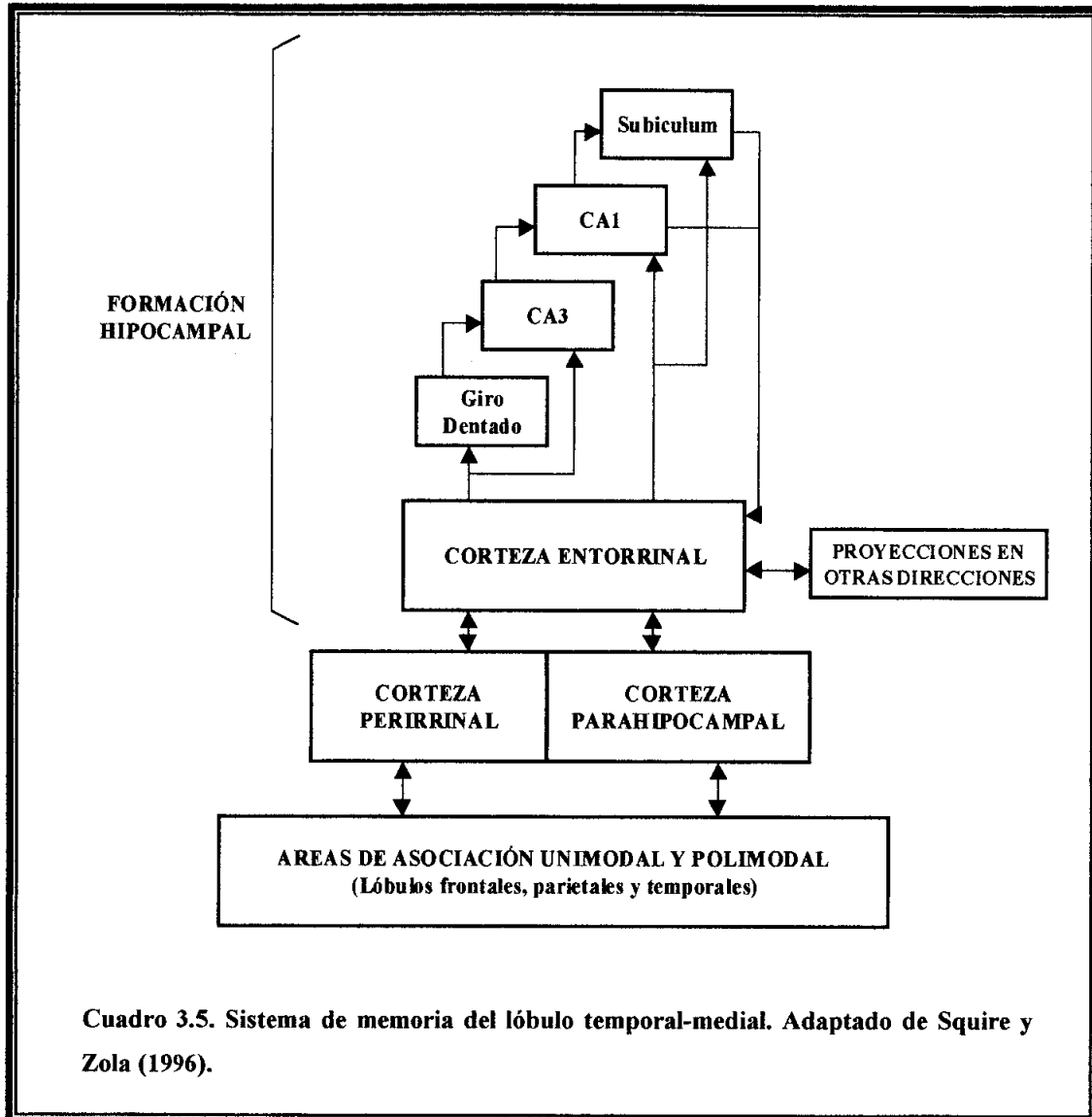
En la región diencefálica las estructuras más implicadas en la memoria declarativa, las encontramos en el tálamo medial: el núcleo talámico anterior, el núcleo mediodorsal y las conexiones con el tálamo medial a través de las láminas medulares. El tálamo medial recibe proyecciones de diferentes componentes anatómicos de lóbulo temporal medial, lo que va a permitir una conexión entre las dos regiones cerebrales más implicadas en la memoria declarativa (Squire y cols., 1993).

También se piensa que los núcleos mamilares están implicados en la memoria declarativa, ya que en algunos estudios se ha comprobado que el daño en estos núcleos producía un leve deterioro en la memoria explícita. No obstante, su implicación no está clara (Squire y cols., 1993).

b) Sistema temporal-medial:

El sistema temporal-medial constituye una gran región cerebral que incluye varias estructuras y conexiones. El sistema temporal-medial abandona la corteza de asociación posterior y corre en paralelo a la amígdala (o bien a través de ella), al tálamo dorsomedial y hacia la corteza frontal dorsomedial (Ridley y Baker, 1991). Entre las estructuras que forman este sistema destacan: la formación hipocampal, el complejo amigdalino y las áreas corticales adyacentes (Squire y Zola-Morgan, 1991) (ver Cuadro 3.5.).

A continuación pasaremos a un estudio más detallado del sistema temporal-medial para determinar cual o cuales de estas estructuras están implicadas en la memoria declarativa.



Cuadro 3.5. Sistema de memoria del lóbulo temporal-medial. Adaptado de Squire y Zola (1996).

▪ *Formación hipocámpica*

Aunque la formación hipocámpica parece estar muy implicada en varios tipos de memoria, es la estructura cerebral que parece estar más relacionada con la memoria declarativa (Squire y cols., 1992; Eichenbaum y cols., 1996; Eichenbaum, 1997, 1999). La formación hipocámpica es una región especializada de la corteza límbica, localizada en el lóbulo temporal. Se ha observado que un daño bilateral de la formación hipocámpica produce una amnesia anterógrada severa (Squire y Zola, 1996).

El papel principal de la formación hipocampal parece provenir de la organización de la memoria, manteniendo conexiones entre recuerdos adquiridos de forma independiente y permitiendo el acceso a un conjunto de memorias relacionadas una vez se activa la recuperación de una memoria particular (Alkon y cols., 1991). Esta estructura estaría implicada en las representaciones que implican cualquier tipo de relación entre estímulos o recuerdos (Alkon y cols., 1991; Eichenbaum y cols., 1996; Eichenbaum, 1997).

La formación hipocampal está compuesta por el subiculum, las zonas hipocampales CA (CA1, CA2, CA3 y CA4, siendo la CA1 y la CA3 las más relacionadas en el aprendizaje y la memoria) y el giro dentado (Gabrieli y cols., 1997; Gabrieli, 1998; Carlson, 1999). Algunos autores (Squire y Zola, 1996; Morgado, 1998) incluyen la corteza entorrinal en la formación hipocampal. No obstante aquí será tratada como un área cortical adyacente.

Existe un gran consenso sobre el importante papel que juega el hipocampo en la memoria declarativa (Eichenbaum, 1999). Se ha observado que lesiones limitadas al hipocampo en sí, producen severos daños en la memoria. Estudios postmortem revelan que el daño en lugares específicos de la región hipocampal, p.e. la zona CA1, es suficiente para producir una amnesia anterógrada (Squire y Zola-Morgan, 1991; Klein, 1994; Eichenbaum y cols., 1996; Gabrieli, 1998). El hipocampo juega un papel esencial en la organización de la codificación (Eichenbaum y cols., 1996) y en la persistencia de las representaciones (Goldman-Rakic, 1996). También es crucial para la construcción y la modificación de una representación que implique la relación entre varios ítems, así como para la expresión flexible de los recuerdos (Eichenbaum, 1999).

Esta estructura también está muy implicada en la memoria espacial. Así, Moscovitch y Nadel (1998) señalan que la memoria para las localizaciones espaciales y las escenas parece depender del hipocampo y que las lesiones de esta estructura producirán una amnesia retrógrada para la

memoria espacial. Sutherland y McNaughton (2000), señalan que el hipocampo es un componente crítico para la consolidación de la memoria espacial.

Se ha comprobado que los daños en el hipocampo o en sus conexiones producen un profundo daño en el memoria espacial, sin producir efecto alguno en la memoria que no requiere una ubicación en el espacio (Eichenbaum, 1999). Como señalan López y cols. (2000), existe muchos trabajos donde se demuestra que las lesiones hipocampales producen un daño en aquellas tareas espaciales que requieren el uso de mapas cerebrales, pero no afecta a las tareas de discriminación o a aquellas que implican una señal visual simple.

Moscovitch y Nadel (1998) proponen que el trazo de memoria contextual/espacial del hipocampo podría contribuir a la consolidación de otros tipos de información en estructuras cerebrales extrahipocampales, tal y como hemos podido observar en el condicionamiento del miedo.

No obstante, aunque el hipocampo es de gran relevancia para la memoria declarativa, Milner y colaboradores a lo largo de diferentes estudios (ver Carlson, 1999) llegaron a las siguientes conclusiones, que aunque no reflejan la complejidad de los hechos si que dirigen los estudios venideros:

- El hipocampo no es el lugar donde se almacena la MLP y tampoco es necesario para la evocación de los recuerdos a largo plazo.
- Tampoco es el lugar donde se almacena la MCP.
- El hipocampo participa en la conversión de la MCP en MLP.

▪ *Áreas corticales adyacentes*

El sistema de memoria del lóbulo temporal-medial también implica

a varias áreas corticales de asociación que conectan con la región hipocampal, estas son: la corteza perirrinal, la corteza parahipocampal (o postrinal), que formaría la región parahipocampal, y la corteza entorrinal. Estas cortezas rodean al hipocampo y le hacen llegar inputs corticales (Squire y Zola, 1996; Eichenbaum, 1997; Gabrieli y cols., 1997; Gabrieli, 1998).

Todas estas estructuras interactúan con la formación hipocampal organizando las representaciones de la memoria, p.e.: la región parahipocampal envía gran cantidad de información a la región hipocampal; el hipocampo, a su vez, presenta varios estados de procesamiento y el producto de la integración de la información que tiene lugar en él es enviado a la región parahipocampal. Por último, esta región devuelve la información a las áreas corticales de asociación que le facilitaron los inputs informativos (Eichenbaum y cols., 1996; Eichenbaum, 1997). Por tanto, la actuación conjunta de todo el sistema da lugar a las representaciones de la memoria que se establecen, en último lugar, en la corteza. La región parahipocampal y el hipocampo contribuyen en el procesamiento de la información mediante la modificación de la persistencia y la organización de estas representaciones corticales, aunque no todas las modificaciones de las representaciones corticales dependen del sistema hipocampal (Eichenbaum y cols., 1996; Eichenbaum, 1997). Diversas regiones temporales-mediales se activan durante la codificación y la recuperación de la información. Así, la recuperación de la información produce una activación del subiculum, en la región hipocampal; mientras que la codificación de nuevas memorias produce una activación de la corteza parahipocampal posterior, un componente de la región parahipocampal (Gabrieli y cols 1997; Gabrieli, 1998).

El daño aislado de la *corteza perirrinal* produce problemas de memoria más severos que el daño aislado de cualquier otro componente del sistema de memoria del lóbulo temporal-medial. Esta corteza parece estar implicada en la memoria visual. Como señalan Moscovitch y Nadel (1998),

la memoria para los objetos parece ser dependiente de la corteza perirrinal y las lesiones de la misma producen una amnesia retrógrada para la memoria de objetos.

Estudios realizados con recuerdos olfatorios en ratas demuestran que la *corteza parahipocampal* es crítica a la hora de prolongar la persistencia de las representaciones más allá de la MCP. La región parahipocampal, pero no el hipocampo, mantiene las representaciones durante el tiempo suficiente para que se produzca el reconocimiento. Además, a través de sus conexiones directas y recíprocas con la corteza, la región parahipocampal parece valerse por sí sola para realizar esta función independientemente del procesamiento hipocampal, pudiendo estar implicada en la codificación del material nuevo. No obstante la ausencia de dicho procesamiento, por parte del hipocampo, hace que las representaciones sean hiperespecíficas, siendo esta una característica típica de la memoria no declarativa (Eichenbaum y cols., 1996).

En estudios realizados con monos, se observa que las lesiones aisladas en la *corteza parahipocampal* no afectan la memoria declarativa, al menos en determinados tipos de tareas de memoria (tareas de recuerdo retardado no apareadas). Esta corteza parahipocampal parece estar más relacionada con la memoria espacial (Squire y Zola, 1996). No obstante, se ha observado una gran activación de las neuronas de la corteza parahipocampal en tareas de codificación de la información, por lo que esta corteza parahipocampal parece estar muy implicada en la comparación y en la organización de las representaciones (Goldman-Rakic, 1996; Gabrieli y cols., 1997).

La *corteza entorrinal* es la mayor fuente que abastece a la región hipocampal con proyecciones procedentes de la corteza. En algunas ocasiones, como se muestra en el Cuadro 3.5., esta corteza es clasificada dentro de la formación hipocampal; mientras que en otras clasificaciones se muestra separada de la misma (Gabrieli y cols., 1997). Esta corteza recibe información procedente de las cortezas perirrinal y parahipocampal

adyacentes, además recibe también información que llega directa desde el bulbo olfatorio, la corteza órbito frontal, la corteza insular, la corteza cingular y el giro temporal superior. Así, por medio de esta corteza entorrinal penetra la mayor parte de la información sensorial en la formación hipocampal. No obstante, si se producen lesiones limitadas a esta estructura, los daños en la memoria declarativa son leves. Esto indica que la corteza entorrinal, aunque es importante para el buen funcionamiento de la formación hipocampal, no es esencial para el almacenamiento de la memoria declarativa (Squire y Zola, 1996). Algunos autores (Izquierdo y cols., 1997) consideran la posibilidad de que la corteza entorrinal sea la encargada de integrar la información procesada por la amígdala y el hipocampo después de una tarea de aprendizaje. Es posible que el daño en esta corteza adyacente produzca un deterioro leve de la memoria declarativa por el hecho de que sus vías sean sustituidas por otras, posiblemente de la corteza perirrinal.

▪ *El complejo amigdalino*

Como hemos señalado anteriormente, en el sistema temporal-medial encontramos otras estructuras cerebrales que también podrían estar involucradas en la memoria declarativa. Una de estas estructuras es el complejo amigdalino. Como señala McGaugh, en un simposium sobre neurobiología del aprendizaje y la memoria (Baddeley y cols., 2000), se ha demostrado que la amígdala regula de manera activa la memoria explícita y por ese motivo esta forma parte del sistema estructural implicado en este tipo de memoria.

No obstante, la amígdala es una estructura cercana a la formación hipocampal que parece tener un limitado papel en la memoria declarativa. Su implicación parece quedar reducida a aquellos recuerdos con carga emocional o estímulos aversivos. (Ridley y Baker, 1991; McGaugh y cols., 1996; Moscovitch y Nadel, 1998). La amígdala está implicada en la memoria evaluativa (la que implica una asociación entre estímulos y

refuerzos), mientras que el sistema hipocampal está implicado en memorias no evaluativas (Ridley y Baker, 1991).

Por tanto, la amígdala cumple un papel difuso en el procesamiento de estímulos relevantes con carga negativa. Como se ha señalado con anterioridad, esta estructura está más implicada en la memoria no declarativa, especialmente en el miedo condicionado (Gabrieli, 1998). En un estudio llevado a cabo por Squire y cols. (1992) observaron que cuando se llevaba a cabo una tarea que implicaba memoria declarativa, se producía un aumento en la actividad de la región hipocampal sin observarse activación en la amígdala. Estos hallazgos hacen que el complejo amigdalino, en muchas ocasiones, no sea considerado como parte del sistema de memoria que subyace a la memoria declarativa, es decir, no se considera parte del sistema de memoria del lóbulo temporal-medial (Squire y cols., 1992; Squire y Zola, 1996).

c) Áreas neocorticales:

El principal papel de la corteza cerebral en la memoria explícita está relacionado con el almacenamiento y la recuperación de la información almacenada. El hipocampo (o formación hipocampal) puede ser considerado como un mero depósito temporal para la MLP, procesando la información recientemente adquirida por un periodo de semanas o meses. Después esta información es transferida a áreas de la corteza cerebral para un almacenamiento más prolongado (Alkon y cols., 1991; Ridley y Baker, 1991; Squire y Zola-Morgan, 1991; Kandel y Hawkins, 1992; Alvarez y cols., 1994; Squire y Zola, 1996; Thompson y Kim, 1996; Gluck y Myers, 1997; Gabrieli, 1998; Moscovitch y Nadel, 1998).

Por tanto, el sistema hipocampal es esencial para la rápida adquisición de nueva información sobre hechos y eventos. La potenciación a largo plazo que tiene lugar en el hipocampo podría ser el mecanismo mediante el cual esta estructura forma una conexión rápida entre eventos relacionados. Pero el papel de este sistema es sólo temporal, puesto que después de que la información ha sido consolidada por un periodo de varias semanas esta se hace independiente de la formación hipocampal,

almacenándose de un modo más permanente en las cortezas de asociación del cerebro. Así, conforme el tiempo transcurre las memorias se vuelven más permanentes, posiblemente mediado por un cambio lento en las sinapsis. Llegado este punto, el recuerdo de esta información se hace posible sin que para ello tenga que intervenir el sistema de memoria del lóbulo temporal (Squire y Zola-Morgan, 1991; Squire y cols., 1993; Alvarez y cols., 1994; Alvarez y Squire, 1994; Gluck y Myers, 1997).

Este almacenamiento permanente de la memoria declarativa ha demostrado tener una gran especificidad. Las huellas de memoria se localizarían en la región de la neocorteza donde se originaron (Alvarez y cols., 1994; Alvarez y Squire, 1994; Bear, 1996). De este modo, determinadas áreas de la corteza cerebral parecen estar especializadas en el almacenamiento de determinados tipos de información, en función de las características de la misma. En realidad, los conocimientos sobre cualquier campo se distribuyen a lo largo de una red neural específica, pero extensa, que puede alcanzar a varios lóbulos del cerebro y que trabajan en conjunto para que se produzca el recuerdo de un hecho o evento específico (Alvarez y cols., 1994; Alvarez y Squire, 1994; Squire y Zola, 1996; Fuster, 1997; Gabrieli, 1998). El hipocampo y las estructuras relacionadas podrían actuar como un mecanismo por medio del cual se producen asociaciones entre eventos o estímulos que no están relacionados, los cuales son procesados y representados por distintas zonas corticales. El motivo por el cual se produce el recuerdo de la información almacenada en la memoria declarativa es porque el hipocampo ha asociado las diferentes zonas corticales que juntas representan el recuerdo de un determinado evento (Squire y Zola-Morgan, 1991; Alvarez y Squire, 1994; Eichenbaum, 1999).

En definitiva, resumiendo los distintos estudios relacionados sobre el tema, está demostrado que las lesiones en la formación hipocampal y en las estructuras anatómicas relacionadas (corteza parahipocampal, entorrinal y perirrinal) producen un deterioro en aquellos tipos de memoria llamada relacional (memoria declarativa) (Squire y Zola-Morgan, 1991; Goldman-Rakic, 1996; Knowlton y cols., 1996; Carlson, 1999). Zola-Morgan y cols., (1994) señalan que en los estudios realizados con monos, estos muestran problemas de memoria más severos de forma proporcional al daño de los componentes del sistema de memoria del lóbulo temporal-medial. De este modo los

daños restringidos a la región hipocampal producen problemas de memoria significativos. Este daño se agrava aún más si, además de estas estructuras, se dañan también las regiones corticales perirrinal, entorrinal y parahipocampal (Squire y Zola, 1996; Gabrieli, 1998).

Hay que señalar que la mayoría de estudios sobre memoria explícita o declarativa están realizados teniendo en cuenta a la memoria episódica. Pocos son los estudios que se basan en la memoria semántica. Stefanacci y cols., (2000), realizaron el estudio de un paciente con amnesia el cual, además de presentar daños en el lóbulo temporal (hipocampo, corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal; y amígdala), también presentaba daños bilaterales en el giro fusiforme y en la ínsula cortical, lóbulo temporal lateral y lóbulo parietal izquierdo reducido. Estos autores observaron que este paciente presentaba problemas en los conocimientos semánticos y achacaron esos problemas al daño que el paciente poseía en el giro fusiforme. Estos autores señalan que esta hipótesis está avalada por estudios que demuestran una activación del giro fusiforme cuando los sujetos nombran objetos y también durante otras tareas que dependen del conocimiento semántico.

3.2.2. Memoria de trabajo

Como señalamos al hablar de la memoria de trabajo, este almacén de memoria no es un sistema unitario sino que está formado por tres subsistemas: un controlador atencional, la agenda visuo-espacial y el bucle articulatorio. El buen funcionamiento de cada uno de estos subsistemas depende de la integridad de diferentes estructuras cerebrales.

El controlador atencional

El funcionamiento del controlador atencional o sistema central depende de los lóbulos frontales. No obstante, los lóbulos frontales son zonas extensas y complejas que, además, están implicados en otros procesos diferentes que los propios del controlador atencional. Por otro lado se puede pensar que el controlador atencional, al encargarse de controlar información procedente de varias regiones del cerebro (sensoriales y motoras), también pueda ser dañado mediante las lesiones en otros centros cerebrales distintos de

los lóbulos frontales. En cualquier caso, la variedad y la complejidad de los déficits atencionales que muestran los pacientes señalan la posibilidad de que este controlador central esté fraccionado en subsistemas, o al menos en subprocessos (Baddeley, 1996). No obstante hay que señalar que este controlador atencional está dividido en subcomponentes en función de la naturaleza de la información que se está procesando (Baddeley, 1998).

La agenda visuo-espacial

Aunque no hay dudas sobre la existencia de esta agenda visuo-espacial y de que trabaja en paralelo con el bucle articulatorio, en muchas ocasiones es difícil de estudiar debido a su gran complejidad. Este registro visuoespacial podría estar localizado en aquellas áreas del cerebro que procesan este tipo de información (Baddeley, 1996). Los problemas a nivel espacial tienden a asociarse con daños en los lóbulos parietales; mientras que los problemas visuales se asocian con daños en los lóbulos occipitales (Farah, 1988; Hanley y cols., 1991).

En estudios realizados, utilizando la tomografía por emisión de positrones, se han observado varias localizaciones que están implicadas en el funcionamiento de la agenda visuo-espacial, entre ellas se encuentran los lóbulos occipitales, parietales y frontales (Jonides y cols., 1993).

Estudios realizados con posterioridad pusieron de manifiesto la posibilidad de una subdivisión dentro de esta agenda visuoespacial dependiendo de si la información almacenada hacía referencia a la descripción de objetos o se trataba de una memoria de trabajo espacial (Baddeley, 1998).

Bucle articulatorio

Es, como hemos dicho con anterioridad, el componente de la MCP más estudiado. Los estudios realizados mediante tomografía por emisión de positrones han identificado dos subcomponentes localizados en regiones anatómicas específicas (Baddeley, 1996). Uno de estos componentes es el almacén fonológico, que parece depender de la región

perisilviana del hemisferio izquierdo, mientras que el sistema articulatorio depende del área de Broca (Jonides y cols., 1993; Paulesu y cols., 1993).

De esta manera, la información nueva entra en el cerebro activando zonas corticales específicas relacionadas con la percepción de esos estímulos. La activación de la corteza prefrontal permitiría conservar el estímulo en la mente mientras que se produce la actividad cognitiva (Goldman-Rakic, 1996; Morgado, 1998).

No obstante, como se ha señalado en el apartado anterior, la memoria de trabajo también requiere de la recuperación del material que ya ha sido almacenado en la MLP. Según Goldman-Rakic (1992) la MLP, almacenada en las áreas neocorticales, se expresa luego a través del funcionamiento mnésico de la corteza prefrontal. Pacientes con el lóbulo frontal dañado presentan graves limitaciones en el uso de conocimientos que los guíen en la vida ordinaria.

Los lóbulos frontales parecen estar muy implicados en el razonamiento, siendo de gran importancia para la recuperación consciente del material almacenado (Gabrieli, 1996; Schacter, 1996; Fuster, 1997; Gabrieli, 1998). La corteza prefrontal actuaría como intermediario entre la memoria y la acción. Esta corteza prefrontal forma parte de una compleja red de conexiones recíprocas entre el surco principal de la neocorteza y las grandes áreas sensoriales, límbicas y premotoras de la corteza cerebral. Este surco principal también entra en contacto con el hipocampo con el fin de consolidar las nuevas asociaciones que se realicen. La corteza prefrontal, por su parte, se ocupa de extraer los productos de estas asociaciones que están almacenadas en la MLP, en otros lugares del cerebro, y que serán necesarios para realizar una tarea determinada. Así, la memoria de trabajo requiere la cooperación entre diversas áreas cerebrales, siendo la función última de las neuronas de la corteza prefrontal la de excitar o inhibir la actividad en otras partes del cerebro. Así, la información procesada en el surco principal puede dirigir las neuronas de los centros motores posibilitando una respuesta conductual ante una situación determinada (Goldman-Rakic, 1992; Wilckelgren, 1997).

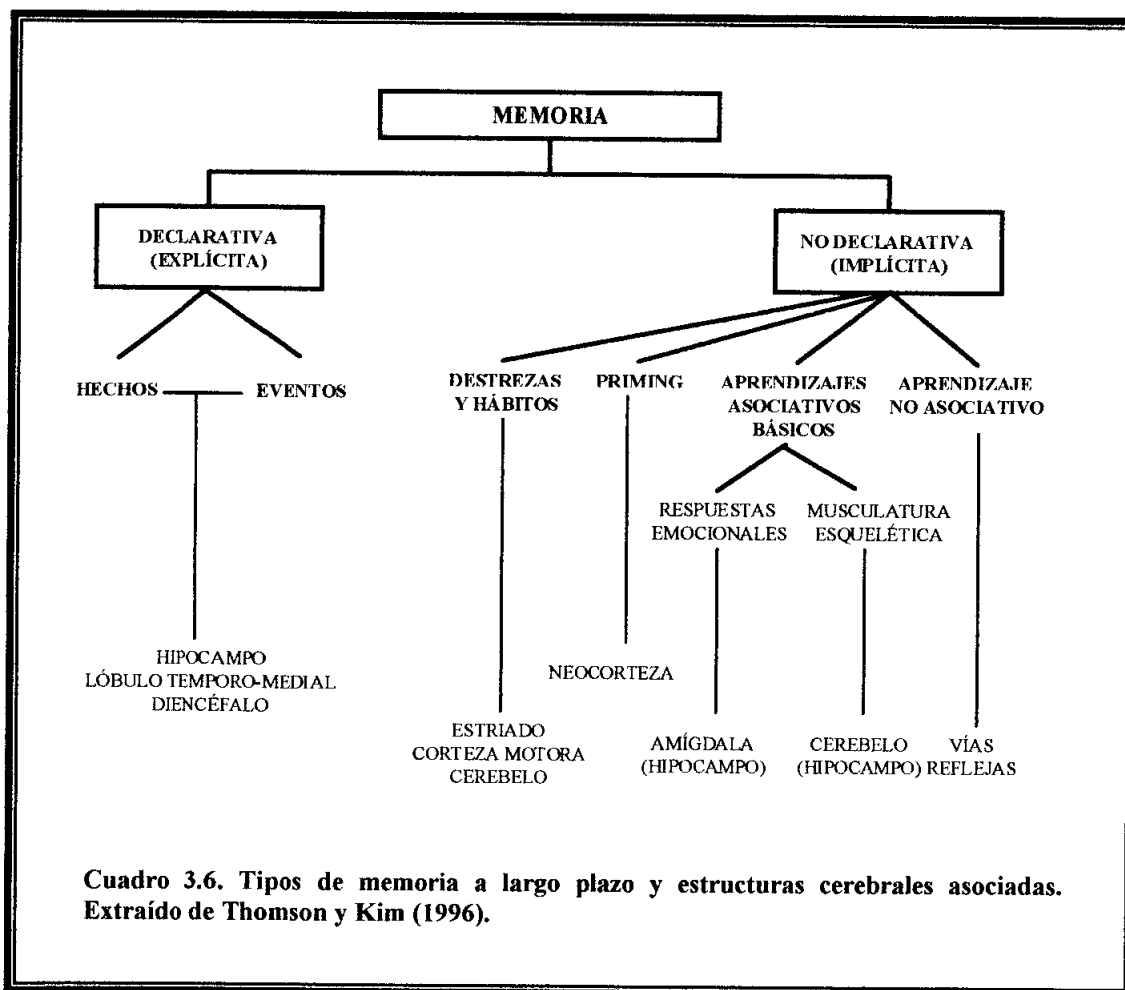
Hay que señalar que aunque la activación de la memoria de trabajo requiere del buen funcionamiento de los lóbulos prefrontales, parece ser que estos lóbulos no trabajan en bloque. Al parecer la memoria de trabajo tiene diferentes circuitos para la

memoria de trabajo espacial, de objetos y verbal; aunque su separación en la corteza prefrontal no es absoluta (Wilckelgren, 1997).

No obstante, como señala Fuster en el simposium sobre neurobiología del aprendizaje y la memoria (Baddeley y cols., 2000), la memoria de trabajo no es la única función de la corteza prefrontal y, además, la corteza prefrontal no es la única corteza implicada en la memoria de trabajo.

Parece ser que las aferencias que van desde el tálamo mediodorsal hacia la corteza prefrontal también estarían implicadas en la modulación de la memoria de trabajo (Kalivas y cols., 2001).

Thomson y Kim (1996) proponen una taxonomía de la MLP y de las estructuras cerebrales asociadas que quedan reflejadas en el Cuadro 3.6.



3.3. BASES BIOQUÍMICAS DE LA MEMORIA

Aunque son varios los sistemas neurotransmisores que han demostrado estar implicados en los procesos de aprendizaje y memoria, el sistema colinérgico ha sido el que mayor atención ha despertado en los investigadores. No obstante, en este apartado revisaremos también el papel que los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, histaminérgico, GABAérgico y glutamatérgico, así como la implicación de diferentes hormonas, tienen sobre los procesos cognitivos y los déficits asociados a estos procesos.

□ SISTEMA COLINÉRGICO

El sistema colinérgico está implicado en una gran cantidad de conductas, incluidos los procesos cognitivos y mentales. Desde mediados de los setenta existen una gran cantidad de trabajos que señalan la necesidad de que los mecanismos colinérgicos se conserven intactos para conseguir un buen funcionamiento de la memoria (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987; Hock, 1987; Karczmar, 1990, 1993a, 1993b, 1995; Snyder, 1992).

Como señala Karczmar (1995), existen varias líneas de investigación que sostienen la hipótesis de que el sistema colinérgico está implicado en el aprendizaje y la memoria:

- La relación entre el sistema colinérgico central y la localización cerebral de los fenómenos de aprendizaje y memoria.
- Estudios con electroencefalograma (EEG). Durante los procesos de memoria se observan ciertos tipos de desincronización en el EEG y se observan ondas theta en el hipocampo (Longo y Loizzo, 1973). Esta desincronización del EEG y la creación de ondas theta pueden ser inducidas por agonistas colinérgicos y por anticolinesterásicos. Relacionado con este punto está también la naturaleza colinérgica del sueño paradójico o también llamado MOR (movimientos oculares rápidos) (Karczmar, 1990, 1993a, 1993b, 1995) y que está muy implicado en los fenómenos cognitivos. Este

tipo de sueño se caracteriza por presentar un electroencefalograma muy similar al comentado con anterioridad.

- Una gran cantidad de trabajos con fármacos colinérgicos y anticolinérgicos, tanto en animales como en humanos, también aportan evidencias sobre la implicación del sistema colinérgico en los procesos de aprendizaje y la memoria.

Se sabe que regiones cerebrales con una gran implicación en los procesos de aprendizaje y memoria están constituidas por neuronas que forman parte del sistema colinérgico central.

Generalmente se considera que existen dos grupos principales de neuronas colinérgicas (Karczmar, 1995; Everitt y Robbins, 1997):

- El sistema colinérgico magnocelular basal, que está constituido por el núcleo septal medial, los núcleos límbicos vertical y horizontal de la banda diagonal de Broca y los núcleos basales magnocelulares, también llamados en los humanos núcleos basales de Meynert. Este grupo de neuronas inervan zonas neocorticales, la corteza cingular, el hipocampo, la amígdala basolateral y el bulbo olfatorio.
- El segundo grupo de neuronas colinérgicas estaría constituido por los núcleos tegmentales pedúnculo pontinos y por el tegmento pontino laterodorsal. Inervan particularmente el tálamo y el hipotálamo formando el sistema colinérgico parabranchial.

Una revisión llevada a cabo por Everitt y Robbins (1997) reúne las evidencias existentes que apoyan el papel del sistema colinérgico en las funciones cognitivas. Estos investigadores sugieren, además, que proyecciones colinérgicas están implicadas en diferentes procesos cognitivos.

Las investigaciones en neurociencia pusieron de manifiesto que regiones cerebrales como el hipocampo, el septum, la amígdala y el cortex frontal son ricas en ACh. Todas estas áreas son de gran importancia para el aprendizaje y la memoria. Se ha

demostrado que lesiones en estas áreas producen déficits en los procesos cognitivos y estos déficits podrían venir determinados por la pérdida de neuronas colinérgicas (Drachman, 1982; Karczmar, 1995). Así, p.e. la lesión bilateral del núcleo basal magnocelular (NBM) produce un deterioro en determinados tipos de memoria, (la memoria evaluada en las tareas de discriminación y en las tareas de evitación activa e inhibitoria) y también en la memoria de trabajo. Este efecto deteriorante vendría producido por una reducción de la actividad colinérgica en zonas cerebrales imprescindibles para esos tipos de memoria, p.e. en la corteza temporal y frontal (Jenden, 1987; Dekker y cols., 1991).

No obstante, se ha comprobado que el sistema colinérgico que une el núcleo basal y la neocorteza contribuye ampliamente en las funciones atencionales visuales, pero no en procesos mnemónicos. La proyección colinérgica septohipocampal parece estar implicada en la modulación de los procesos de memoria de la MCP espacial, quizás mediante la prolongación de la representación neural del estímulo externo en el hipocampo. Y la proyección colinérgica del cortex cingulado y la banda diagonal está implicada en la utilización de reglas de respuesta como las utilizadas en las tareas de discriminación condicionada. También parece que las proyecciones colinérgicas entre la amígdala y los núcleos basales están implicadas en la retención del condicionamiento afectivo, mientras que las proyecciones que se dirigen al tálamo están implicadas en la activación conductual (ver una revisión en Everitt y Robbins, 1997).

Como anteriormente hemos señalado el sistema neurotransmisor que más se ha estudiado, en cuanto a su relación con los procesos cognitivos, ha sido el sistema colinérgico. Este hecho, en parte, ha sido guiado por la hipótesis colinérgica de las disfunciones geriátricas. Esta hipótesis mantiene que los déficits cognitivos asociados con la edad, así como con las demencias de tipo Alzheimer, están relacionados con el deterioro que sufre el sistema colinérgico (Heise, 1987; Ruske y White, 1999).

Existen evidencias neuroquímicas que indican que con la edad se produce un déficit en el sistema colinérgico y que este hecho juega un importante papel en los problemas de memoria que presentan los ancianos (Drachman, 1982; Hock, 1987; Costa y cols., 1995; Meguro y cols., 1995). Se produce una disminución en los niveles de

colinoacetil transferasa (enzima sintetizadora de la ACh) y en los de la enzima que cataboliza a la Ach, la acetilcolinesterasa (AChE), en determinadas regiones cerebrales de humanos y animales, así como una disminución de receptores colinérgicos muscarínicos en determinadas áreas cerebrales (Hock, 1987).

El estudio de los daños cerebrales asociados a enfermedades mentales (generalmente en lugares ricos en neuronas colinérgicas) y su relación con los déficits cognitivos que presentan estos enfermos, es de gran utilidad para el estudio de la implicación del sistema colinérgico en el aprendizaje y la memoria. Por este motivo, el interés en las funciones del sistema colinérgico central aumentó considerablemente con las demostraciones de que los marcadores colinérgicos se encontraban reducidos en personas que morían a causa de la enfermedad de Alzheimer (Bartus y cols., 1987; Heise, 1987; Jenden, 1987; Dawson y cols., 1992; Snyder, 1992; Karczmar, 1995; Everitt y Robbins, 1997; Carlson, 1999).

A mediados de los años setenta, tres laboratorios diferentes demostraron que el cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer presentaba una baja actividad cortical de la enzima colinoacetil transferasa (CAT). Perrys y Whitehouse (Whitehouse y cols., 1981), además descubrieron una pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro de estos enfermos que fue consistente con los problemas de memoria tan característicos en estas demencias. Esta pérdida de neuronas colinérgicas es considerable en el núcleo basal de Meynert estando acompañada por una disminución en la actividad de la CAT (Heise, 1987; Hock, 1987; Snyder, 1992).

Varias líneas de investigación señalan que el daño en la transmisión colinérgica que producen los síntomas de demencia en los enfermos de Alzheimer está, sobre todo, relacionado con los receptores muscarínicos (Levey, 1996). No obstante, la implicación del sistema colinérgico nicotínico en los procesos mnésicos también viene avalada por el hecho de que los enfermos de Alzheimer presentan una reducción de los receptores colinérgicos nicotínicos, comparados con sujetos ancianos controles (Andrews y cols., 1994; Potter y cols., 1999).

Aunque en la mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer las inervaciones colinérgicas del cortex cerebral están degeneradas, se ha observado que también existen

otros sistemas neurotransmisores y neuropéptidos afectados tanto en regiones corticales como subcorticales (Heise, 1987; Meguro y cols., 1995).

Como se ha señalado con anterioridad los estudios farmacológicos, con animales y humanos, también han aportado evidencias sobre la implicación del sistema colinérgico en los procesos cognitivos. Incluso antes de que Eccles y cols. (1953) demostraran la existencia de la transmisión colinérgica central, investigadores como Funderburg y Case (1947) ya estaban estudiando el efecto de los fármacos colinérgicos y anticolinérgicos sobre el aprendizaje y la memoria.

De hecho, en la década de los cincuenta y sesenta se utilizaban bloqueadores del sistema colinérgico (p.e. la escopolamina) combinados con sedantes o hipnóticos durante el parto, con el fin de alterar el estado de consciencia de la madre y así reducir el recuerdo de los hechos acontecidos antes y durante el parto (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987).

En la década de los sesenta, y posteriormente, se realizaron investigaciones psicofarmacológicas con animales que demostraron el gran papel del sistema colinérgico en los procesos de aprendizaje y memoria (Bartus y cols., 1987).

A continuación presentaremos los resultados de algunas de estas investigaciones.

Antagonistas colinérgicos

Existen una gran cantidad de estudios que sugieren que la administración de fármacos anticolinérgicos, previa a la adquisición de un aprendizaje, produce daños en los procesos cognitivos (Hock, 1987).

Uno de los bloqueadores colinérgicos que mayor atención despertado entre los investigadores es la escopolamina, un antagonista colinérgico muscarínico. Drachman y Leavitt (1974) fueron los primeros autores que encontraron que la administración de escopolamina, antes de que se produjese el aprendizaje, producía daños en la memoria. El bloqueo de la transmisión colinérgica impedía el almacenamiento y la consolidación de la información (Drachman, 1982).

Dawson y cols. (1992) revisando los estudios realizados hasta el momento con escopolamina sugieren que el sistema colinérgico no está implicado en los procesos de memoria en sí, sino que está más bien relacionado con la modulación de los procesos atencionales. Los estudios realizados con animales, utilizando diferentes tipos de tareas de aprendizaje, que corroboran esta afirmación son numerosos. Algunos de los trabajos realizados en la última década con escopolamina, y con otros antagonistas colinérgicos, quedan reflejados en las Tablas 3.1., 3.2., 3.3. y 3.4. Con el propósito de que se puedan entender mejor estas Tablas presentamos a continuación las abreviaturas utilizadas en las Tablas 3.1. a 3.16.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 3.1. A 3.16.

Ro: ratones	i.c.v.: administración intracerebroventricular
Ra: ratas	g.i.: administración gastrointestinal
Prim: primates	p.o.: posología oral
Poll: polluelos	i.c.: administración intracerebral
mg/kg: miligramos /kilogramo	¿?: datos desconocidos
ng: nanogramos	Intra-cingular: administrada en la corteza cingular
µg: microgramos	Intra-accumbens: administrada en el núcleo accumbens
µg/kg: microgramos/kilogramo	Intra-hipocampal: administrada en el hipocampo
µg/lado: microgramos en cada hemisferio	Intra-entorrinal: administrada en la corteza entorrinal
µmol/kg: micromol/kilogramo	Intra-parietal: administrada en la corteza parietal
nmol: nanomoles	Intra-amigdalal: administrada en la amígdala
nmol/kg: nanomol/kilogramo	Intra-talámica: administrada en el tálamo
µg/µl: microgramos/microlitro	Intra-caudado: administrada en el núcleo caudado
g/lado: gramos en cada hemisferio	0: no produce efecto
A: administración aguda	↓: deterioro
SC: administración subcrónica	↑: mejora
i.p.: administración intraperitoneal	
s.c.: administración subcutánea	

TABLA 3.1. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
Atropina	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Atropina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Atropina	Ra	15mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Atropina	Ra	30mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Atropina	Ra	60mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Escopolamina	Ro	0.75mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Senda y cols. (1997)
Escopolamina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Senda y cols. (1997)
Escopolamina	Ro	1.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Tanabe y cols. (1999)
Escopolamina	Ro	3mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Rush y Streit (1992)
Escopolamina	Ro	0.2mg/kg	SC (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Li y cols. (2001)
Escopolamina	Ro	0.5mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	↓	Vinader-Caerols y cols. (1996)
Escopolamina	Ro	2mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	↓	Vinader-Caerols y cols. (1996)
Escopolamina	Ra	0.03mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Holley y cols. (1992)
Escopolamina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Holley y cols. (1992)
Escopolamina	Ra	0.3mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ogasawara y cols. (1999)
Escopolamina	Ra	0.4mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ambrogio-Lorenzini y cols. (1992)
Escopolamina	Ra	0.6mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Escopolamina	Ra	0.8mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Escopolamina	Ra	0.8mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ambrogio-Lorenzini y cols. (1992)
Escopolamina	Ra	1mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Metil-escopolamina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Rush y Streit (1992)

En la Tabla 3.1. podemos observar como diferentes dosis de escopolamina administradas a ratas y a ratones, antes de la adquisición de diferentes tareas de aprendizaje, producen un claro deterioro de la memoria. Este deterioro se observa con una administración aguda o subcrónica (durante cinco días). Holley y cols. (1992) consideran que el daño producido por la escopolamina en el aprendizaje espacial se produce sobre la memoria de trabajo. Se observa también que la escopolamina no es el único antagonista colinérgico que produce daños cuando se administra antes de la adquisición, también la atropina administrada en ratas muestra este efecto.

El papel del sistema colinérgico en los procesos atencionales también ha sido estudiado en humanos, observándose una implicación de este sistema en la codificación de los estímulos (Dawson y cols., 1992). En estudios realizados con humanos se observa que la administración de escopolamina previa a la realización de tests cognitivos produce un deterioro en el recuerdo del material verbal a corto plazo, así

como en el recuerdo visuoespacial y en la memoria de reconocimiento visual, sin producir déficits en el lenguaje. Este patrón de deterioro es más similar a los déficits que acompañan a un envejecimiento normal que a los presentados por un enfermo de Alzheimer (Flicker y cols., 1990).

Aunque hay acuerdo sobre la implicación del sistema colinérgico en los procesos atencionales, sin embargo, existen discrepancias sobre su papel en los procesos de consolidación y recuperación del material aprendido.

Como se observa en el trabajo de Castellano y cols. (1996), presentado en la Tabla 3.2., la administración aguda de atropina produce un deterioro cognitivo en ratones cuando es administrada justo después de la adquisición. Estos autores también comprobaron que la dosis que por sí sola no afecta a la consolidación (2 mg/kg) produce un deterioro en la memoria al ser administrada junto a un antagonista de los receptores NMDA. Estos hallazgos llevaron a Castellano y cols. (1996) a considerar que existía una interacción entre el sistema colinérgico y el sistema glutamatérgico. En la Tabla 3.2. también podemos observar el trabajo realizado por Kopf y cols. (2001) en ratones. Estos autores observan que la administración aguda de 5 mg/kg de atropina, después de la adquisición, no afecta a la memoria. Sin embargo, sí observan que esta misma dosis elimina la mejora en la memoria que produce la administración combinada de 10 mg/kg de glucosa y 20 mg/kg de colina.

Según señala Polster (1993), la escopolamina produce un deterioro de la memoria impidiendo la consolidación de la información. Existen algunos trabajos que corroboran este efecto (ver Tabla 3.2.). La mayoría de los trabajos realizados con ratones muestran que la administración aguda de escopolamina, después de la adquisición de un aprendizaje, produce un daño en la memoria (Molinengo y cols., 1999; Farr y cols., 2000; Malmberg-Aiello y cols., 2000). No obstante, existen estudios en los que no se observa este efecto de la escopolamina sobre los procesos de memoria, como es el caso del estudio realizado por Vinader-Caerols y cols. (1996). Estos autores observan que la administración de escopolamina durante cuatro días (después de la sesión de entrenamiento de cada día) no afecta a la consolidación de una tarea de evitación activa.

Molinengo y cols. (1999) tampoco observan efecto alguno con la administración aguda de escopolamina sobre la consolidación en una tarea de habituación.

TABLA 3.2. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS						
Administración posterior a la adquisición						
Atropina	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Castellano y cols. (1996)
Atropina	Ro	3mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Castellano y cols. (1996)
Atropina	Ro	4mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Castellano y cols. (1996)
Atropina	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kopf y cols. (2001)
Escopolamina	Ro	1ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Escopolamina	Ro	2.5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Escopolamina	Ro	5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Escopolamina	Ro	10ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Escopolamina	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Molinengo y cols. (1999)
Escopolamina	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Habituaación	0	Molinengo y cols. (1999)
Escopolamina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Malmberg-Aiello y cols. (2000)
Escopolamina	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Molinengo y cols. (1999)
Escopolamina	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Habituaación	↓	Molinengo y cols. (1999)
Escopolamina	Ro	0.5mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	0	Vinader-Caerols y cols. (1996)
Escopolamina	Ro	2mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	0	Vinader-Caerols y cols. (1996)
Escopolamina	Ra	0.1µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	↓	Schildein y cols. (2000)
Escopolamina	Ra	1µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	↓	Schildein y cols. (2000)
Escopolamina	Ra	10µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	0	Schildein y cols. (2000)
Escopolamina	Ra	0.17mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Hong (1995)
Escopolamina	Ra	0.17mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001b)
Escopolamina	Ra	0.17mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Terron (2001)

En la Tabla 3.2. también se recogen trabajos en los que se estudia el efecto de la administración aguda de escopolamina sobre los procesos de consolidación de la memoria en ratas. Schildein y cols. (2000) observan que la escopolamina, administrada justo después de la adquisición de la habituación de una conducta, produce un deterioro de la memoria. Estos autores comprueban que la administración dentro del núcleo accumbens de 0.1 ó 1 µg de escopolamina produce este deterioro mnésico mientras que

la dosis de 10 μ g no produce ningún efecto y consideran que esta falta de efecto puede deberse a una acción bloqueadora del fármaco sobre los autorreceptores muscarínicos, llevando esto a un aumento en la liberación de ACh. Estos autores también comprobaron que las dosis que habían producido daño al ser administradas inmediatamente después de adquirir la conducta, si eran administradas cinco horas después no producían ningún efecto. Esto señalaba que la escopolamina afectaba a los primeros momentos de la consolidación. Este efecto deteriorante de la escopolamina, administrada justo después de la adquisición, también se observa en el trabajo de Meneses y Hong (1995), Meneses (2001a, 2001b) y en el de Meneses y Terrón (2001).

También hemos recogido en la Tabla 3.3. algunos de los trabajos realizados en la última década donde se estudia el efecto de los antagonistas colinérgicos muscarínicos sobre los procesos de recuperación de la memoria. Existen trabajos en los que la administración de estos fármacos antes de la sesión de recuperación de la información producen un deterioro de la misma. Este es el caso de la benactizina según Grauer y Kapon (1993) y también de la escopolamina (Dennes y Barnes, 1993; Andrews y cols., 1994; Ballard y McAllister, 1999; Kobayashi y cols., 1995; M'Harzi y cols., 1995; Ghi y cols., 1999; Kikusui y cols., 2000; Barros y cols., 2001). Otros anticolinérgicos muscarínicos que, como vemos en la Tabla 3.3., parecen deteriorar la recuperación son la pirenzepina, el UH-AH 37 y el anticolinérgico muscarínico periférico, metil-escopolamina (Andrews y cols., 1994).

En el trabajo de Roldan y cols. (2001) los autores trabajan con la administración de escopolamina tras la extinción de la conducta de inmovilidad en una tarea de evitación inhibitoria. Estos autores consideran que la extinción de una conducta no es un proceso de olvido, sino un nuevo aprendizaje. La administración de escopolamina daña la memoria haciendo que los sujetos no recuerden esta extinción y, por tanto, siguen ejecutando la tarea de evitación.

Sin embargo, como se observa en la Tabla 3.3., otros trabajos con antagonistas colinérgicos administrados antes de la recuperación no muestran ningún efecto sobre la memoria. Este es el caso de la AFDX 116 (Andrews y cols., 1994) y de la atropina (Zarrindast y cols., 1996).

TABLA 3.3. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS						
Administración previa a la recuperación						
AFDX 116	Ra	3.2µg	A (i.c.v.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
AFDX 116	Ra	10µg	A (i.c.v.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
AFDX 116	Ra	32µg	A (i.c.v.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
Atropina	Ro	2.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Atropina	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Atropina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Benactizina	Ra	1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Grauer y Kapon (1993)
Benactizina	Ra	2mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Grauer y Kapon (1993)
Benactizina	Ra	4mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Grauer y Kapon (1993)
Escopolamina	Ra	0.4µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	0.4µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	0.4µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	0.4µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2µg/lado	A-Intra-amigdalas	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	0.03mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Dennes y Barnes (1993)
Escopolamina	Ra	0.05mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
Escopolamina	Ra	0.05mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Ballard y McAllister (1999)
Escopolamina	Ra	0.1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Dennes y Barnes (1993)
Escopolamina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	M'Harzi y cols. (1995)
Escopolamina	Ra	0.1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Escopolamina	Ra	0.18mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Escopolamina	Ra	0.2mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Escopolamina	Ra	0.32mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Kobayashi y cols. (1995)
Escopolamina	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Reconocimiento de objetos	↓	Ghi y cols. (1999)
Escopolamina	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Kikusui y cols. (2000)
Escopolamina	Ra	0.8mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Escopolamina	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Roldan y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Roldan y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	4mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Roldan y cols. (2001)
Escopolamina	Ra	8mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Roldan y cols. (2001)
Metil-escopolamina	Ra	0.05mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Metil-escopolamina	Ra	0.1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Dennes y Barnes (1993)
Metil-escopolamina	Ra	0.2mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)

**TABLA 3.3. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS						
Administración previa a la recuperación (continuación)						
Metil-escopolamina	Ra	0.8mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Pirenzepina	Ra	3.2µg	A (i.c.v.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Pirenzepina	Ra	10µg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Pirenzepina	Ra	32µg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
UH-AH 37	Ra	3.2µg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
UH-AH 37	Ra	10µg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
UH-AH 37	Ra	32µg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)

Aunque el papel de los antagonistas muscarínicos sobre el aprendizaje y la memoria está bien demostrado, la implicación del sistema colinérgico nicotínico en estos procesos no está tan clara. Existen algunos estudios donde se comprueba que los antagonistas nicotínicos (p.e. la mecamilamina) perjudican las tareas de memoria en el mismo grado que los antagonistas colinérgicos muscarínicos (Levin, 1992).

Existen pocos estudios sobre el papel que tiene en la memoria el sistema colinérgico nicotínico. En la Tabla 3.4. podemos observar algunos de los trabajos realizados con antagonistas colinérgicos nicotínicos en animales.

La mecamilamina (ver Tabla 3.4.) administrada antes de la adquisición, inmediatamente después de esta o antes de la recuperación puede producir un daño sobre los procesos cognitivos (Rush y Streit, 1992; Andrews y cols., 1994; Farr y cols., 2000). Sin embargo, en otros trabajos parece no afectar a los procesos mnésicos (Widzowski y cols., 1994; Zarrindast y cols., 1996; Kikusui y cols., 2000). Tampoco se observa efecto sobre la memoria con el hexametonium, un antagonista nicotínico periférico, ni antes de la adquisición (Rush y Streit, 1992) ni antes de la recuperación de la conducta aprendida (Zarrindast y cols., 1996).

Estos hallazgos llevan a algunos autores a considerar que los antagonistas muscarínicos pueden producir un efecto deteriorante sobre la memoria más claro que los bloqueadores nicotínicos (Andrews y cols., 1994).

TABLA 3.4. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
Mecamilamina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Rush y Streit (1992)
Mecamilamina	Ra	2.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Widzowski y cols. (1994)
Mecamilamina	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Widzowski y cols. (1994)
Hexametonium	Ro	3mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Rush y Streit (1992)
Administración posterior a la adquisición						
Mecamilamina	Ro	1µg	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Mecamilamina	Ro	5µg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Mecamilamina	Ro	10µg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Administración previa a la recuperación						
Mecamilamina	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Mecamilamina	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Mecamilamina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Mecamilamina	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Mecamilamina	Ra	0.2mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
Mecamilamina	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
Mecamilamina	Ra	1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Andrews y cols. (1994)
Mecamilamina	Ra	5mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Andrews y cols. (1994)
Mecamilamina	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
Hexametonium	Ro	0.01mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Hexametonium	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Hexametonium	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)

Agonistas colinérgicos

También existen diversos trabajos que demuestran que la estimulación directa de los receptores colinérgicos utilizando agonistas muscarínicos produce una mejora en las tareas de memoria tanto en animales como en humanos (Bartus y cols., 1987; Heise, 1987; Hock, 1987; Jenden, 1987). En la Tabla 3.5. podemos observar algunos de estos efectos en animales.

Ruske y White (1999) observan que la administración durante tres días de AF150 (agonista de los receptores M₁), antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial, produce una mejora en la memoria a corto plazo espacial. Estos autores trabajan con ratas jóvenes y ancianas y observan que aunque las dosis estudiadas tienen

efecto en ambas, en las ancianas la dosis más efectiva es la mayor. Estos autores consideran que esta diferencia puede deberse a la disminución de las funciones colinérgicas que ocurren con el envejecimiento. Li y cols. (2001), trabajando con ratones en una prueba de aprendizaje espacial, también observan que la administración de oxotremorina (otro agonista colinérgico) durante los cinco días de adquisición de la prueba mejora la memoria de los ratones.

TABLA 3.5. AGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
AF150	Ra	1 mg/kg	SC (i.p.)	Aprendizaje espacial	↑	Ruske y White (1999)
AF150	Ra	4 mg/kg	SC (i.p.)	Aprendizaje espacial	↑	Ruske y White (1999)
Oxotremorina	Ro	0.1mg/kg	SC (i.p.)	Aprendizaje espacial	↑	Li y cols. (2001)
Administración posterior a la adquisición						
Arecolina	Ro	1pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Arecolina	Ro	5pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Arecolina	Ro	10pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Arecolina	Ro	25pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Arecolina	Ro	50pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Arecolina	Ro	75pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Oxotremorina	Ro	0.005mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Pavone y cols. (1993)
Oxotremorina	Ro	0.01 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Pavone y cols. (1993)
Oxotremorina	Ro	0.02mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Pavone y cols. (1993)
Oxotremorina	Ro	0.02mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Castellano y cols. (1996)
Oxotremorina	Ro	0.04mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Pavone y cols. (1993)
Oxotremorina	Ro	0.04mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↑	Castellano y cols. (1996)
Oxotremorina	Ro	0.06mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↑	Castellano y cols. (1996)
Administración previa a la recuperación						
Oxotremorina	Ra	0.06µg/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.06µg/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.06µg/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.06µg/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.3µg/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.3µg/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.3µg/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.3µg/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Oxotremorina	Ra	0.3µg/lado	A-Intra- amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)

También la administración de agonistas muscarínicos, inmediatamente después de la adquisición del aprendizaje, produce efectos facilitadores sobre los procesos de memoria (ver Tabla 3.5.). Este efecto podemos observarlo en los estudios de Farr y cols. (2000) con la arecolina. También la oxotremorina presenta este efecto facilitador sobre la memoria (Pavone y cols., 1993; Castellano y cols., 1996).

Castellano y cols. (1996) observan que incluso la dosis de oxotremorina que por sí sola no produce ningún efecto sobre la memoria (0.02 mg/kg, ver Tabla 3.5.), es capaz de eliminar el efecto deteriorante sobre la memoria que produce el antagonista de los receptores NMDA, el MK-801. Estos autores concluyen que existe una relación entre el sistema colinérgico y el glutamatérgico en la modulación de la consolidación de la memoria.

También Pavone y cols. (1993), muestran una posible relación entre el sistema colinérgico y el serotoninérgico. Estos autores comprueban que el efecto facilitador de la oxotremorina es eliminado cuando se administraba junto a 5-MeODMT (agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}).

Por último, parece ser que la administración de agonistas colinérgicos también influye sobre los procesos de recuperación de la memoria (ver Tabla 3.5.). Barros y cols. (2001) observan que la administración directa de oxotremorina en diferentes estructuras cerebrales, implicadas en una tarea de evitación inhibitoria, produce una mejora en los procesos de recuperación dependiente de dosis. Por su parte, M'Harzi y cols. (1995), aunque no estudian el efecto del fármaco RU 35 926 por sí solo, observan que la administración de 0.1, 0.2 ó 0.5 mg/kg (p.o.) de este fármaco es capaz de eliminar el efecto mnésico producido por la administración de escopolamina sobre la memoria de trabajo (datos no presentados en Tabla).

También se han recogido trabajos en los que se estudia el efecto de agonistas nicotínicos sobre los procesos de memoria, siendo el fármaco más estudiado la nicotina. La nicotina, ha demostrado mejorar la ejecución en tareas de atención, aprendizaje y memoria. Existen trabajos, tanto en animales como en humanos, que han puesto de manifiesto que la administración aguda o crónica de nicotina produce una mejora de los procesos cognitivos. Se plantea la posibilidad de que ese efecto beneficioso se produzca

por una mejora atencional (Levin, 1992). Algunos de estos trabajos aparecen en la Tabla 3.6.

TABLA 3.6. AGONISTAS COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
Nicotina	Ro	31.3nmol/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Hiramatsu y cols (1994)
Nicotina	Ro	62.5nmol/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Hiramatsu y cols (1994)
Nicotina	Ro	125nmol/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Hiramatsu y cols (1994)
Nicotina	Ro	250nmol/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Hiramatsu y cols (1994)
Nicotina	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Sansone y cols. (2000)
Nicotina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↑	Sansone y cols. (2000)
Nicotina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Girard y cols. (2001)
Nicotina	Ra	0.2 mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↑	Widzowski y cols. (1994)
Nicotina	Ra	0.2 mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↑	Attaway y cols. (1999)
Nicotina	Ra	0.2 mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Attaway y cols. (1999)
Nicotina	Ra	0.4 mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↑	Widzowski y cols. (1994)
Nicotina	Ra	6mg/kg	A (g.i.)	Aprendizaje espacial	0	Girard y cols. (2001)
Administración posterior a la adquisición						
DMPP	Ro	0.01µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
DMPP	Ro	0.05µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
DMPP	Ro	0.1µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
DMPP	Ro	0.5µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
DMPP	Ro	1µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
DMPP	Ro	5µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Administración previa a la recuperación						
Nicotina	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Nicotina	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Nicotina	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Ciamei y cols. (2001)
Nicotina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (1996)
Nicotina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Ciamei y cols. (2001)
Nicotina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (1996)
Nicotina	Ro	1.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (1996)

Así, Sansone y cols. (2000), observan que la nicotina mejora los procesos de memoria implicados en una prueba de evitación activa para ratones. También observan que si dosis subactivas de nicotina (0.025 mg/kg, ver Tabla 3.6.) son administradas junto a glucosa se produce una mejora en la conducta de evitación. Estos autores señalan la posibilidad de que la glucosa pueda estar potenciando los efectos de la nicotina actuando a través del sistema colinérgico. No obstante, no descartan la

posibilidad de que este efecto facilitador de la nicotina lo ejerza a través del sistema dopaminérgico y que esta facilitación de la glucosa refleje una interacción entre el sistema colinérgico y el dopaminérgico. Entre los trabajos realizados con ratas en los que se muestra un efecto facilitador de la nicotina está el llevado a cabo por Attaway y cols. (1999). Estos autores observan que la administración de nicotina en ratas jóvenes y ancianas, previa a varias tareas de aprendizaje, produce diferentes efectos en función del tipo de tarea. La nicotina, sobre todo en las ratas jóvenes, mejora la adquisición en una tarea de aprendizaje serial, probablemente mediante la mejora de los procesos atencionales o bien facilitando la memoria de trabajo. Cuando la tarea utilizada es el laberinto acuático de Morris, se observa que la nicotina no afecta a la memoria de referencia espacial, ni en las ratas jóvenes ni en las ancianas. Sin embargo, Widzowski y cols. (1994) sí observan que la administración aguda de nicotina, antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial, favorece la ejecución de las ratas. No obstante, hay que señalar que esta mejora se observa en ratas ancianas, pero no en ratas jóvenes.

No todos los trabajos presentados en la Tabla 3.6. muestran un efecto facilitador de la nicotina cuando es administrada antes de la adquisición de una conducta en ratones (Hiramatsu y cols., 1994) o en ratas (Girard y cols., 2001). Hay que señalar que estos resultados no son una excepción ya que existen diferentes estudios donde se ha observado que la nicotina no afecta a la cognición. Incluso hay estudios en los que se observa un efecto dañino de este fármaco sobre los procesos cognitivos (ver una revisión en Levin, 1992).

También en la Tabla 3.6, podemos observar que la nicotina administrada después de la adquisición de un aprendizaje o antes de la sesión de recuperación tiene un efecto beneficioso sobre la memoria, de una manera dependiente de dosis (Zarrindast y cols., 1996; Ciamei y cols., 2001). En esta misma tabla observamos como el agonista nicotínico, DMPP, también afecta a la consolidación de una prueba de evitación activa (Farr y cols., 2000).

En humanos, White y Levin (1999), trabajando con ancianos con un posible diagnóstico de Alzheimer, estudiaron el efecto de la administración de nicotina (5 ó 10 mg/día) a través de parches. Estos autores comprobaron que la nicotina produjo una

mejora significativa de los procesos atencionales. Este efecto fue específico de las funciones atencionales ya que la nicotina no produjo mejora ni en la memoria ni en el estado clínico general (datos no presentados en Tabla).

Ernst y cols. (2001) realizaron un trabajo con humanos fumadores y exfumadores. Estos autores dieron a consumir 4 mg de Nicorette (dos tabletas de chicle) antes de que los sujetos fueran sometidos a un estudio en el que estaba implicada la memoria de trabajo. Los resultados reflejaron que solamente los sujetos fumadores presentaron una mejora en la memoria de trabajo tras el consumo de nicotina, comparados con los sujetos controles que no recibieron nicotina. Los autores señalaron que no estaba claro si este resultado se debió a una autentica mejora en la memoria de trabajo o si se debió a una mejora en el síndrome de abstinencia, ya que los sujetos estuvieron sin fumar desde la noche anterior al estudio. Estos autores también señalaron que la falta de efecto de la nicotina en la memoria de trabajo de los exfumadores entraba en conflicto con otros estudios y, tal vez, esta falta de efecto se debió a un efecto techo de los sujetos controles que dificultó la observación de mejoras en los sujetos exfumadores (datos no presentados en Tabla).

El efecto del sistema colinérgico nicotínico sobre la memoria además de ser directo, también puede venir determinado por una acción indirecta sobre otros sistemas neurotransmisores como el dopaminérgico, el noradrenérgico, el serotoninérgico o el GABAérgico, ya que la estimulación de los receptores nicotínicos estimula también la transmisión de estos otros sistemas cerebrales (Levin, 1992; Andrews y cols., 1994; White y Levin, 1999).

Potter y cols. (1999), trabajando con humanos, estudiaron el efecto sobre la memoria del ABT-418 (6, 12 ó 23 mg, a través de parches). Este fármaco es un nuevo derivado de la nicotina con una alta afinidad por los receptores nicotínicos centrales pero que no afecta a los receptores colinérgicos muscarínicos, a los dopaminérgicos, a los serotoninérgicos o a los receptores GABA. Este trabajo puso de manifiesto que la administración aguda de este fármaco produjo (sobre todo con la dosis mayor) una mejora en las tareas de aprendizaje verbal, de recuerdo inmediato, en la memoria espacial y en la de reconocimiento. Estos autores concluyeron que estas mejoras venían

producidas por un incremento del nivel atencional o por una mejora en la memoria de trabajo.

Anticolinesterásicos

Parece ser que los anticolinesterásicos pueden producir beneficios o déficits de memoria. Deutsch (1983), trabajando con ratas, comprobó que la administración de fisostigmina o de diisopropil fluorofosfato (otro anticolinesterásico) en el hipocampo podía producir tanto una facilitación como un déficit en el aprendizaje. Estas diferencias se debían sólo al momento de administración del fármaco después del aprendizaje. Los anticolinesterásicos administrados treinta minutos después del aprendizaje produjeron un daño en los procesos de memoria. La administración entre tres y catorce días después del aprendizaje no produjo ningún efecto y la administración de estos fármacos más allá de los catorce días, después de haber adquirido una conducta, mejoró la ejecución. De esta manera Deutsch (1983) consideró que existía una relación consistente entre las funciones mnésico-cognitivas y el sistema colinérgico y que esta manipulación de la conducta aprendida a través del sistema colinérgico variaba en función del tiempo que había transcurrido desde el aprendizaje. Las sinapsis colinérgicas eran modificadas como resultado del aprendizaje; considerando la posibilidad de que fuera la membrana postsináptica la que se hiciera más sensible a la ACh con el tiempo transcurrido después del aprendizaje y hasta un cierto nivel. Después de este nivel la sensibilidad declinaba, llevando al fenómeno del olvido. También los hallazgos de este autor le llevaron a concluir que existía una fase inicial de declive en la sensibilidad a la colinesterasa (hormona que cataboliza la ACh) o un incremento en la sensibilidad a los anticolinérgicos.

Algunos investigadores señalan que los anticolinesterásicos retrasan el progreso de las enfermedades de tipo Alzheimer, aunque los resultados son limitados. Algunos aspectos de memoria se ven ligeramente beneficiados pero no se ha observado mejora en otros procesos cognitivos (Karczmar, 1993a). Sólo existen dos fármacos de estas características aprobados para el tratamiento de los déficits de memoria asociados con la enfermedad de Alzheimer: el donepezil y la tacrina. Ambos fármacos son inhibidores de la colinesterasa y actúan aumentando los niveles de ACh en el cerebro. Aunque reducen

los daños en la memoria no eliminan por completo los déficits de la misma (Attaway y cols., 1999).

La fisostigmina es el anticolinesterásico más estudiado, observándose que por lo general mejora el aprendizaje (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987; Heise, 1987; Jenden, 1987; Dekker y cols., 1991). Este efecto beneficioso parece producirse tanto si la administración de la fisostigmina se produce antes de la adquisición, inmediatamente después de esta o antes de la recuperación. Mejorando tanto los procesos de aprendizaje, como de consolidación y recuperación del material aprendido.

Como podemos observar en la Tabla 3.7., algunos estudios han demostrado que la administración de la fisostigmina antes de la adquisición del aprendizaje produce una mejora (de manera dependiente de dosis) de los procesos mnésicos. Sansone y cols. (1993) observan este efecto al trabajar en una tarea de evitación inhibitoria, pero no en una tarea de evitación activa aunque se observa una tendencia a la mejora. Estos autores consideran que la falta de efecto facilitador de la fisostigmina en la evitación activa puede ser debida a que las dosis utilizadas pueden estar reduciendo la actividad locomotora de los animales o su sensibilidad al shock. Li y cols. (2001) también observan que la fisostigmina, administrada durante cinco días antes de la adquisición de la conducta en un laberinto acuático de Morris, produce una mejora en la memoria de los ratones.

No obstante, no todos los trabajos presentados en la Tabla 3.7. muestran este efecto facilitador de la fisostigmina sobre la memoria. Degroot y Parent (2000), utilizando ratones, observan que la administración de fisostigmina antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial no afecta a la memoria de los animales.

Otros autores estudian el efecto que produce la administración de este fármaco, antes de la adquisición, sobre los daños mnésicos ocasionados por la escopolamina (datos no presentados en Tabla). Rush y Streit (1992), trabajando con ratones en una prueba de evitación inhibitoria, observan que la administración aguda de 0.003, 0.01 y 0.03 mg/kg (i.p.) de fisostigmina antes de la adquisición elimina el efecto amnésico producido por la administración de escopolamina. La dosis de 0.001 mg/kg (i.p.) de fisostigmina no elimina este deterioro. Senda y cols. (1997), trabajando también con

ratones en una prueba de evitación inhibitoria, comprueban que la dosis de 0.25 mg/kg (i.p.) de fisostigmina (administrada de manera aguda antes de la adquisición de la conducta) elimina el efecto amnésico producido por la escopolamina en esta prueba. No obstante, no se observa esta mejora cuando las dosis probadas son de 0.1 y de 0.5 mg/kg (i.p.) de fisostigmina.

TABLA 3.7. ANTICOLINESTERÁSICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTICOLINESTERÁSICOS						
Administración previa a la adquisición						
Eptastigmina	Ra	0.25mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	Braida y cols. (2000)
Eptastigmina	Ra	0.5mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	Braida y cols. (2000)
Fisostigmina	Ra	10µg/µl	A-Intra-hipocampal	Aprendizaje espacial	0	Degroot y Parent (2000)
Fisostigmina	Ra	10µg/µl	A-Intra-hipocampal	Aprendizaje espacial	0	Degroot y Parent (2000)
Fisostigmina	Ro	0.01mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.01mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.025mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.025mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.05mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.05mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.1mg/kg	SC (i.p.)	Aprendizaje espacial	↑	Li y cols. (2001)
Neostigmina	Ro	0.03mg/kg	A (i.p.)	Evitación Inhibitoria	↑	Rush y Streit (1992)
Administración posterior a la adquisición						
Fenserina	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
Fenserina	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
Fisostigmina	Ro	0.025mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Sansone y cols. (1993)
Fisostigmina	Ro	0.05mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Sansone y cols. (1993)
Tacrina	Ra	0.1µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	↓	Schildein y cols. (2000)
Tacrina	Ra	1µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	0	Schildein y cols. (2000)
Tacrina	Ra	10µg	A-Intra-accumbens	Habituaación	↑	Schildein y cols. (2000)
Administración previa a la adquisición						
ENA	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Ballard y McAllister (1999)
ENA	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Ballard y McAllister (1999)

En la Tabla 3.7. también podemos observar como la administración aguda, previa a la adquisición de una conducta, de otros anticolinesterásicos produce una mejora en los procesos de memoria. Así, Braida y cols. (2000), trabajando con ratas en un laberinto radial de ocho brazos observan que la eptastigmina produce un efecto

beneficioso en la memoria de los animales. Por su parte, Rush y Streit (1992) obtienen que la administración de neostigmina (anticolinesterásico periférico), previa a la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial, produce una mejora en la conducta de evitación en ratones. Los autores señalan que este efecto beneficioso de la neostigmina no se observa en otros estudios donde también se empleó este fármaco. Estos mismos autores también observan que la administración de 0.003 ó 0.03 mg/kg (i.p.) de neostigmina elimina el deterioro mnésico producido por la escopolamina en una tarea de evitación inhibitoria (datos no presentados en Tabla). Este efecto fue muy débil con la dosis menor de este fármaco. La conclusión a la que llegan es que la neostigmina ejerce su efecto beneficioso sobre la memoria a través de la liberación de NA desde la médula adrenal. Esto produce, a su vez, una liberación de glucosa la cual mejora, a nivel central, la transmisión colinérgica o glutamatérgica.

Como ya hemos señalado antes, parece ser que los anticolinesterásicos, administrados inmediatamente después de la sesión de adquisición de una tarea de aprendizaje, producen una mejora en la memoria. En la Tabla 3.7. podemos observar como la fisostigmina, administrada justo después de la adquisición, produce una mejora sobre los procesos de memoria (Sansone y cols., 1993). Senda y cols. (1997), trabajando con ratones en una tarea de evitación inhibitoria, también comprueban que la administración de 0.1 mg/kg de fisostigmina administrada justo después de la adquisición elimina el efecto deteriorante producido por la administración de escopolamina sobre la memoria. No obstante, las dosis de 0.25 y 0.5 mg/kg de fisostigmina no revierten el daño producido por la escopolamina (datos no presentados en Tabla).

Schildein y cols. (2000) demuestran que la tacrina, otro anticolinesterásico, administrado inmediatamente después de la adquisición de una tarea de habituación, también afecta a los procesos de memoria de una manera dependiente de dosis (ver Tabla 3.7.). Estos autores consideran que sólo la dosis mayor empleada (10µg), pero no las dosis menores, llevan a un nivel de activación colinérgica adecuado. Estas mismas dosis administradas cinco horas después de la adquisición no producen efecto alguno sobre la memoria.

La administración de ENA, otro anticolinesterásico, no parece afectar la memoria cuando es administrado antes de la sesión de recuperación de una tarea de aprendizaje espacial (Ballard y McAllister, 1999) (ver Tabla 3.7.). No obstante, la dosis mayor de las estudiadas (0.5 mg/kg) elimina el deterioro amnésico producido por la administración de escopolamina (datos no presentados en Tabla).

Existen también otros estudios donde se evalúa la capacidad de los anticolinesterásicos (administrados antes de la sesión de recuperación) para revertir el efecto deteriorante de la escopolamina sobre la memoria (datos no presentados en Tabla). Uno de estos estudios fue el llevado a cabo por Senda y cols. (1997) con la fisostigmina. Estos autores observaron que la administración de 0.25 mg/kg (i.p.) de fisostigmina, una hora antes de la sesión de recuperación de una tarea de evitación inhibitoria, eliminaba el deterioro amnésico producido por la administración de escopolamina antes de la sesión de adquisición. Sin embargo, este efecto no fue observado con las dosis de 0.1 ó 0.5 mg/kg de fisostigmina. También M'Harzi y cols. (1995) observaron que la administración de 3 mg/kg (i.p.) de tetrahydroaminoacridina, antes de la sesión de recuperación de una tarea de aprendizaje espacial en ratas, eliminada el deterioro amnésico inducido por la administración de escopolamina.

Precusores de la ACh

También se ha estudiado el efecto del precursor de la ACh sobre los procesos de aprendizaje y memoria. La administración exógena de colina puede producir un incremento de las funciones colinérgicas incrementando la síntesis y la liberación de ACh. Esto produciría un aumento en la actividad neuronal del sistema colinérgico teniendo un efecto beneficioso sobre la memoria. No obstante, los estudios realizados no revelaron que los precursores de la ACh tuvieran un efecto terapéutico sobre los problemas de memoria. Esto puede deberse a que los estudios fueron llevados a cabo con sujetos en los que las neuronas colinérgicas estaban muy deterioradas, por este motivo no respondían a esta estimulación exógena con el precursor. Estos fármacos, al igual que los anticolinesterásicos, requieren que las neuronas presinápticas del sistema colinérgico estén intactas. Es posible que el tratamiento con colina o lecitina (precursores de la ACh), pudiera retardar los problemas de memoria asociados a la edad

si se administrara cuando el sistema colinérgico estuviera aún funcionando de forma eficiente (Bartus y cols., 1987; Heise, 1987; Jenden, 1987).

Kopf y cols. (2001) realizaron un trabajo en el que estudiaron el efecto que tenían sobre la memoria diferentes dosis de glucosa y de colina, los dos precursores de la síntesis de Ach. La administración de 30 mg/kg (i.p.) de glucosa a ratones, después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, mejoraba la memoria. Sin embargo, la administración de 10 mg/kg (i.p.) de glucosa no afectaba a los procesos mnésicos. Por su parte, la administración de 60 mg/kg (i.p.) de colina, después de la adquisición de la evitación inhibitoria, producía una mejora en la memoria, mientras que las dosis de 6 ó 20 mg/kg (i.p.) no tenían efecto alguno. Estos autores también comprobaron que la combinación de dosis subactivas de glucosa y de colina (10 y 20 mg/kg, i.p., respectivamente) produjeron una mejora en la memoria. Esta mejora parecía venir determinada porque dicha combinación mejoraba la liberación de Ach.

Enzimas que hidrolizan la Colina (Ch)

El neurotransmisor colinérgico ACh es sintetizado a partir de la Ch y de la acetil coenzima A en una reacción catabolizada por la CAT. Se sabe que la colina libre en el plasma es hidrolizada por la colino oxidasa. Esto produce una disminución de la liberación de ACh cerebral.

Estos conocimientos llevaron a Ikarashi y cols. (2000) a estudiar el efecto de esta enzima en los procesos cognitivos. Estos autores administraron 6 unidades/g de colina oxidasa (i.p.) a ratones, antes de que estos pasaran por la sesión de adquisición de una tarea de evitación inhibitoria. El resultado obtenido fue un deterioro de la conducta de evitación, concluyendo que la colino oxidasa producía un daño en la adquisición de dicha conducta aunque no parecía estar implicada en los procesos de mantenimiento de la memoria una vez esta se había establecido.

□ SISTEMA CATECOLAMINÉRGICO

Se piensa que las catecolaminas también podrían estar implicadas en la modulación del aprendizaje y la memoria (Hock, 1987; Quatrain y cols., 1988; y

Zarrindast y cols., 1992; Belotti y Galey, 1996; Bernabeu y cols., 1997; Cabib y Castellano, 1997; Nielson y cols., 1999).

Esta implicación de las catecolaminas en los procesos cognitivos parece venir corroborada por el hecho de que tanto en animales como en humanos se ha observado un cambio relacionado con la edad en los niveles de estos neurotransmisores. (Hock, 1987; Costa y cols., 1995). Así, p.e. los niveles de noradrenalina (NA) y de dopamina (DA) disminuyen con la edad en determinadas regiones cerebrales tanto en animales como en humanos. En estudios con animales ancianos se ha encontrado una disminución en la recaptación y en la liberación de catecolaminas y en la enzima encargada de la síntesis de estos neurotransmisores (tiroxina hidroxilasa), así como en el número de receptores catecolaminérgicos. También se ha observado un aumento en las enzimas que catabolizan a las catecolaminas (MAO y COMT) y una degeneración de las células catecoloaminérgicas en el locus coeruleus. No obstante, no existe una clara relación entre los cambios acontecidos con la edad en el sistema catecolaminérgico y la pérdida de memoria que ocurre en la vejez (Hock, 1987).

Como señalan Goldman-Rakic y cols. (2000), los síntomas cognitivos de numerosas enfermedades (esquizofrenia, depresión, etc.) así como el envejecimiento normal han sido asociados con un déficit en el sistema catecolaminérgico.

En los enfermos de Alzheimer, además de un deterioro del sistema colinérgico, existen otros sistemas neurotransmisores que también se encuentran dañados, contribuyendo con esto a un mayor deterioro de las funciones cognitivas. En particular el sistema noradrenérgico se encuentra muy deteriorado con una gran pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y con niveles de NA reducidos (Hardy y cols., 1985).

Estudios farmacológicos realizados con animales jóvenes muestran que los fármacos bloqueadores del sistema catecolaminérgico producen un daño en el almacenamiento de la memoria, mientras que los agonistas catecolaminérgicos pueden producir una mejora o un déficit de memoria de manera dependiente de dosis (Hock, 1987).

El sistema noradrenérgico, como parte del sistema catecolaminérgico, está implicado en los procesos de aprendizaje y memoria (Quatrain y cols., 1988). La adrenalina (A) y la NA producen un efecto, en forma de U invertida, sobre los procesos de memoria (McGaugh y Gold, 1989).

En la revisión realizada por McGaugh y cols. (1996) se observa que, con diferentes tipos de tareas de aprendizaje, la administración de A después de la adquisición de la conducta produce una mejora en la memoria. De esta manera el sistema noradrenérgico parece influir en la consolidación de la memoria. Estos mismos autores señalaron que en una serie de experimentos, usando evitación inhibitoria, la mejora que producía la A sobre la memoria era bloqueada por lesiones en la amígdala. Este efecto de la A también era bloqueado por antagonistas β -adrenérgicos inyectados dentro de la amígdala inmediatamente después de la adquisición e inmediatamente antes de la administración de A. Esto sugiere que la liberación de NA en la amígdala juega un papel crítico sobre el efecto beneficioso que produce la A sobre la memoria. McGaugh y cols. (1996) también recogieron en su revisión que la administración de NA tras el aprendizaje podía producir o bien una mejora o un daño en la memoria de manera dependiente de dosis.

En la Tabla 3.8. se presentan algunos de los trabajos, realizados en la última década, donde se estudia el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos sobre los procesos de memoria en animales.

Como se observa en la Tabla 3.8. Zarrindast y cols. (2001) administrando diferentes agonistas de los receptores α -adrenérgicos obtiene resultados contradictorios. La administración de clonidina (agonista α_2 -adrenérgico), posterior a la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, produce un daño en los procesos de memoria. Sin embargo, la administración de fenilefrina (agonista α_1 -adrenérgico) produce una mejora en estos procesos. Barros y cols. (2001) demuestran como la administración directa de NA en diferentes estructuras cerebrales, antes de la recuperación de una tarea de evitación inhibitoria, produce una mejora en el recuerdo (ver Tabla 3.8.).

En lo referente al efecto de los antagonistas α -adrenérgicos sobre la memoria, como se observa en la Tabla 3.8., algunos de los estudios realizados en la última década muestran que no afectan a los procesos de adquisición o recuperación de la memoria (Zarrindast y cols., 1995, 1996; Kobayashi y cols., 1995).

TABLA 3.8. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS ADRENOCEPTORES α						
Administración posterior a la adquisición						
Clonidina	Ra	0.5 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)
Clonidina	Ra	1 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Clonidina	Ra	1.5 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Clonidina	Ra	2 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Fenilefrina	Ra	0.5 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)
Fenilefrina	Ra	1.5 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (2001)
Fenilefrina	Ra	3 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
Noradrenalina	Ra	0.1 μ g/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.1 μ g/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.1 μ g/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.1 μ g/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.1 μ g/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.5 μ g/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.5 μ g/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.5 μ g/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.5 μ g/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
Noradrenalina	Ra	0.5 μ g/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
ANTAGONISTAS DE LOS ADRENOCEPTORES α						
Administración previa a la adquisición						
BE 2254	Ro	500ng	A-Intraseptal	Aprendizaje espacial	0	Belotti y Galey (1996)
Fenoxibenzamina	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Fenoxibenzamina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Administración posterior a la adquisición						
Prazosin	Ra	0.5 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Prazosin	Ra	1 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Prazosin	Ra	2 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Yohimbina	Ra	1 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)
Yohimbina	Ra	2 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)

**TABLA 3.8. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS ADRENOCEPTORES α (Continuación)						
Administración posterior a la adquisición (Continuación)						
Yohimbina	Ra	4 μ g	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
BE 2254	Ro	500ng	A- Intraseptal	Aprendizaje espacial	0	Belotti y Galey (1996)
Fenoxibenzamina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Fenoxibenzamina	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Fenoxibenzamina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Fentolamina	Ra	3.2mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Fentolamina	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
ANTAGONISTAS DE LOS ADRENOCEPTORES β						
Administración previa a la adquisición						
Propanolol	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Propanolol	Ro	7.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Propanolol	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Propanolol	Ro	2mg/kg	C (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Nielson y cols. (1999)
Propanolol	Ro	4mg/kg	C (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Nielson y cols. (1999)
Propanolol	Ro	8mg/kg	C (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Nielson y cols. (1999)
Propanolol	Ro	12mg/kg	C (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Nielson y cols. (1999)
Administración posterior a la adquisición						
Propanolol	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento aversivo	0	Lee y cols. (2001)
Sotanol	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento aversivo	0	Lee y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
Propanolol	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Propanolol	Ro	7.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Propanolol	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Zarrindast y cols. (1996)
Propanolol	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Timolol	Ra	0.06 μ g/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.06 μ g/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.06 μ g/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.06 μ g/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.06 μ g/lado	A-Intra- amigdalal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.3 μ g/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.3 μ g/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.3 μ g/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.3 μ g/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
Timolol	Ra	0.3 μ g/lado	A-Intra- amigdalal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)

Belotti y Galley (1996), observan que la administración de 2 μ l intraseptal de BE 2254 (antagonista selectivo de los receptores α_1) no produce ningún efecto sobre la memoria de trabajo espacial cuando es administrado antes de la sesión de recuperación de la conducta. Tampoco tiene efecto cuando se administra antes de la adquisición de las reglas de respuesta de un aprendizaje espacial habiendo pasado antes por una sesión exploratoria. Sin embargo, cuando el antagonista noradrenérgico es administrado antes de comenzar la sesión exploratoria se produce un deterioro en la adquisición de la conducta. Esto puede reflejar que el sistema α -adrenérgico podría estar implicado en el aprendizaje a través de procesos como la atención y la vigilancia. De hecho, varias teorías han implicado a la NA cerebral, del locus coeruleus, en el aprendizaje y en la atención.

En el trabajo de Zarrindast y cols. (2001) se observa que la administración de prazosin después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria deteriora los procesos de memoria. Sin embargo, estos autores no observan este efecto con la yohimbina (ver Tabla 3.8.).

También en la Tabla 3.8. podemos observar como el propranolol (antagonista β -adrenérgico), al ser administrado antes de una tarea de aprendizaje espacial presenta diferentes efectos (no afecta o deteriora). Estas diferencias parecen ser debidas al patrón de administración utilizado. Zarrindast y cols. (1995) lo administran de forma aguda y no observan efecto alguno del fármaco sobre la adquisición. Sin embargo, Nielson y cols. (1999) lo administran de forma crónica (15 días) y observan que el fármaco deteriora la conducta de evitación inhibitoria.

En general, la administración aguda de propranolol antes de la adquisición, después de esta o antes de la recuperación no afecta a los procesos de memoria (Zarrindast y cols., 1995; Kobayashi y cols., 1995; Zarrindast y cols., 1996; Lee y cols.2001).

Bernabeu y cols. (1997), señalan que los receptores β -adrenérgicos modulan la consolidación de la memoria. Sin embargo, en la Tabla 3.8. vemos como el antagonista de los receptores β -adrenérgicos, propranolol, administrado después de la adquisición de

una tarea de aprendizaje espacial no afecta a la consolidación (Kobayashi y cols., 1995). Esto puede ser debido a que, como señala Nielson y cols. (1999), el propanolol no perjudica la memoria en todos los tipos de tareas, sino que es necesario que esta tenga un carácter aversivo y que se produzca una liberación de A endógena, ya que el propanolol parece actuar inhibiendo el efecto de la A.

No obstante hay que señalar que Kobayashi y cols. (1995) observan que la administración a ratas de propanolol (10 mg/kg) junto con escopolamina, antes de la sesión de recuperación de una tarea de aprendizaje espacial, produce un deterioro de la memoria espacial. Sin embargo Zarrindast y cols. (1996) observan que la dosis más alta de las estudiadas (10 mg/kg), al ser administrada a ratones antes de la sesión de recuperación de una tarea de evitación inhibitoria, produce una mejora en el recuerdo (ver Tabla 3.8.). Además, estos autores también observan que esta dosis produce un aumento en la mejora del recuerdo que, ya de por sí, había producido la administración de nicotina. Todo esto parece indicar que se produce una interacción entre el sistema colinérgico y el sistema noradrenérgico, a través de los receptores β -adrenérgicos, en los procesos de memoria. Sin embargo, la interacción entre estos dos sistemas no se produce a través de los receptores α -adrenérgicos ya que la fentolamina (antagonista α -adrenérgico) no ejerce un efecto deteriorante sobre la memoria de trabajo espacial ni cuando se administra sola, ni cuando se administra junto a dosis subefectivas de escopolamina (Kobayashi y cols., 1995).

En la Tabla 3.8. también podemos observar como la administración aguda, justo antes de la recuperación de una tarea de evitación inhibitoria, de otro antagonista de los receptores β -adrenérgicos, el timolol, produce un deterioro en el recuerdo de la conducta aprendida. Este efecto se observa cuando la administración se realiza directamente en diferentes estructuras cerebrales implicadas en este tipo de aprendizaje (Barros y cols., 2001).

También existen estudios que demuestran una implicación del sistema dopaminérgico en los procesos de aprendizaje y memoria (Cabib y Castellano, 1997; Bernabeu y cols., 1997; Goldman-Rakic, 1998). Así, algunas áreas límbicas, tales como el hipocampo o la amígdala, podrían estar modulando la consolidación de la memoria a

través del sistema dopaminérgico procedente del área tegmental ventral (Cabib y Castellano, 1997; Bernabeu y cols., 1997).

Según Fried y cols. (2001), los estudios farmacológicos sobre la implicación del sistema dopaminérgico en los procesos cognitivos son contradictorios y en la mayoría de los casos no reflejan un efecto directo sobre estos procesos. Sin embargo, estos autores, llevando a cabo un estudio con humanos, observaron un aumento de la DA extracelular en la amígdala durante la ejecución de tareas cognitivas. Este aumento fue observado en la fase de adquisición de la tarea. Estos autores señalaron que parecía ser que la novedad de la tarea era un componente importante para la respuesta inicial de la DA. No obstante, también observaron que este aumento de la DA se mantuvo un tiempo prolongado lo cual parecía indicar que este aumento también estaba implicado en el procesamiento de la información.

Recientes estudios han estado investigando si las proyecciones aferentes a la corteza prefrontal podían estar regulando la memoria de trabajo, centrándose en las proyecciones dopaminérgicas (Seamans y cols., 2001) y glutamatérgicas (Kalivas y cols., 2001). Existen trabajos que sugieren la existencia de una asociación directa entre una transmisión dopaminérgica alterada en la corteza prefrontal y un déficit cognitivo (Goldman-Rakic y cols., 2000). Gao y cols. (2001) señalan que parece que la actividad persistente de las neurona prefrontales se encuentra modulada por la DA y específicamente dependería de la activación de los receptores D₁. Seamans y cols. (2001), trabajando con ratas, demuestran que los agonistas D₁ producen un incremento en la actividad de los receptores NMDA, los cuales están implicados en el mantenimiento de la actividad sostenida de las neuronas prefrontales. Este mantenimiento de la actividad en estas neuronas sería necesario para la retención de la información a corto plazo de manera que sea posible la planificación y la organización de la acción (Goldman-Rakic, 1996). Por tanto la DA, por medio de los receptores D₁, favorece la integración de la nueva información y la exploración, ya que favorece el mantenimiento de la actividad recurrente en la corteza por un periodo extendido de tiempo (Seamans y cols., 2001).

En la Tabla 3.9. se presentan algunos de los trabajos, realizados con animales, en los que se estudia el efecto de los agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre los procesos de memoria.

TABLA 3.9. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS INDIRECTOS DE LA DOPAMINA						
Administración previa a la adquisición						
Anfetamina	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Sansone y cols. (2000)
Anfetamina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↑	Sansone y cols. (2000)
Administración posterior a la adquisición						
Anfetamina	Ro	1 mg/kg	A (i?)	Evitación inhibitoria	0	Cabib y Castellano (1997)
Anfetamina	Ro	2 mg/kg	A (i?)	Evitación inhibitoria	↓	Cabib y Castellano (1997)
Anfetamina	Ro	3 mg/kg	A (i?)	Evitación inhibitoria	↓	Cabib y Castellano (1997)
Anfetamina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento aversivo	0	Lee y cols. (2001)
Anfetamina	Ra	2 mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento aversivo	0	Lee y cols. (2001)
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS D₁						
Administración posterior a la adquisición						
SKF 38393	Ra	7.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Bernabeu y cols. (1997)
Administración previa a la recuperación						
SKF 38393	Ra	0.3µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	0.3µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	0.3µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	0.3µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	1.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	1.5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	1.5µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	1.5µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
SKF 38393	Ra	1.5µg/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS D₁						
Administración previa a la adquisición						
SCH 23390	Ro	0.025mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
SCH 23390	Ro	0.05mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
SCH 23390	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)

**TABLA 3.9. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS D₁ (Continuación)						
Administración posterior a la adquisición						
SCH 23390	Ro	0.025mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Cabib y Castellano (1997)
SCH 23390	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Bernabeu y cols. (1997)
SCH 23390	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Habitación	0	Vianna y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Vianna y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Habitación	0	Vianna y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Vianna y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
SCH 23390	Ro	0.01mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
SCH 23390	Ro	0.05mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
SCH 23390	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
SCH 23390	Ra	0.2µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.2µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.2µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.2µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	1µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	1µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	1µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	1µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	1µg/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
SCH 23390	Ra	0.032mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
SCH 23390	Ra	0.056mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS D₂						
Administración previa a la adquisición						
Quinpirole	Ra	8µg/kg	A_Intra-hipocampal	Aprendizaje espacial	0	Umegaki y cols. (2001)
Pimozide	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Pimozide	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Pimozide	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Raclopride	Ra	8µg/kg	A-Intra-hipocampal	Aprendizaje espacial	0	Umegaki y cols. (2001)
Sulpiride	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Sulpiride	Ro	7.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Sulpiride	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Sulpiride	Ro	20mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Administración posterior a la adquisición						
Sulpiride	Ro	6mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Cabib y Castellano (1997)

**TABLA 3.9. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS D₂ (Continuación)						
Administración previa a la recuperación						
Haloperidol	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
Haloperidol	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
Sulpiride	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Sulpiride	Ro	7.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Sulpiride	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1996)
Sulpiride	Ra	100mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)

Entre los fármacos que actúan como agonistas dopaminérgicos encontramos la anfetamina. Aunque la anfetamina actúa potenciando la transmisión noradrenérgica, este fármaco es también un agonista indirecto de la transmisión dopaminérgica, actuando a través de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂. El efecto de la anfetamina sobre los procesos de memoria, como vemos en la Tabla 3.9., parece ser contradictorio. Así, Sansone y cols. (2000), al administrarlo antes de una tarea de evitación activa, observan un efecto beneficioso sobre la memoria. Incluso la dosis subactiva (0.25 mg/kg), cuando se administra junto a glucosa mejora la conducta de evitación. Según estos autores este efecto se produce por la interacción entre el sistema colinérgico, a través del cual actúa la glucosa, y el sistema dopaminérgico. Sin embargo, Cabib y Castellano (1997) obtienen que la administración de anfetamina, después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, produce un deterioro de la consolidación de la conducta. Hay que señalar que Cabib y Castellano (1997) advierten que el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la memoria depende mucho de la cepa de animales con los que se trabaja, mientras a unos le favorece, a otros les perjudica. En este caso Cabib y Castellano (1997) usaron ratones de la cepa DBA, mientras que Sansone y cols. (2000) usaron la cepa CD-1. Además, también el momento de la administración fue diferente, así como la prueba de memoria empleada.

Por su parte Lee y cols. (2001), trabajando con ratas, observan que la administración de anfetamina justo antes de la adquisición de un condicionamiento clásico no afecta a los procesos de memoria. Las alteraciones inducidas por la

anfetamina en los niveles catecolaminérgicos periféricos y centrales no parecen alterar la asociación entre el EC y el EI.

Como se observa en la Tabla 3.9., un agonista de los receptores dopaminérgicos D_1 , el SKF 38393 produce una mejora en la consolidación al ser administrado después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria. Este efecto sólo se observa cuando la administración intrahipocámpal tiene lugar tres ó seis horas después de la adquisición. Cuando la administración se realiza inmediatamente después o nueve horas más tarde de haberse producido la adquisición, la memoria no se ve afectada. Con este trabajo Bernabeu y cols. (1997) concluyen que la última fase de la consolidación de una tarea de evitación inhibitoria se encuentra modulada por los receptores D_1 del hipocampo.

Barros y cols. (2001) también observan que la administración de SKF 38393, previa a la recuperación, produce una mejora en el recuerdo de la evitación inhibitoria. Sin embargo, esta mejora, depende de la estructura en la que es administrado (ver Tabla 3.9.).

En cuanto a los antagonistas dopaminérgicos D_1 , como podemos observar en la Tabla 3.9., el fármaco SCH 23390 produce un efecto deteriorante sobre la consolidación de una tarea de evitación inhibitoria (Bernabeu y cols., 1997; Vianna y cols., 2001). Parece que la implicación de estos receptores en el proceso de consolidación tiene lugar en su última fase, ya que el antagonista sólo deteriora si la administración se lleva a cabo tres o seis horas después de la adquisición (Bernabeu y cols., 1997). Vianna y cols. (2001) observan que si la administración de SKF 38393, inmediatamente después de la adquisición, se lleva a cabo en el hipocampo no afecta a los procesos de memoria. Sin embargo, cuando la administración se produce en la corteza entorrinal si que se observa un deterioro de la memoria. No obstante, este deterioro solamente se observa cuando la prueba empleada es la evitación inhibitoria, pero no cuando se emplea la habituación.

Cuando el antagonista de los receptores D_1 , el SCH 23390, se administra antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria los procesos mnésicos no se encuentran afectados (Zarrindast y cols., 1995). Tampoco se observa efecto alguno cuando se administra antes de la sesión de recuperación (Kobayashi y cols., 1995;

Zarrindast y cols., 1996). Sin embargo, Zarrindast y cols. (1996) observan que cuando se administra junto a nicotina, este fármaco produce un aumento de la mejora mnésica producida por el agonista nicotínico. Estos autores consideran que este efecto se debe a la interacción del sistema dopaminérgico D₁ con el sistema colinérgico nicotínico.

No obstante, no todos los trabajos muestran una falta de efecto del SCH 23390 sobre la memoria cuando es administrado antes de la sesión de recuperación. Barros y cols. (2001) observan que la administración de este fármaco en diferentes estructuras del sistema nervioso, antes de la recuperación de una tarea de evitación inhibitoria, produce un deterioro de los procesos de memoria (ver Tabla 3.9.).

En cuanto a la implicación de los agonistas dopaminérgicos D₂ sobre la memoria Kimberg y cols. (2001), utilizando la resonancia magnética, observan que la administración de bromocriptina produce una inhibición de la actividad neuronal (datos no presentados en Tabla). No obstante, Umegaki y cols. (2001), al utilizar quinpirole en una tarea de aprendizaje espacial en ratas, no observan efecto alguno de este fármaco sobre los procesos de memoria. Sin embargo, este fármaco es capaz de revertir el efecto deteriorante sobre la memoria que produce la administración de raclopride, un antagonista de los receptores D₂.

La mayoría de los trabajos presentados en la Tabla 3.9., en los que se utilizan antagonistas de los receptores D₂, no presentan efecto alguno sobre los procesos de memoria. A excepción del llevado a cabo por Umegaki y cols. (2001), en el que la administración aguda de raclopride antes de la adquisición de un aprendizaje espacial en ratas produce un deterioro de la memoria. Estos autores concluyen que los receptores D₂ del hipocampo ventral se encuentran implicados en el aprendizaje complejo, considerando que dicha implicación podría venir mediada por la regulación que llevan a cabo estos receptores sobre la liberación de Ach.

En resumen, podemos decir que el sistema noradrenérgico parece estar implicado tanto en los procesos atencionales como en el proceso de consolidación de la memoria, aunque su relación no está clara y parece depender de si la administración del fármaco se realiza de manera aguda o crónica. No obstante, en general, podemos decir que los

agonistas noradrenérgicos parecen mejorar la memoria, mientras que los antagonistas noradrenérgicos parecen dañar estos procesos.

Por su parte, el sistema dopaminérgico parece estar también implicado en los procesos de memoria, principalmente en la memoria de trabajo. Además también ejerce su influencia sobre la memoria interactuando con el sistema colinérgico. Aunque no todos los estudios reflejen los mismos resultados, esta falta de consenso puede deberse al empleo de diferentes cepas de animales.

□ **SISTEMA SEROTONÉRGICO**

El sistema serotoninérgico también está implicado en los procesos de aprendizaje y memoria aunque aún se tienen dudas sobre cual es el papel que representa ya que diferentes estudios llevan a diferentes resultados. En algunos de ellos se señala que el bloqueo del sistema serotoninérgico produce una mejora en los procesos de memoria, mientras que otros trabajos parecen indicar todo lo contrario (Pavone y cols., 1993; González-Burgos y cols., 1998).

Las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos poseen una gran cantidad de receptores serotoninérgicos (Meneses y Hong, 1995; Meneses, 1999). Además se ha comprobado que los cerebros de los enfermos de Alzheimer muestran una reducción de los marcadores serotoninérgicos, así como una disminución en los lugares de recaptación de 5-HT y de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₄ (DeNoble y cols., 1991; Meneses, 1999). En las demencias de tipo Alzheimer también se ha podido comprobar que existe una gran pérdida de sinapsis serotoninérgicas (Levey, 1996).

Algunos autores, como McEntee y Cook (1991), afirman que el incremento en la liberación de 5-HT en el hipocampo produce un daño en los procesos de aprendizaje y memoria. No obstante, otros autores (Meneses y Hong, 1995) han encontrado que el aumento en este neurotransmisor mejora la ejecución de una respuesta condicionada.

Las discrepancias observadas en cuanto a la acción del sistema serotoninérgico sobre los procesos de aprendizaje y memoria podrían deberse al tipo de receptores

específicos que está afectando el fármaco. Se conoce que los receptores presinápticos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ están implicados en estos procesos. También los receptores postsinápticos 5-HT_{2B/2C} y 5-HT₄ y los lugares de recaptación de la 5-HT están implicados. Algunos trabajos señalan que el incremento de los niveles de 5-HT provoca la activación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos y esto produciría una mejora en el aprendizaje. No obstante, otros trabajos han observado que los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C/2B} y 5-HT₄ no alteran los procesos cognitivos o, en todo caso, los empeora y que sería una reducción de la 5-HT disponible la que mejoraría los procesos cognitivos. Parece ser que el papel de la 5-HT sobre los procesos cognitivos es mucho más complejo de lo que se ha observado hasta ahora (Meneses, 1999).

Como se muestra en Tabla 3.10., la administración de agonistas serotoninérgicos (ya sea de los receptores 5-HT₁, 5-HT₂ o 5-HT₄), producen diferentes efectos sobre los procesos de memoria en función del momento en el que son administrados. Así, cuando la administración se realiza antes de la adquisición de la conducta, estos fármacos producen una mejora de los procesos mnésicos (Meneses y Hong, 1997). Sin embargo, cuando la administración tiene lugar después de haberse producido la adquisición el efecto es el contrario, es decir, producen un deterioro de los procesos mnésicos (Pavone y cols., 1993; Meneses y Hong, 1997; Farr y cols., 2000; Meneses, 2001b). No obstante, Meneses (2001a) observa que la administración de 8-OH-DPAT (un agonista de los receptores 5-HT_{1/2/7}), después de la adquisición de un condicionamiento clásico apetitivo, mejora la memoria.

Meneses y Terrón (2001) señalan la posibilidad de que los receptores 5-HT₇ también se encuentren implicados en la memoria. Estos autores observan que el efecto facilitador que produce sobre la memoria la administración, después de la adquisición, de 8-OH-DPAT no parece implicar a los receptores 5-HT₂ como se suponía. Meneses y Terrón (2001) observan que la administración de antagonistas de los receptores 5-HT₂ no afecta a la mejora de la memoria producida por la 8-OH-DPAT, sin embargo, si que observan que la administración de antagonistas de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₇ revierten el efecto beneficioso de la 8-OH-DPAT sobre la memoria.

También hay que señalar una posible interacción entre el sistema dopaminérgico y el sistema colinérgico. Pavone y cols. (1993) observan que la dosis de 0.5 mg/kg de 5-MeODMT, al ser administrada después de la adquisición de la conducta, pudo eliminar el efecto facilitador que tuvo la oxotremorina (un agonista colinérgico muscarínico) sobre la evitación inhibitoria.

TABLA 3.10. AGONISTAS SEROTONÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₁						
Administración posterior a la adquisición						
Buspirona	Ro	5µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Buspirona	Ro	10µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Buspirona	Ro	20µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Buspirona	Ro	40µg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
GR 46611	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001b)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂						
Administración posterior a la adquisición						
DOI	Ro	5ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
DOI	Ro	10ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
DOI	Ro	50ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
DOI	Ro	100ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
DOI	Ro	150ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1/2}						
Administración posterior a la adquisición						
5-MeODMT	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Pavone y cols. (1993)
5-MeODMT	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Pavone y cols. (1993)
5-MeODMT	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Pavone y cols. (1993)
TFMPP	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001b)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₄						
Administración previa a la adquisición						
BIMU 1	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses y Hong (1997)
BIMU 1	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses y Hong (1997)
BIMU 1	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses y Hong (1997)
BIMU 8	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
BIMU 8	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses y Hong (1997)

TABLA 3.10. AGONISTAS SEROTONÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₄ (Continuación)						
Administración posterior a la adquisición						
BIMU 1	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
BIMU 1	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Hong (1997)
BIMU 1	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Hong (1997)
BIMU 8	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Hong (1997)
BIMU 8	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1/2/7}						
Administración posterior a la adquisición						
8-OH-DPAT	Ra	62µg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001a)
8-OH-DPAT	Ra	0.062mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001a)
Administración previa a la recuperación						
8-OH-DPAT	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	0.5µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	2.5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	2.5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	2.5µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	2.5µg/lado	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↓	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	2.5µg/lado	A-Intra-amigdalar	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
8-OH-DPAT	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
8-OH-DPAT	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)

Existen evidencias sobre la interacción entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico en la modulación de los procesos de memoria (Pavone y cols., 1993; Kobayashi y cols., 1995). Algunos estudios demuestran que la reducción simultánea de la transmisión colinérgica y de la serotonérgica produce severos daños en la memoria (Kobayashi y cols., 1995). Sin embargo, Pavone y cols. (1993) propusieron en su trabajo que el sistema serotonérgico actuaría inhibiendo la transmisión colinérgica, al menos durante la consolidación de la memoria.

También se observó un deterioro de la memoria cuando la administración de los agonistas serotoninérgicos se llevó a cabo antes del proceso de recuperación de la misma (Barros y cols., 2001).

En la Tabla 3.11. quedan reflejados algunos de los trabajos sobre el efecto de los antagonistas serotoninérgicos sobre la memoria realizados en la última década. En esta Tabla podemos observar como, por lo general, los antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₆ (o los agonistas inversos de los receptores 5-HT₁), cuando son administrados después de la adquisición de la conducta, sí producen algún efecto sobre la memoria este es beneficioso (Farr y cols., 2000; Meneses, 2001a, 2001b; Meneses y Terrón, 2001). Nótese que este efecto se observa más claramente cuando la tarea empleada para el aprendizaje implica el uso de un estímulo aversivo (evitación activa y evitación inhibitoria). No obstante, también se observa un efecto beneficioso cuando se administra GR 127935, SB-224289, ritanserín, Ro 04-6790 o ketanserín después de la adquisición de un condicionamiento clásico apetitivo.

Meneses (2001a) señaló que los receptores 5-HT₆ podrían estar afectando a la memoria a través de una interacción con el sistema colinérgico, ya que la escopolamina (antagonista colinérgico muscarínico) eliminaba el efecto beneficioso que produjo la administración de Ro-04-6790 (antagonista de los receptores 5-HT₆).

La administración postadquisición de antagonistas de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄, en los trabajos mostrados en la Tabla 3.11., no muestran efecto alguno sobre la memoria.

Altman y Normile (1987) también señalan que la administración de antagonistas serotoninérgicos antes de la recuperación de un material aversivo aprendido con anterioridad produce una mejora en la recuperación. En los trabajos presentados en la Tabla 3.11., y que siguieron este patrón de administración con los antagonistas serotoninérgicos, en dos de ellos se observa una mejora de la memoria (DeNoble y cols., 1991; Barros y cols., 2001); mientras que en otros no se observa ningún efecto (Kobayashi y cols., 1995; Kikusui y cols., 2000).

TABLA 3.11. ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₁						
Administración posterior a la adquisición						
GR 127935	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
GR 127935	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001b)
GR 127935	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
GR 127935	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001b)
Metiotepin	Ro	1ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Metiotepin	Ro	5ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Metiotepin	Ro	10ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Metiotepin	Ro	20ng	A-Intra- cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
NAN-190	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
WAY 100635	Ra	1μg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Terrón (2001)
WAY 100635	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
Administración previa a la recuperación						
NAN-190	Ra	0.5μg/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	0.5μg/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	0.5μg/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	0.5μg/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	2.5μg/lado	A-Intra- hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	2.5μg/lado	A-Intra- entorrinal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	2.5μg/lado	A-Intra- parietal	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	2.5μg/lado	A-Intra- cingular	Evitación inhibitoria	↑	Barros y cols. (2001)
NAN-190	Ra	2.5μg/lado	A-Intra- amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Barros y cols. (2001)
AGONISTAS INVERSOS DE LOS RECEPTORES 5-HT₁						
Administración posterior a la adquisición						
SB-224289	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
SB-224289	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
SB-224289	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001b)
SB-224289	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂						
Administración posterior a la adquisición						
Mesulergina	Ra	0.2mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)

TABLA 3.11. ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂ (Continuación)						
Administración posterior a la adquisición (Continuación)						
MDL 100907	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
MDL 100907	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Terrón (2001)
Ritanserín	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
Ritanserín	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
Ritanserín	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Terrón (2001)
Ritanserín	Ra	0.5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses y Terrón (2001)
SB200646	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Terrón (2001)
Administración previa a la recuperación						
Pireperona	Prim	0.001mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Pireperona	Prim	0.005mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Pireperona	Prim	0.01mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Pireperona	Prim	0.05mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Pireperona	Prim	0.2mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1/2}						
Administración previa a la adquisición						
Metergolina	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Metergolina	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (1995)
Administración posterior a la adquisición						
Ketanserín	Ro	1ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Ketanserín	Ro	5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Ketanserín	Ro	10ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Ketanserín	Ro	20ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Ketanserín	Ra	0.001mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
Ketanserín	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
Ketanserín	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001b)
Ketanserín	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001b)
Ketanserín	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001b)
Administración previa a la recuperación						
Cinanserín	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Cinanserín	Ra	32mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kobayashi y cols. (1995)
Ketanserín	Prim	0.3mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Ketanserín	Prim	0.5mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Ketanserín	Prim	0.75mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Ketanserín	Prim	1mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)
Ketanserín	Prim	1.5mg/kg	A (p.o.)	Aprendizaje espacial	↑	DeNoble y cols. (1991)

TABLA 3.11. ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₃						
Administración posterior a la adquisición						
MDL-72222	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
Ondansetron	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
Administración previa a la recuperación						
Ondansetron	Ra	0.3mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₄						
Administración posterior a la adquisición						
GR 125487	Ra	0.78mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
GR 205-557	Ra	0.39mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
GR 205-557	Ra	0.78mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
GR 205-557	Ra	1.56mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
SDZ 205-557	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
SDZ 205-557	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
SDZ 205-557	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1997)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₆						
Administración posterior a la adquisición						
Ro 04-6790	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
Ro 04-6790	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↑	Meneses (2001a)
Ro 04-6790	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses (2001a)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₇						
Administración posterior a la adquisición						
LY 215840	Ra	0.56mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Terrón (2001)

También se ha estudiado el efecto del precursor de la 5-HT, el triptófano, sobre los procesos cognitivos. Se ha observado que la administración subcrónica en ratas de una dieta baja en triptófano, reduciendo de esta manera los niveles de 5-HT, producía una reducción de los errores en una tarea de laberinto espacial (González-Burgos y cols., 1998).

□ **SISTEMA HISTAMINÉRGICO**

Aunque es uno de los sistemas aminérgicos menos estudiado, también se ha intentado buscar una posible implicación de este neurotransmisor en los procesos cognitivos ya que existen evidencias sobre la implicación de la histamina endógena en los procesos de aprendizaje y memoria (De Almeida e Izquierdo, 1986).

Las neuronas histaminérgicas están localizadas en los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior y mandan proyecciones a diferentes áreas cerebrales, algunas tan importantes para los procesos de aprendizaje y memoria como la corteza y el hipocampo (Watanabe y cols., 1984).

Han sido en las últimas décadas cuando más énfasis se ha puesto en la investigación sobre la relación entre el sistema histaminérgico y la memoria. Sobre todo se ha puesto énfasis en el estudio de los receptores postsinápticos H₁ y H₂. Sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios (Malmberg-Aiello y cols., 2000).

La mayoría de estudios fueron llevados a cabo con antagonistas histaminérgicos. No obstante, existen algunos trabajos que utilizaron agonistas histaminérgicos aunque no estudiaron su efecto directo sobre los procesos de memoria. Por ejemplo el trabajo realizado con ratones por Malmberg-Aiello y cols. (2000). Estos autores administraron metoprina (inhibidor de la enzima que degrada a la histamina, la histamina metil transferasa) en las dosis de 2 y 5 mg/kg (s.c.) antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria. Los resultados mostraron que estas dosis de metoprina, las cuales produjeron un aumento de la histamina, eliminaron el efecto deteriorante que la escopolamina (administrada después de la adquisición) produjo sobre la memoria. La administración, previa a la adquisición, de 2.65 y 6.5 µg (i.c.v.) de FMPH y de 0.1 y 0.3 µg (i.c.v.) de 2-TEA (agonistas de los receptores H₁) también eliminaban el deterioro producido por la escopolamina en la memoria. No obstante, la administración de 3 µg (i.c.v.) de 2-TEA no produjo efecto. Malmberg-Aiello y cols. (2000) señalaron que esta falta de efecto pudo deberse a que esta dosis de 2-TEA activó los receptores H₂. La conclusión a la que llegaron estos autores fue que el sistema histaminérgico puede jugar un papel importante en los procesos de memoria, principalmente mediante la activación

de los receptores H_1 . Malmberg-Aiello y cols. (2000) señalaron que la ausencia de agonistas específicos que actúen sobre estos receptores ha llevado a los investigadores a realizar sus estudios con antagonistas histaminérgicos.

En la Tabla 3.12. podemos observar algunos de los trabajos realizados con antagonistas histaminérgicos. En los trabajos presentados podemos observar como ninguno de los antagonistas de los receptores H_1 estudiados (la pirilamina o la difenhidramina) muestra efecto alguno sobre los procesos de memoria (Molinengo y cols., 1999; Malmberg-Aiello y cols., 2000). No obstante, hay que señalar que Malmberg-Aiello y cols. (2000) observan que la administración de pirilamina, antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, es capaz de prevenir la acción antiamnésica de dos agonistas de los receptores H_1 (el FMPPH y el 2-TEA). Para estos autores esto viene a corroborar que la activación de los receptores H_1 produce una mejora en los procesos cognitivos.

TABLA 3.12. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES HISTAMINÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1						
Administración previa a la adquisición						
Pirilamina	Ro	20mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Malmberg-Aiello y cols. (2000)
Administración posterior a la adquisición						
Difenhidramina	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Molinengo y cols. (1999)
Difenhidramina	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Habitación	0	Molinengo y cols. (1999)
Difenhidramina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Molinengo y cols. (1999)
Difenhidramina	Ro	10mg/kg	A (i.p.)	Habitación	0	Molinengo y cols. (1999)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_3						
Administración previa a la adquisición						
Tioperamida	Ro	7.5mg/kg	SC (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Meguro y cols. (1995)
Tioperamida	Ro	15mg/kg	SC (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Meguro y cols. (1995)
Administración posterior a la adquisición						
Tioperamida	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Habitación	0	Molinengo y cols. (1999)
Tioperamida	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Molinengo y cols. (1999)
Tioperamida	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Molinengo y cols. (1999)
Tioperamida	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Habitación	↑	Molinengo y cols. (1999)
Administración previa a la recuperación						
Tioperamida	Ra	0.7mg/kg	A (i.p.)	Reconocimiento	0	Ghi y cols. (1999)
Tioperamida	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Reconocimiento	↑	Ghi y cols. (1999)
Tioperamida	Ra	5mg/kg	A (i.p.)	Reconocimiento	↑	Ghi y cols. (1999)

Parece ser que los fármacos más estudiados dentro de este sistema neurotransmisor, en su relación con los procesos cognitivos, han sido aquellos que actúan sobre los autorreceptores histaminérgicos H_3 . Los agonistas de estos receptores actúan inhibiendo la liberación de histamina, mientras que los antagonistas la potencian. La liberación de histamina, producida por el bloqueo de los autorreceptores H_3 , actúa sobre los receptores histaminérgicos postsinápticos H_1 y H_2 mejorando la transmisión histaminérgica (Ghi y cols., 1999).

En la Tabla 3.12. también están recogidos algunos de los trabajos de los últimos años llevados a cabo con antagonistas de los receptores H_3 presinápticos. En ella podemos observar como la administración de tioperamida (antagonista de los autorreceptores H_3), administrada antes de la adquisición, después de la misma o antes de la recuperación, produce una mejora en el aprendizaje y/o la memoria (Meguro y cols., 1995; Ghi y cols., 1999; Molinengo y cols., 1999)

Estos estudios investigaron si el efecto facilitador de la tioperamida viene producido por la activación del sistema histaminérgico, por sí mismo, o por lo contrario se debe a la interacción de este sistema con otros neurotransmisores. Así, Molinengo y cols. (1999) consideraron que la tioperamida actuaba fomentando la liberación de histamina desde las neuronas presinápticas y aumentando la interacción de este neurotransmisor con los receptores histaminérgicos postsinápticos. Estos autores llegaron a esta conclusión debido a que dosis subefectivas de difenhidramina (antagonista de los receptores postsinápticos H_1), fueron capaces de eliminar el efecto facilitador que la tioperamida tuvo sobre la memoria.

No obstante, los receptores H_3 también funcionan como heterorreceptores presinápticos que controlan la liberación de otros neurotransmisores como la ACh o la 5-HT (Meguro y cols., 1995; Ghi y cols., 1999; Molinengo y cols., 1999).

Como hemos señalado con anterioridad el sistema colinérgico es el principal sistema implicado en la modulación de los procesos cognitivos y se conoce que el sistema histaminérgico presenta complejas interacciones con este sistema neurotransmisor en áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria (Ghi y cols., 1999). Existen evidencias sobre el hecho de que los antagonistas

H₃ incrementan la liberación de ACh de manera dependiente de dosis y que los antagonistas de estos receptores reducen su liberación (Clapham y Kilpatrick, 1992). Varios de los estudios presentados en la Tabla 3.12. (Ghi y cols., 1999; Meguro y cols., 1995) comprueban como la administración de tioperamida, incluso en dosis que por sí mismas resultan inefectivas, puede eliminar el deterioro mnésico producido por la administración de escopolamina. Este efecto viene producido por el hecho de que la tioperamida, inhibiendo los heterorreceptores histaminérgicos H₃ que se encuentran en las neuronas colinérgicas, produce un aumento de la liberación de ACh suficiente para eliminar el efecto deteriorante de la escopolamina.

Hay que señalar que en el trabajo de Molinengo y cols. (1999), una dosis de tioperamida (5 mg/kg) que mejoró la memoria cuando se administró después de la adquisición de una tarea de habituación al medio, no tuvo efecto cuando se administró después de la adquisición de una conducta de evitación inhibitoria. Sin embargo, la misma dosis de tioperamida eliminó el daño que la escopolamina produjo sobre la evitación. Este resultado es comparable al encontrado en el trabajo de Meguro y cols. (1995) donde la tioperamida sólo tuvo un efecto facilitador sobre la memoria cuando fue administrada a ratones ancianos (con un posible deterioro del sistema colinérgico), pero no a ratones jóvenes adultos. Esto hace que Molinengo y cols. (1999) concluyan que, al menos en ciertos tipos de memoria, la tioperamida presenta su efecto beneficioso sólo cuando los procesos cognitivos están ya dañados.

También se ha observado una interacción de la tioperamida con el sistema serotoninérgico en el mismo sentido que con el sistema colinérgico. Los agonistas de los heterorreceptores H₃ producirían una inhibición de la liberación de 5-HT, mientras que los antagonistas mejorarían la transmisión serotoninérgica (Molinengo y cols., 1999).

Existen otros estudios sobre los precursores de la histamina que también aportan datos sobre la implicación del sistema histaminérgico en los procesos cognitivos, demostrando que la reducción de los niveles centrales de histamina perjudica estos procesos. La reducción inducida por la α -fluorometilhistamina, un inhibidor de la histamina descarboxilasa, daña la adquisición y la recuperación de una respuesta de evitación activa en ratas (Kamei y cols., 1993). Miyazaki y cols. (1995) observaron

también que la administración del precursor de la histamina, la histidina, eliminaba los daños en la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial que había producido la administración de escopolamina en ratones.

En definitiva, podemos concluir que el sistema histaminérgico parece estar implicado en los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la memoria. Este efecto facilitador sobre la memoria puede venir producido bien por la potenciación de la transmisión histaminérgica o bien por la potenciación de otros sistemas neurotransmisores (como el colinérgico o el serotoninérgico) a través del bloqueo de los heterorreceptores histaminérgicos H₃.

No obstante, hay que señalar que algunos trabajos no corroboran el hecho de que la potenciación del sistema histaminérgico facilite los procesos de memoria. De hecho, estudios como el llevado a cabo por Rubio-Fernández (2000) observaron que el aumento de los niveles de histamina producido por la administración, previa a la adquisición, de L-histidina (precursor de la síntesis de histamina) perjudicó la adquisición de una tarea de evitación activa y no afectó ni a la adquisición ni al recuerdo de un aprendizaje espacial. Por otra parte, comprobaron que el R-alfa-metilhistamina (agonista de los receptores H₃), que inhibe la síntesis y la liberación de la histamina, facilitó la adquisición de una tarea de evitación activa, así como el recuerdo del aprendizaje espacial. Por tanto, estos autores llegaron a la conclusión de que el sistema histaminérgico ejerce un efecto modulador negativo en la expresión de la memoria.

□ **SISTEMA GABAÉRGICO**

El GABA es el neurotransmisor inhibitor más potente del sistema nervioso. Este sistema está implicado en varios tipos de conducta, entre ellos también ha demostrado participar en los procesos de aprendizaje y memoria (Swartzwelder y cols., 1987).

Áreas cerebrales tan relacionadas con los procesos cognitivos como son la amígdala, el septum, el hipocampo y el núcleo basal de Meynert poseen neuronas de naturaleza GABAérgica. Otros hallazgos que relacionan al sistema GABAérgico con los procesos de aprendizaje y memoria es la implicación de este sistema en la enfermedad de Alzheimer. Estos enfermos muestran una gran cantidad de cambios en este sistema

neurotransmisor como son: la reducción de GABA en el fluido cerebroespinal; la reducción de los niveles de GABA en la corteza cerebral e hipocampo; grandes daños en los terminales GABAérgicos de la corteza y una reducción de los receptores GABA_A, GABA_B y benzodiazepínicos de la corteza y el hipocampo (Brioni, 1993).

Estudios psicofarmacológicos revelan que la administración de barbitúricos, que actúan sobre los receptores GABA_A, produce daños en los procesos cognitivos. Además, varios trabajos señalan que la administración de antagonistas y agonistas GABAérgicos producen una mejora y un daño, respectivamente, sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Brioni, 1993; McGaugh y cols., 1996).

Izquierdo y cols. (1990) señalan que el sistema GABAérgico es capaz de modular la memoria tanto en el momento de la adquisición como en el de la consolidación. Algunos de los estudios realizados en la última década con fármacos que actúan sobre el sistema GABAérgico corroboran esta afirmación. Como se puede ver en la Tabla 3.13., la administración de agonistas GABAérgicos (ya sean de los receptores GABA_A o GABA_B), antes o después de la adquisición de una tarea de aprendizaje, producen un deterioro de los procesos mnésicos (Izquierdo y cols., 1997; Ogasawara y cols., 1999; Reddy y Kulkarni, 1999; Farr y cols., 2000; Zarrindast y cols., 2001).

Nakagawa y cols. (1995) propusieron una interacción entre el sistema colinérgico y los daños en la memoria, inducidos por la activación de los receptores GABA_B. También existen estudios que indican que las células GABAérgicas estarían excitadas por medio de los α -adrenoceptores (Kawaguchi y Shindou, 1998). Esta interacción entre el sistema GABAérgico y el sistema noradrenérgico fue demostrada por Zarrindast y cols. (2001). Estos autores demostraron que la administración (i.c.v.) de 0.5 μ g de clonidina (agonista de los receptores α_2) hacía que una dosis dubactiva de baclofen (0.25 μ g, i.c.v.) produjera un daño sobre la memoria. Estos autores también observaron que la administración (i.c.v.) de 1 μ g de yohimbina (antagonista de los receptores α_2) potenció el déficit sobre la memoria producido por dosis bajas de baclofen (0.25 y 0.5 μ g, i.c.v.), pero eliminó este daño cuando las dosis de baclofen fueron altas (1 μ g, i.c.v.).

TABLA 3.13. AGONISTAS GABAÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GABA_A						
Administración previa a la adquisición						
Allo-pregnanolona	Ra	0.25mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↓	Reddy y Kulkarni (1999)
Administración posterior a la adquisición						
Muscimol	Ro	10ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Muscimol	Ro	25ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Muscimol	Ro	50ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Muscimol	Ro	75ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Muscimol	Ra	0.5g/lado	A-Intra-amigdalár e hipocámpal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
Muscimol	Ra	0.5g/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
Muscimol	Ra	0.5g/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GABA_B						
Administración previa a la adquisición						
Baclofen	Ra	0.75mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Kuziemka-Leska y cols. (1999)
Baclofen	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Ogasawara y cols. (1999)
Baclofen	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Ogasawara y cols. (1999)
Baclofen	Ra	4mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ogasawara y cols. (1999)
Baclofen	Ra	8mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ogasawara y cols. (1999)
Administración posterior a la adquisición						
Baclofen	Ro	5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Baclofen	Ro	10ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Baclofen	Ro	20ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Baclofen	Ro	40ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
Baclofen	Ra	0.25µg	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Zarrindast y cols. (2001)
Baclofen	Ra	0.5µg	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Baclofen	Ra	1µg	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Baclofen	Ra	2µg	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Zarrindast y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
Baclofen	Ra	0.75mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kuziemka-Leska y cols. (1999)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES BENZODIACEPÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
Diazepam	Ro	1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Krazem y cols. (2001)
Diazepam	Ro	1.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Krazem y cols. (2001)
Diazepam	Ro	2mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Krazem y cols. (2001)
Diazepam	Ro	2.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Assi (2001)
Diazepam	Ra	0.78mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Cole y Jones (1995)
Diazepam	Ra	1.56mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Cole y Jones (1995)
Diazepam	Ra	3.13mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)

TABLA 3.13. AGONISTAS GABAÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES BENZODIACEPÍNICOS (Continuación)						
Administración previa a la adquisición (Continuación)						
Lorazepam	Ra	0.125mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Cole y Jones (1995)
Lorazepam	Ra	0.250mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
Lorazepam	Ra	0.375mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Cole y Jones (1995)
MDL 26,479	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Holley y cols. (1992)
MDL 26,479	Ra	0.39mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Holley y cols. (1992)
MDL 26,479	Ra	1.56mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Holley y cols. (1992)
MDL 26,479	Ra	6.25mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Holley y cols. (1992)
Triazolam	Ra	0.25mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Reddy y Kulkarni (1999)
Administración posterior a la adquisición						
Diazepam	Poll	0.0625mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Farkas y Crowe (2000)
Diazepam	Poll	0.125 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	↓	Farkas y Crowe (2000)
Diazepam	Poll	0.25 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Farkas y Crowe (2000)
Diazepam	Poll	0.5 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Farkas y Crowe (2000)
Diazepam	Poll	1mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Farkas y Crowe (2000)
Administración previa a la recuperación						
Diazepam	Ra	3mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)

Zarrindast y cols. (2001) también observaron que los receptores α_1 -adrenérgicos modulaban los efectos deteriorantes del baclofen sobre la memoria. La administración (i.c.v.) de 0.5 μ g de fenilefrina (agonista de los receptores α_1) y de 0.5 μ g de prazosín (antagonista de los receptores α_1) también potenciaron el daño que el baclofen produjo sobre la memoria.

También se ha observado que las benzodiazepinas, las cuales actúan uniéndose a los receptores GABAérgicos benzodiazepínicos, también tienen un efecto deteriorante sobre la memoria (Brioni, 1993; McGaugh y cols., 1996; Blin y cols., 2001). Izquierdo y cols. (1990) señalan que la administración de fármacos que actúan sobre los receptores GABAérgicos benzodiazepínicos parece que sólo afecta a la adquisición de la memoria.

Blin y cols. (2001), en un estudio con humanos voluntarios sanos, estudiaron el efecto del lorazepam (fármaco benzodiazepínico) sobre el estado de ánimo, la atención, la memoria a corto plazo, la memoria episódica y la memoria implícita. Estos autores

observaron que ni el estado de ánimo, ni la memoria a corto plazo, ni la memoria implícita fueron afectadas por la administración oral de 2 mg de lorazepam antes de pasar por las pruebas. Este fármaco tampoco afectó la memoria episódica cuando se trataba de una memoria visual-espacial. Sin embargo, cuando la memoria episódica implicaba una memoria verbal o visual-verbal el lorazepam produjo un deterioro. Este deterioro fue mayor cuando la prueba consistió en un recuerdo libre con demora, en comparación al recuerdo libre inmediato o al reconocimiento. Blin y cols. (2001) también comprobaron que el lorazepam dañó el tiempo de reacción de los sujetos. En todos los casos en los que el fármaco produjo un daño, este fue más marcado a las dos horas de haber consumido el fármaco, tiempo en el que se alcanzó la mayor concentración de fármaco activo.

En la Tabla 3.13. podemos observar como la administración de triazolam (agonistas de los receptores GABAérgicos benzodiazepínicos), previa a la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial, produce un deterioro en los procesos cognitivos (Reddy y Kulkarni, 1999). También Cole y Jones (1995), observan que la administración de diazepam y lorazepam a ratas produce un deterioro de la conducta de evitación cuando se administra antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria de múltiples ensayos. No obstante, estos autores no encuentran diferencias en el momento de la adquisición (no necesitaron mayor número de ensayos para adquirir la conducta), pero sí se observan en la sesión de recuperación. Krazem y cols. (2001), trabajando con una tarea de aprendizaje espacial, y Assi (2001), trabajando en una tarea de evitación inhibitoria, también comprueban que el diazepam deteriora los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria en ratones.

Farkas y Crowe (2000), también observaron que el diazepam podía producir un deterioro sobre la memoria cuando era administrado inmediatamente después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria en pollos. No obstante, este efecto no se observó cuando la administración se realizó quince o treinta minutos después de la adquisición. Estos hallazgos corroboraron los resultados de otras investigaciones con humanos y animales, las cuales muestran que las benzodiazepinas dificultan la memoria actuando en un corto periodo de tiempo entre el procesamiento de la información y el almacenamiento de la misma.

En la Tabla 3.14. se pueden observar estudios en los que se demuestra que la administración de antagonistas GABAérgicos, previos a la adquisición de una tarea de aprendizaje o después de haberse producido la adquisición, producen una mejora en los procesos cognitivos (Reddy y Kulkarni, 1999; Farkas y Crowe, 2000; Farr y cols., 2000). Este efecto se observa tanto con la administración de antagonistas de los receptores GABA_A, como de los receptores GABA_B.

El flumazenil, un antagonista de los receptores benzodiazepínicos, también produce una mejora en los procesos de memoria cuando es administrado antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria en polluelos (Farkas y Crowe, 2000).

Krazem y cols. (2001) también demuestran que la administración de β-CCM (agonista inverso de los receptores benzodiazepínicos) mejora los procesos de memoria cuando es administrada a ratones antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial.

TABLA 3.14. ANTAGONISTAS GABAÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GABA_A						
Administración previa a la adquisición						
Bicucullina	Poll	0.1mM	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↑	Farkas y Crowe (2000)
Dehidro-epiandrosterona	Ra	5mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↑	Reddy y Kulkarni (1999)
Administración posterior a la adquisición						
Bicucullina	Ro	0.1pg	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
Bicucullina	Ro	0.25pg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Bicucullina	Ro	0.5pg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Bicucullina	Ro	0.75pg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Bicucullina	Ro	1pg	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)

TABLA 3.14. ANTAGONISTAS GABAÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GABA_B						
Administración posterior a la adquisición						
OH-Saclofen	Ro	0.25ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
OH-Saclofen	Ro	0.5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
OH-Saclofen	Ro	1ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
OH-Saclofen	Ro	2.5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
OH-Saclofen	Ro	5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
OH-Saclofen	Ra	10nmol	A-Intra-talámica	Aprendizaje espacial	0	Kalivas y cols. (2001)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES BENZODIACEPÍNICOS						
Administración previa a la adquisición						
Flumazenil	Poll	0.1mg/kg	A-Intra-cingular	Evitación inhibitoria	↑	Farkas y Crowe (2000)
Flumazenil	Ro	15mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Krazem y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
Flumazenil	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES BENZODIACEPÍNICOS						
β-CCM	Ro	0.25mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Krazem y cols. (2001)
β-CCM	Ro	0.5mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	↑	Krazem y cols. (2001)
β-CCM	Ro	1mg/kg	A (s.c.)	Aprendizaje espacial	0	Krazem y cols. (2001)

□ SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

En las demencias de tipo Alzheimer, además de las pérdidas de sinapsis colinérgicas y serotoninérgicas en el neocórtex y en el hipocampo, también se observa una gran pérdida de sinapsis glutamatérgicas (Levey, 1996).

Schröder y cols. (2000) estudiaron la implicación de los receptores glutamatérgicos, del hipocampo y de la corteza parietal, en los procesos de memoria durante una tarea de evitación inhibitoria. Estos autores observaron que existía un incremento de los receptores glutamatérgicos del hipocampo cinco minutos después de la adquisición de la tarea, pero no a los quince minutos o a la hora. Este aumento no fue observado, en ninguno de los momentos, en la corteza parietal. Consideraron que estos resultados reflejaban el papel de los receptores glutamatérgicos del hipocampo en la formación de la memoria poco después de la adquisición de una tarea de evitación

inhibitoria. Estos autores sugirieron que dicho aumento de los receptores glutamatérgicos podría deberse a cambios en los receptores glutamatérgicos NMDA, sin producirse cambios en los receptores AMPA.

Se sabe que los receptores NMDA, receptores glutamatérgicos, están implicados en los mecanismos que subyacen a algunos tipos de aprendizaje y memoria (Mathis y cols., 1994; Kretschmer y Fick, 1999; Rubin y cols., 2001). Seamans y cols. (2001) señalaron la posibilidad de que el sistema glutamatérgico NMDA estuviera implicado en la producción de la actividad sostenida en la corteza prefrontal, la cual es requerida para que se produzca la memoria de trabajo. Puede ser que los receptores NMDA estén produciendo una modulación en los procesos de aprendizaje y memoria mediante el inicio de una serie de cascadas de eventos moleculares (Malkani y Rosen, 2001).

Sin embargo, como se muestra en la Tabla 3.15., otros autores observaron que la estimulación de los receptores glutamatérgicos AMPA en estructuras relacionadas con la corteza prefrontal (globus pallidus) produjo un daño en la memoria de trabajo y en la discriminación espacial (Kalivas y cols., 2001).

Existen estudios que demuestran que los fármacos glutamatérgicos pueden afectar la consolidación de la memoria (Castellano y cols., 1996). En la Tabla 3.15. podemos observar como agonistas glutamatérgicos como el glutamato y la espermidina, una poliamina que actúa sobre los receptores NMDA, producen una mejora en los procesos de memoria cuando son administrados después de la adquisición (Farr y cols., 2000; Rubin y cols., 2000, 2001).

Rubin y cols. (2001) consideran que los receptores NMDA participan en la modulación de los procesos de memoria en la amígdala. Según ellos, las poliaminas ejercerían una regulación de los receptores NMDA en la amígdala durante la fase de consolidación de la memoria. Estos autores señalaron que el hecho de que fueran necesarias altas dosis de espermidina en la amígdala para producir una mejora en la memoria apoyaba la idea de que era necesario que existieran altos niveles de poliaminas en esta estructura para que se produjera la consolidación. No obstante, los niveles de poliaminas en la amígdala no se conocen y todo lo afirmado por estos autores era meramente especulativo.

TABLA 3.15. AGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES AMPA						
Administración previa a la adquisición						
AMPA	Ra	0.01nmol	A-Intra-globus pallidus	Aprendizaje espacial	0	Kalivas y cols. (2001)
AMPA	Ra	0.1nmol	A-Intra-globus pallidus	Aprendizaje espacial	↓	Kalivas y cols. (2001)
AMPA	Ra	0.1nmol	A-Intra-talámica	Aprendizaje espacial	0	Kalivas y cols. (2001)
AMPA	Ra	0.3nmol	A-Intra-globus pallidus	Aprendizaje espacial	↓	Kalivas y cols. (2001)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA						
Administración posterior a la adquisición						
L-glutamato	Ro	5ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
L-glutamato	Ro	10ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
L-glutamato	Ro	25ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
L-glutamato	Ro	50ng	A-Intra-cingular	Evitación activa	↑	Farr y cols. (2000)
Espermidina	Ra	0.02nmol	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2000)
Espermidina	Ra	0.02nmol	A-Intra-amigdalar	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2001)
Espermidina	Ra	0.2nmol	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2000)
Espermidina	Ra	0.2nmol	A-Intra-amigdalar	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2001)
Espermidina	Ra	2nmol	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2000)
Espermidina	Ra	2nmol	A-Intra-amigdalar	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2001)
Espermidina	Ra	20nmol	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2000)
Espermidina	Ra	20nmol	A-Intra-amigdalar	Evitación inhibitoria	↑	Rubin y cols. (2001)

Además existen evidencias que señalan que los antagonistas de los receptores NMDA perjudican la adquisición y/o consolidación de varios tipos de tareas de memoria (Mathis y cols., 1994; Quevedo y cols., 1997; Doyle y cols., 1998). Aunque parece ser que los receptores glutamatérgicos NMDA son los que están implicados en la consolidación de la memoria, podría ser que los receptores AMPA y los metabotrópicos también puedan estar implicados en la recuperación de la misma (Schröder y cols., 2000).

En la Tabla 3.16. aparece el trabajo realizado por Izquierdo y cols. (2000b). Estos autores observan que la administración de antagonistas de los receptores AMPA producen un daño en la recuperación de la memoria cuando son administrados antes de

la sesión de recuperación de una tarea de evitación inhibitoria (Izquierdo y cols., 2000b).

También en la Tabla 3.16. podemos observar varios trabajos, realizados en la última década, que muestran que la administración preadquisición de antagonistas de los receptores NMDA producen un deterioro sobre los procesos cognitivos (Mathis y cols., 1994; Doyle y cols., 1998; Kretschmer y Fink, 1999; Malkani y Rosen, 2001; Xu y cols., 2001).

Mathis y cols. (1994) observan que la administración de CPP, previa a la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, produce un deterioro de la conducta. El hecho de que la administración sea previa a la adquisición no permite discernir si se debe a un daño en el aprendizaje de la tarea o se debe a un deterioro en los procesos de consolidación de la misma. No obstante, en estudios piloto, estos autores comprueban que la administración de este antagonista de los receptores NMDA después de la adquisición no produce ningún efecto sobre la conducta. Esto llevó a los autores a considerar que el CPP impide, de forma selectiva, la adquisición de la conducta de evitación.

Malkani y Rosen (2001), trabajando con otro antagonista de los receptores NMDA (el APV), observan que la administración de este fármaco antes de la adquisición de un condicionamiento clásico aversivo produce un bloqueo en la adquisición o consolidación de la conducta a largo plazo, pero no afecta a la memoria a corto plazo del miedo condicionado.

En la Tabla 3.16. se observan diferentes trabajos donde la administración de antagonistas de los receptores NMDA, después de adquirida la conducta, también producen un deterioro de la memoria (Castellano y cols., 1996; Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Quevedo y cols., 1997; Farr y cols., 2000; Ciamei y cols., 2001; Meneses, 2001a, 2001b; Meneses y Terrón, 2001; Rubin y cols., 2001; Vianna y cols., 2001)

TABLA 3.16. ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AMPA						
Administración previa a la adquisición						
LY 300164	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Borowicz y cols. (2001)
Administración previa a la recuperación						
CNQX	Ra	1.25µg/lado	A-Intra- amigdal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (2000b)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GENÉRICOS METABOTRÓPICOS						
Administración previa a la recuperación						
MCPG	Ra	2.5µg/lado	A-Intra- amigdal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (2000b)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA						
Administración previa a la adquisición						
APV	Ra	2µg	A (i.c.v.)	Condicionamiento aversivo	↓	Malkani y Rosen (2001)
AP5	Peces	1µg	SC (i.c.)	Evitación activa	↓	Xu y cols. (2001)
AP5	Peces	3.2µg	SC (i.c.)	Evitación activa	↓	Xu y cols. (2001)
AP5	Peces	10µg	SC (i.c.)	Evitación activa	↓	Xu y cols. (2001)
CPP	Ro	2.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Assi (2001)
CPP	Ro	5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Assi (2001)
CPP	Ra	0.8nmol	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	0	Mathis y cols. (1994)
CPP	Ra	1nmol	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Mathis y cols. (1994)
CPP	Ra	1.2nmol	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Mathis y cols. (1994)
CPP	Ra	1.4nmol	A (i.c.v.)	Evitación inhibitoria	↓	Mathis y cols. (1994)
CPP	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
CPP	Ra	3mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
CPP	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Doyle y cols. (1998)
(+)-HA-966	Ra	7.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
(+)-HA-966	Ra	15mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
(+)-HA-966	Ra	30mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Doyle y cols. (1998)
Ifenprodil	Ra	3mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
Ifenprodil	Ra	10mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
Ifenprodil	Ra	30mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
LY 235959	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Borowicz y cols. (2001)
MK-801	Ra	0.03mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
MK-801	Ra	0.06mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Doyle y cols. (1998)
MK-801	Ra	0.08mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Kretschmer y Fink (1999)
MK-801	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Doyle y cols. (1998)
MK-801	Ra	0.12mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Kretschmer y Fink (1999)
Administración posterior a la adquisición						
AP5	Ro	10pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	0	Farr y cols. (2000)
AP5	Ro	25pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
AP5	Ro	50pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
AP5	Ro	100pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)
AP5	Ro	250pg	A-Intra- cingular	Evitación activa	↓	Farr y cols. (2000)

TABLA 3.16. ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA (Continuación)						
Administración posterior a la adquisición (Continuación)						
AP5	Peces	10µg	SC (i.c.)	Evitación activa	0	Xu y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Quevedo y cols. (1997)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Zanatta y cols. (1996)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Habitación	0	Vianna y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Vianna y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	↓	Zanatta y cols. (1996)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-amigdalal e hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Zanatta y cols. (1996)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Zanatta y cols. (1996)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Habitación	0	Vianna y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	0	Vianna y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Zanatta y cols. (1996)
AP5	Ra	5µg	A-Intra-caudado	Aprendizaje espacial	0	Quevedo y cols. (1997)
AP5	Ra	5g	A-Intra-amigdalal e hipocampal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
AP5	Ra	5g	A-Intra-entorrinal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
AP5	Ra	5g	A-Intra-parietal	Evitación inhibitoria	↓	Izquierdo y cols. (1997)
Arcaina	Ra	0.002nmol/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2000)
Arcaina	Ra	0.002nmol/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2001)
Arcaina	Ra	0.02nmol/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2000)
Arcaina	Ra	0.02nmol/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	↓	Rubin y cols. (2001)
Arcaina	Ra	0.2nmol/lado	A-Intra-hipocampal	Evitación inhibitoria	0	Rubin y cols. (2000)
Arcaina	Ra	0.2nmol/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	↓	Rubin y cols. (2001)
Dizocilpina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001a)
Dizocilpina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses (2001b)
Dizocilpina	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	↓	Meneses y Terrón (2001)
MK-801	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Castellano y cols. (1996)
MK-801	Ro	0.1mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Ciamei y cols. (2001)
MK-801	Ro	0.25mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Castellano y cols. (1996)
MK-801	Ro	0.3mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Ciamei y cols. (2001)
MK-801	Ro	0.5mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Castellano y cols. (1996)
MK-801	Ra	0.25mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)

TABLA 3.16. ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA (Continuación)						
Administración previa a la recuperación						
AP5	Peces	1µg	SC (i.c.)	Evitación activa	0	Xu y cols. (2001)
AP5	Peces	3.5µg	SC (i.c.)	Evitación activa	0	Xu y cols. (2001)
AP5	Peces	10µg	SC (i.c.)	Evitación activa	0	Xu y cols. (2001)
AP5	Ra	5µg/lado	A-Intra-amigdalal	Evitación inhibitoria	0	Izquierdo y cols. (2000b)
EAA 494	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Ballard y McAllister (2000)
EAA 494	Ra	1.5mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Ballard y McAllister (2000)
EAA 494	Ra	2mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Ballard y McAllister (2000)
MK-801	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	0	Kikusui y cols. (2000)
MK-801	Ra	0.3mg/kg	A (i.p.)	Aprendizaje espacial	↓	Kikusui y cols. (2000)

Nos detendremos ligeramente en algunos de los trabajos presentados. Como se observa en la Tabla 3.16., existen varios trabajos en los que se estudia el efecto de la administración de AP5 (antagonista de los receptores NMDA) en diferentes áreas cerebrales implicadas en la memoria. Así, se observa que la administración de AP5 en la corteza cingular, inmediatamente después de la adquisición, produce un deterioro de la memoria (Farr y cols., 2000). También se observa un deterioro si la administración de AP5 tiene lugar en el hipocampo. Este deterioro se observa si la administración del fármaco se lleva a cabo inmediatamente después de la adquisición, pero cuando la administración se realiza tiempo después (treinta minutos) el fármaco no produce efecto (Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Quevedo y cols., 1997; Rubin y cols., 2000; Vianna y cols., 2001). Además se observa que este efecto del fármaco sobre los procesos de memoria depende de la prueba empleada. Como se observa en la Tabla 3.16. este efecto deteriorante se produce cuando la administración del fármaco tiene lugar justo después de una tarea de evitación inhibitoria, pero no cuando se administra inmediatamente después de la adquisición de una prueba de habituación (Vianna y cols., 2001).

El AP5 también demuestra tener un efecto deteriorante sobre los procesos de memoria si se administra en la amígdala inmediatamente después de la adquisición de una conducta de evitación inhibitoria (Zannata y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Rubin y cols., 2001).

La administración de AP5 en la corteza entorrinal inmediatamente después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria o de una tarea de habituación no produce efecto alguno sobre la consolidación de la memoria (Vianna y cols., 2001). Sin embargo, cuando la administración se lleva a cabo treinta, sesenta, noventa o ciento ochenta minutos después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria el fármaco produce un deterioro en la memoria (Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997).

Cuando la administración del AP5, después de la adquisición de la conducta, se lleva a cabo en la corteza parietal se observa un efecto deteriorante sobre la memoria. En este caso el efecto deteriorante solamente se observa cuando la administración se produjo sesenta o noventa minutos después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria (Zanatta y cols., 1996).

Todos estos resultados llevaron a los autores a considerar que el efecto amnésico del AP5 seguía un patrón temporal diferente en cada estructura. Este patrón encajaría con la activación serial que presentan dichas estructuras en el proceso de consolidación de la memoria. Estos estudios parecían corroborar los resultados observados en otros trabajos donde observaciones farmacológicas sugerían que la potenciación a largo plazo, mecanismo que supuestamente subyace a la consolidación de la memoria, se inicia en muchos casos a través de los receptores glutamatérgicos NMDA (Bliss y Collingridge, 1993; Zanatta y cols., 1996; Quevedo y cols., 1997).

El sistema glutamatérgico también interactúa con otros sistemas neurotransmisores implicados en los procesos de aprendizaje y memoria. Como señalaron Castellano y cols. (1996), existen algunos estudios que demuestran la interacción entre el sistema glutamatérgico y el colinérgico, aunque se pueden encontrar en la bibliografía resultados contradictorios. Algunos estudios señalan que el sistema glutamatérgico, a través de los receptores NMDA, actúa sobre el sistema colinérgico potenciándolo, mientras que otros autores consideran que lo inhibe. Castellano y cols. (1996) demostraron como el efecto amnésico que produjo el antagonista de los receptores NMDA, el MK-801, sobre la conducta de evitación fue antagonizado por la

administración de dosis subefectivas de oxotremorina (agonista colinérgico). También observaron como la dosis menor de MK-801 (0.1 mg/kg), inefectiva por sí sola, produjo daños cuando fue administrada junto a dosis subefectivas de atropina (antagonista colinérgico). Ciamei y cols. (2001) también comprobaron como dosis subefectivas de MK-801 eliminaron la mejora en la conducta de evitación inhibitoria producida por la administración de nicotina (agonista colinérgico). Esto llevó a los autores a pensar que existía una interacción directa entre el sistema glutamatérgico y el sistema colinérgico en la modulación de la consolidación de la memoria.

También existen trabajos en los que se ha propuesto un interacción entre el sistema glutamatérgico y el sistema serotoninérgico en la consolidación de los procesos de memoria. Menese (2001a, 2001b) comprobaron que la administración de un antagonista de los receptores NMDA (la dizocilpina), después de la adquisición de un condicionamiento clásico apetitivo, eliminó la mejora que había producido sobre la memoria la administración de antagonistas (o agonistas inversos) de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₆. Meneses y Terrón (2001) también observaron como la administración de un antagonista de los receptores 5-HT₇, eliminó el daño que produjo sobre la consolidación de un condicionamiento clásico la administración de dizocilpina.

Como se observa en la Tabla 3.16., cuando la administración de los antagonistas glutamatérgicos NMDA tuvo lugar antes de la sesión de recuperación estos no parecieron afectar la memoria (Ballard y McAllister, 2000; Izquierdo y cols., 2000b; Xu y cols., 2001). Solamente uno de los trabajos presentados en dicha Tabla, el realizado por Kikusui y cols (2000), mostró un efecto deteriorante del MK-801 sobre los procesos de recuperación.

Resumiendo los trabajos antes comentados podemos decir que el sistema glutamatérgico parece estar implicado en los procesos de adquisición y consolidación de la memoria, no afectando al proceso de recuperación. Los agonistas de los receptores NMDA producen un efecto beneficioso sobre la memoria, mientras que los antagonistas la deterioran. Además parece que el sistema glutamatérgico interacciona con el sistema colinérgico potenciando el efecto de fármacos agonistas y antagonistas de la Ach, y con

el sistema serotoninérgico eliminando las mejoras que los antagonistas de este sistema producen sobre la consolidación.

□ **HORMONAS**

Generalmente está aceptado que las hormonas trabajan como neuromoduladores de los procesos de aprendizaje y memoria. Se considera que los neuromoduladores actúan alterando la acción de los neurotransmisores (Alesio-Lautier y cols., 2000).

Son varios los autores que sugieren que los neuropéptidos de origen hipotalámico y pituitario pueden influir en los procesos de aprendizaje y memoria (ver en Hock, 1987; Fehm y cols., 2000). Así, los análogos de la corticotropina (ACTH) y la vasopresina han demostrado mejorar el aprendizaje y la memoria tanto en animales como en humanos. Se ha considerado que los neuropéptidos relacionados con la ACTH afectan a los procesos motivacionales y atencionales, mientras que aquellos relacionados con la vasopresina están más implicados en los procesos de memoria (Hock, 1987; Dawson y cols., 1992).

Corticotropina

La administración de ACTH facilita la retención de diversas tareas de manera dependiente de dosis, siendo la dosis moderadas las más eficaces (Coll y Morgado, 1992). Investigaciones realizadas con análogos de la ACTH en sujetos ancianos, animales y humanos, demostraron que se produce una mejora, dependiente de dosis, en los tiempos de reacción de los sujetos no afectando a la memoria a corto plazo. Es posible que este neuropéptido no mejore los daños en la memoria asociados a la edad, pero cabe la posibilidad de que esté beneficiando el humor y los procesos atencionales (Heise, 1981; Hock, 1987; Coll y Morgado, 1992).

No obstante, parece que existe una estrecha relación entre las alteraciones de memoria relacionadas con la edad y los cambios que se producen en el sistema hipotalámico-hipofisario-corticoadrenal con el envejecimiento. Se ha observado que ratas de edad avanzada, que presentaron un deterioro cognitivo, tenían unos niveles más

altos de ACTH y corticosterona que las ratas de la misma edad que no mostraron dicho deterioro (Coll y Morgado, 1992).

Además existen trabajos que han demostrado que la administración intranasal aguda de ACTH (lo que permitió que la ACTH atravesara rápidamente la barrera hematoencefálica, llegando al cerebro), en humanos, produjo un deterioro en la atención selectiva. Este efecto desapareció tras un tratamiento prolongado. Los autores de estos estudios achacaron esta diferencia al hecho de que con el tratamiento agudo estaban implicadas regiones corticales frontales, mientras que con el tratamiento prolongado son otros los mecanismos implicados.

Vasopresina

DeWied (1976) descubrió que la administración de vasopresina, vía intracerebroventricular, mejoró los procesos de memoria. Años más tarde, en la década de los ochenta, se empezó a pensar que ese efecto podría deberse a la regulación de los mecanismos de alerta periféricos (efectos sobre la presión arterial) más que a un efecto sobre los procesos cognitivos centrales. Así, cabe la posibilidad de que la vasopresina pueda mejorar la ejecución en las tareas de memoria mediante un incremento en el arousal (Heise, 1987; Heise, 1981; Dawson y cols., 1992). Croiset y cols. (2000), en su revisión, señalaron que la vasopresina podía estar implicada en la adquisición de las tareas de aprendizaje mediante una mejora en el arousal.

Aunque el metabolito de la arginina-vasopresina, el AVP₄₋₉, es conocido como uno de los neuropéptidos más potentes, no se ha estudiado en profundidad su efecto sobre el aprendizaje y la memoria. Tanabe y cols. (1999) estudiaron el efecto que en ratones tenía la administración subcutánea de 6.45, 12.9, 38.7 ó 64.5 nmol/kg de AVP₄₋₉, sesenta minutos antes de la sesión de adquisición de una tarea de evitación inhibitoria. Las dos dosis más altas fueron capaces de eliminar los daños en el aprendizaje que la administración (preadquisición) de 1.5 mg/kg (i.p.) de escopolamina había producido en la conducta de evitación. Este efecto vendría producido por un aumento en la liberación de ACh a través de los receptores de vasopresina V₁.

No obstante, también se ha comprobado que la vasopresina, así como sus fragmentos, ejercen efectos facilitadores sobre la consolidación de la memoria, sobre todo en tareas de carácter aversivo. Para que este efecto facilitador se observe, es imprescindible que la administración de esta hormona se realice lo más cercana posible a la adquisición de la tarea. La vasopresina afecta a la memoria de una manera dependiente de dosis, siguiendo un patrón de U invertida (Heise, 1987; Coll y Morgado, 1992; Croiset y cols., 2000).

Además de su posible acción sobre la transmisión colinérgica, la vasopresina parece ejercer sus efectos sobre los procesos cognitivos directamente a través de mecanismos cerebrales ejerciendo una gran influencia sobre los sistemas catecolaminérgicos. La administración intracerebral de vasopresina aumenta la liberación de NA cerebral, mientras que inhibidores de la síntesis de catecolaminas y la destrucción del haz noradrenérgico dorsal impiden el efecto de la vasopresina sobre la memoria. Por otra parte, debido a que la vasopresina aumenta la liberación de ACTH, se ha hipotetizado que la acción de la vasopresina sobre los procesos de memoria podría deberse, parcialmente, a su efecto corticotroponérgico (Coll y Morgado, 1992).

Existen diferentes estudios que han demostrado que las estructuras implicadas en los efectos de la vasopresina sobre el aprendizaje y la memoria son aquellas que están inervadas por las vías vasopresinérgicas extrahipotalámicas, en particular las estructuras límbicas tales como el septum, el hipocampo y la amígdala (ver en Alesio-Lautier y cols., 2000; Croiset y cols., 2000).

Se ha sugerido que la disminución en la biodisponibilidad de neuropéptidos en los ancianos puede estar relacionada con los problemas de memoria propios de estas edades. No obstante, esta relación no está bien demostrada ya que no se ha encontrado una mejora significativa de estos déficits de memoria en los ancianos a los que se les administró neuropéptidos (Hock, 1987). Si embargo, existen varios estudios, en animales y humanos, que sugieren que la vasopresina puede ser útil para el tratamiento de los problemas de memoria relacionados con la edad y que la administración de este neuropéptido produce una mejora en las tareas que implican atención, concentración y memoria (Hock, 1987).

Oxitocina

La oxitocina, otra hormona hipofisiaria, también produce un efecto sobre los procesos mnésicos. La administración de esta hormona suele tener efectos disruptores sobre la memoria. No obstante, no existen muchos estudios sobre el efecto de la oxitocina en los procesos cognitivos y no se tiene claro cuales son los mecanismos a través de los cuales ejerce su acción (Coll y Morgado, 1992).

Angiotensina

Otro péptido presuntamente implicado en los procesos cognitivos es la angiotensina. La angiotensina ₃₋₇, es un fragmento de esta hormona que ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Braszko y cols., 1991).

En un estudio llevado a cabo por Kuziemka-Leska y cols. (1999), estos autores comprobaron que la administración de 2 µg (i.c.v.) de angiotensina antes de la adquisición de una tarea de evitación activa en ratas, produjo una mejora en la conducta. También comprobaron que la administración de esta hormona antes de la recuperación de una tarea de evitación inhibitoria produjo una mejora de la conducta de evitación. Aunque se ha hipotetizado que este péptido puede ejercer su acción a través de sistemas neurotransmisores como el noradrenérgico, estos autores no descartaron la posibilidad de que su acción favorecedora sobre los procesos cognitivos la llevase a cabo a través de su unión a los receptores de la angiotensina.

Insulina

Se ha comprobado que los receptores de insulina están ampliamente distribuidos en el cerebro, especialmente en el bulbo olfatorio, en el hipocampo y en la neocorteza. También se conoce que la activación de estos receptores puede afectar a las funciones cognitivas (Fehm y cols., 2000).

En estudios realizados con la administración de insulina nasal, se comprobó que esta produjo una mejora en la memoria a corto plazo. Los patrones de cambio en las funciones cognitivas, presentados tras la administración de insulina, reflejaron muy

probablemente una acción de esta hormona sobre la conexión hipocampo-corteza frontal, que es la responsable de codificar los estímulos relevantes en la memoria de trabajo (ver Fehm y cols., 2000).

La implicación de esta hormona en los procesos de memoria vendría corroborada por el hecho, observado por Craft y cols. (1998), de que los pacientes con la enfermedad de Alzheimer presentaron bajas concentraciones de insulina en el fluido cerebroespinal. Esta disminución correlacionó positivamente con la gravedad de la demencia. Es decir, estos hallazgos parecieron indicar que la falta de insulina en los cerebros de pacientes con Alzheimer contribuyó significativamente a los daños en la memoria característicos de esta enfermedad.

Opiáceos

Aunque es difícil determinar los efectos que tienen los opiáceos endógenos sobre el aprendizaje debido a sus efectos sobre otras conductas, las tres familias de péptidos opiáceos (β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas) han demostrado estar implicados en la modulación de la memoria (Coll y Morgado, 1992; Carlson, 1999). Los efectos más claros de los opiáceos sobre los procesos mnésicos se han observado sobre el aprendizaje de las conductas motivadas por estímulos aversivos (Carlson, 1999). La administración periférica de dosis bajas de estos péptidos opiáceos influyen sobre la adquisición, retención, recuerdo y extinción de diversas tareas. Los péptidos opiáceos tienen un efecto deteriorante sobre los procesos mnésicos, mientras que los antagonistas opiáceos parecen tener un efecto facilitador de estos procesos de memoria. Así, Li y cols. (2001) observaron que la administración de morfina (agonista opiáceo) en ratones produjo un daño en la memoria espacial (ver dosis y vía de administración más adelante). Kalivas y cols. (2001) también comprobaron este efecto deteriorante de los agonistas opioidérgicos sobre la memoria espacial en ratas. Estos autores observaron que la administración, antes de una tarea de aprendizaje espacial, de 0.1 nmol de morfina en el globus pallidus produjo un daño en la memoria de trabajo. Sin embargo, cuando esta misma dosis se administró en el tálamo mediodorsal no afectó la memoria.

El mecanismo de acción sobre la memoria de la mayoría de los opiáceos parece ser de carácter central. En la amígdala, al menos, los opiáceos parecen producir un

bloqueo de la liberación de NA, impidiendo la liberación de esta sustancia y deteriorando así los procesos de memoria (Coll y Morgado, 1992; Carlson, 1999). También en la revisión realizada por McGaugh y cols. (1995) se señala que la administración, después de la adquisición de la conducta de evitación inhibitoria, de agonistas y antagonistas opiáceos producen un efecto sobre la memoria perjudicándola y favoreciéndola, respectivamente. Estos efectos podrían venir modulados por la liberación de NA en la amígdala.

McGaugh y cols. (1996) señalan que los glucocorticoides influyen en el almacenamiento de la memoria a través de la amígdala. Parece ser que el efecto modulador que los glucocorticoides tienen sobre la memoria implica la activación de la NA dentro de la amígdala.

También parece que existe una interacción entre el sistema colinérgico y el opioidérgico. Li y cols. (2001), trabajando con ratones en una tarea de aprendizaje espacial, comprobaron que la administración prolongada (antes de la adquisición) de 5 ó 10 mg/kg (s.c.) de morfina (agonista opioidérgico) produjo un daño en la memoria. Este daño fue eliminado con la administración de 0.1 mg/kg (i.p.) de oxotremorina (agonista colinérgico muscarínico). Estos autores también observaron que cuando se utilizó una dosis escalada de morfina (en 14 días), comenzando con 10 mg/kg (s.c.) y terminando con 75 mg/kg (s.c.), también se produjo un daño en la memoria. Este daño fue revertido tanto con la administración de 0.1 ó 0.2 mg/kg (i.p.) de oxotremorina, como con la administración de 0.05 ó 0.1 mg/kg (i.p.) de fisostigmina (anticolinesterásico). Aunque aún no se conoce bien como se produce la interacción entre el sistema colinérgico y el opioidérgico, parece ser que los daños inducidos por la morfina en la memoria están relacionados con un efecto inhibitorio de este fármaco sobre las funciones colinérgicas.

Adrenalina

Uno de los sistemas hormonales más estudiados y que parece actuar como un sistema endógeno de modulación de la memoria es el de la adrenalina (Costa y cols., 1995; Talley y cols., 2000).

En estudios en los que se llevó a cabo una adrenalectomía o la desmedulación adrenal, produciendo con ello la falta de adrenalina, se produjo un deterioro en la retención del material aprendido (Costa y cols., 1995). La extirpación de la médula suprarrenal produjo daños irreversibles en la memoria (Coll y Morgado, 1992).

Diversos trabajos realizados con animales mostraron que la adquisición en tareas de memoria (evitación inhibitoria) produce una disminución de la concentración de adrenalina en la médula adrenal y un aumento de los niveles plasmáticos de esta hormona. El aumento de la liberación de adrenalina puede estar ayudando a la consolidación de la memoria (Coll y Morgado, 1992; Costa y cols., 1995).

Además, la administración de adrenalina tanto antes como después de la adquisición de una tarea de aprendizaje, así como antes de la recuperación, puede afectar a la memoria (Coll y Morgado, 1992). Este efecto es dependiente de dosis, facilitando la consolidación, interrumpiéndola o no produciendo efecto sobre ella. Este efecto dependiente de dosis de la adrenalina sobre la memoria tiene forma de U invertida, se observan efectos nulos a dosis bajas, facilita en dosis moderadas (0.01-0.1 mg/kg) y perjudica en grandes dosis (Coll y Morgado, 1992; Costa y cols., 1995; Talley y cols., 2000).

No obstante, existen estudios, llevados a cabo con ratones y ratas, que no mostraron este efecto facilitador de la adrenalina a dosis moderadas. Lee y cols. (2001) observaron que la administración de 0.1, 0.3 ó 1 mg/kg (i.p.) de adrenalina a ratas, después de la adquisición de una tarea de miedo condicionado, no produjo efecto alguno sobre los procesos de memoria. Tampoco se observó ningún efecto sobre la adquisición de la conducta o sobre la recuperación de la misma cuando administraron 1 mg/kg (i.p.) de adrenalina antes de la adquisición de la conducta o antes de la recuperación de la misma, respectivamente. Estos autores también estudiaron el efecto de la adrenalina sobre la consolidación de un miedo condicionado en ratones. Así, ni la administración de 0.1 ó de 1 mg/kg (i.p.) de adrenalina, después de la adquisición, produjo efecto alguno sobre la memoria. Esta diferencia con otros trabajos posiblemente este motivada por las diferencias entre las cepas de animales empleadas, así como por las diferentes pruebas utilizadas.

No está claro cuales son los mecanismos mediante los cuales la adrenalina afecta al aprendizaje y la memoria. Está comprobado que la administración periférica de esta hormona provoca cambios en el cerebro, tales como: excitabilidad cortical, cambios en el nivel de NA cerebral, potenciación a largo plazo (posible mecanismo molecular de la memoria) y regulación de la actividad noradrenérgica de la amígdala. Diversos estudios realizados con adrenalina y con antagonistas de los receptores adrenérgicos indican que el efecto facilitador que produce la adrenalina sobre la memoria vendría producido por su acción sobre los receptores β -adrenérgicos. Sin embargo, el déficit que producirían los antagonistas adrenérgicos tendría lugar por la acción de estas sustancias sobre los receptores α -adrenérgicos. No obstante, la mayoría de los resultados obtenidos con los antagonistas de los receptores adrenérgicos aportan poca información sobre la posible implicación de la adrenalina endógena en la modulación de los procesos de memoria debido a que son contradictorios (Coll y Morgado, 1992).

Este mecanismo de acción de la adrenalina a través de la regulación de la actividad noradrenérgica de la amígdala parece producirse, sobre todo, cuando se trata de aprendizajes aversivos. Sin embargo, la adrenalina administrada de manera periférica no puede atravesar la barrera hematoencefálica, o lo hace en pequeñas cantidades, por lo tanto su efecto sobre la actividad cerebral tendría que producirse de manera indirecta. No obstante, algunos de los antagonistas utilizados, p.e. propranolol (bloqueador de los receptores β -adrenérgicos), puede atravesar la barrera hematoencefálica con facilidad y puede estar actuando sobre los receptores noradrenérgicos del sistema nervioso central. (Coll y Morgado, 1992; Talley y cols., 2000).

Otro mecanismo posible de acción es que la adrenalina ejerza sus efecto sobre la memoria a través de la liberación de glucosa (Coll y Morgado, 1992; Costa y cols., 1995; Talley y cols., 2000). Sacca y cols. (1983), señalan que un mecanismo mediante el cual la adrenalina podría actuar sobre los procesos de memoria, mejorándolos, sería mediante la liberación de la glucosa hepática al torrente sanguíneo. Talley y cols. (2000), llevaron a cabo un experimento para comprobar esta hipótesis. Para ello utilizaron ratas con acceso libre a alimento o con privación del mismo veinticuatro horas antes de la prueba. Cada uno de los grupos fue tratado con salino o con adrenalina

(0.05, 0.1 ó 0.3 mg/kg, s.c.) antes de ser expuestas a una prueba de laberinto en Y. Los resultados que obtuvieron reflejaron que sólo la dosis de 0.1 mg/kg de adrenalina, y sólo en las ratas con acceso libre a la comida, produjo una mejora en la memoria de trabajo espacial. Esto señalaría la posibilidad de que fuese la hiperglucemia producida tras la administración de adrenalina la que produjese los efectos favorecedores de este fármaco sobre la memoria. No obstante, estos autores no descartan la posibilidad de que existan otros mecanismos en paralelo a través de los cuales la adrenalina esté modulando la memoria.

Aunque la mejora en la memoria producida por la adrenalina se observa principalmente en los aprendizajes de tipo aversivo, hay que señalar que esta hormona también puede jugar un papel importante en la modulación de otros tipos de aprendizaje (Coll y Morgado, 1992).

La adrenalina también podría estar implicada en los déficits de memoria relacionados con la edad. Como señalan Coll y Morgado (1992), en estudios experimentales realizados con ratones de edad avanzada, la liberación de adrenalina observada en estos animales tras el entrenamiento en una tarea de condicionamiento aversivo es menor que la liberación de esta hormona en adultos jóvenes. Además el nivel de retención de estos animales de edad avanzada también era inferior al de los ratones jóvenes.

En este punto hemos analizado como diferentes sistemas neurotransmisores y hormonales, así como la interacción entre algunos de ellos, pueden estar modulando los procesos de aprendizaje y memoria. Por supuesto existen otras muchas sustancias que pueden afectar los procesos mnésicos como por ejemplo el etanol y la morfina. No obstante estos efectos parecen estar más relacionados con sus efectos estimulantes, depresores o reforzantes que con aspectos relacionados específicamente con la memoria (Heise, 1981). En los últimos años el interés sobre el estudio de los procesos de memoria está recayendo en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la memoria produciéndose grandes descubrimientos a nivel intramolecular.

3.4. MEDIDAS DE LA MEMORIA: UTILIDAD DE LA EVITACIÓN INHIBITORIA

Dentro de la experimentación animal existen una gran cantidad de tareas de aprendizaje según el tipo de memoria que se quiera estudiar. Como se puede comprobar observando las Tablas del apartado anterior una de las más utilizadas es la tarea de evitación inhibitoria, llamada también evitación pasiva.

La evitación inhibitoria generalmente consiste en una o más pruebas de ensayo en las cuales el animal recibe un estímulo aversivo (generalmente un shock eléctrico) cuando realiza una conducta. Algún tiempo después se comprueba si el animal ha aprendido a eliminar dicha conducta (Bammer, 1982; Bures y cols., 1983).

Bures y cols. (1983) comentan algunas de las variables que se tienen que tener en cuenta cuando se va a realizar un experimento con una tarea de evitación inhibitoria. Estas son las siguientes:

- a) La conducta activa (que ha de ser inhibida), ha de estar bien definida, ser reproducible y fácilmente medible.
- b) El estímulo aversivo debe estar claramente asociado con la conducta activa.
- c) El hecho de que sea una situación aprendida con una gran carga emocional (miedo o dolor) y la simplicidad de la conducta que tiene que mostrar el animal (mejor dicho la ausencia de conducta), hace que el proceso de adquisición de esta conducta sea muy rápido. La mayoría de las tareas de aprendizaje que tienen una única sesión de adquisición son tareas de evitación inhibitoria.
- d) La rapidez en la adquisición hace posible establecer el momento exacto en el cual la información entra en el sistema nervioso.

- e) La retención se mide mediante la comparación de la conducta antes y después de haberse producido el aprendizaje, o bien comparando la conducta de animales no entrenados y animales que sí lo han sido.

3.4.1. Tipos de evitación inhibitoria

Existen varios procedimientos de evitación inhibitoria. A continuación pasaremos a describir algunos de ellos:

Descenso de escalón (Step-down): Es uno de los procedimientos más empleados dentro de la evitación inhibitoria (Bammer, 1982; Bures y cols., 1993). La técnica básica de este procedimiento fue descrita por Jarvik y Essman en 1960 (recogido en Bures y cols., 1983). Básicamente consiste colocar una plataforma de madera en el centro de un compartimento. El suelo de este compartimento consiste en una rejilla a través de la cual se puede liberar una descarga eléctrica. El animal es colocado en la plataforma central registrándose el tiempo que el animal tarda en descender hasta el suelo. Inmediatamente después de que el animal desciende de la plataforma se le administra la descarga eléctrica y se devuelve al animal a su caja de alojamiento.

No se recomienda que el animal se coloque directamente en la plataforma ya que el animal tendería a escapar del experimentador acortando así la latencia de bajada. Se recomienda que el animal sea colocado dentro de un cilindro hueco encima de la plataforma. Transcurridos unos segundos se retira el cilindro quedando así el animal libre para bajar. Cuando el animal abandona la plataforma el cilindro se vuelve a colocar, evitando así que el animal vuelva a subir.

La descarga eléctrica no debe de ser administrada desde el primer contacto del animal con la rejilla, es preferible esperar a que el animal tenga las cuatro patas en el suelo.

Después de pasado un tiempo (generalmente veinticuatro horas), el animal es colocado de nuevo en la plataforma, registrándose de nuevo la latencia de bajada. La prueba finaliza cuando el animal baja de la plataforma o cuando transcurrido un minuto el animal no ha bajado de la plataforma.

Este procedimiento de evitación inhibitoria ha sido ampliamente utilizado en la experimentación animal con roedores. Muchos son los autores que, en la última década, escogen este modelo experimental para investigar la memoria y los efectos que diversos fármacos tienen sobre ella tanto en ratones (Sansone y cols., 1993; Hiramatsu y cols., 1994; Zarrindast y cols., 1995; Zarrindast y cols., 1996; Senda y cols., 1997), como en ratas (Zanatta y cols., 1996; Bernabeu y cols., 1997; Izquierdo y cols., 1997; Quevedo y cols., 1997; Izquierdo y cols., 2000a, 2000b; Paratcha y cols., 2000; Rubin y cols., 2000; Schröder y cols., 2000; Rubin y cols., 2001; Vianna y cols., 2001). No obstante hay que señalar que entre ellos pueden existir ligeras diferencias en los parámetros empleados como pueden ser: tamaño de la plataforma, tamaño del compartimento, intensidad y duración del shock eléctrico, intervalos entre sesiones y tiempo que se le da al animal para que lleve a cabo la conducta. En muchas ocasiones estas diferencias vendrán marcadas por la especie animal empleada (p.e. varía el tamaño de la plataforma y del compartimento), la cepa de animales empleada (varía la intensidad y la duración del shock, ya que existen diferencias entre cepas en la resistencia a los estímulos aversivos) o el tipo de fármaco estudiado (varía el intervalo de tiempo entre las sesiones, en muchas ocasiones se deja transcurrir más de veinticuatro horas con el fin de que el animal metabolice todo el fármaco antes de pasar por la sesión de recuperación).

Una modificación de especial interés es cuando se utilizan más de una sesión de adquisición. Así, por ejemplo Hiramatsu y cols. (1994) utilizaron dos sesiones de adquisición, con un intervalo entre ambas de dos horas, con el propósito de asegurar la adquisición de los ratones. Consideraron que los ratones habían adquirido la conducta cuando en la segunda sesión de adquisición los animales permanecieron en la plataforma durante un intervalo igual o superior a cinco minutos.

Cole y Jones (1995), también utilizaron una tarea de evitación inhibitoria “step-down” de múltiples sesiones. Estos autores, antes de comenzar el experimento dejaban a los animales (ratas) en el aparato durante un minuto para que explorasen libremente. Después de la adaptación los animales eran colocados en la plataforma, cuando los animales bajaban de la misma recibían un shock eléctrico, este procedimiento constituía una sesión. Los animales fueron expuestos a varias sesiones, con un intervalo entre ellas de cinco minutos, hasta que durante dos sesiones consecutivas los animales

permanecían durante sesenta segundos en la plataforma. Los animales que no conseguían este criterio en diez sesiones eran desechados. En cada una de estas sesiones de adquisición de la conducta inhibitoria se medía la latencia de bajada de cada animal y el número de sesiones que necesitaba para alcanzar el criterio. Los animales que adquirieron la conducta pasaban veinticuatro horas después por una sesión de test en la que se medía la latencia de bajada de cada animal. Este procedimiento permitía a los experimentadores conseguir datos sobre el proceso de adquisición de la conducta de evitación, así como datos del proceso de recuperación de dicha conducta. De características muy similares a este trabajo, aunque modificando parámetros, fue el procedimiento utilizado por Ogasawara y cols. (1999), también en ratas.

Test de dos compartimentos (two-compartment test): Como señalan Bures y cols. (1993) se sabe que las ratas cuando están en un campo abierto tienden a entrar en cualquier hueco del muro y a permanecer allí. Cuando las introduces dentro de un compartimento grande conectado con un pequeño compartimento oscuro a través de una estrecha apertura, las ratas rápidamente encuentran la entrada, entran en el recinto oscuro y permanecen en él la mayoría del tiempo. El procedimiento de evitación inhibitoria de los dos compartimentos, desarrollado por Kurtz y Pearl en 1960 (recogido en Bures y cols., 1983), está formado por un gran compartimento iluminado y conectado con otro compartimento pequeño y oscuro por medio de una puerta deslizante. El animal es colocado en el centro del compartimento mayor de espaldas a la entrada del compartimento pequeño. La puerta entre los dos compartimentos está abierta y se deja que el animal explore ambos recintos tomándose como medida el tiempo que pasa en cada uno de ellos. Después de este tiempo de exploración, el animal es recluido dentro del compartimento pequeño y se le administra una descarga eléctrica intermitente durante un tiempo determinado. El test de retención es llevado a cabo veinticuatro horas después de que el animal reciba la descarga. De nuevo se coloca al animal en el centro del gran compartimento y se vuelve a medir el tiempo que pasa explorando ambos compartimentos. También pueden utilizarse como medidas auxiliares, la latencia de la primera entrada al compartimento pequeño y el número de cruces entre ambos compartimentos.

Supresión de picoteo (suppression of pecking): En este procedimiento de evitación inhibitoria se aprovecha la tendencia de los animales hambrientos a conseguir comida. Como señalan Bures y cols. (1983) esta técnica fue empleada por primera vez por McCleary en 1961 utilizando gatos a los que se les daba una descarga eléctrica cuando accedían a la comida. El resultado no tiene porque ser una evitación completa, sino un acercamiento cauteloso a los alimentos por miedo a que tengan un gusto aversivo. Esta técnica se ha empleado con otras especies, como por ejemplo la técnica desarrollada por Cherkin y Lee-Teng (1965) en polluelos recién nacidos. Esta técnica se caracteriza por su simplicidad y bajo coste. A los pollitos, que han estado todo el día del experimento sin recibir comida ni bebida, se les presenta un cebo recubierto de metilantranilato (sustancia incomedible para esta especie), midiéndose la latencia de los animales para dar el primer picotazo y el número de picotazos que dan. El test de retención se realiza transcurridas veinticuatro horas desde que el animal recibe el estímulo aversivo.

A pesar de su escaso coste, esta técnica no es muy empleada para el estudio de la memoria, y cuando se lleva a cabo los animales experimentales suelen ser aves. No obstante, en la última década podemos encontrar trabajos con este procedimiento, aunque con ligeras modificaciones en los parámetros empleados (Clements y Bourne, 1996; Farkas y Crowe, 1999).

Otro procedimiento de evitación inhibitoria es el de la supresión del lametazo. En esta ocasión se aprovecha la tendencia de los animales sedientos a conseguir bebida. Los animales sedientos son entrenados para evitar beber a través de un tubo. Altman y Normile (1987) utilizan este procedimiento con ratones, dividiendo el proceso en tres fases. En la fase de adaptación los animales, después de veinticuatro horas de privación de agua, son expuestos al aparato para que descubran la localización del tubo que les suministrará el agua, esta sesión se termina cuando los animales completan un total de cinco segundos bebiendo. Después de esta sesión de adaptación los animales son devueltos a sus cajas y se les deja un acceso libre al agua durante dos horas. La sesión de adquisición tiene lugar veinticuatro horas después, en la cual se les permite de nuevo un acceso de cinco segundos al tubo de bebida después de los cuales se activa un circuito de shock eléctrico y cualquier intento de beber es castigado. Esta sesión de

adquisición se termina cuando el animal no se acerca al tubo durante sesenta segundos consecutivos o cuando recibe un número máximo de descargas. Los animales que en esta sesión de adquisición no intentan beber del tubo o que reciben un solo shock eléctrico son desechados. Después de la adquisición los animales son devueltos a sus cajas y se les permite un acceso libre a la bebida durante veinticuatro horas. Después son expuestos a otras veinticuatro horas de privación de bebida, después de las cuales se lleva cabo la sesión de recuperación. Es decir la recuperación tiene lugar cuarenta y ocho horas después de la adquisición de la conducta de evitación. En esta sesión se mide la latencia de cada ratón para completar cinco segundos bebiendo.

Cruzar a través de (step-through): Es el procedimiento de evitación inhibitoria, junto con el procedimiento de descenso del escalón, más utilizado en roedores (Bammer, 1982; Bures y cols., 1993). Como señalan Bures y cols. (1993), las ratas y los ratones evitan la luz intensa y prefieren la oscuridad. Cuando se colocan en un lugar muy iluminado conectado con un lugar oscuro rápidamente entran en el compartimento oscuro y permanecen en él. Este procedimiento de evitación inhibitoria está basado en estas preferencias. La técnica básica de la evitación inhibitoria de “step-through” para ratones fue desarrollada por Jarvik y Kopp en 1967 y modificada por King y Glasser en 1970 (recogido de Bures y cols., 1983). El animal es colocado en el compartimento iluminado de espaldas al compartimento oscuro. Los animales rápidamente se dan la vuelta, encuentran la entrada al compartimento oscuro y entran en él, midiéndose el tiempo de latencia de entrada en el compartimento oscuro. En el momento que el animal entra con las cuatro patas en este compartimento recibe una descarga eléctrica. El test de recuperación se lleva a cabo, generalmente, a las veinticuatro horas. Durante la sesión de recuperación los animales son colocados de nuevo en el compartimento iluminado y se mide la latencia de cruce de los animales al compartimento oscuro. La sesión de recuperación es igual que la sesión de adquisición con la diferencia de que si en esta sesión el animal cruza al compartimento oscuro ya no recibe shock.

Este procedimiento de evitación inhibitoria también ha sido muy empleado en los últimos años tanto con ratones (Quartermain y cols., 1991; Sansone y cols., 1991; Fagioli y cols., 1992; Rush y Streit, 1992; Pavone y cols., 1993; Puglisi-Allegra y cols., 1994a, 1994b; Castellano y cols., 1996; Cabib y Castellano, 1997; Tanabe y cols., 1997;

Assi, 2001) como con ratas (Mathis y cols., 1994; Kuziemka-Leska y cols., 1999; Tanabe y cols., 1999; Ogasawara y cols., 1999; Wilensky y cols., 2000; Borowicz y cols., 2001; Roldan y cols., 2001; Zarrindast y cols., 2001). Como en los casos anteriores también podemos señalar diferencias entre unas investigaciones y otras en los parámetros empleados (tamaño de los compartimentos, intensidad y duración del shock, intervalo entre sesiones y tiempo que se le da al animal para que cruce).

Existen algunas modificaciones de este procedimiento que merecen especial atención. Existen autores que al introducir al animal en el compartimento con luz lo mantienen un tiempo de habituación antes de permitirle la entrada en el compartimento de shock. Esto lo llevan a cabo manteniendo cerrada la puerta de comunicación entre los compartimentos (Strek y cols., 1989; Quartermain y cols., 1991; Nielson y cols., 1999; Ogasawara y cols., 1999; Roldan y cols., 2001; Zarrindast y cols., 2001).

Hay que señalar que existen autores que dentro de esta modalidad de evitación inhibitoria no utilizan una única sesión de adquisición, sino que utilizan múltiples sesiones de adquisición. Existen estudios que utilizan diferentes sesiones de adquisición pero que no emplean sesión de recuperación, centrándose en el proceso de adquisición de la conducta de evitación (Elrod y Buccafusco, 1988; Lorenzini y cols., 1992). Así, Lorenzini y cols. (1992) someten a los animales (ratas) a una prueba de evitación inhibitoria durante seis días consecutivos. Cada una de estas sesiones consistía en introducir al animal en el compartimento iluminado y en el momento que cruzaba se le daba una descarga eléctrica, este protocolo era repetido durante seis días consecutivos, midiéndose en cada uno de ellos la latencia de cruce de los animales al compartimento oscuro. Las latencias de los días dos a seis eran utilizadas para analizar el proceso de adquisición de la conducta mientras que la latencia del primer día era considerada una medida de actividad exploratoria.

Otros autores que utilizan múltiples sesiones en un procedimiento de "step-through" son Parent y cols. (1999). Estos autores seguían el procedimiento habitual en el que el animal era introducido en el compartimento iluminado y en el momento que cruzaba al compartimento oscuro recibía un shock eléctrico. En este caso la puerta que separaba los dos compartimentos continuaba abierta después del cruce y los animales

podían volver al compartimento oscuro. Esto lo consideraron una sesión de adquisición, pero estas sesiones continuaban hasta que el animal no cruzaba al compartimento oscuro en un determinado periodo de tiempo. En estas sesiones de adquisición las medidas que se recogieron fueron la latencia de cruce en cada una de las sesiones y el número de sesiones que los animales requirieron hasta alcanzar el criterio. Además existía una sesión de recuperación que se realizaba uno o varios días después de adquirida la conducta de inmovilidad. Con este tipo de procedimiento los experimentadores se proponían recoger información sobre cómo se producía el procesos de adquisición de la conducta y también el proceso de recuperación de la misma. Hay otros autores que trabajan con un procedimiento muy similar, aunque en algunas ocasiones los parámetros pueden variar así como el tipo de medida que recogen (Meguro y cols., 1995; Molinengo y cols., 1999; Ikarashi y cols., 2000).

También existen autores que utilizan otros estímulos aversivos en lugar de la descarga eléctrica. Lorenzini y cols. (1992), empleando un procedimiento de evitación inhibitoria “step-through” de múltiples sesiones en ratas (cinco días consecutivos), llevaron a cabo ciertas modificaciones. En primer lugar realizaron modificaciones en los compartimentos, uno era de color blanco (como siempre) mientras que el otro estaba pintado con rallas blancas y negras. La ratas se colocaban en el compartimento blanco y se les permitía acceder al compartimento de rallas midiéndose la latencia de cruce. Cuando las ratas entraban en el compartimento recibían el estímulo aversivo, que en este caso consistía en enganchar a la rata por el rabo durante un intervalo de tiempo de tres minutos. Este procedimiento fue repetido durante cinco días consecutivos, midiéndose en cada uno de ellos la latencia de cruce del animal al compartimento rallado. Estos autores comprobaron que las ratas adquirían, a lo largo de los días, la conducta de evitación del mismo modo que utilizando un shock eléctrico. En este caso el estímulo aversivo puede considerarse menos doloroso que el shock eléctrico. Incluso, como señalan Lorenzini y cols. (1992), puede que no fuera doloroso para las ratas sino más bien estresante ya que podía estar reproduciendo una situación predatoria.

Malmberg-Aiello y cols. (2000) también sustituyeron el estímulo aversivo del shock eléctrico por otro estímulo aversivo como el agua fría. Estos autores, trabajando con ratones, utilizaron una prueba de evitación inhibitoria donde la única diferencia con

la tradicionalmente usada era que los animales, cuando cruzaban al compartimento oscuro, caían al agua helada (10 °C). Esto producía un aumento en las latencias de cruce, al igual que el shock eléctrico, ya que era un estímulo aversivo para los animales.

Roldan y cols. (2001), trabajando con ratas, también emplearon un procedimiento de evitación inhibitoria “step through” con ciertas modificaciones. Una de estas fue la forma del compartimento de shock. Mientras que el compartimento de inicio era de la forma habitual (un rectángulo), el de shock tenía forma de U. Según los autores esto permitía que los animales recibieran en todo momento la descarga. Estos autores también introdujeron modificaciones en el procedimiento. Cuando los animales cruzaron al compartimento de shock recibieron una descarga eléctrica y cinco segundos después de haberla recibido se abría la puerta de separación entre los dos compartimentos, la cual se había cerrado cuando el animal cruzó. Esto permitía al animal volver al compartimento de inicio, midiendo los autores la latencia de escape de los animales. Veinticuatro horas después de la adquisición, y durante catorce días consecutivos, los animales pasaron de nuevo por la prueba, pero en estas ocasiones no recibieron descarga eléctrica. Esto se llevó a cabo con el propósito de conseguir medidas de retención y de extinción de la memoria.

3.4.2. Estructuras implicadas en la evitación inhibitoria

Pese a las limitaciones que puedan presentar algunos estudios utilizando la evitación inhibitoria, estos trabajos han ayudado a comprender mejor las estructuras cerebrales que pueden estar implicadas en el aprendizaje de la evitación inhibitoria. La evitación inhibitoria es el paradigma más ampliamente utilizado cuando se estudia el papel del lóbulo temporal en los procesos de memoria ocurridos después de la adquisición. Parece ser que en aprendizaje observado en la evitación inhibitoria requiere del buen funcionamiento del hipocampo, de la amígdala, del septum medial, de la corteza entorrinal y de la corteza parietal (McGaugh y cols., 1996; Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Izquierdo y Medina, 1997; Izquierdo y cols., 2000a, 2000b; McGaugh, 2000; Vianna y cols., 2000; Wilensky y cols., 2000; Rubin y cols., 2001; Vianna y cols., 2001).

Parece que la amígdala no está directamente implicada en el aprendizaje y en la memoria aversiva que se adquiere en la evitación inhibitoria, sin embargo, esta estructura modula la consolidación de la memoria que ocurre en otras estructuras extraamigdalares (McGaugh y cols., 1996; McGaugh, 2000).

Todas estas estructuras parecen trabajar, bien en coordinación o de una manera secuencial, en el procesamiento de la memoria después de la adquisición (Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Izquierdo y Medina, 1997). El hipocampo y la amígdala participan inmediatamente después de la adquisición, la corteza entorrinal treinta minutos después de esta y la corteza parietal sesenta minutos después de adquirida la conducta de inmovilidad. En todos los casos, el papel de estas estructuras en los procesos de memoria requiere del buen funcionamiento de los receptores glutamatérgicos NMDA. El por qué de esta secuencialización en las estructuras implicadas en este tipo de memoria no se conoce muy bien, pero es lógico pensar que es debido a sus conexiones anatómicas (Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997).

Izquierdo y cols. (2000b) señalaron que parece ser que la consolidación de la memoria a largo plazo de la evitación inhibitoria comienza con una activación de los receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA y metabotrópicos. Esto es seguido por la activación de la protein-quinasa II dependiente del calcio, de la protein-quinasa A y de la activación de la protein-quinasa mitógena, así como por un pico temprano de protein-quinasa A, entre otros elementos. Izquierdo y cols. (2000b) observaron que en los primeros momentos de la consolidación parecía existir una implicación de los receptores glutamatérgicos NMDA en el hipocampo, de los receptores dopaminérgicos D₁ y de la protein-quinasa mitógena en la corteza entorrinal, así como una implicación de la protein-quinasa A y de la protein-kinasa II dependiente del calcio en ambas estructuras. Quevedo y cols. (1997) encontraron que la consolidación de la conducta de evitación inhibitoria, además de implicar a los receptores NMDA del hipocampo, implicaba también al óxido nítrico y a la protein-quinasa A. Bernabeu y cols. (1997) también descubrieron que la activación del AMP cíclico era crucial para la fase última del proceso de consolidación.

Hay autores que consideran que en la prueba de evitación inhibitoria se mide solamente memoria a largo plazo (Borowicz y cols., 2001). Sin embargo, otros autores consideran que con esta prueba se mide tanto memoria a corto plazo (sí la sesión de recuperación se realiza una hora y media después de la adquisición o antes) como memoria a largo plazo (si la sesión de recuperación se realiza veinticuatro horas después de la adquisición o más) (Vianna y cols., 2000). Según McGaugh (2000), la consolidación de la evitación inhibitoria comienza inmediatamente después de la adquisición. Esta consolidación puede llevar varias horas (Izquierdo y Medina, 1997; McGaugh, 2000; Bernabeu y cols., 1997). Una vez almacenada en la memoria a largo plazo, el recuerdo de la conducta adquirida en la evitación inhibitoria persiste un largo periodo de tiempo. Además, aunque se lleve a cabo una extinción de la conducta se ha comprobado que puede haber recuerdo bajo determinadas circunstancias (Roldan y cols., 2001).

Otros autores señalan que aunque en la evitación inhibitoria la memoria a largo plazo coexiste con la memoria a corto plazo, la primera no parece depender de la segunda (Izquierdo y cols., 1999; Vianna y cols., 1999; Walz y cols., 1999). Izquierdo y cols. (2000a) sugieren que existe una diferenciación entre los procesos que subyacen a la memoria a corto plazo y a la memoria a largo plazo en una prueba de evitación inhibitoria. Estos autores señalan que esta diferenciación podría ocurrir en un mismo grupo de células a nivel postsináptico. Los datos obtenidos en su estudio sugieren diferencias entre las cascadas intracelulares producidas en estos dos tipos de memoria.

Según la revisión realizada por Vianna y cols. (2000), parece ser que los receptores AMPA, NMDA y metabotrópicos están implicados tanto en la memoria a corto plazo como en la memoria a largo plazo. También están implicados los receptores GABA_A y los receptores colinérgicos muscarínicos. Esto sugiere que hay una cierta unión entre la cascada intracelular producida por la memoria a corto plazo y la producida por la memoria a largo plazo. Pero también es verdad que existen sustancias que, aunque estén afectando tanto a la memoria a corto plazo como a la memoria a largo plazo, lo hacen en diferentes momentos. Este es el caso de la protein-kinasa dependiente del AMO cíclico y de la protein-kinasa dependiente del calcio. Además, existen receptores que solamente están implicados en la memoria a corto plazo (p.e. los

receptores dopaminérgicos D₁ y los receptores serotoninérgicos 5-HT₁), mientras que otros receptores solamente están implicados en la memoria a largo plazo de la evitación inhibitoria (p.e. los noradrenérgicos).

Se ha observado una gran similitud entre los procesos intracelulares que subyacen a la memoria a corto plazo y aquellos que se conocen con el nombre de potenciación a corto plazo; también se observan similitudes entre los procesos bioquímicos que subyacen a la memoria a largo plazo y los que se conocen como la potenciación a largo plazo (posible mecanismo subyacente a la consolidación de la memoria). Estos hallazgos llevaron a que varios autores hipotetizaran que la consolidación del aprendizaje de la evitación inhibitoria se podría estar produciendo por una potenciación a largo plazo en las diferentes estructuras antes mencionadas (Zanatta y cols., 1996; Bernabeu y cols., 1997; Quevedo y cols., 1997; Izquierdo y cols., 2000a).

La mayoría de los autores consideran que el hipocampo, la amígdala, el septum medial, la corteza entorrinal, la corteza parietal y la corteza cingular están implicadas en la consolidación de la memoria adquirida en una prueba de evitación inhibitoria. Sin embargo, Barros y cols. (2001) observaron que todas ellas estarían también implicadas en la recuperación de la conducta. Izquierdo y cols. (1997) señalaron que estas estructuras también están implicadas de manera secuencial en el proceso de recuperación. En esta ocasión parece que se requiere que sea el sistema glutamatérgico AMPA el que esté intacto. La implicación del hipocampo y de la amígdala en la recuperación de la conducta de evitación inhibitoria es de menos de un mes, la corteza entorrinal está implicada al menos un mes, mientras que la implicación de la corteza parietal perdura al menos dos meses (Izquierdo y cols., 1997).

En base a la clasificación de los tipos de memoria que presentamos en el apartado 3.1. de la presente Tesis, existe una cierta discrepancia sobre el tipo de memoria que se mide en la prueba de evitación inhibitoria. Aunque la mayoría de los autores consideran que se trata de una memoria explícita (Izquierdo y cols., 1997; Izquierdo y cols., 2000a, 2000b; Vianna y cols., 2000), existen autores que la consideran como un aprendizaje instrumental en el cual la aplicación de shock eléctrico (o cualquier otro tipo de estímulo aversivo) es contingente a la respuesta del animal (Wilensky y cols., 2000).

3.4.3. Farmacología de la evitación inhibitoria

Las pruebas de evitación inhibitoria se han utilizado en muchas ocasiones para estudiar el efecto que diferentes tipos de fármacos tienen sobre la memoria. En las Tablas 3.1. a 3.16, del apartado anterior de la presente Tesis, podemos observar algunos de los estudios realizados en la última década con fármacos que afectan a diferentes sistemas neurotransmisores.

Los trabajos realizados con pruebas de evitación inhibitoria han puesto de manifiesto que el sistema colinérgico está implicado en este tipo de tarea. Los estudios que han utilizado fármacos antagonistas colinérgicos han demostrado que estos parecen tener un efecto deteriorante sobre los procesos cognitivos implicados en la evitación inhibitoria (Ambrogi-Lorenzini y cols., 1992; Rush y Streit, 1992; Hiramatsu y cols., 1994; Cole y Jones, 1995; Castellano y cols., 1996; Senda y cols., 1997; Molinengo y cols., 1999; Ogasawara y cols., 1999; Tanabe y cols., 1999; Ikarashi y cols., 2000; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Barros y cols., 2001; Kopf y cols., 2001; Roldan y cols., 2001). Los agonistas colinérgicos, por su parte, han demostrado una mejora en la conducta de evitación inhibitoria (Rush y Streit, 1992; Sansone y cols., 1993; Pavone y cols., 1993; Zarrindast y cols., 1996; Senda y cols., 1997; Barros y cols., 2001; Ciamei y cols., 2000; Kopf y cols., 2001).

También las catecolaminas influyen en el aprendizaje de la evitación inhibitoria, aunque de una manera menos clara que otros sistemas neurotransmisores. El sistema noradrenérgico ha demostrado estar implicado en este tipo de memoria, especialmente el sistema β -adrenérgico, ya que los inhibidores de este sistema neurotransmisor, al ser administrados antes de la adquisición (de forma crónica) o antes de la recuperación de la tarea de evitación inhibitoria producen un deterioro de la conducta de evitación (Nielson y cols., 1999; Barros y cols., 2001).

Con el sistema α -adrenérgico se han obtenido resultados contradictorios y poco claros. No obstante se ha observado que la administración de agonistas α -adrenérgicos después de la adquisición de un tarea de evitación inhibitoria o antes de la sesión de recuperación producen una mejora en la conducta de evitación (Barros y cols., 2001;

Zarrindast y cols., 2001). También se ha observado que si se administran antagonistas α -adrenérgicos después de la sesión de adquisición se produce un daño en la conducta de evitación inhibitoria (Zarrindast y cols., 2001).

Los trabajos realizados con el sistema dopaminérgico resultan contradictorios dependiendo su efecto, entre otras cosas, del momento de la aplicación (antes o después de la adquisición) y del tiempo que se deja transcurrir entre la adquisición y el momento de la administración del fármaco (inmediatamente después o dejando un intervalo), así como de la vía de administración que se utiliza (Zarrindast y cols., 1995, 1996; Bernabeu y cols., 1997; Cabib y Castellano, 1997; Sansone y cols., 2000; Barros y cols., 2001; Umegaki y cols., 2001; Vianna y cols., 2001). Generalizando, podemos decir que los agonistas dopaminérgicos parecen producir una mejora en la evitación inhibitoria (Bernabeu y cols., 1997; Sansone y cols., 2000; Barros y cols., 2001), mientras que los antagonistas empeoran la ejecución (Barros y cols., 2001; Umegaki y cols., 2001; Vianna y cols., 2001).

Los fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico afectan a la conducta de evitación inhibitoria de manera diferente cuando son administrados antes de la adquisición o después de esta. La administración, posterior a la adquisición, de agonistas serotoninérgicos producen un deterioro de la conducta inhibitoria (Pavone y cols., 1993), mientras que la administración de antagonistas la mejoran (Altman y Normille, 1987, datos no reflejados en las Tablas del apartado anterior). Sin embargo, cuando la administración de antagonistas serotoninérgicos se lleva a cabo antes de la adquisición de una conducta de evitación inhibitoria se observa un deterioro de la misma (Altman y Normille, 1987, datos no reflejados en las Tablas del apartado anterior). Por su parte, Barros y cols. (2001) observaron que la administración de agonistas serotoninérgicos antes de la recuperación de la conducta de evitación producía un deterioro, mientras que si se administraban antagonistas se observaba una mejora. Este efecto de los agentes serotoninérgicos sobre la recuperación se asemeja al que producen sobre la adquisición de la conducta. Posiblemente este efecto se deba a que la recuperación de la conducta de evitación implica una readquisición.

También se ha comprobado que la facilitación de la transmisión histaminérgica mejora la conducta de evitación inhibitoria, ya sea activando los receptores histaminérgicos postsinápticos (Malmberg-Aiello y cols., 2000) o bloqueando la recaptación de histamina (Meguro y cols., 1995).

Los fármacos que actúan potenciando el sistema GABAérgico (ya sea a través de los receptores GABA_A, GABA_B o benzodiazepínicos), producen un deterioro en la tarea de evitación inhibitoria (Cole y Jones, 1995; Izquierdo y cols., 1997; Ogasawara y cols., 1999; Farkas y Crowe, 2000; Assi, 2001; Zarrindast y cols., 2001); mientras que los que inhiben la transmisión de este sistema mejoran la conducta de evitación (Farkas y Crowe, 2000).

El sistema glutamatérgico, actuando a través de los receptores NMDA, también modula los procesos mnésicos implicados en las tareas de evitación inhibitoria. Se ha comprobado que la potenciación de estos receptores produce una mejora en la conducta inhibitoria (Rubin y cols., 2000, 2001); mientras que los antagonistas glutamatérgicos provocan un daño conductual (Mathis y cols., 1994; Castellano y cols., 1996; Zanatta y cols., 1996; Izquierdo y cols., 1997; Quevedo y cols., 1997; Rubin y cols., 2000; Borowicz y cols., 2001; Ciamei y cols., 2001; Rubin y cols., 2001; Vianna y cols., 2001). Izquierdo y cols. (2000b) comprobaron que los receptores glutamatérgicos AMPA y los metabotrópicos también estaban implicados en los procesos de recuperación de la conducta de evitación. La administración de antagonistas de estos receptores en la amígdala, antes de la sesión de recuperación de la tarea de evitación inhibitoria, produjeron un daño en el recuerdo.

Además de estos sistemas neurotransmisores, también se ha estudiado la implicación de las hormonas en los procesos de memoria que subyacen a la conducta de evitación inhibitoria. Así, se ha comprobado que la adquisición de una conducta de evitación inhibitoria produce un aumento en la liberación de adrenalina, pudiendo incluso existir una relación entre la intensidad del shock utilizado, la cantidad de adrenalina liberada y la posterior retención de la tarea (Coll y Morgado, 1992; Costa y cols., 1995). Hay que señalar que la administración de adrenalina periférica puede producir una mejora o un perjuicio de la retención de la conducta. Este fenómeno

vendría determinado por la cantidad de adrenalina liberada de forma endógena tras la adquisición, siendo necesarios unos niveles óptimos de adrenalina para producir una mejora de la conducta, si superamos esos niveles la adrenalina puede perjudicar la conducta de evitación (Costa y cols., 1995). Además, para que la adrenalina influya sobre los procesos de consolidación de la conducta de evitación inhibitoria, es necesario que se administre poco después de la adquisición ya que a medida que aumenta la demora en la administración de adrenalina tras la adquisición disminuye el efecto de esta hormona sobre los procesos de memoria. No obstante, existen trabajos en los que se observa que el efecto facilitador de la adrenalina requiere de algún tiempo para manifestarse, posiblemente esto sea debido a que los niveles de adrenalina endógena están impidiendo la manifestación de este efecto al no producirse el nivel óptimo de esta hormona en el organismo (Costa y cols., 1995). Sin embargo la adrenalina no parece influir solamente en los procesos de consolidación de la memoria. Coll y Morgado (1992), señalan que la administración de adrenalina antes de la adquisición o antes de la recuperación de la conducta pueden afectar la memoria y/o la evocación de una gran cantidad de tareas, sobre todo las de tipo aversivo (p.e. la evitación inhibitoria).

Otras hormonas también podrían estar modulando los procesos de memoria implicados en la evitación inhibitoria. Así, la vasopresina parece mejorar la conducta de evitación inhibitoria (Coll y Morgado, 1992). El principal metabolito de la arginina-vasopresina, el AVP₄₋₉, ha demostrado producir un efecto beneficioso en los procesos de aprendizaje y memoria implicados en la evitación inhibitoria, posiblemente a través de la liberación de ACh (Tanabe y cols., 1997; Tanabe y cols., 1999). También la corticotropina mejora la conducta inhibitoria cuando el shock empleado es de baja intensidad, y la empeora cuando el shock es de alta intensidad (Coll y Morgado, 1992). La angiotensina, aunque está menos estudiada, también ha demostrado ejercer un efecto beneficioso sobre los procesos de aprendizaje y memoria implicados en la evitación inhibitoria (Kuziemka-Leska y cols., 1999).

También se ha comprobado que la exposición a la sesión de adquisición de tareas de carácter aversivo (como la evitación inhibitoria), pueden alterar los niveles centrales de endorfinas y encefalinas. Los opiáceos ejercen un efecto amnésico, mientras que su bloqueo facilita la memoria. No obstante hay que señalar que este efecto depende

mucho del estado endógeno de los opiáceos, teniéndose que alcanzar también unos niveles óptimos para observar estos efectos (Coll y Morgado, 1992).

Como hemos podido observar todos los sistemas neurotransmisores implicados en los procesos mnésicos afectan al tipo de memoria estudiado en las tareas de evitación inhibitoria. Por este motivo, además de su simplicidad y fácil aplicación, esta prueba se ha convertido en una de las más utilizadas por los investigadores en el estudio de la memoria. No obstante, no todos los trabajos realizados con fármacos que actúan sobre un mismo sistema neurotransmisor apuntan en la misma dirección. Estas diferencias, en muchas ocasiones se deberán a: la cepa de animales empleada; el momento de administración del fármaco (antes de la adquisición, después de esta o antes de la recuperación); la vía de administración de los fármacos; el tiempo transcurrido entre la administración y la prueba; o a los parámetros elegidos para el procedimiento.

No obstante, hay que señalar que la interpretación de los resultados también se puede ver enmascarada ya que la conducta de inmovilidad es susceptible de verse modificada por varios aspectos, a saber:

- **Intensidad del shock:** El estudio de este parámetro es muy importante, sobre todo cuando se trabaja administrando los fármacos antes de la sesión de adquisición. Existen fármacos que pueden aumentar o disminuir la sensibilidad a la descarga aumentando o disminuyendo el umbral del dolor de los animales (Cole y Jones, 1995; Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Esto influye en el nivel de aversión que pueda producir el shock y podría reflejar resultados que enmascararían el verdadero efecto que el fármaco tiene sobre la memoria. Cuando no se tenga información sobre el efecto que los fármacos producen sobre la sensibilidad al shock es recomendable utilizar un test de analgesia (Bammer, 1982). Diferentes trabajos ponen en práctica este análisis del efecto analgésico de los fármacos que se estudian en la evitación inhibitoria (Hiramatsu y cols., 1994; Nielson y cols., 1999).

Cuando se quieren estudiar, en evitación inhibitoria, fármacos que se preveen (o se conocen) tienen un efecto beneficioso sobre la memoria, es

recomendable seleccionar cuidadosamente la intensidad de shock eléctrico. La elección de un shock que produjera un efecto techo (máxima latencia de cruce) en los animales control impediría reconocer el efecto beneficioso del fármaco (Mathis y cols., 1994).

Además del análisis de la intensidad del shock por posibles efectos analgésicos o potenciadores del dolor de los fármacos, también hay que considerar que diferentes cepas pueden presentar un diferente umbral a estímulos aversivos. Por eso es conveniente, antes de seleccionar la intensidad del shock, analizar el umbral del dolor de los animales que se han de emplear en el experimento. Existen algunos autores que llevan a cabo este análisis, sobre todo cuando la cepa de animales que van a utilizar no es muy empleada en pruebas de evitación inhibitoria (Puglisi-Allegra y cols., 1994b).

También existen autores que aumentan la intensidad del shock en función del tiempo que van a dejar transcurrir entre la sesión de adquisición y la de recuperación, con el fin de que el recuerdo del animal esté asegurado. De esta manera Izquierdo y cols. (1997) utilizando ratas, emplean un shock de 0.3 mA durante dos segundos cuando la sesión de recuperación se lleva a cabo veinticuatro horas después de la adquisición; mientras que cuando la recuperación se lleva a cabo treinta y uno ó sesenta días después emplean un shock de 0.7 mA durante dos segundos.

Además de la intensidad otros autores estudian los efectos que producen diferentes tiempos de exposición al shock eléctrico. Ichihara y cols. (1988) observaron, utilizando una misma intensidad de shock, que cuando los animales eran expuestos a una mayor duración del mismo aprendían mejor la conducta de evitación. Estas diferencias vendrían determinadas por la diferente intensidad del refuerzo y parece que está relacionada con el grado de memorización de la conducta de evitación pasiva.

- **Respuesta al estrés:** La tarea de evitación inhibitoria ha sido considerada principalmente una tarea de memoria, siendo la retención de la conducta de

evitación el recuerdo de una situación desagradable. Esto ha hecho que algunos autores, en determinadas ocasiones, utilicen esta tarea en el estudio de la ansiedad (Porsolt y cols., 1994). Las alteraciones inducidas por los fármacos sobre las respuestas bioquímicas ante el estrés pueden ser un determinante de los efectos de algunos fármacos sobre la respuesta de evitación inhibitoria (Bammer, 1982). Este efecto que producen los fármacos sobre la ansiedad puede también estar interfiriendo en la interpretación correcta de los resultados de la evitación inhibitoria. Cada vez son más los autores que, si carecen de información sobre el carácter ansiolítico o ansiógeno del fármaco, realizan estudios sobre el efecto del mismo en pruebas de ansiedad (Nielson y cols., 1999; Barros y cols., 2001).

- **Efecto de dependencia del estado:** Es posible que cambios en el estado farmacológico de los animales entre la sesión de adquisición y la de recuperación puedan explicar los cambios conductuales (o la ausencia de los mismos) en las pruebas de memoria (Overton, 1974, 1984, 1991; Polster, 1993). En el aprendizaje de la evitación inhibitoria, como en cualquier otra tarea de memoria, este efecto es recomendable estudiarlo, sobre todo, cuando la administración de los fármacos que se estudian se realiza antes de la sesión de adquisición o antes de la sesión de recuperación (Bammer, 1982). Existen trabajos donde se estudia el efecto de la dependencia del estado de algunos fármacos utilizando la evitación inhibitoria (Elrod y Buccafusco, 1988).
- **Efecto sobre la actividad locomotora:** Debido a la naturaleza inhibitoria de esta prueba, los fármacos que influyan sobre la actividad locomotora (aumentándola o inhibiéndola) pueden estar afectando la conducta, especialmente cuando la administración del fármaco tiene lugar antes de la adquisición o antes de la recuperación de la conducta (Bammer, 1982).

Además, este efecto sobre la actividad locomotora puede estar afectando la habilidad de los animales a la hora de adquirir la respuesta de evitación pasiva (Bammer, 1982). Aún no se conoce muy bien la relación entre el efecto sedante que puede producir un fármaco y la posible implicación de esta

sedación en los procesos de memoria, no obstante no hay que perder de vista una posible implicación (Polster, 1993).

Es por este motivo por el que cada vez son más los trabajos que al estudiar el efecto de los fármacos sobre los procesos de memoria implicados en la evitación inhibitoria, además analizan el efecto de estos sobre la actividad locomotora con el fin de esclarecer sus resultados (Sansone y cols., 1991; Sansone y cols., 1993; Hiramatsu y cols., 1994; Zarrindast y cols., 1996; Ikarashi y cols., 2000; Rubin y cols., 2000).

- **Otros factores:** Fármacos que afecten a la actividad exploratoria o a la habituación pueden también influir sobre la ejecución en la prueba de evitación inhibitoria (Bammer, 1982). No existen muchos trabajos que se centren en esta actividad exploratoria, ya que la mayoría de las investigaciones incluyen esta actividad dentro de la actividad locomotora. No obstante, autores como Lorenzini y cols. (1992) analizan esta conducta utilizando para ello las latencias de cruce de la primera sesión de una prueba de evitación inhibitoria “step-throug” de múltiples sesiones.

Por todos estos motivos es necesario realizar un estudio cuidadoso de los posibles aspectos que puedan explicar la conducta de evitación inhibitoria antes de lanzarse a la interpretación de los resultados obtenidos.





**4. ANTIDEPRESIVOS
Y
MEMORIA**

4.1. DEPRESION Y MEMORIA

Entre los síntomas asociados a la depresión está el deterioro de los procesos cognitivos. No obstante, son pocos los estudios que han centrado su atención en los cambios neurocognitivos asociados a los trastornos del estado de ánimo, aunque en los últimos años ha habido un creciente interés por los efectos cognitivos de la depresión (Sweeney y cols., 2000).

Una gran cantidad de trabajos afirman que los pacientes deprimidos presentan déficits de memoria (Danion y cols. 1991; Danion, 1993; Brown y cols., 1994; Allain y cols., 1995; Burt y cols., 1995; Calev, 1996; Elliott y cols., 1996; Kindermann y Brown, 1997; Purcell y cols., 1997; Beato y Fernández, 1998; Kalska y cols., 1999; Burt y cols., 2000; Dietrich y cols., 2000; Gareri y cols., 2000; Pelosi y cols., 2000; Sweeney y cols., 2000; Antikainen y cols., 2001; Nebes y cols., 2001). Además, hay autores que afirman que las regiones cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la memoria (p.e. el hipocampo) están atrofiadas en los pacientes con depresión (Blier y Abbott, 2001).

Sin embargo, otros estudios no corroboran esta afirmación (Popkin y cols. 1982; Feehan y cols., 1991; DeLuca y cols., 1995; Albus y cols., 1996; Purcell y cols., 1997; Comijs y cols., 2001; Grant y cols., 2001). La inconsistencia de estos hallazgos posiblemente se deba a las diferencias existentes entre las investigaciones de los diferentes tipos de depresión, la gravedad de la misma, la edad de los sujetos en estudio, los tipos de tareas empleadas para medir la memoria, etc.

No obstante, los problemas de memoria observados en pacientes deprimidos no son los mismos para toda la población, varían en función de una serie de factores:

- ♦ **Naturaleza del trastorno depresivo:** Aunque son pocos los estudios que han evaluado el estado neuropsicológico de los pacientes con trastornos bipolares (Sweeney y cols., 2000), se ha observado que los pacientes con un trastorno bipolar (depresión alternada con manía) presentan más problemas cognitivos que los pacientes depresivos unipolares (pacientes que presentan depresión pero no manía) (Allain y cols., 1995; Burt y cols., 2000; Sweeney y cols., 2000). En el meta-análisis realizado por Burt y cols. (1995), se encontró que cuando los

sujetos eran sometidos a una tarea de recuerdo de la información los pacientes diagnosticados con un trastorno bipolar presentaban mayores déficits que los pacientes con un trastorno depresivo unipolar. Por el contrario, para tareas de reconocimiento, parece que los pacientes con un trastorno depresivo unipolar presentaban más déficit que los pacientes con trastornos bipolares.

Sweeney y cols. (2000) señalaron que, en general, se puede decir que en los enfermos con depresión unipolar el deterioro cognitivo se ha observado a nivel psicomotor, en la memoria, en la atención sostenida, en los procesos de ejecución y en la resolución de problemas complejos. Por su parte el deterioro cognitivo de los depresivos bipolares se localiza en los procesos de ejecución, en la resolución de problemas, en los hábitos psicomotores y en la memoria. Estos autores llevaron a cabo un estudio en el que compararon las funciones cognitivas de pacientes bipolares en la fase maníaca con pacientes bipolares en la fase depresiva, con pacientes con depresión unipolar y con sujetos sanos. Los resultados de su estudio reflejaron que los daños cognitivos observados en los depresivos bipolares en la fase maníaca eran más severos que los daños observados en los pacientes bipolares en la fase depresiva o en los sujetos depresivos unipolares.

- ◆ **Gravedad del cuadro depresivo:** Los pacientes diagnosticados con un cuadro depresivo más severo presentan mayores problemas de memoria que aquellos que cursan con un cuadro sintomático más leve (Bazargan y Barbre, 1994; Allain y cols., 1995; Sweeney y cols., 2000; Antikainen y cols., 2001). Grant y cols. (2001), trabajando con sujetos jóvenes con depresión unipolar, observaron que los pacientes no presentaban problemas de atención, de memoria o de ejecución. Sin embargo, estos autores también observaron que la gravedad de los síntomas correlacionaba con una peor ejecución de las pruebas.

Sin embargo, no todos los trabajos presentaron esta relación entre la gravedad del cuadro depresivo y los problemas de memoria. Brown y cols. (1994), trabajando con individuos depresivos con una media de edad de cincuenta y ocho años, observaron que los sujetos con depresión presentaron

problemas en el recuerdo inmediato y retardado, en el reconocimiento, en la memoria a corto plazo, en la atención, en la comprensión y en la fluidez verbal. Sin embargo, estos autores no hallaron una relación entre la gravedad de la depresión y la gravedad de los trastornos cognitivos.

- ◆ **Régimen de hospitalización de los enfermos:** Burt y cols. (1995), analizando los estudios publicados encontraron que la asociación entre problemas mnésicos y depresión era mayor entre los sujetos que se encontraban internos en centros que entre los deprimidos que vivían en sus hogares. Estas diferencias podrían venir explicadas por diferencias en la gravedad de la depresión, por la medicación que se está recibiendo o por las propias características de la hospitalización.
- ◆ **Edad de los sujetos:** Como señala Oxman (1996), los trastornos depresivos en la vejez están frecuentemente asociados con problemas cognitivos, sobre todo con un deterioro de la memoria y de la atención.

Erber y cols. (1992), estudiaron la existencia de problemas de memoria en mujeres depresivas jóvenes (entre dieciocho y treinta y dos años) y ancianas (entre sesenta y tres y ochenta y un años) y encontraron que en la población anciana había una alta correlación entre los problemas de memoria y la depresión, correlación que no se obtuvo en la población joven, ni tan siquiera en las mujeres jóvenes que presentaban los mayores niveles de depresión. Bazargan y Barbre (1994), estudiando una muestra de ancianos entre sesenta y dos y noventa y ocho años de los cuales la mayoría eran mujeres, encontraron también que la depresión estaba muy relacionada con los autoinformes de pérdidas de memoria que realizaban los ancianos. Estos problemas de memoria eran significativamente mayores en aquellos ancianos que presentaban los niveles de depresión más elevados.

Allain y cols. (1995) también señalaron que los problemas de memoria relacionados con la depresión aumentan con la edad, hasta el punto de que hay autores que hablan de una “demencia depresiva”.

Burt y cols. (2000) llevaron a cabo un estudio con el propósito de examinar los efectos de la edad en las funciones neuropsicológicas en pacientes con depresión bipolar y unipolar. Los autores hipotetizaron que los pacientes ancianos con trastorno bipolar presentarían mayores problemas cognitivos que los pacientes jóvenes con trastornos bipolares y que los pacientes ancianos con trastornos unipolares. Los resultados demostraron que los pacientes bipolares jóvenes presentaban una mejor ejecución en las pruebas que los pacientes bipolares ancianos, e incluso mejor que los pacientes ancianos con depresión unipolar.

Sweeney y cols. (2000) sugirieron que, aunque los daños cognitivos no son muy exagerados en los adultos jóvenes con depresión unipolar, el aumento con la edad o con la gravedad de la depresión durante la edad adulta podía producir daños cognitivos más generalizados como el observado en individuos deprimidos ancianos. Esto podría deberse a una interacción negativa entre la edad y las funciones cognitivas, o a un efecto acumulativo en los pacientes ancianos.

En los ancianos, los trastornos cognitivos relacionados con la edad y aquellos inducidos por los estados depresivos pueden que estén interactuando haciendo que los problemas de memoria sean más severos y menos susceptibles de mejora (Oxman, 1996).

Grant y cols. (2001), trabajando con sujetos deprimidos jóvenes (con depresión unipolar), observaron que estos pacientes no presentaban grandes daños cognitivos. Sin embargo, estos autores también observaron una correlación entre la edad de los sujetos y una peor ejecución en las pruebas. Otros trabajos con sujetos deprimidos jóvenes tampoco reflejaron daños cognitivos (DeLuca y cols., 1995; Albus y cols., 1996; Purcell y cols., 1997).

Sin embargo, Burt y cols. (1995) pusieron de manifiesto que el deterioro de la memoria en sujetos depresivos fue más consistente en los jóvenes que en los ancianos, tanto en reconocimiento como en recuerdo libre. Las posibles explicaciones apuntadas por los autores fueron:

- a) El efecto de la edad puede verse confundido con otras variables moduladoras como son el tipo de medicación o los diferentes subtipos de depresión.

- b) En los ancianos es posible que la depresión (y sus problemas de memoria asociados) se presente al mismo tiempo que otras enfermedades físicas o anormalidades cerebrales. Esto llevaría a hipotetizar una mayor relación entre la depresión y los problemas cognitivos pero no es así. Posiblemente porque entre la población anciana la presencia de déficits de memoria unidos a la presencia de síntomas depresivos suele atribuirse a otras patologías p.e. demencias (Danion y cols., 1991; Oxman, 1996), mientras que en los pacientes jóvenes la depresión sí que explicaría un cambio cognitivo.

- c) Como se sabe, en los ancianos con un envejecimiento “normal” (libre de patología del tipo demencia senil) hay un deterioro de determinados aspectos de la memoria con respecto a los jóvenes. Estos déficits esperados de memoria pueden llevar a hacer que se subestime la relación entre depresión y memoria entre ancianos. Entre los ancianos se consideraría que los problemas de memoria que puedan venir asociados a la depresión se deberían a trastornos de memoria típicos de la edad.

Aunque, aparentemente, la relación entre depresión y problemas cognitivos se puede observar con mucha frecuencia, no existe un deterioro generalizado de los mismos en los sujetos con depresión. Sólo determinados aspectos de la memoria se encuentran dañados y sólo en determinados tipos de depresión (Burt y cols., 1995). Así, dependiendo de las pruebas que sean utilizadas en cada estudio se observarán resultados diferentes.

Comijs y cols. (2001), trabajando con ancianos deprimidos en un estudio longitudinal (a lo largo de tres años), observaron que los síntomas depresivos estaban asociados a un deterioro en la velocidad del procesamiento de la información, sin observarse una relación entre depresión y problemas de memoria. Estos autores

sugirieron que los síntomas depresivos estaban asociados a una patología subcortical, probablemente con lesiones en la sustancia blanca.

Otros autores afirman que los problemas de memoria asociados a la depresión parecen estar relacionados con el intervalo de tiempo que transcurre entre el aprendizaje y la recuperación del material aprendido. Sternberg y Jarvik (1976), realizando un estudio con pacientes depresivos hospitalizados (libres de medicación) y pacientes no depresivos de ambos sexos, observaron que los sujetos deprimidos presentaban un marcado déficit de la memoria a corto plazo en comparación con los controles; sin embargo, la memoria a largo plazo no presentaba ninguna diferencia con respecto a los sujetos no depresivos. El análisis realizado por Burt y cols. (1995) mostró que, en tareas de reconocimiento, el daño mnésico en los depresivos era mayor cuando se pedía un reconocimiento retardado que cuando el reconocimiento era inmediato. Por el contrario, estos mismos autores, encontraron que las tareas de recuerdo inmediato estaban más dañadas entre los sujetos deprimidos que el recuerdo demorado. Ivan Izquierdo, en el simposium electrónico realizado en el año 2000, señaló que los pacientes deprimidos presentaban un daño en la memoria a corto plazo, mientras que la memoria a largo plazo se mantenía intacta (Baddeley y cols., 2000).

Pelosi y cols. (2000) consideran la posibilidad de que la memoria de trabajo está afectada en los enfermos con depresión y que son los daños en este tipo de memoria los que producen problemas de memoria en el paciente depresivo. Esto es apoyado por el hecho de que la memoria de los depresivos es muy sensible al aumento progresivo de la complejidad de la información. Estos autores señalan que la depresión afecta a la adquisición, la memorización y la recuperación de la información compleja, pero no afecta a los aprendizajes automáticos. Por tanto Pelosi y cols. (2000) consideran que es el controlador central de la memoria de trabajo el que está selectivamente afectado en la depresión. El estudio que llevaron a cabo con sujetos deprimidos no medicados mostró que estos pacientes ejecutaron peor que los controles en tareas que implicaban memoria de trabajo y también presentaron tiempos de reacción mayores que los sujetos controles. Los autores, mediante la observación de los potenciales de acción relacionados con el evento, concluyeron que estos pacientes presentaron un procesamiento sensorio/perceptivo anormal, posiblemente debido a fallos en el mecanismo de atención

selectiva.

Otros autores también señalan un posible déficit en la memoria de trabajo (Powell y Miklowitz, 1994; Veiel, 1997; Dietrich y cols., 2000). Sweeney y cols. (2000), utilizando la Batería Automatizada de Tests Neuropsicológicos de Cambridge (CANTAB), observaron que pacientes depresivos bipolares en la fase maniaca presentaban problemas en la memoria episódica, en la memoria de reconocimiento, en la atención, en la memoria de trabajo espacial (tanto en la recuperación como en el uso de estrategias eficientes) y en la resolución de problemas complejos. No obstante, estos autores no presentaron inflexibilidad o perseveración en la resolución de problemas. Aunque Sweeney y cols. (2000) consideraron que los daños en la memoria de trabajo sólo se producen en los depresivos bipolares en la fase maniaca, existen otros estudios (Rush y cols., 1983; Freedman, 1994; Sweeney y cols., 1998) que consideran que este déficit también se observa en los pacientes bipolares en la fase depresiva y en los pacientes con depresión unipolar. El hecho de que Sweeney y cols. (2000) no observaran este daño en los pacientes unipolares podría venir determinado por el hecho de que se utilizaron pacientes jóvenes y estos daños no son comunes en ellos, a no ser que hubieran tenido un episodio particularmente grave de la enfermedad.

Como señalan Beato y Fernández (1998), la mayoría de los trabajos realizados sobre los problemas de memoria en los sujetos deprimidos mostraron que estos sujetos presentan problemas en la memoria explícita. Sin embargo, cuando la memoria estudiada es la memoria implícita, en casi todos los trabajos los sujetos deprimidos presentaron unos resultados similares a los sujetos controles. Una de las primeras investigaciones sobre la diferencia en el recuerdo entre deprimidos y no deprimidos fue llevada a cabo por Sternberg y Jarvik (1976). Estos autores observaron que los sujetos deprimidos presentaron una peor ejecución que los no deprimidos en pruebas como pares asociados, recuerdo de figuras y recuerdo de datos personales. Todas estas pruebas median memoria explícita. Danion y cols. (1991), en un estudio con pacientes depresivos hospitalizados, observaron que la memoria explícita estaba marcadamente deteriorada, siendo el daño más severo cuando se requería de los pacientes un recuerdo libre. Estos mismos pacientes no parecían tener deteriorada la memoria implícita (aquella que no requiere de un registro consciente de la información). Los resultados

observados no parecían estar producidos por un efecto de la medicación sobre la memoria ya que, aunque en el estudio participaron sujetos que recibieron medicación, dicho efecto también se observó en los pacientes no tratados. Parece ser que los problemas cognitivos que presentan los sujetos deprimidos son mayores cuando el aprendizaje de la información requiere de un esfuerzo por parte del sujeto, de una atención sostenida; permanecen intactos en los sujetos deprimidos los aprendizajes que no requieren de ese esfuerzo (tareas automáticas) (Danion y cols., 1991; Danion, 1993; Allain y cols., 1995). No obstante, parece ser que dentro de la memoria explícita, el daño en los pacientes deprimidos sólo se observa en la memoria episódica. Sweeney y cols. (2000) observaron que en los pacientes bipolares jóvenes en la fase depresiva, así como en los pacientes depresivos unipolares, los daños se limitaron a la memoria episódica. Tariot y Weingartner (1986) demostraron que los depresivos mantenían intacta la memoria semántica.

Del mismo modo, el recuerdo bajo condiciones de recuperación que requieren procesos complejos es más susceptible de estar dañado que la recuperación de recuerdos que requieren poco esfuerzo (Cohen y cols., 1982; Silberman y cols., 1983; Roy-Byrne y cols., 1986; Weingartner, 1986).

Por lo general, se considera que estos problemas de memoria presentados por los sujetos deprimidos son transitorios, mejorando tras la remisión de los síntomas (Cohen y cols., 1982; Calev y cols., 1986) y están directamente relacionados con la gravedad de la depresión (Calev y Erwin, 1985; Calev y cols., 1986). No obstante, existen autores que consideran que los daños cognitivos en los pacientes deprimidos pueden persistir tras la remisión de los síntomas (Trichard y cols., 1995).

Existen varias explicaciones para este deterioro de la memoria que parecen presentar los sujetos deprimidos. Entre ellas encontramos (Burt y cols., 1995):

1. Un grupo de teorías que atribuyen los problemas de memoria de las personas deprimidas a los efectos de la congruencia con el estado de ánimo. Hay autores que afirman que los daños en el procesamiento de la información con carga emotiva (en la atención y la interpretación de la misma) están implicados en la aparición y en el mantenimiento de la depresión (Siegle y

cols., 2001). El material con valencia afectiva negativa que se asocia al estado de ánimo de los sujetos deprimidos es aprendido y retenido mejor; mientras que el aprendizaje y la retención del material con valencia neutra o positiva está más perjudicado (Bradley y cols., 1995; Neshat-Doost y cols., 1998).

En la revisión llevada a cabo por Burt y cols. (1995) los estudios realizados con tareas de recuerdo apoyan esta teoría. Los recuerdos de estímulos positivos estaban perjudicados, mientras que el recuerdo de estímulos negativos o neutros no. Siegle y cols (2001), trabajando con sujetos deprimidos, observaron que estos eran más lentos a la hora de nombrar información con carga emocional positiva que los pacientes no deprimidos. También les costó más procesar esta información y estas diferencias no se observaron cuando la carga emocional era negativa.

Sin embargo, estas diferencias no siempre han sido observadas. Así, Danion y cols. (1995) estudiaron el efecto de la valencia afectiva de las palabras en la memoria explícita e implícita en pacientes deprimidos libres de medicación. Estos autores observaron que los depresivos parecían tener un mejor recuerdo de palabras con valencia negativa que con valencia neutra, mientras que los pacientes sanos parecían tener un mejor recuerdo de palabras con valencia positiva que de las palabras con valencia neutra. Sin embargo, las diferencias en el recuerdo de las palabras por parte de los sujetos deprimidos, en comparación con los no deprimidos, no resultaron significativas ni en las pruebas de memoria explícita ni en las pruebas de memoria implícita. Calev (1996) tampoco observó que los pacientes deprimidos presentaran una retención selectiva de palabras con carga afectiva negativa. Es más, este autor observó que los sujetos deprimidos presentaban, con el tiempo, una tendencia a recordar mejor la información positiva no autobiográfica que la información negativa.

Anderson-Yang y Rehm (1993) realizaron una comparación de la memoria autobiográfica (aspectos vivenciales positivos y negativos) entre sujetos ancianos deprimidos y no deprimidos. Los analizaron desde una

perspectiva reciente al hecho (se les pedía que recordaran como les afectó en el momento de producirse) o desde un punto de vista actual (que lo recordaran como les afectaba hoy en día). Los hallazgos demostraron lo siguiente:

- Accesibilidad de los recuerdos: Ambos grupos recordaban más rápidamente los recuerdos positivos que los negativos.
- Cantidad de recuerdos: Los sujetos deprimidos recordaban más hechos negativos vividos que los no deprimidos, pero sólo cuando valoraban desde un punto de vista actual. No se observaron diferencias en la valoración de ambos grupos cuando los valoraban desde la perspectiva del momento en que ocurrió el hecho. Los eventos positivos eran igualmente valorados por ambos grupos tanto desde una perspectiva antigua o actual. La hipótesis de que los sujetos no deprimidos recordaban más hechos positivos que negativos se cumple, pero la hipótesis de que los sujetos deprimidos recordaban más hechos negativos que positivos no. De hecho, los deprimidos presentaban una tendencia a recordar más hechos positivos, aunque no resultó significativa. En el grupo de sujetos deprimidos se observó que el recuerdo de hechos positivos y negativos se ve reducido de la misma manera, mientras que los sujetos no deprimidos olvidaban más los hechos negativos que los positivos.
- Valoración actual de los hechos negativos pasados: Los sujetos deprimidos los siguen valorando igual de negativos, mientras que los no deprimidos los interpretaban en la actualidad como menos negativos.
- Importancia otorgada a los recuerdos negativos: No se observó que para los sujetos deprimidos los recuerdos negativos condicionen más su vida.

Existen autores que han demostrado que el estado de ánimo de los sujetos también puede influir en la ejecución de tareas de reconocimiento, presentando los sujetos una mejor ejecución para los estímulos que son congruentes con su estado de ánimo (Bower, 1981, 1983). Dietrich y cols. (2000), trabajando con jóvenes deprimidos no medicados, les hicieron pasar por una prueba de reconocimiento de palabras midiendo los potenciales de acción relacionados con el evento. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias en el reconocimiento, entre los sujetos deprimidos y los no deprimidos, cuando las palabras eran presentadas por primera vez. Sin embargo, cuando las palabras eran presentadas por segunda vez (reconocimiento) la ejecución de los pacientes deprimidos fue peor que la de los sujetos no deprimidos. Además, a pesar de este deterioro, los pacientes deprimidos eran capaces de recordar mejor las palabras con carga negativa y presentaban un peor recuerdo de las palabras neutras.

No obstante, existen trabajos que señalan que cuando las pruebas empleadas trataban de tareas de reconocimiento los pacientes deprimidos no parecían tener un mejor recuerdo de las palabras con carga negativa (Burt y cols., 1995).

2. Otra explicación es que los depresivos no darían repuestas para las cuales están capacitados debido a que tienen un patrón conservador de respuesta, bien por falta de energía o motivación pero no por un deterioro cognitivo (Williams y cols., 1988).
3. Una tercera explicación es que los sujetos deprimidos tienen dañada su habilidad para usar estrategias de memoria trabajosas, bien porque ellos son incapaces de sostener su atención durante mucho tiempo o porque les falta motivación para hacer uso de ella (Burt y cols., 1995). Beato y Fernández (1998) señalaron que los problemas de memoria en los sujetos deprimidos podían venir explicados por el hecho de que estos pacientes no usan espontáneamente las estrategias que les llevan a unos resultados positivos.

Estos pacientes sólo usaran estas estrategias si vienen explícitas en la demanda de la tarea.

Nebes y cols. (2001) estudiaron la capacidad de los sujetos deprimidos para coordinar la ejecución simultánea de varias tareas. Estos autores consideraron que la ejecución en los procesos ejecutivos (requieren operaciones de control de alto nivel tales como atención selectiva, inhibición de la información irrelevante, planificación de estrategias, etc.) generalmente declina de una situación en la que se realiza una tarea sola a una situación donde se combinan varias tareas en paralelo. Estos autores estudiaron cómo realizaban una doble tarea simultánea pacientes ancianos con depresión. Los resultados mostraron que tanto los pacientes deprimidos como los sujetos controles presentaron una peor ejecución en una doble tarea simultánea que cuando la tarea era simple. No obstante los daños se observaron con mayor amplitud en los sujetos deprimidos y especialmente en la tarea de tipo visuomotor en comparación con la tarea que requería una memoria a corto plazo. Este deterioro no se relacionó con aspectos como la gravedad de la depresión, pero lo que sí quedó claro es que la presencia de depresión producía una peor ejecución.

4.2. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA MEMORIA

Como se ha visto en el punto anterior, la depresión puede traer consigo daños en las funciones cognitivas (adquisición, procesamiento de la información, integración, almacenamiento y recuperación de la información), así como un cierto retardo psicomotor (Oxman, 1996). Con algunos tratamientos para la depresión también es común observar estos daños, y datos existentes sugieren que los antidepresivos pueden aumentar los problemas de memoria que ya poseen los pacientes deprimidos (Hindmarch y cols., 1990; Thompson, 1991; Oxman, 1996; Gareri y cols., 2000). En numerosos estudios se ha demostrado que ciertos antidepresivos inducen sedación y que afectan la vigilancia, la ejecución psicomotora, la atención y la memoria (Riedel y van Praag, 1995). Por este motivo es de crucial importancia la elección del tratamiento adecuado para este tipo de pacientes deprimidos, de manera que se dañe en lo menor

posible sus funciones cognitivas, ya que el fin último de la terapia es mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El número de antidepresivos puestos en el mercado ha aumentado considerablemente en los últimos años. Muchos de ellos tienen la misma eficacia antidepresiva (Fudge y cols., 1990). Pero no todos los antidepresivos tienen el mismo impacto sobre la memoria. El efecto de los antidepresivos sobre los procesos cognitivos es diferente a su efecto sobre la depresión (Allain y cols., 1995).

Aunque los beneficios clínicos de los antidepresivos se conocen bien, se conocen menos sus efectos sobre las funciones intelectuales y psicomotoras (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). El número de investigaciones que estudian el efecto de los antidepresivos sobre la memoria y otras funciones cognitivas ha aumentado en las últimas décadas (Thompson, 1991). Desde la década de los setenta varios son los estudios que han evaluado el efecto de los antidepresivos sobre las funciones cognitivas de los pacientes (Fudge y cols., 1990).

Los antidepresivos pueden estar afectando las funciones cognitivas de diferentes maneras (Danion, 1993):

- a) Efectos directos: Pueden tener una acción directa sobre las funciones mnésicas o cognitivas. Por ejemplo, ciertos antidepresivos tienen propiedades anticolinérgicas que pueden alterar la memoria y la cognición.
- b) Efectos indirectos: La depresión engendra por sí misma problemas cognitivos y mnésicos, un tratamiento antidepresivo podría, indirectamente, normalizar los daños cognitivos asociados a la depresión.

Parece que los fármacos antidepresivos con acción sedante y efecto antimuscarínico son los más perjudiciales en comparación con otros fármacos que afectan a otros sistemas neurotransmisores (Thompson, 1991). Se sabe que los fármacos antidepresivos tienen una importante interacción con los receptores colinérgicos

muscarínicos, los cuales, entre otras funciones, están implicados en los procesos de memoria (Richelson, 1987). La acción anticolinérgica de los antidepresivos puede acarrear efectos colaterales indeseados. Los efectos anticolinérgicos más comunes son: sedación, daños psicomotor y problemas de memoria, estreñimiento, sequedad de boca y vista borrosa (Richelson, 1987; Riedel y van Praag, 1995; Frazer, 1997). Los efectos que ocurren tras una sola dosis de antidepresivos consisten en sedación (reducción de la activación o del arousal), daños psicomotores (enlentecimiento de los procesos sensomotores) y trastornos de memoria (olvido, incapacidad de almacenar y recuperar información y de recordar eventos) (Riedel y van Praag, 1995). Otra consecuencia de los efectos anticolinérgicos que a veces ocurren durante el tratamiento con antidepresivos incluyen problemas de juicio, delirios y confusión. Estos síntomas se piensan que están asociados principalmente con la acumulación o con concentraciones tóxicas del fármaco con propiedades anticolinérgicas. Los síntomas también pueden señalar un problema mayor de memoria y de las funciones del procesamiento de la información (Riedel y van Praag, 1995).

La depresión es un problema que también se produce en la vejez y el consumo de antidepresivos es muy común entre estos pacientes. También se sabe que los efectos anticolinérgicos se incrementan con la edad. Por esto, los cambios observados en los problemas de memoria, confusión o delirio después de la administración de antidepresivos también aumentan con la edad. Por este motivo hay que tener especial cuidado a la hora de administrar antidepresivos con propiedades anticolinérgicas, aunque estas sean muy suaves (Riedel y van Praag, 1995). El uso de antidepresivos, especialmente los ATC, por los ancianos puede mejorar los síntomas depresivos pero al mismo tiempo podría empeorar unas capacidades mnésicas ya deterioradas (McMahon y cols., 1987).

A pesar de la gran importancia que tienen los efectos anticolinérgicos a la hora de explicar el efecto de los antidepresivos sobre la memoria, otros efectos farmacológicos de los antidepresivos, diferentes del anticolinérgico, pueden inducir sedación, problemas cognitivos y psicomotores, así como sequedad de boca y vista borrosa. Estos efectos pueden ser tanto antihistamínicos como anti α_1 -adrenérgicos (Riedel y van Praag, 1995; Frazer, 1997).

Los efectos farmacológicos iniciales de los antidepresivos, sobre todo los efectos anticolinérgicos, emergen minutos u horas después de la administración. De esta manera los efectos deteriorantes sobre los procesos cognitivos aparecen antes que los efectos terapéuticos (Riedel y van Praag, 1995). Diversos estudios con voluntarios jóvenes sanos han demostrado que los antidepresivos con acción sedante dañan la ejecución cognitiva y psicomotora después de una única dosis, pero este efecto se ve disminuido con una administración repetida (Robbe y O'Hanlon, 1995). Después de una larga administración de antidepresivos aparece tolerancia a la sedación y a los daños psicomotores, pero no a los trastornos de memoria (Riedel y van Praag, 1995).

A continuación presentaremos una revisión de los trabajos, realizados en humanos y en animales, que estudiaron el efecto de los antidepresivos sobre los procesos cognitivos.

4.2.1. En humanos

Las pruebas más utilizadas en la literatura para evaluar el efecto de los antidepresivos sobre las funciones cognitivas en humanos son las pruebas de vigilancia y atención, así como las pruebas de motricidad. Los aspectos cognitivos más específicos tales como el razonamiento, la abstracción y la memoria son esencialmente evaluados con pruebas aritméticas y lógicas. Los aspectos menos evaluados son los relacionados con la psicomotricidad (Danion, 1993).

Antes de hablar del efecto cognitivo de los antidepresivos hay que señalar que éste dependerá en gran medida del tipo de medicación que se emplee, de las dosis utilizadas, del modo de administración (aguda, subaguda, crónica) y por supuesto del tipo de población a la que se administra (sujetos voluntarios sanos o depresivos).

Se sabe que aquellos antidepresivos que no producen problemas sobre la cognición y la memoria después de una administración aguda, por lo general, tampoco producen un efecto dañino cuando la administración es prolongada (Danion, 1993).

También se conoce que cuando la administración aguda de un antidepresivo produce daños sobre los procesos cognitivos, cuando este mismo antidepresivo se

administra de forma continuada (entre una y tres semanas) el efecto dañino tiende a desaparecer. Generalmente se ha observado un efecto de tolerancia que, aunque aparece en un periodo diferente para cada antidepresivo, para la mayoría de los componentes con efecto sedante suele ocurrir entre los siete y los catorce días (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995; Danion, 1993).

En los estudios que evalúan el efecto de los antidepresivos sobre la cognición, en los que los sujetos son deprimidos tratados durante largo tiempo, muchos investigadores confunden la mejora producida por los antidepresivos sobre los síntomas de la depresión con un efecto beneficioso de los antidepresivos sobre las funciones cognitivas. Esto puede deberse a que los trastornos del estado de ánimo influyen sobre las funciones cognitivas y, por tanto, una mejora del estado de ánimo puede producir una mejora en la cognición. Una buena solución para separar los efectos del antidepresivo sobre los diferentes procesos podría ser evaluar el efecto del antidepresivo sobre la cognición durante la primera semana de tratamiento, ya que en este periodo el estado de ánimo aún no se ha mejorado (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). No obstante, este hecho no es tenido en cuenta en muchos estudios donde la administración a pacientes deprimidos se realiza de forma crónica.

A continuación revisaremos los efectos de los diferentes tipos de antidepresivos sobre la cognición, centrándonos en los procesos de aprendizaje y memoria.

◎ LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDA (IMAO)

Los IMAOs tiene escasa afinidad a los receptores colinérgicos muscarínicos (Frazer, 1997). Los IMAOs reversibles (IRMAs) no tienen propiedades anticolinérgicas (Oxman, 1996). Por este motivo es lógico suponer que tendrán un escaso o nulo efecto sobre los procesos cognitivos.

La fenelzina: Este IMAO no selectivo aumenta los niveles de NA, DA, 5-HT y GABA. Esto hace pensar que la fenelzina pueda influir sobre el aprendizaje y la memoria. No obstante, las evidencias son contradictorias, mejorándolos en unos casos y perjudicándolos en otros (Parent y cols., 1999). En el estudio realizado por Georgotas y cols., (1983) se observó que la administración continuada de fenelzina en sujetos

ancianos deprimidos no afectó la memoria de los mismos. No obstante, la muestra usada en este estudio fue muy pequeña y además cada paciente tomaba dosis diferentes del fármaco.

La moclobemida: La mayoría de estudios realizados con moclobemida han demostrado que la administración aguda de este fármaco en voluntarios sanos no afectaba a los procesos de aprendizaje y memoria ni a los psicomotores (Hindmarch y Kerr, 1992; Wesnes y cols., 1989). Sin embargo, los estudios realizados en estos sujetos sobre vigilancia han demostrado efectos contradictorios, dañando (Wesnes y cols., 1989), mejorando (Allain y cols., 1995) o no afectandola (Amado-Boccaro y cols., 1995). Cuando la administración de moclobemida a sujetos sanos se realizó de manera continuada (durante ocho días) no afectó ni la atención, ni las habilidades psicomotoras (Amado-Boccaro y cols., 1995). La administración prolongada de moclobemida (durante seis semanas) en sujetos deprimidos produjo una mejora en los problemas cognitivos que presentaban estos pacientes (Fitton y cols., 1992). Allain y cols. (1992) también observaron que este fármaco produjo una mejora en la vigilancia y en ciertos tipos de memoria (recuerdo verbal retardado, reconocimiento de rostros y memoria global), pero no afectó otros procesos cognitivos (recuerdo verbal inmediato, recuerdo visual inmediato y retardado, organización semántica y reconocimiento verbal y visual). Hay que considerar la posibilidad de que las mejoras cognitivas observadas tras la administración prolongada de moclobemida pudieran deberse a una mejora en los síntomas depresivos, más que a un efecto de la moclobemida sobre la cognición propiamente dicho (Fitton y cols., 1992).

© LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

La mayoría de los ATC producen efectos moderados o graves en las funciones cognitivas (olvido, enlentecimiento del pensamiento, dificultad de concentración y de focalización de la atención en una fuente) (Riedel y van Praag, 1995). Existen evidencias y hallazgos experimentales que demuestran que los daños en la memoria son efectos indeseados frecuentes de los ATC (Lamping y cols., 1984). En ancianos el hecho más común de los ATC sobre la memoria es el daño sobre el recuerdo a corto plazo (Oxman, 1994).

Los daños cognitivos asociados a los ATC han sido atribuidos a sus efectos sedantes y/o anticolinérgicos (Fudge y cols., 1990; Hindmarch y cols., 1990; Danion, 1993; Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). El efecto anticolinérgico es común en la mayoría de los ATC, siendo la clase de antidepresivo con mayor potencia a la hora de bloquear los receptores colinérgicos (Overstreet y cols., 1995; Frazer, 1997). Por este motivo muchos autores han puesto énfasis en el efecto anticolinérgico de los ATC como posible causa de los daños que los antidepresivos producen sobre los procesos de memoria (Lamping y cols., 1984; Oxman 1996; Allain y cols., 1995; Montgomery, 1995; Riedel y van Praag, 1995). De hecho, Oxman (1996) señala que los daños producidos en la memoria por ATC pueden no deberse al efecto sedante de los mismos, como han señalado otros estudios, sino más bien a su efecto anticolinérgico. El perfil de los daños en la memoria inducidos por los ATC es similar al producido por los fármacos antimuscarínicos, por tanto es posible que los antidepresivos libres de esta acción antimuscarínica no dañen la memoria (Hock, 1987).

Entre los efectos anticolinérgicos producidos por los ATC se incluyen daños en la memoria, confusión, delirios y psicosis aguda, potenciándose estos efectos en los ancianos (Gershon, 1984). No obstante, el efecto adverso de los antidepresivos sobre los procesos cognitivos puede también ser producido por el bloqueo de los receptores histaminérgicos y α -adrenérgicos (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995; Riedel y van Praag, 1995).

Hay que señalar, sin embargo, que existen también estudios que no muestran un efecto deteriorante de los ATC sobre los procesos de memoria e, incluso, existen trabajos en los que se observa una mejora en la memoria tras la administración de ATC (Lamping y cols., 1984). Estas diferencias podrían venir producidas por el modo de administración de los fármacos (aguda o prolongada) o bien por el tipo de sujetos utilizados para el estudio. De hecho, se sabe que la administración prolongada de ATC a pacientes deprimidos no agrava los daños cognitivos que pueda producir la administración aguda del fármaco, en todo caso se suele observar una mejora en la ejecución cognitiva después de administraciones superiores a un mes. Esta evolución

favorable puede deberse, por un lado, a la tolerancia de los efectos colaterales del fármaco, y por otro, a una mejora de los síntomas depresivos (Danion, 1993).

La amitriptilina: Es uno de los ATC con mayores propiedades sedantes y anticolinérgicas y se ha comprobado que daña la ejecución en la mayoría de las pruebas cognitivas, siendo el daño mayor cuando la administración es aguda (Thompson, 1991; Amado-Boccaro, 1994; 1995). La mayoría de los estudios llevados a cabo con voluntarios sanos revelaron que la administración aguda de amitriptilina produce un daño sobre la atención, la memoria y las funciones psicomotoras (Thompson, 1991; Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995). No obstante existen otros trabajos donde no se observó efecto alguno de la amitriptilina sobre la cognición (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995). Cuando la administración de amitriptilina en sujetos sanos se llevó a cabo de manera prolongada, este fármaco produjo un deterioro en la atención durante los primeros siete días de la administración. No obstante, este deterioro se estabilizó entre los días siete y catorce de la administración, seguido por un retorno a la ejecución cognitiva normal entre los días catorce y veintiuno del tratamiento (Amado-Boccaro y cols., 1995). Hindmarch y cols. (2000) observaron que la administración de amitriptilina durante tres días dañó el tiempo de ejecución de los sujetos, pero no afectó la memoria a corto plazo.

Aunque son pocos los estudios sobre los efectos cognitivos que produce la administración aguda de antidepresivos en sujetos deprimidos, se sabe que la amitriptilina también produce un daño cognitivo en estos pacientes (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). La mayoría de los trabajos con pacientes deprimidos han estudiado el efecto que tiene sobre la cognición la administración crónica de amitriptilina. Estos trabajos revelaron efectos contradictorios de este fármaco sobre las funciones cognitivas. Algunos trabajos mostraron que la administración de este antidepresivo de manera prolongada (entre veintiuno y veintiocho días) produjo un daño en los procesos de memoria (Lamping y cols., 1984; Thompson, 1991). Otros trabajos, no obstante, no mostraron efecto alguno sobre los procesos cognitivos (Thompson, 1991). Esta ausencia de efecto pudo deberse a que los sujetos desarrollaron tolerancia a los efectos adversos de la amitriptilina sobre la memoria. De hecho, Robbe y O'Hanlon (1995) demostraron que la administración de amitriptilina durante ocho días produjo una tolerancia hacia los

efectos de fatiga, de pérdida de concentración y hacia los daños psicomotores producidos por el fármaco. Por otro lado, existen también trabajos que han demostrado que la administración continuada de amitriptilina (entre veintiuno y veintiocho días) produjo una mejora en la memoria de los pacientes deprimidos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995). No obstante, esta mejoría en los procesos de memoria fue paralela a la mejoría en los síntomas depresivos. Por último, hay que señalar que existen autores que consideran que la administración continuada de amitriptilina en sujetos deprimidos no parece afectar de la misma manera a los diferentes tipos de memoria. Así, por ejemplo, Sakulsripong y cols. (1991) observaron que la administración de este antidepresivo durante catorce días no afectó a la memoria a corto plazo, pero produjo daños en la memoria a largo plazo.

La clomipramina: La administración aguda de clomipramina en voluntarios sanos o deprimidos demostró producir un daño sobre la atención, debido a su efecto sedante. No obstante, este efecto fue menor en comparación con otros ATC. Los estudios sobre el efecto de la administración continuada (durante quince días) de clomipramina sobre la cognición en voluntarios sanos no mostraron efecto alguno de este antidepresivo sobre la memoria (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995).

La desipramina: Tiene menor efecto sedante que otros ATC produciendo también un menor daño cognitivo, siendo este más selectivo sobre el estado de alerta y la atención en general (Amado-Boccaro y cols., 1995). De hecho, la administración aguda de este antidepresivo parece deteriorar el estado de alerta de sujetos voluntarios sanos (Hindmarch y Kerr, 1992). Sin embargo, la revisión realizada por Thompson (1991) reflejó que la administración aguda de este antidepresivo no afectó (o lo hizo de manera muy leve) la memoria y otros procesos psicológicos.

La dotiepina: La administración aguda de este antidepresivo ha demostrado producir daños en la atención de voluntarios sanos, sin afectar la ejecución psicomotora o la memoria de los mismos (Hindmarch y Kerr, 1992; Fairweather y cols., 1996).

La doxepina: Los trabajos en los que se estudió la administración aguda de doxepina en voluntarios sanos o deprimidos mostró que este fármaco produjo daños sobre el estado de alerta, la atención y las funciones psicomotoras (Amado-Boccaro y

cols., 1994, 1995). Los trabajos en los que este antidepresivo se administró de manera repetida en sujetos deprimidos revelaron que producía un daño sobre los procesos cognitivos (Thompson, 1991). Sin embargo, los resultados de otros trabajos mostraron efectos contradictorios ya que los hay en los que la administración crónica de doxepina no afectó a la memoria de los pacientes con depresión (Gillis, 1981); así como otros en los que el fármaco mejoró la memoria de pacientes deprimidos que presentaban problemas de memoria antes del tratamiento (Goldsberg y cols., 1975).

La imipramina: Este fármaco comparte con los ATC los efectos colaterales de los mismos, incluida su actividad anticolinérgica (Gershon, 1984). No obstante, se sabe que el impacto sedante de este fármaco es moderado, debido a su afinidad intermedia a los receptores histaminérgicos H₁ (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995). Los trabajos en los que se estudió la administración aguda de este antidepresivo a voluntarios sanos o deprimidos reflejaron un efecto deteriorante sobre la atención, la memoria y los procesos psicomotores de los mismos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995; Van Laar y cols., 1995). Algunos autores insisten en que el efecto más común de la imipramina sobre la cognición es un daño en la atención, mientras que los daños en la memoria o en el razonamiento no están claros, observándose principalmente tras la administración de dosis altas (200 mg/día) de imipramina (Di Mascio y cols., 1964).

Parece ser que los daños sobre la cognición y las funciones psicomotoras, que se observan al principio del tratamiento con imipramina, persisten parcialmente hasta el octavo día del tratamiento, luego dichos procesos se normalizan (Amado-Boccaro y cols., 1995). De hecho, trabajos en los que se estudió el efecto de la administración repetida de imipramina sobre la cognición (atención, memoria y procesos psicomotores) de voluntarios sanos mostraron un efecto deteriorante de este fármaco durante los primeros ocho días de tratamiento (Frewer y Lader, 1993; Van Laar y cols., 1995). No obstante, existen otros trabajos que mostraron efectos contradictorios. Así, en la revisión realizada por Thompson (1991) se recogen trabajos que observaron un efecto dañino de la administración crónica de imipramina sobre los procesos de memoria en voluntarios sanos, pero también aparecen trabajos en los que este fármaco no produjo efecto o mejoró dichos procesos. Cuando la administración prolongada de imipramina tiene lugar en sujetos deprimidos, esta parece producir una mejora en las funciones cognitivas

(Fudge y cols., 1990). Así, por ejemplo, existen estudios en los que se observó que la administración de este antidepresivo durante más de tres semanas produjo una mejora en los procesos de atención y memoria (Amin y cols., 1980; Thompson, 1991). Aunque también en este caso los resultados observados son contradictorios, ya que existen trabajos en los que no se observó efecto alguno de la imipramina sobre la memoria o bien la dañó (Thompson, 1991).

La mianserina: Este ATC puede parecer que ofrece una ventaja sobre otros antidepresivos debido a su acción procolinérgica, con muy baja actividad anticolinérgica. No obstante, la mianserina es considerada uno de los antidepresivos con mayor acción sedante, produciendo daños severos sobre las funciones psicomotoras. Este efecto es debido, probablemente, a su efecto antagonista sobre los receptores H₁ histaminérgicos, α_1 -adrenérgicos y posiblemente sobre los receptores 5-HT₂ (Amado-Boccaro y cols., 1994, 1995; Riedel y van Praag, 1995). Se sabe que la administración aguda de este antidepresivo deteriora la atención y la ejecución psicomotora de los sujetos voluntarios sanos (Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995). Los trabajos sobre el efecto cognitivo de la administración prolongada de mianserina en voluntarios sanos, sin embargo, reflejaron efectos contradictorios. Parece ser que la administración prolongada a corto plazo (menos de dos semanas de tratamiento) provoca daños en el aprendizaje y la memoria, pero cuando el tiempo de administración es mayor estos daños desaparecen (Thompson, 1991). Por su parte, los trabajos sobre la administración prolongada de mianserina (un mes de tratamiento o más) en sujetos deprimidos parecen reflejar que se produce una normalización de las funciones cognitivas que se ven deterioradas tras la administración aguda del fármaco (Amado-Boccaro y cols., 1995).

La nortriptilina: Este antidepresivo parece producir un menor daño sobre la cognición que otros ATC. Además, este daño parece producirse de manera selectiva sobre los procesos atencionales (Amado-Boccaro y cols., 1995). De hecho, la revisión de Thompson (1991) mostró que la administración aguda de este antidepresivo no afectó la memoria a corto plazo de sujetos voluntarios sanos. Sin embargo, la revisión de Amado-Boccaro y cols. (1995) recogió trabajos en los que se mostraba que la

administración continuada (quince días) de nortriptilina produjo un deterioro en la memoria de estos sujetos.

La protriptilina: También parece afectar de manera casi selectiva la atención (Amado-Boccaro y cols., 1995). La administración aguda de este antidepresivo no parece afectar la memoria a corto plazo de sujetos voluntarios sanos (Thompson, 1991).

La trimipramina: Es otro ATC que deteriora de forma selectiva el estado de alerta y la atención (Amado-Boccaro y cols., 1995). Los estudios llevados a cabo con este antidepresivo en voluntarios sanos revelaron que la administración aguda del mismo deterioró de forma leve la memoria explícita de los sujetos, pero no afectó la memoria implícita (Danion y cols., 1990).

La viloxacina: A pesar de los escasos trabajos llevados a cabo con viloxacina, se puede decir que la administración aguda de este antidepresivo no parece afectar la memoria de los sujetos voluntarios sanos, así como tampoco afecta a otros procesos psicológicos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995). En cuanto a la administración prolongada en pacientes depresivos, Amin y cols. (1980) observaron que la administración de este fármaco durante un mes mejoró la atención, la memoria y la psicomotricidad de los pacientes. Sin embargo, Allain y cols. (1992) no observó efecto alguno de este fármaco sobre la atención, la memoria o la vigilancia de pacientes deprimidos.

© LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Los ISRS tienen pocos efectos anticolinérgicos, antihistamínicos o α -bloqueadores, por tanto no inducen sedación tras la administración aguda o crónica (Oxman, 1996; Riedel y van Praag, 1995). A pesar de las diferencias existentes entre los distintos ISRS, los datos existentes sobre el efecto de estos antidepresivos sobre los procesos de memoria son prometedores ya que no parecen alterar la memoria e incluso podrían mejorar los procesos cognitivos (Thompson, 1991; Hindmarch y Kerr, 1992; Danion, 1993; Allain y cols., 1995). La mayoría de los estudios con ISRS no revelan

sedación, daños psicomotores o daños cognitivos (Hindmarch y cols., 1990; Riedel y van Praag, 1995).

La cericlamina: Los trabajos han revelado que la administración de este fármaco a voluntarios sanos no afectó la atención, el tiempo de reacción o la ejecución psicomotora de los mismos (Hindmarch y Kerr, 1992).

La clovoxamina: Los estudios existentes parecen indicar que la administración crónica de este antidepresivo mejora los procesos cognitivos de los pacientes que sufren depresión, incluida una mejora en la memoria (Lamping y cols., 1984; Thompson, 1991). Es posible que esta mejora venga determinada por un alivio de los síntomas depresivos, aunque no se puede descartar que este fármaco ejerza una influencia activadora sobre los sistemas de memoria (Lamping y cols., 1984). Sin embargo, en la revisión de Thompson (1991) se recoge que tras la administración crónica de dosis altas de clovoxamina (125 mg) este efecto beneficioso desaparecería, no produciéndose efecto alguno sobre la cognición de los sujetos deprimidos.

La fluoxetina: Este antidepresivo posee un escaso efecto sedante y/o anticolinérgico y, por lo tanto, debería estar relativamente libre de efectos cognitivos adversos (Overstreet y cols., 1995; Riedel y van Praag, 1995). Los estudios llevados a cabo tras la administración aguda de este antidepresivo en voluntarios sanos revelaron que dosis de fluoxetina que oscilaban entre los 40 y los 50 mg no afectaron el estado de alerta, el tiempo de reacción o las funciones psicomotoras de estos sujetos (Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995). Sin embargo, en la revisión de Thompson (1991) se recoge que cuando las dosis de fluoxetina son mayores (60 mg) se produce una mejora en la vigilancia, aunque el aprendizaje sigue sin verse afectado. Cuando la administración de fluoxetina a voluntarios sanos se realizó de manera continuada (tres semanas) este fármaco produjo daños en la vigilancia y la atención (Ramaekers y cols., 1995). Sin embargo, cuando este tipo de administración se realizó en sujetos deprimidos se observó una mejora en los procesos de memoria de dichos pacientes (Fudge y cols., 1990). De Marchi y cols. (2001), aunque no trabajaron con sujetos deprimidos, estudiaron el efecto de la administración crónica de fluoxetina (cuatro meses) en pacientes con un trastorno de Huntington. Estos autores observaron una mejora a nivel

cognitivo en dichos pacientes, considerando la posibilidad de que dicha mejora se debiera a un efecto indirecto de la fluoxetina sobre las funciones cognitivas. En otro caso que estudiaron, aunque no existía de antemano un deterioro cognitivo en el paciente, el tratamiento tampoco produjo daños sobre la cognición.

La fluvoxamina: Los estudios llevados a cabo con voluntarios sanos revelaron que la administración aguda de dosis de fluvoxamina cercanas a los 50 mg no afectaron la atención, la ejecución psicomotora o el tiempo de reacción de los sujetos (Hindmarch y Kerr, 1992). Sin embargo, cuando se administraron dosis mayores de fluvoxamina (75-100 mg) se observó una mejora en los procesos atencionales, aunque no se vieron afectados el aprendizaje, la memoria o las funciones psicomotoras (Thompson, 1991; Fairweather y cols., 1996). Tampoco la administración repetida de fluvoxamina (durante ocho días) en voluntarios sanos o en sujetos deprimidos produjo efecto alguno sobre la memoria (Lamping y cols., 1984; Amado-Boccarda y cols., 1995). El trabajo de Martin y cols. (1989), mostró que la administración de fluvoxamina durante cuatro semanas a pacientes con demencia de tipo Korsakoff y amnesia produjo una mejora en la memoria.

La nomifensina: Los estudios realizados en voluntarios sanos mostraron que la administración aguda de dosis de nomifensina inferiores a los 100 mg produjeron una mejora en el tiempo de reacción. No obstante, este efecto estimulante no se observó en los niveles de atención, en las pruebas psicomotoras o en la memoria. Además, la administración de dosis de nomifensina superiores a los 100 mg no produjeron efecto alguno sobre el estado de alerta, el tiempo de reacción o la atención. Cuando la administración de este antidepresivo se llevó a cabo de manera prolongada en voluntarios sanos (durante tres días) tampoco se observó efecto alguno sobre la atención, la memoria o el estado de alerta (Amado-Boccarda y cols., 1995).

La paroxetina: La administración aguda en voluntarios sanos demostró producir una mejora en el estado de alerta de estos sujetos, aunque no afectó la memoria implícita o la memoria de trabajo (Hindmarch y Kerr, 1992; McCartan y cols., 2001). Sin embargo, cuando la administración en estos sujetos se realizó de manera continuada (durante ocho días) los trabajos demostraron que la paroxetina no produjo efecto alguno

sobre el estado de alerta, el tiempo de reacción o las habilidades psicomotoras (Amado-Boccaro y cols., 1995). Esta ausencia de efecto se observó cuando la dosis administrada fue de 20 mg/día, sin embargo, cuando la dosis administrada fue mayor (40 mg/día) la paroxetina produjo un daño en el tiempo de reacción de los sujetos.

La sertralina: Es un ISRS que no tiene efectos anticolinérgicos significativos (Overstreet y cols., 1995). Por tanto, es de esperar que este antidepresivo no produzca daños sobre los procesos cognitivos. De hecho, algunos trabajos realizados con voluntarios sanos reflejaron que la administración aguda de este antidepresivo no afectó la atención, la memoria y los procesos psicomotores (Hindmarch y cols., 1990); mientras que otros trabajos mostraron una mejora en la capacidad de procesamiento de la información (Hindmarch y Bhatti, 1988). Además, Fann y cols. (2001), trabajando con pacientes que sufrían de un deterioro cognitivo, observaron que la administración de sertralina durante ocho semanas produjo una mejora en estos daños.

La zimelidina: Revisando los trabajos llevados a cabo con voluntarios sanos, se puede concluir que la administración aguda de dosis altas de zimelidina (200 mg) produjeron daños sobre los procesos atencionales (Hindmarch y Kerr, 1992). Sin embargo, los resultados de los efectos de este antidepresivo sobre la memoria son contradictorios. Así, existen estudios en los que se observó que la administración aguda de este antidepresivo no afectó la memoria de voluntarios sanos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995); mientras que otros estudios mostraron un efecto deteriorante sobre estos procesos (Thompson, 1991). No obstante, este deterioro de la zimelidina sobre la memoria podría deberse a un efecto sedante del fármaco, más que a un efecto específico sobre la memoria (Thompson, 1991). Estos estudios también demostraron que la administración aguda de zimelidina no afectaba la ejecución psicomotora de voluntarios sanos (Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995).

© LOS INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA

El bupropión: Se sabe que este antidepresivo no tiene efectos sobre los procesos cognitivos. Incluso en dosis superiores a los 100 mg este fármaco ha demostrado no

dañar la atención ni las funciones psicomotoras (Amado-Boccaro y cols., 1995; Hindmarch y Kerr, 1992). Es más, incluso puede llegar a mejorar algunos procesos cognitivos como el tiempo de reacción (Hindmarch y Kerr, 1992).

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)**

El milnacipram: Los estudios sobre este fármaco han revelado que la administración aguda de milnacipram a voluntarios sanos no afecta el estado de alerta, el tiempo de reacción o la memoria de estos sujetos (Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995; Hindmarch y cols., 2000). Por otra parte, la administración repetida de este fármaco (durante tres días) en ancianos sanos demostró producir un ligero deterioro en el tiempo de reacción de los mismos, pero no afectó al estado de alerta ni a la memoria (Hindmarch y cols., 2000).

La lofepramina: La administración aguda de este antidepresivo parece tener un efecto favorable sobre el tiempo de reacción cuando es administrada a voluntarios sanos (Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995). No obstante, no parece afectar al estado de alerta de estos sujetos (Hindmarch y Kerr, 1992).

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT/ ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂**

La nefazodona: Este antidepresivo aunque presenta pocos efectos secundarios sí produce un daño en las funciones cognitivas y en la memoria dependiente de dosis (Gareri y cols., 2000). Se sabe que la administración aguda de nefazodona no produce efecto sobre la ejecución psicomotora de voluntarios sanos, pero parece producir un ligero deterioro sobre la memoria y otras funciones cognitivas de manera dependiente de dosis (Van Laar y cols., 1995). En los trabajos donde la administración de este fármaco se llevó a cabo durante una semana, los resultados mostraron que tampoco afectaba a los procesos psicomotores (Frewer y Lader, 1993; Kroboth y cols., 1995; Van Laar y cols., 1995). No obstante, los resultados del efecto de la administración repetida de este fármaco sobre la memoria son contradictorios. Existen autores que han observado que la administración de nefazodona durante una semana no afectó la

memoria de voluntarios sanos (Kroboth y cols., 1995); sin embargo, otros autores observaron un deterioro de la misma (Van Laar y cols., 1995); mientras que otros autores observaron que la nefazonona produjo una mejora en la memoria dependiente de dosis (Frewer y Lader, 1993).

La trazodona: Los estudios realizados con trazodona en voluntarios sanos demostraron que la administración aguda de este antidepresivo producía un deterioro en el estado de alerta, en la atención y en el tiempo de reacción de los sujetos (Thompson, 1991; Hindmarch y Kerr, 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995). En lo que respecta a la memoria, los trabajos revelaron que la administración aguda de trazodona no afectaba ni a la adquisición ni a la memoria de voluntarios sanos (Thompson, 1991; Rush y cols., 1997), así como tampoco se veía afectada la memoria de sujetos con un historial de abuso de drogas y/o alcohol (Rush y cols., 1999). No obstante, en la revisión realizada por Amado-Boccaro y cols. (1995) se recoge que la administración aguda de dosis altas de trazodona (100-200 mg) inducían un daño en la memoria de voluntarios sanos, aunque de manera menos pronunciada que con algunos ATC. Sin embargo, cuando la administración de trazodona se realizó de manera continuada (seis semanas) a sujetos deprimidos, se observó que este antidepresivo produjo una mejora en la memoria a corto plazo (Fudge y cols., 1990).

© OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS

Los potenciadores de la recaptación de 5-HT

La tianeptina: La administración de dosis bajas de tianeptina (37.5 mg/día) durante dos días en voluntarios sanos no produjo efecto alguno sobre la atención, la memoria, el aprendizaje y la lógica inductiva. Sin embargo, la administración de dosis altas (200 mg) de este fármaco, a voluntarios sanos, durante ocho días produjo una reducción en el tiempo de reacción (Amado-Boccaro y cols., 1995).

Hay que señalar que los diferentes resultados obtenidos con el mismo fármaco pueden deberse a la distinta metodología empleada en los diferentes estudios (población elegida, pruebas de memoria empleadas, tiempo de administración del fármacos, etc.) (Thompson, 1991). La naturaleza contradictoria de estos resultados puede también

deberse a deficiencias en los métodos empleados en el estudio de la memoria. En la mayoría de las medidas de memoria empleadas se confunden dos componentes implicados en la ejecución de la memoria: la sensibilidad de la memoria y los factores actitudinales y motivacionales que influyen sobre la respuesta de los sujetos (Laming y cols., 1984).

No obstante, teniendo en cuenta todos los trabajos revisados en la presente Tesis en los que se estudió el efecto de los antidepresivos sobre los procesos cognitivos en humanos, podemos decir que:

- a) Aunque se han observado efectos contradictorios, los IMAOs no parecen dañar los procesos cognitivos. Incluso parece ser que una administración continuada de estos antidepresivos puede llevar a una mejora de los procesos cognitivos. No obstante, hay que señalar que algunos autores consideran que esta mejora puede deberse a un alivio de los síntomas antidepresivos ya que es observada en aquellos estudios en los que se trabajó con sujetos deprimidos.
- b) Los resultados con los ATC, aunque también son contradictorios, muestran que estos son los antidepresivos que más claramente dañan las funciones cognitivas. Este daño se observó especialmente cuando la administración del fármaco se realizó de manera aguda. Cuando la administración fue prolongada parece que existía una tolerancia al deterioro que estos antidepresivos producían sobre la cognición. Con una administración repetida en sujetos deprimidos, en ciertas ocasiones se observó una mejora de los procesos cognitivos. También en esta ocasión algunos autores observaron que esta mejora en el deterioro cognitivo era paralela a una mejora en los síntomas depresivos. No obstante, algunos estudios también reflejan un deterioro de los procesos cognitivos de los pacientes deprimidos tras la administración crónica (tres semanas o más) de ATC.
- c) Los ISRS, cuando se administraron de manera aguda, generalmente no presentaban efecto alguno sobre las funciones cognitivas (aprendizaje, tiempo de reacción, memoria), aunque parece que producían una mejora en el estado de alerta y en la atención. Cuando la administración fue continuada no

produjeron efecto en las funciones cognitivas de los sujetos sanos, pero mejoraron las de los pacientes deprimidos (memoria, tiempo de reacción y ejecución psicomotora).

- d) Los inhibidores de la recaptación de 5-HT/antagonistas de los receptores 5-HT₂ mostraron efectos contradictorios produciendo en algunos casos una mejora en las funciones cognitivas, no teniendo efecto en otros casos y dañándolas en otros. La mayoría de los efectos beneficiosos sobre la memoria se observaron cuando la administración de estos antidepresivos tuvo lugar de forma continuada, ya sea en sujetos sanos o deprimidos.
- e) En general, los estudios recogidos en la presente Tesis sobre los inhibidores de la recaptación de NA y DA, los IRSN y los potenciadores de la recaptación de 5-HT parecen no mostrar efecto alguno sobre los procesos cognitivos.

En general, y conforme a lo señalado por Amado-Boccaro y cols. (1995), se puede decir que en los estudios donde se lleva a cabo una administración aguda de los antidepresivos, el principal daño en las funciones cognitivas se observa con los antidepresivos que poseen un fuerte efecto anticolinérgico o una marcada acción sedante. También se observa que tras una administración prolongada en pacientes deprimidos se produce la normalización de las funciones cognitivas, paralela a la mejora en el estado de ánimo. Por tanto, los antidepresivos de elección serían aquellos cuyo efecto cognitivo desapareciese rápidamente.

4.2.2. En animales

A continuación se revisan los trabajos que hemos recopilado sobre los efectos cognitivos de los antidepresivos en los que los sujetos experimentales son animales.

© LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDA (IMAO)

En la Tabla 4.1. se presentan los trabajos que se llevaron a cabo con antidepresivos IMAOs.

TABLA 4.1. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN PREVIA A LA ADQUISICIÓN						
Fenelzina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↓	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↓	Parent y cols. (1999)
Moclobemida	Ra	20 mg/kg	C-Intra gástrica	Condicionamiento clásico aversivo	↑	Frank y Braszko (1999)
Moclobemida	Ra	20 mg/kg	C-Intra gástrica	Evitación inhibitoria	↑	Frank y Braszko (1999)
Moclobemida	Ra	20 mg/kg	C-Intra gástrica	Reconocimiento de objetos	0	Frank y Braszko (1999)
Moclobemida	Ro	15 mg/kg	C (p.o.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Steckler y cols. (2001)
ADMINISTRACIÓN PREVIA A LA RECUPERACIÓN						
Fenelzina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Parent y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Parent y cols. (1999)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 4.1. A 4.5.

Ro: ratones
 Ra: ratas
 monos: monos
 mg/kg: miligramos /kilogramo
 µg: microgramos
 A: administración Aguda
 SC: administración subcrónica
 C: administración crónica
 i.p.: intraperitoneal
 s.c.: subcutánea

p.o.: posología oral
 i.c.v.: intracerebroventricular
 Intra gástrica: administración gástrica
 Intra-septal: administrada en el septum.
 Intra-amigdalal: administrada en la amígdala.
 0: no afecta la memoria
 ↓: deteriora la memoria
 ↑: mejora la memoria

Los trabajos de la Tabla 4.1. muestran efectos contradictorios de los IMAOs sobre la memoria. Se puede observar como la administración aguda de estos antidepresivos, antes de la adquisición de una conducta, puede producir un efecto beneficioso sobre la adquisición y/o consolidación o bien un efecto dañino. Parent y cols. (1999) consideraron que los efectos de estos antidepresivos sobre la memoria eran dependientes de la tarea. Además, estos efectos se centran en el momento del almacenamiento de la información, pero no sobre la adquisición, sobre los procesos perceptivos o sobre los procesos de retención. Estas diferencias podrían deberse a la modificación, por parte del IMAO, de los diferentes sistemas neurotransmisores en las

diferentes tareas. Por otra parte, los autores consideraron que el efecto dañino o beneficioso de los IMAOs podía ser el resultado de los diferentes efectos de los metabolitos de este fármaco. Por su parte, como también se observa en la Tabla 4.1., los trabajos sobre la administración prolongada de IMAOs (entre dos y cinco semanas de tratamiento), antes de la adquisición de una conducta, también mostraron resultados contradictorios sobre la memoria. Estas diferencias parecían venir motivadas por los diferentes tipos de tareas que se emplearon en los estudios.

Por último, señalar que la administración aguda de IMAOs no parece afectar el proceso de recuperación de la memoria, independientemente de la tarea empleada para el estudio (Parent y cols., 1999).

© LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

La mayoría de los ATC tienen efectos anticolinérgicos y esto hace que se espere de ellos un mayor efecto adverso sobre la memoria, a pesar de que el bloqueo muscarínico de estos fármacos parece ser irrelevante para su actividad antidepresiva (Kumar y Kulkarni, 1996).

En la Tabla 4.2. podemos observar algunos de los trabajos, realizados con animales, en los que se estudia el efecto de los ATC sobre los procesos de memoria. En esta Tabla se presentan trabajos en los que la administración de ATC tuvo lugar antes de la adquisición de la conducta.

Los resultados observados tras la administración aguda de estos antidepresivos fueron contradictorios. Mientras que algunos estudios mostraron que la administración aguda de los ATC no afectaba a los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria (Archer y cols., 1984); otros trabajos observaron un deterioro de estos procesos (Hano y cols., 1981; Archer y cols., 1984; Kumar y Kulkarni, 1996). No obstante, en la Tabla 4.2. también se recoge que la administración aguda de mianserina mejoraba los procesos de memoria de los monos (DeNoble y cols., 1991).

Las diferencias en los resultados de estos estudios pueden ser debidas a varias razones como son: las diferentes pruebas empleadas, las diferencias en los animales

utilizados, o también pueden deberse a los diferentes momentos de administración del fármaco.

TABLA 4.2. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN PREVIA A LA ADQUISICIÓN						
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Amitriptilina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↑/0	Yau y cols. (1995)
Amitriptilina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Amitriptilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Clorimipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Clorimipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Clorimipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Clorimipramina	Ra	15 mg/kg	C (s.c.)	Evitación inhibitoria	↑	Prathiba y cols. (1995)
Desipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Hano y cols. (1981)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	↓	Hano y cols. (1981)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Evitación activa	0	Hano y cols. (1981)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Imipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Archer y cols. (1984)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Imipramina	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Habitación	↓	De Angelis (1991)
Mianserina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Mianserina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Mianserina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Mianserina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Hano y cols. (1981)
Mianserina	Ro	10 mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	↓	Hano y cols. (1981)
Mianserina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Evitación activa	0	Hano y cols. (1981)
Mianserina	Monos	0.05mg/kg	A (p.o.)	Reconocimiento visual	↑	DeNoble y cols. (1991)
Mianserina	Monos	0.1 mg/kg	A (p.o.)	Reconocimiento visual	↑	DeNoble y cols. (1991)
Mianserina	Monos	0.3 mg/kg	A (p.o.)	Reconocimiento visual	↑	DeNoble y cols. (1991)
Mianserina	Monos	1 mg/kg	A (p.o.)	Reconocimiento visual	↑	DeNoble y cols. (1991)
Mianserina	Monos	1.5 mg/kg	A (p.o.)	Reconocimiento visual	↑	DeNoble y cols. (1991)

TABLA 4.2. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC) (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN PREVIA A LA ADQUISICIÓN (Continuación)						
Nortriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Nortriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Nortriptilina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)

Por otra parte, encontramos otro trabajo (no presentado en la Tabla 4.2.) en el que se estudiaba el efecto de la administración aguda de los ATC sobre los procesos de memoria de ratas bulbectomizadas (modelo animal de depresión). Este trabajo fue el realizado por Garrigou y cols. (1991) y en el que comprobaron que la administración intra-amigdalara de 10 µg de amitriptilina o de imipramina, diez minutos antes de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, producía una mejora en la adquisición de los animales. Estos autores consideraron que el hecho de bulbectomizar a las ratas podía implicar un deterioro de los procesos cognitivos de los animales y que la mejora producida por los ATC fuera, en realidad, una recuperación de dichos procesos.

Por otra parte, como se observa en el trabajo de Hano y cols. (1981), parece ser que la administración subcrónica (durante siete días) de ATC puede producir un deterioro en los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria.

En la Tabla 4.2. también aparecen trabajos que estudian el efecto de la administración crónica de ATC y en los que se obtienen resultados contradictorios. Existen autores que observan que la administración de ATC durante cuatro semanas no afecta a la adquisición y/o la consolidación de los animales (Hano y cols., 1981). Por otra parte, también se observa que cuando la administración de imipramina se realiza durante las dos semanas previas a la adquisición de una conducta, este antidepresivo produce daños en los procesos de memoria (De Angelis, 1991). Sin embargo, otros trabajos revelan que la administración continuada de ATC (entre dos y nueve semanas) producen una mejora en los procesos de memoria (Prathiba y cols., 1995; Yau y cols., 1995). No obstante, Yau y cols. (1995) señalan que esta mejora producida por los ATC

(en concreto por la administración de amitriptilina durante nueve semanas) se observa solamente en las ratas jóvenes, pero no en las ancianas.

En la siguiente Tabla (Tabla 4.3.) se presentan algunos de los trabajos que estudian el efecto que tiene en la memoria la administración de ATC posterior a la adquisición de la conducta.

TABLA 4.3. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN POSTERIOR A LA ADQUISICIÓN						
Amitriptilina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Amitriptilina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Amitriptilina	Ro	7.5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Everss y cols. (1999)
Amitriptilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Amitriptilina	Ro	15 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Everss y cols. (1999)
Amitriptilina	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Everss y cols. (1999)
Imipramina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Imipramina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Kumar y Kulkarni (1996)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↓	Kumar y Kulkarni (1996)

A pesar de la escasez de trabajos se puede observar que la administración aguda de estos antidepresivos produce un daño en la consolidación de la memoria.

Más escasos aún son los trabajos que estudian el efecto de los ATC sobre los procesos de recuperación de la memoria. No obstante, en esta revisión también encontramos un trabajo (no mostrado en Tablas) en el que se estudiaba el efecto que tenía la administración de *amitriptilina* previa a la recuperación de una tarea de aprendizaje espacial. Este estudio es el realizado por McMahan y cols. (1987) con ratas. Estos autores trabajando con ratas jóvenes y ancianas, observaron que la administración de 5 mg/kg (i.p.) de amitriptilina, veinte minutos antes de la recuperación en un laberinto radial de ocho brazos, produjo un deterioro de la MCP a lo largo del experimento. Estos autores no apreciaron diferencias en la ejecución de las ratas como resultado de la edad ya que la amitriptilina produjo el mismo daño en los dos grupos de edad, no obstante las ratas ancianas parecían menos sensibles a los problemas de memoria producidos por la amitriptilina. Los autores consideraron que esto podía

deberse más bien a la incapacidad de las ratas ancianas control para alcanzar el mismo nivel de ejecución que las ratas jóvenes, haciendo que el efecto del fármaco anticolinérgico pareciese menos fuerte. Así, aunque las ratas ancianas podían ser más susceptibles a los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos este efecto se veía enmascarado.

© LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

En primer lugar se presentan los trabajos en los que se estudia el efecto que tiene sobre la memoria la administración de ISRS previa a la adquisición de la conducta aprendida. Estos trabajos quedan reflejados en la Tabla 4.4. y, como se puede observar, los resultados obtenidos son contradictorios.

Existen algunos autores que demostraron que la administración aguda de algunos ISRS (p.e. el alaproclato o la fluvoxamina) no parecían afectar a los procesos de adquisición o consolidación de la memoria (Archer y cols., 1984).

En la Tabla 4.4. también se observa que otro ISRS, la zimelidina, cuando era administrada una hora antes de la adquisición de una conducta de evitación activa de un solo sentido o de un miedo condicionado no afectaba la memoria de los animales. Sin embargo, cuando este fármaco era administrado una o cuatro horas antes de la adquisición de una prueba de evitación activa de dos sentidos producía un deterioro en los procesos de memoria (Archer y cols., 1984).

Otros ISRS que han demostrado dañar la memoria, tras una administración aguda de los mismos antes de la adquisición de la conducta a aprender, son el citalopram y la fluoxetina (Archer y cols., 1984; Meneses y Hong, 1995). No obstante, este último antidepresivo también demostró mejorar la memoria de ratas bulbectomizadas (modelo animal de depresión) cuando fue administrado por vía intra-amigdalal (Garrigou y cols., 1981).

TABLA 4.4. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN PREVIA A LA ADQUISICIÓN						
Alaproclato	Ra	5 mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Alaproclato	Ra	10 mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Alaproclato	Ra	20mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Alaproclato	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Archer y cols. (1984)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Archer y cols. (1984)
Citalopram	Ra	20mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Archer y cols. (1984)
Fluoxetina	Ra	3 µg	A (Intra-amigdalar)	Evitación inhibitoria	0	Garrigou y cols. (1981)
Fluoxetina	Ra	10 µg	A (Intra-amigdalar)	Evitación inhibitoria	↑	Garrigou y cols. (1981)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Condicionamiento clásico apetitivo	↓	Meneses y Hong (1995)
Fluoxetina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	↓	Archer y cols. (1984)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	SC (p.o.)	Tarea de aprendizaje espacial	↑	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Evitación activa	↓	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (p.o.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Yau y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	1 mg/kg	C (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	0	Stewart y Reid (2000)
Fluoxetina	Ra	2.5 mg/kg	C (i.p.)	Evitación activa	↓/0	McElroy y cols. (1982)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	C (p.o.)	Tarea de aprendizaje espacial	↑	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Evitación activa	↓/0	McElroy y cols. (1982)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Evitación activa	↓/0	McElroy y cols. (1982)
Fluoxetina	Ro	70 µg	A (s.c.)	Evitación activa	0	Flood y cols. (1988)
Fluoxetina	Ro	0.25mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	0.5mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑/0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	1 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑/0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	2.5mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑/0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑/0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Tarea de aprendizaje espacial	↑	Kumar y Kulkarni (1996)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑/0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↓	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	30 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↓	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	35 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↓	Flood y Cherkin (1987)
Fluvoxamina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Fluvoxamina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Fluvoxamina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Zimelidina	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación activa	0	Archer y cols. (1984)
Zimelidina	Ra	5 mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	↓/0	Archer y cols. (1984)
Zimelidina	Ra	10 mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	↓/0	Archer y cols. (1984)
Zimelidina	Ra	20 mg/kg	A ó SC (i.p.)	Evitación activa	↓/0	Archer y cols. (1984)
Zimelidina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Archer y cols. (1984)

En otros trabajos (Flood y Cherkin, 1987; Kumar y Kulkarni, 1996) también se observó una mejora en los procesos cognitivos tras la administración aguda de fluoxetina en ratones no bulbectomizados. No obstante, esta mejora fue observada solamente en el momento de la recuperación de lo aprendido, no viéndose afectado el proceso de adquisición. Estos autores también observaron que este efecto se observaba solamente tras la administración de dosis bajas de fluoxetina, ya que dosis altas produjeron un daño en la adquisición de la conducta de evitación activa. Estos resultados llevaron a Flood y Cherkin (1987) a considerar que el efecto beneficioso de la fluoxetina podía venir determinado por su acción sobre los procesos de consolidación o recuperación de la memoria.

Los resultados obtenidos tras la administración subcrónica de ISRS también fueron contradictorios (ver Tabla 4.4.). Existen trabajos en los que se demostró que la administración subcrónica (entre tres y cinco días antes de la adquisición de una conducta) de ISRS tales como el alaproclato o la fluoxetina no afectaron los procesos de memoria de los animales (Archer y cols., 1984; Yau y cols., 2001). Otros trabajos, sin embargo, demostraron que la administración continuada (entre tres y cinco días antes de la adquisición de una conducta) de ISRS (p.e. la fluoxetina o la zimelidina) produjeron un deterioro en la adquisición y/o consolidación de una conducta de evitación activa (Archer y cols., 1984; Nelson y cols., 1997). No obstante, en la Tabla 4.4. también se observa un trabajo en el que se comprobó que la administración de fluoxetina durante siete días mejoró los procesos de adquisición y/o consolidación de una tarea de aprendizaje espacial (Nowzkowska y cols., 2000).

Cuando la administración de los ISRS se llevó a cabo de un modo más prolongado (entre diez y quince días previos a la adquisición de la conducta) estos fármacos, y en concreto la fluoxetina, no mostraron efecto alguno sobre la adquisición de la conducta (McElroy y cols., 1982; Stewart y Reid, 2000). No obstante, hay que señalar que McElroy y cols. (1982) observaron que esta ausencia de efecto se produjo cuando la fluoxetina fue administrada ocho horas antes de cada sesión de adquisición. Cuando la administración del fármaco se produjo una hora antes de cada sesión de adquisición los autores observaron un deterioro en la misma. Estos resultados llevaron a McElroy y cols. a considerar que la fluoxetina ejercía un efecto transitorio sobre la evitación activa.

Cuando el intervalo entre la administración de la fluoxetina y la exposición a la prueba era de una hora, la fluoxetina estaba potenciando la transmisión serotoninérgica y era esto lo que inducía el daño sobre la adquisición. Sin embargo, cuando el intervalo era de ocho horas la fluoxetina ya no estaba influyendo sobre el sistema serotoninérgico y esto es lo que hacía que no se observara efecto sobre la adquisición de la conducta de evitación. También estos autores pensaron que la disminución en la respuesta de evitación, observada una hora después de la administración de fluoxetina, se debía a una inmovilidad inducida por el fármaco. No obstante, los autores observaron que los animales que mostraron una baja evitación no estaban sedados, letárgicos o atáxicos, sino que más bien presentaban un arousal alto.

Christensen y cols. (2000), por su parte, se propusieron estudiar el efecto de la exposición crónica a paroxetina en el útero sobre el desarrollo cognitivo de las crías. Para ello administraron 30 mg/kg de paroxetina (p.o.) a ratones durante la gestación. Una vez nacieron las crías se dejaron transcurrir dos o tres meses y fueron sometidas a tareas de aprendizaje espacial y a una prueba de evitación inhibitoria. A pesar de que existen investigaciones en las que se ha sugerido que la exposición prenatal a altas dosis de ISRS producen alteraciones en el desarrollo neurológico de las crías (Caccias y cols., 1993; Vorhees y cols, 1994), los resultados de este estudio contradicen estos hallazgos. La paroxetina no afectó ni el aprendizaje ni la memoria de las crías (datos no presentados en la Tabla 4.4.).

En la revisión realizada también se encontraron trabajos en los que se estudió el efecto que tenían los ISRS sobre la memoria cuando eran administrados después de la adquisición de una conducta. Los resultados de estas investigaciones aparecen en la Tabla 4.5.

Como se puede observar, la mayoría de los trabajos recogidos hacen referencia a la administración aguda de fluoxetina después de la adquisición, aunque también se presenta un trabajo realizado con zimelidina. En la mayoría de ellos se puede apreciar que los ISRS producen una mejora en los procesos de consolidación de la memoria (Flood y Cherkin, 1987; Flood y cols., 1988; Introini-Collison y cols., 1992; Lee y cols., 1992; Meneses y Hong, 1995; Monleón y cols., 2001).

TABLA 4.5. EFECTOS COGNITIVOS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
ADMINISTRACIÓN POSTERIOR A LA ADQUISICIÓN						
Fluoxetina	Ra	1 µg	A (Intra amigdalal)	Evitación inhibitoria	0	Introini-Collison y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	3 µg	A (Intra amigdalal)	Evitación inhibitoria	0	Introini-Collison y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	3 µg	A (Intra septal)	Evitación inhibitoria	0	Lee y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	6 µg	A (Intra septal)	Evitación inhibitoria	↑	Lee y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	10 µg	A (Intra amigdalal)	Evitación inhibitoria	0	Introini-Collison y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	12 µg	A (Intra septal)	Evitación inhibitoria	0	Lee y cols. (1992)
Fluoxetina	Ra	1.25 mg/kg	A (i.p)	Condicionamiento clásico apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
Fluoxetina	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p)	Condicionamiento clásico apetitivo	0	Meneses y Hong (1995)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (i.p)	Condicionamiento clásico apetitivo	↑	Meneses y Hong (1995)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p)	Condicionamiento clásico apetitivo	↑	Meneses y Hong (1995)
Fluoxetina	Ra	15 mg/kg	A (i.p)	Evitación inhibitoria	↑	Introini-Collison y cols. (1992)
Fluoxetina	Ro	4 µg	A (i.c.v.)	Evitación activa	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	8 µg	A (i.c.v.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	16 µg	A (i.c.v.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	20 µg	A (i.c.v.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	24 µg	A (i.c.v.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	70 µg	A (s.c.)	Evitación activa	↑	Flood y cols. (1988)
Fluoxetina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Fluoxetina	Ro	2.5mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Monleón y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Kumar y Kulkarni (1996)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	0	Monleón y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Evitación activa	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	↑	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Flood y Cherkin (1987)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Evitación inhibitoria	↑	Monleón y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Evitación inhibitoria	0	Flood y Cherkin (1987)
Zimelidina	Ra	5 µg	A (Intra septal)	Evitación inhibitoria	0	Lee y cols. (1992)
Zimelidina	Ra	10 µg	A (Intra septal)	Evitación inhibitoria	↑	Lee y cols. (1992)

Hay autores que consideran que la mejora producida por estos antidepresivos viene determinada por un incremento en la actividad serotoninérgica, estando implicados los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ y 5-HT₃ (Flood y Cherkin, 1987; Meneses y Hong, 1995). No obstante, es posible que el efecto beneficioso de los ISRS sobre la

memoria, en concreto de la fluoxetina, se deba a la interacción con otros sistemas neurotransmisores ya que antagonistas de los receptores NMDA y colinérgicos fueron capaces de eliminar la mejora producida por la fluoxetina sobre la memoria (Meneses y Hong, 1995).

Por otra parte, los efectos facilitadores de la fluoxetina sobre los procesos de memoria parecen producirse únicamente con la administración del fármaco en un intervalo de tiempo determinado (menos de una hora) después de la adquisición de la conducta (Flood y Cherkin, 1987), pudiendo producir una mejora en la memoria a corto plazo y en la memoria a largo plazo, aunque en esta última por un periodo muy limitado de tiempo (Flood y cols., 1988).

En nuestra revisión también encontramos trabajos en los que se estudió el efecto de los ISRS sobre los procesos de recuperación de la memoria, administrando los fármacos antes de este proceso. No obstante, estos estudios son menos abundantes.

Uno de estos estudios fue el realizado por Flood y Cherkin (1987) con *fluoxetina*. Estos autores observaron que la administración de 2.5 mg/kg de fluoxetina (s.c.), una hora antes de la sesión de recuperación de una tarea de evitación activa, facilitaba el recuerdo de una conducta de evitación débilmente aprendida por los ratones debido a un escaso entrenamiento.

Otro trabajo es el realizado por McMahon y cols (1987). Estos autores, trabajando con ratas jóvenes y ancianas, observaron que la administración de 5 mg/kg (i.p.) de zimelidina veinte minutos antes de la sesión de recuperación de un laberinto radial de ocho brazos, produjo un ligero incremento en la ejecución en el quinto día del test en las ratas jóvenes.

© LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA (IRSN)

Yau y cols. (2001), trabajando con ratas, administraron 10 mg/kg (p.o.) de *venlafaxina* antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial en un laberinto acuático. La administración de este antidepresivo se llevó a cabo durante tres días. Los

resultados demostraron que la venlafaxina no tuvo efectos sobre los procesos de memoria.

◎ **OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS**

Los potenciadores de la recaptación de 5-HT

La *tianeptina* es un ATC que difiere marcadamente de otros antidepresivos de su grupo tanto en sus propiedades estructurales, como neuroquímicas y electrofisiológicas, diferenciándose también en el efecto que tiene sobre la atención, el aprendizaje o la memoria (Labrid y cols., 1992). Bouyer y cols. (1981) observaron que la administración de tianeptina (i.p.) a partir de 2 mg/kg tendía a mejorar la atención de los gatos a los que se les administraba. Jaffard y cols. (1991) también estudiaron el efecto de la tianeptina en la memoria espacial, esta vez en ratones. Estos autores observaron que la administración (i.p.) de 10 mg/kg de tianeptina mejoró la habituación, la alternancia espontánea y la retención de la discriminación espacial simple, sin modificar el aprendizaje de la misma. En la discriminación espacial compleja la administración de 10 mg/kg de tianeptina durante siete días aceleró el aprendizaje y mejoró la ejecución. Este efecto podría explicarse por la influencia positiva de la tianeptina sobre el aprendizaje y puede que se produzca por la acción del fármaco sobre la 5-HT, mejorando su recaptación. Sin embargo, Nowakowska y cols. (2000), utilizando una prueba de laberinto espacial en ratas, observaron que la administración de 5 mg/kg. (p.o.) de tianeptina treinta minutos antes de pasar por la prueba no afectó a la memoria espacial. Tampoco la administración de este fármaco durante siete ó catorce días afectó la memoria de las ratas.

Los potenciadores de la transmisión de DA y 5-HT

La *minaprina* es un antidepresivo atípico, un componente con mecanismo dual de acción que facilita tanto la transmisión dopaminérgica como la serotoninérgica (Sambunaris y cols., 1997). También posee actividad colinomimética, estimulando los receptores M1, y esto podría estar íntimamente ligado a los efectos beneficiosos que parece tener sobre la memoria (Ambrogi-Lorenzini y cols., 1992). Este antidepresivo ha

demostrado mejorar los problemas de memoria asociados a modelos animales de demencia (Yamamoto y cols., 1990).

Entre los trabajos que estudiaron el efecto de la administración aguda de minaprina sobre la memoria encontramos el realizado por Yamamoto y cols. (1990) con ratas. En esta investigación se estudió el efecto de la minaprina sobre la memoria de trabajo. El fármaco (3.2, 10 y 32 mg/kg, i.p.) fue administrado treinta minutos antes de que los animales fueran expuestos a un laberinto (runway) de tres paneles. Los resultados revelaron que la minaprina (3.2 y 10 mg/kg) redujo el daño en la memoria producido tras la administración de escopolamina. Yamamoto y cols. (1990) también comprobaron que estas dosis de minaprina eran capaces de reducir los daños sobre la memoria producidos por la isquemia cerebral en ratas. Los autores concluyeron que el efecto beneficioso de la minaprina sobre los procesos de memoria vendría determinado por una acción estimulante del sistema colinérgico producida por la minaprina de forma directa o indirecta (a través de los sistemas serotoninérgico o dopaminérgico).

Ambrogi-Lorenzini y cols. (1992), también observaron que la administración de minaprina (10 y 25 mg/kg, i.p.) durante seis días produjo un efecto beneficioso sobre la memoria implicada en una tarea de evitación inhibitoria. Ninguna de las dosis produjeron, por sí mismas, efecto alguno sobre la memoria pero invirtieron el efecto deteriorante producido sobre la misma tras la administración de escopolamina. Por otra parte, Ambrogi-Lorenzini y cols. (1993), también estudiaron el efecto de la administración repetida de minaprina (5, 10 ó 25 mg/kg, i.p.) sobre la memoria implicada en una tarea de evitación activa para ratas. Los resultados revelaron que la dosis de 25 mg/kg dañó tanto la adquisición como la recuperación de la memoria. Por el contrario, las dosis de 5 y 10 mg/kg mejoraron la ejecución en la evitación activa, pero sólo durante el periodo de recuperación. El hecho de que la minaprina fuera administrada antes de ambos periodos impedía discernir si la mejora observada con las dosis de 5 y 10 mg/kg se debía a una mejora en la consolidación o a una mejora en la recuperación. Por este motivo Ambrogi-Lorenzini y cols. (1993) realizaron un segundo experimento en el que observaron que la mejora producida por la minaprina (10 mg/kg) se debía, sobre todo, al efecto de la misma sobre la recuperación.

Entre los trabajos que estudiaron el efecto de la minaprina sobre la memoria en ratones encontramos el realizado por Puglisi-Allegra y cols. (1994a). Para este estudio se utilizó una prueba de evitación inhibitoria. Los resultados demostraron que la administración aguda (i.p.) de 10 mg/kg de minaprina inmediatamente después de la adquisición mejoró la memoria cuando esta era medida veinticuatro horas después, mientras que las dosis de 2.5 y 5 mg/kg no produjeron efecto. Estos autores también observaron que cuando la dosis de 10 mg/kg fue administrada dos horas después de concluida la adquisición no produjo efecto alguno sobre la memoria, lo que parecía indicar que este efecto de la minaprina sobre memoria se debía a una mejora en los procesos de consolidación de la misma. También observaron que la administración crónica (nueve días) de 5 mg/kg de minaprina después de la adquisición produjo una mejora sobre la memoria, siempre y cuando la administración de minaprina se llevara a cabo inmediatamente después de la adquisición pero, no si se administraba dos horas después de la misma. Este efecto de la minaprina sobre la memoria parece deberse a su actividad sobre el sistema dopaminérgico ya que el pretratamiento con dosis subactivas de antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ antagonizaron el efecto de la minaprina sobre la consolidación de la memoria tanto en animales tratados de forma aguda como crónica. No obstante, estos autores no descartaron la posibilidad de que el efecto producido por la minaprina sobre el sistema dopaminérgico pudiera también implicar a otros neurotransmisores como el GABA, los opioides endógenos o la acetilcolina.

Fármacos que actúan sobre segundos mensajeros

El *rolipram* es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa del AMP cíclico. Zhang y cols. (2000a), trabajando con ratas en un laberinto espacial, estudiaron el efecto de la administración de 0.01, 0.05 y 0.1 mg/kg (i.p.) de rolipram previa a la sesión de recuperación. Estos autores observaron que las dosis de 0.05 y 0.1 mg/kg eliminaron el efecto amnésico que había producido la administración de MK-801 (antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA), sobre la memoria de trabajo. La dosis de 0.1 mg/kg también eliminó el efecto amnésico que la administración de MK-801 había producido sobre la memoria de referencia. No obstante, ninguna de las dosis por sí sola afectaba la memoria. Zhang y O'Donnell (2000), también observaron que las dosis de 0.05 y 1

mg/kg de rolipram también eliminaron el daño producido por la escopolamina sobre la memoria de trabajo y la de referencia. Estos autores pudieron comprobar que la dosis de 0.05 mg/kg de rolipram produjo una mejora en la memoria solamente cuando la administración se realizó quince o treinta minutos antes de la prueba. Cuando la administración del rolipram tuvo lugar una o dos horas antes de la misma no se produjo efecto alguno. Cuando la tarea de aprendizaje seleccionada fue la evitación inhibitoria, Zhang y cols. (2000a), también comprobaron que la administración de 0.1 mg/kg (i.p.) de rolipram antes de la sesión de recuperación eliminaba del efecto amnésico producido por el MK-801 sobre la conducta de evitación inhibitoria. Todos estos resultados llevaron a los autores a concluir que el rolipram mejoraba tanto la memoria de trabajo y de referencia como la memoria a corto plazo y consideraron que este efecto venía determinado por el aumento que producía este fármaco sobre el AMP cíclico (Zhang y cols., 2000a; Zhang y O'Donnell, 2000).

En definitiva, como hemos podido observar en los artículos revisados, podemos concluir que parece ser que la administración aguda de IMAOs antes de la adquisición produce efectos contradictorios (mejora o daña los procesos de memoria) que pueden venir determinados por las distintas pruebas de memoria empleadas en los diferentes estudios. Cuando la administración previa a la adquisición se produce de manera continuada también se observan efectos contradictorios (mejora o no efecta) en función de la tarea empleada. No obstante, en aquellos estudios en los que se observó algún tipo de efecto sobre los procesos de memoria, estos parecen deberse a una acción sobre el almacenamiento de la información pero no a un efecto sobre la adquisición. La recuperación tampoco parece verse afectada por los IMAOs.

En lo referente a los ATC, cuando la administración aguda de estos antidepresivos se produce antes de la adquisición de la conducta, por lo general produce un daño sobre los procesos cognitivos. Aquellos estudios en los que no se observó un efecto de estos fármacos sobre los procesos de memoria los resultados tendían, en la mayoría de los casos, a mostrar un deterioro especialmente cuando las dosis iban en aumento. Cuando la administración de ATC antes de la adquisición se realizó de manera continuada, en algunos casos se observó una mejora en la memoria. En otros estudios se observó que el efecto de los ATC sobre la memoria variaba en función del tiempo en el que era

administrado el antidepresivo. Así, antidepresivos que en un principio dañaban los procesos de memoria, cuando se administraron de forma más continuada este daño desaparecía. De los trabajos recogidos en la presente Tesis también se puede concluir que cuando los ATC se administraron después de la adquisición o antes del proceso de recuperación de la memoria, estos antidepresivos producían un daño en dichos procesos.

Los trabajos recogidos sobre la administración de ISRS antes de la adquisición de la conducta presentaron resultados contradictorios. Mientras algunos estudios mostraron que la administración aguda no afectó a los procesos mnésicos, en otros se observó un daño sobre los mismos y otros estudios mostraron un efecto beneficioso con estos fármacos a dosis bajas. Estos efectos contradictorios también se observaron cuando la administración preadquisición del ISRS se llevó a cabo de manera continuada. Estos datos contradictorios podrían venir determinados por las diferentes dosis o pruebas empleadas en los distintos estudios. Los trabajos sobre el efecto de la administración de ISRS después de la adquisición en su mayoría presentan un efecto beneficioso sobre la memoria. Este efecto facilitador sobre los procesos mnésicos también fue observado cuando la administración del ISRS se administró antes de los procesos de recuperación. No obstante, esta última afirmación es un poco tentativa debido al escaso número de estudios recogidos en los que la administración del fármaco se realiza en este momento del proceso.

Hay que señalar que algunos ATC que han demostrado tener un efecto deteriorante sobre los procesos de memoria (amitriptilina e imipramina), así como ISRS (fluoxetina) que han demostrado perjudicar el aprendizaje, cuando son administrados a animales a los que previamente se les practicó una bulbectomía olfatoria, muestran un efecto beneficioso sobre estos procesos.

Los estudios recogidos sobre el efecto en los procesos mnésicos de los antidepresivos potenciadores de la recaptación de 5-HT también mostraron resultados contradictorios (mejora o no afecta). En este caso las diferencias pueden deberse a las diferentes dosis empleadas en cada momento, ya que con dosis mayores aparece el efecto beneficioso sobre la memoria.

Otras clases de antidepresivos que parecen tener efectos beneficiosos sobre los procesos de memoria son los potenciadores de la transmisión de DA y de 5-HT y los antidepresivos que actúan sobre segundos mensajeros. Ambos tipos, cuando se administran de manera aguda antes de la adquisición de la conducta producen una mejora en los procesos de memoria. En el caso de los potenciadores de la transmisión de DA y de 5-HT, tanto la administración continuada antes de la adquisición, como la administración aguda después de la misma, producen una mejora en la memoria.

Con los datos extraídos, tanto de trabajos realizados con animales o con humanos, se puede concluir que los fármacos con efectos antimuscarínicos tienen especial impacto sobre la memoria, produciendo un deterioro de la misma. En general existen pocos estudios o experiencias clínicas sobre el uso de fármacos para combatir los efectos anticolinérgicos centrales de los antidepresivos. No obstante existen posibilidades como combinar los antidepresivos con fármacos nootrópicos que mejoran la cognición. Estos fármacos son generalmente bien tolerados aunque el efecto beneficioso de estos agentes sobre los problemas cognitivos inducidos por los antidepresivos está aún por demostrar. También hay que mencionar que muchos pacientes deprimidos, que están recibiendo terapia antidepresiva, están posiblemente atenuando los efectos inducidos por estos fármacos por autoadministración de nicotina y cafeína, invirtiendo así los efectos anticolinérgicos en cierta medida (Riedel y van Praag, 1995).

El hecho de que los pacientes con depresión puedan presentar problemas cognitivos hace más relevante aún el hecho de evitar fármacos que induzcan daño en la cognición. Más bien hay que buscar antidepresivos que mejoren estos problemas cognitivos, como parece ocurrir con algunos de estos fármacos. Esta mejora en las funciones cognitivas con estos nuevos agentes parece ser independiente de su actividad antidepresiva porque las mejoras cognitivas ocurren más rápido que el efecto antidepresivo y aparece en pacientes que no padecen depresión (Oxman, 1996).

Aunque existen varios tipos de fármacos con propiedades antidepresivas que han demostrado mejorar los procesos cognitivos, para algunos investigadores las evidencias disponibles sugieren que los ISRS son probablemente el tratamiento de elección para los

ancianos con depresión, especialmente si los ancianos tienen algún problema cognitivo asociado (Oxman, 1996). No obstante, la elección de un fármaco u otro va a depender mucho del individuo en concreto que lo va a consumir.

4.3. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE OTROS PROCESOS PSICOLÓGICOS

4.3.1. La actividad locomotora y la conducta exploratoria

El hecho de que los sistemas dopaminérgico y colinérgico, dos sistemas implicados en los mecanismos de acción de los antidepresivos, estén implicados también en la actividad locomotora hace pensar en la posibilidad de que los antidepresivos (IMAOs, ATC, IRND, etc.) afecten la conducta motora de los pacientes que los consumen.

Montgomery (1995), también informó que el tratamiento con ISRS producía trastornos del movimiento. Este autor señala que este efecto no es sorprendente ya que, aunque los ISRS no afectan directamente al sistema dopaminérgico o colinérgico, la 5-HT sí que juega un papel relevante en la autorregulación dopaminérgica.

Además, las evidencias existentes demuestran que diferentes tipos de antidepresivos producen una marcada acción sedante. Este efecto probablemente venga determinado por su acción sobre los receptores histaminérgicos H₁ (Frazer, 1997).

Expondremos a continuación el efecto de los diferentes tipos de antidepresivos sobre la actividad locomotora y la actividad exploratoria en animales.

© LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

En la Tabla 4.6. se recogen algunos de los trabajos en los que se estudia el efecto de estos antidepresivos sobre los procesos motores. Según se recoge en Frazer (1997), los IMAOs poseen poco efecto sedante y por este motivo se espera que su acción sobre la actividad locomotora sea escasa.

De hecho, en la Tabla 4.6. se puede observar que la mayoría de los estudios muestran que la administración aguda de IMAOs no producen efecto alguno sobre la actividad locomotora de los animales (Parent y cols., 1999; Maki y cols., 2000; Banchelli y cols., 2001).

La actividad exploratoria tampoco parece verse afectada por la administración aguda de IMAOs, aunque el efecto sobre la misma parece ser dependiente del modelo animal empleado en el estudio. Como se observa en la Tabla 4.6., la administración aguda de clorgilina no parece afectar la actividad exploratoria en una prueba con panel agujereado, pero reduce la actividad exploratoria en el test de luz-oscuridad (Popova y cols., 2000).

TABLA 4.6. EFECTOS DE LOS IMAOs SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Clorgilina	Ra	0.2 mg/kg	C (i.p.)	Campo de arena	↑	Barbelvien y cols. (2001)
Clorgilina	Ro	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Rueda rotatoria	0	Banchelli y cols. (2001)
Clorgilina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Panel agujereado	0	Popova y cols. (2000)
Clorgilina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	0	Popova y cols. (2000)
Clorgilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Panel agujereado	0	Popova y cols. (2000)
Clorgilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	↓	Popova y cols. (2000)
Deprenil	Ra	0.25 mg/kg	C (i.p.)	Campo de arena	0	Barbelvien y cols. (2001)
Deprenil	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Rueda rotatoria	0	Banchelli y cols. (2001)
Fenzina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Parent y cols. (1999)
Fenzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Parent y cols. (1999)
Fenzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Cajas automáticas	0	Maki y cols. (2000)
Moclobemida	Ro	15 mg/kg	C(p.o.)	Rueda rotatoria	0	Steckler y cols. (2001)
Moclobemida	Ro	15 mg/kg	C(p.o.)	Exploración objetos nuevos	↑	Steckler y cols. (2001)
Pargilina	Ra	1 mg/kg	C (i.p.)	Campo de arena	0	Barbelvien y cols. (2001)
Pargilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo de arena	↑	Barbelvien y cols. (2001)
Tranilcipromina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas automáticas	0	Maki y cols. (2000)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 4.6. A 4.9.

Ro: ratones
Ra: ratas
Ra (b): ratas bulbectomizadas
Ra (o): ratas ovariectomizadas
Ra (m.c.): ratas a las que se les indujo miedo condicionado
Ro (a): ratones agresivos
mg/kg: miligramos /kilogramo
µg: microgramos

A: administración aguda
SC: administración subcrónica
C: administración crónica
i.p.: intraperitoneal
s.c.: subcutánea
p.o.: posología oral
0: no afecta la actividad
↓: reduce la actividad
↑: aumenta la actividad

Cuando la administración de los IMAOs se realizó de manera continuada (durante cuatro o cinco semanas), algunos de los antidepresivos (clorgilina o pargilina) produjeron un aumento en la actividad locomotora de los animales, mientras que otros IMAOs (deprenil y moclobemida) no afectaron la locomoción de los animales (Steckler y cols., 2001; Barbelivien y cols., 2001).

Por otra parte, Steckler y cols. (2001) comprobaron que la administración de *moclobemida* durante cinco semanas producía un aumento en la exploración a objetos nuevos (ver Tabla 4.6.). Los autores interpretaron este aumento en la actividad exploratoria como un incremento en la motivación o como una disminución en la ansiedad que vendría producida por la administración de *moclobemida*.

En general, podemos decir que los IMAOs, administrados de manera aguda, no parecen afectar la actividad locomotora ni la actividad exploratoria. Sin embargo, cuando la administración de estos antidepresivos es continuada, los resultados de los estudios parecen reflejar que estos fármacos producen un cierto aumento en la actividad locomotora y exploratoria.

© LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Entre los ATC la sedación es comúnmente observada en fármacos tales como la doxepina, la trimipramina, la amitriptilina o la imipramina. Otros ATC de aminas secundarias como la desipramina, la nortriptilina y la protriptilina, también muestran un efecto sedante pero más ligero (Frazer, 1997).

En la Tabla 4.7. podemos observar los resultados de algunos de los estudios realizados con animales en los que se estudia el efecto de los ATC sobre la actividad locomotora y la actividad exploratoria.

Según la Tabla 4.7., parece que la administración aguda de ATC produce una reducción de la actividad locomotora de manera dependiente de dosis (Cai y cols., 1993; Molewijk y cols., 1995; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Pähkla y cols., 2000; Texeira y cols., 2000; Clanet y cols., 2001; Galeotti y cols., 2001).

Este efecto de los ATC sobre la actividad también ha sido observado en estudios con humanos. Así, Fairweather y cols. (1996), en un trabajo realizado con humanos sanos, observaron que la administración aguda de 75 mg de *dotiepina* produjo un aumento en la puntuación presentada por los sujetos en una escala de percepción subjetiva de la sedación (datos no presentados en Tablas).

No obstante, no todos los trabajos hallados observaron que los ATC producían una reducción de la actividad locomotora. Así, Podhorna y Brown (2000), trabajando con crías de rata, observaron que la administraron aguda de 10, 15, 20 ó 30 mg/kg (s.c.) de imipramina, antes de que los animales pasaran por la prueba de actividad locomotora, produjeron un aumento en la actividad locomotora total (datos no presentados en Tablas).

En cuanto al efecto de la administración aguda de ATC sobre la actividad exploratoria, en la Tabla 4.7. se recoge el estudio de Galeotti y cols. (2001). Estos autores comprobaron que la administración aguda de amitriptilina o clomipramina no afectó la exploración de los animales en un tablero agujereado.

TABLA 4.7. EFECTOS DE LOS ATC SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Mar y cols. (2000)
Amitriptilina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Mar y cols. (2000)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Cai y cols. (1993)
Amitriptilina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Tablero agujereado	0	Galeotti y cols. (2001)
Amitriptilina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Rueda rotatoria	0	Galeotti y cols. (2001)
Amitriptilina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Cai y cols. (1993)
Amitriptilina	Ro	30 mg/kg	A (s.c.)	Rueda rotatoria	↓	Galeotti y cols. (2001)
Clomipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra (o)	2.5 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Molina-Hernández y Téllez-Alcántara (2001)

TABLA 4.7. EFECTOS DE LOS ATC SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Clomipramina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Tablero agujereado	0	Galeotti y cols. (2001)
Clomipramina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Rueda rotatoria	0	Galeotti y cols. (2001)
Clomipramina	Ro	45 mg/kg	A (s.c.)	Rueda rotatoria	↓	Galeotti y cols. (2001)
Desipramina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Pähkla y cols. (2000)
Desipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Pähkla y cols. (2000)
Desipramina	Ra (o)	4.28 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Molina-Hernández y Téllez-Alcántara (2001)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Mar y cols. (2000)
Desipramina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Mar y cols. (2000)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Cuadro de arena	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Cuadro de arena	0	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Cuadro de arena	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Cuadro de arena	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Cuadro de arena	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	C (i.p.)	Cuadro de arena	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Clenet y cols. (2001)
Mianserina	Ro (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Cai y cols. (1993)
Mianserina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Cai y cols. (1993)

Como podemos observar también en la Tabla 4.7., cuando la administración de ATC se realizó de manera continuada el efecto sobre la actividad locomotora fue diferente según el antidepresivo. Podemos observar que la mayoría de los ATC (la amitriptilina, la clomipramina o la desipramina) no afectaron la actividad locomotora de ratas controles u ovariectomizadas cuando se administraron durante tres o cuatro semanas (Mar y cols., 2000; Molina-Hernández y Téllez-Alcántara, 2001). No obstante, la dosis más alta de amitriptilina estudiada (25 mg/kg) siguió inhibiendo la actividad locomotora después de la tercera semana de administración (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). También hay que señalar que aunque la amitriptilina y la desipramina no parecían afectar la actividad locomotora de ratas normales, estos fármacos eran

capaces de reducir la hiperactividad que presentaron las ratas bulbectomizadas (Mar y cols., 2000). Por último, señalar que la administración continuada de imipramina (durante tres semanas) siguió produciendo una inhibición locomotora en los animales (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Texeira y cols., 2000).

Existen también trabajos (datos no presentados en la Tabla 4.7.) que comprueban que la administración aguda o crónica (durante catorce días) de desipramina o de imipramina (10 mg/kg, p.o.) elimina la hipoactividad inducida por la administración de clonidina (agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos) o por la administración de 7-OH-DPAT (agonista de los receptores D₃) (Rogoz y Dziedzicka-Wasylewska, 2000; Dziedzicka-Wasylewska y cols., 2001).

Basándonos en los trabajos antes mencionados, podemos decir que la administración aguda de los ATC parece producir una reducción en la actividad locomotora. No obstante, los resultados observados cuando la administración era continuada no son tan claros. Los estudios llevados a cabo con algunos ATC (amitriptilina e imipramina) parecen reflejar que la administración prolongada de estos fármacos también produce un deterioro en la actividad locomotora. Sin embargo, existen autores que consideran que después de una administración continuada de antidepresivos aparece tolerancia a la sedación y a los daños psicomotores (Riedel y van Praag, 1995). De hecho, algunos trabajos realizados con otros ATC (clomipramina y desipramina) reflejaron que la administración continuada de estos antidepresivos hacía que el efecto de los mismos sobre la actividad locomotora desapareciera con el tiempo.

© LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

En la Tabla 4.8. se pueden observar los resultados de los trabajos en los cuales se estudia el efecto de la administración, aguda o repetida, de ISRS sobre la actividad locomotora y la actividad exploratoria.

Como se observa en esta Tabla, los resultados sobre el efecto de la administración aguda de ISRS en la actividad locomotora son contradictorios. Si bien la mayoría de los estudios apuntan hacia una ausencia de efecto de estos fármacos sobre la locomoción

(Molewijk y cols., 1995; Hashimoto y cols., 1996; Flood y cols., 1988; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Nowakowska y cols., 2000 y Olausson y cols., 2000), en otros trabajos se observó una reducción de la actividad locomotora (Pähkla y cols., 2000; Clenet y cols., 2001; Koks y cols., 2001).

TABLA 4.8. EFECTOS DE LOS ISRS SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (s.c.)	Actímetro	0	Olausson y cols. (2000)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (s.c.)	Laberinto en cruz	0	Olausson y cols. (2000)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (s.c.)	Cajas automáticas	0	Hashimoto y cols. (1996)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	C (s.c.)	Actímetro	0	Olausson y cols. (2000)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	20 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Clenet y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (p.o.)	Actímetro	0	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Pähkla y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Pähkla y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	SC (i.p.)	Actímetro	0	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Campo abierto	↓	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Brazo balanceante	0	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Actímetro	0	Ho y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	C (p.o.)	Actímetro	0	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Mar y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Mar y cols. (2000)
Fluoxetina	Ro	70 µg	A (s.c.)	Campo abierto	0	Flood y cols. (1988)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↑	Monleón y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	↓	Clenet y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	C (s.c.)	Campo abierto automático	0	Lyons y cols. (1999)
Fluvoxamina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Fluvoxamina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto (automático)	0	McMahon y Cunningham (2001)
Fluvoxamina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto (automático)	0	McMahon y Cunningham (2001)
Fluvoxamina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Campo abierto (automático)	↓	McMahon y Cunningham (2001)
Fluvoxamina	Ra	30 mg/kg	A (s.c.)	Cajas automáticas	0	Hashimoto y cols. (1996)
Fluvoxamina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Clenet y cols. (2001)
Paroxetina	Ra	0.5 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz	↓	Koks y cols. (2001)
Paroxetina	Ra	0.5 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Koks y cols. (2001)
Paroxetina	Ra	3 mg/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Duxon y cols. (2000)
Paroxetina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Clenet y cols. (2001)
Paroxetina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Actímetro	0	Clenet y cols. (2001)

Si nos fijamos en la Tabla 4.8. podemos observar como una misma dosis de fármaco, en unas ocasiones, no afecta la actividad locomotora y en otras la reduce. Estas diferencias pueden venir marcadas por las diferentes vías de administración empleadas o por los diferentes modelos animales utilizados. De todos modos el efecto inhibitor de la administración aguda de ISRS se observa en algunas ocasiones y en otras no. De hecho, McMahon y Cunningham (2001) observaron que la dosis de 20 mg/kg de fluvoxamina unas veces redujo la actividad locomotora de los animales en campo abierto y otras veces no.

Cuando la administración de los ISRS se realizó de manera subcrónica (entre tres y siete días de administración) los resultados no revelaron ningún efecto de estos antidepresivos sobre la actividad locomotora (Nelson y cols., 1997; Nowakowska y cols., 2000; Ho y cols., 2001). No obstante, hay que señalar que Nelson y cols. (1997) comprobaron que la administración, durante tres días de fluoxetina produjo una reducción de la actividad locomotora de los animales en un campo abierto. Sin embargo, los autores concluyeron que los resultados de este estudio no demostraron la existencia de un daño motor tras la administración de fluoxetina.

Los trabajos recogidos en la Tabla 4.8. en los que se utilizó una administración crónica de los ISRS (entre dos y cuatro semanas) tampoco revelaron efecto algunos de estos antidepresivos sobre la actividad locomotora de los animales (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Lyons y cols., 1999; Duxon y cols., 2000; Mar y cols., 2000; Nowakowska y cols., 2000; Olausson y cols., 2000). No obstante, Mar y cols. (2000) observaron que la administración de fluoxetina durante veintidós días redujo la hiperactividad que presentaron las ratas bulbectomizadas (modelo animal de depresión).

Revisando los trabajos presentados se podría decir que la administración aguda o continuada de los ISRS no afecta la actividad locomotora de los animales. A pesar de esto, existen autores que afirman que el tratamiento con ISRS puede producir trastornos en el movimiento (Montgomery, 1995). De hecho, algunos de los trabajos revisados han demostrado que la administración aguda de ISRS, como la fluoxetina, la fluvoxamina o la paroxetina, reduce la actividad locomotora.

No obstante, y aunque son escasos los trabajos existentes, también se ha

observado que la administración aguda o continuada de ISRS podría producir un aumento en la actividad locomotora. En la Tabla 4.8. observamos como Monleón y cols. (2001) comprobaron que la administración aguda de fluoxetina produjo un aumento en la locomoción de los ratones. Además, Rogoz y Dziedzicka-Wasylewska (2000) observaron que la administración, durante catorce días, de 10 mg/kg (p.o.) de citalopram fue capaz de eliminar la hipoactividad que había producido sobre ratas la administración de 7-OH-DPAT (datos no presentados en Tablas).

En nuestra revisión también hemos encontrado algunos trabajos en los que se estudió el efecto de los ISRS sobre la actividad locomotora en humanos. El trabajo realizado por Fairweather y cols. (1996) con humanos sanos reveló que la administración de 50 ó 100 mg de fluvoxamina no afectó la puntuación de los sujetos en una escala de sedación subjetiva. No obstante, existen otros trabajos en los que se observó que los ISRS (en concreto la fluoxetina) produjeron una mejora en las funciones motoras de sujetos que las tenían dañadas. Así, De Marchi y cols. (2001), trabajando con mujeres que sufrían un trastorno de Huntington, observaron que la administración de 20 mg/kg (p.o.) de fluoxetina durante dos meses mejoraba los trastornos motores. Estos autores observaron que el pico de mejora en los trastornos motores se consiguió tras un tratamiento de seis meses con fluoxetina. También comprobaron que las mujeres que abandonaron el tratamiento con fluoxetina, al año de iniciarlo, presentaron una recaída en los trastornos motores a los tres meses del abandono. Si la administración de fluoxetina era restablecida los daños motores volvían a presentar una mejora. Dam y cols. (1996), trabajando con humanos que sufrían de una hemiplejía por isquemia, comprobaron que la administración de 20 mg/día de fluoxetina, unida a la realización de fisioterapia, mejoraba los síntomas de hemiplejía de los pacientes. Los autores comprobaron que estos resultados no se debieron a una mejora en los síntomas depresivos de los pacientes. Concluyeron que posiblemente la mejora de los síntomas de hemiplejía, observados con la fluoxetina, se debieran a que este fármaco incrementaba la transmisión serotoninérgica la cual estaría estimulando la función motora.

Por su parte, Fernández y cols. (2001), trabajando con sujetos con trastornos por estrés post-traumático, comprobaron que estos sujetos tenían alterada la actividad neural

en zonas del cerebro implicadas en el control de la actividad motora. Estos autores comprobaron que la administración de 20 a 50 mg/día de fluoxetina, durante seis meses, normalizaba la actividad neural en estas zonas del cerebro.

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA**

Como se observa en la Tabla 4.9. Hashimoto y cols. (1996) comprobaron que la administración de aguda de *milnacipran* no afectaba la actividad de ratas cuando el fármaco fue administrado una hora antes de que los animales pasaran por un actímetro.

TABLA 4.9. EFECTOS DE OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA.						
Milnacipran	Ra	30 mg/kg	A (s.c.)	Registro automático	0	Hashimoto y cols. (1996)
ANTIDEPRESIVOS QUE ACTUNA SOBRE SEGUNDOS MENSAJEROS						
Rolipram	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	0	Zhang y O'Donnell (2000)
Rolipram	Ra	0.01mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	0	Zhang y cols. (2000a)
Rolipram	Ra	0.025mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	0	Zhang y O'Donnell (2000)
Rolipram	Ra	0.05mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	0	Zhang y O'Donnell (2000)
Rolipram	Ra	0.05mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	↑	Zhang y cols. (2000a)
Rolipram	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	0	Zhang y O'Donnell (2000)
Rolipram	Ra	0.1mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	↑	Zhang y cols. (2000a)
Rolipram	Ra	1mg/kg	A (i.p.)	Laberinto radial	↑	Zhang y O'Donnell (2000)
POTENCIADORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT.						
Tianeptina	Ra	5 mg/kg	A (p.o.)	Actímetro	0	Nowakowska y cols. (2000)
Tianeptina	Ra	5 mg/kg	C (p.o.)	Actímetro	↓	Nowakowska y cols. (2000)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT_{1A}						
Bupirona	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Bupirona	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Bupirona	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Ferreira y cols. (2000)
Bupirona	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Molewijk y cols. (1995)
Bupirona	Ra (m.c.)	5 mg/kg	A (i.p.)	Interacción social	↓	Hotsenpiller y Williams (1996)
Bupirona	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	↓	Ferreira y cols. (2000)
Bupirona	Ra	3 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	0	Mar y cols. (2000)
Bupirona	Ra (b)	3 mg/kg	C (i.p.)	Campo abierto	↓	Mar y cols. (2000)
Flexinoxan	Ra	0.1 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Flexinoxan	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)
Flexinoxan	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Cajas experimentales	0	Molewijk y cols. (1995)

© **OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS**

En la Tabla 4.9. aparecen diferentes trabajos en los que se estudió el efecto de otros fármacos con propiedades antidepresivas sobre la actividad locomotora y la actividad exploratoria.

Fármacos que actúan sobre segundos mensajeros

La administración aguda de rolipram produjo un aumento en la actividad locomotora (Zhang y cols., 2000a; Zhang y O'Donnell, 2000) (ver Tabla 4.9.). Hay que señalar que los animales de estos estudios estaban pretratados con escopolamina (Zhang y O'Donnell, 2000) o con un antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA, el MK-801 (Zhang y cols., 2000a). No obstante, las dosis utilizadas de escopolamina o de MK-801 no afectaron por sí solas la actividad locomotora de las ratas.

Potenciadores de la recaptación de 5-HT

Labrid y cols. (1992) señalaron que la *tianeptina* carece de efecto sedante y que solamente en dosis altas producía una ligera y breve estimulación psicomotora.

Revisando los trabajos realizados con este fármaco en animales se encontró el llevado a cabo por Nowakowska y cols. (2000). Estos autores comprobaron que la administración aguda de tianeptina no produjo efecto alguno sobre la actividad locomotora de las ratas. En cambio, cuando la administración de la tianeptina tuvo lugar durante siete o catorce días el fármaco produjo una reducción de la actividad locomotora. Los autores consideraron que este efecto se debía a la acción de la tianeptina sobre el sistema dopaminérgico o sobre los receptores GABA.

Agonistas de los receptores 5-HT_{1A}

Teniendo en cuenta los resultados observados en la Tabla 4.9. se puede decir que el efecto de los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} sobre la actividad locomotora es diferente en función del fármaco que se emplee. Mientras que la administración aguda de buspirona produjo una reducción de la actividad locomotora (Molewijk y cols., 1995; Hotsenpiller y Williams, 1996; Ferreira y cols., 2000); la administración aguda de

fexinoxan no afectó la locomoción de los animales (Molewijk y cols., 1995).

Con la administración continuada de estos antidepresivos, se puede observar que la buspirona, administrada durante veintiún días, no afectó la actividad locomotora de ratas normales. Sin embargo, cuando la ratas fueron previamente sometidas a una bulbectomía olfatoria (modelo animal de depresión) esta dosis de buspirona produjo una reducción de la hiperactividad que presentaban dichas ratas (Mar y cols., 2000).

Resumiendo este subpunto, podemos decir que:

- a) Los IMAOs no parecen afectar la actividad locomotora o exploratoria cuando se administran de forma aguda. Sin embargo, cuando la administración es continuada pueden producir un aumento de la locomoción.
- b) Los ATC son los antidepresivos que más claramente producen un daño sobre la actividad locomotora cuando son administrados de manera aguda. No obstante, en la mayoría de los casos este efecto deteriorante tiende a desaparecer tras una administración crónica. Otros fármacos con potencial antidepresivo que tienen el mismo patrón de actuación sobre la actividad locomotora son los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}.
- c) Los resultados observados con los ISRS son contradictorios. Aunque la mayoría de los estudios apuntan hacia una ausencia de efecto de estos antidepresivos sobre la actividad locomotora (ya sea su administración aguda o crónica), existen trabajos en los que también se ha observado un deterioro o un aumento en la locomoción tras la administración aguda de estos antidepresivos. Por otra parte, hay que señalar que la administración continuada de fluoxetina en humanos con daños motores produjo una mejora de los mismos.
- d) Tanto los inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA, como los potenciadores de la recaptación de 5-HT no parecen afectar la actividad locomotora de los animales cuando son administrados de forma aguda. Estos últimos producen un deterioro de la locomoción tras la administración continuada. Por último, señalar que los fármacos que actúan sobre segundos mensajeros parecen

producir un aumento de la actividad locomotora cuando son administrados de manera aguda.

4.3.2. La agresividad

Varios son los sistemas neuronales que están implicados en la agresión, incluidos los sistemas catecolaminérgico, serotoninérgico y GABAérgico.

En particular el sistema catecolaminérgico central está relacionado con varias formas de agresión animal (Cai y cols., 1993). Eichelman y Barchas (1975) observaron que los antidepresivos facilitaban la agresión, inducida por descargas eléctricas, a través del sistema noradrenérgico más que por el sistema serotoninérgico. Cai y cols. (1993) también señalaron que los cambios funcionales en el sistema noradrenérgico central, específicamente en los α_2 -adrenoceptores, pueden afectar la agresividad. Matsumoto y cols. (1994) también señalaron que los receptores α_2 -adrenérgicos y β_2 -adrenérgicos juegan un importante papel en la modulación de la conducta agresiva inducida mediante aislamiento.

No obstante, en una gran cantidad de estudios realizados con humanos y con primates se ha observado que el sistema serotoninérgico también está implicado en la conducta agresiva. Las evidencias demostraron que una disminución en la función serotoninérgica puede producir agresión y que los tratamientos que aumentan esta función pueden reducir la agresividad (Sarne y cols., 1995; Fuller, 1996; Marazziti y cols., 1996; Fairbanks y cols., 2001).

Por este motivo no es de extrañar que los antidepresivos que actúan modulando estos sistemas también pueden afectar la conducta agresiva. A continuación presentamos una revisión de los trabajos en los que se estudia el efecto de los antidepresivos sobre la agresión.

© LOS ANTIDEPRESIVOS IMAO (IMAOs)

Como se observa en la Tabla 4.10., el trabajo en el que se estudió el efecto de los IMAOs sobre la agresividad demostró que la administración aguda de fenelzina no

afectó la conducta agresiva de los ratones. En cambio, cuando la administración de la fenelzina se llevó a cabo durante dieciséis días este antidepresivo produjo un aumento de la agresividad.

◎ **LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)**

En la Tabla 4.10. también se presentan algunos trabajos que estudian el efecto de los ATC en la conducta agresiva.

Los resultados observados sobre la agresión tras la administración aguda de ATC son contradictorios. Aunque existen muchos trabajos en los que se observó que la administración aguda de estos antidepresivos aumentó la agresividad en animales que ya eran agresivos (Matsumoto y cols., 1991, 1994, 1995; Matto y cols., 1998); también hay trabajos donde los ATC redujeron la conducta agresiva de estos animales (Hilakivi-Clarke y Goldberg, 1993) o de animales a los que no se les había inducido agresividad previamente (Gao y Cutler, 1994); así como también hay trabajos que observaron que los ATC no afectaron la agresividad de los animales (Matto y cols., 1998).

Hay que señalar que en el trabajo de Cai y cols. (1993) se observó que determinados ATC (la amitriptilina, la clomipramina o la mianserina) tenían un efecto diferente sobre la conducta agresiva en función de la dosis de ATC administrada. Otro aspecto a tener en cuenta es que en muchas ocasiones los ATC presentaron efecto sobre la agresividad (ya sea aumentándola o disminuyéndola) solamente cuando a los animales se les había inducido agresividad antes de pasar por la prueba, no afectando a aquellos animales controles (Matsumoto y cols., 1991; Hilakivi-Clarke y Goldberg, 1993).

Resumiendo podríamos decir que, aunque los resultados de los trabajos son contradictorios, parece que la administración aguda de ATC produce un aumento de la conducta agresiva de los animales. Más específicamente se observa en aquellos animales a los que previamente se les había inducido agresividad. De hecho, hay autores que consideran que la reducción en la conducta agresiva observada después de la administración aguda de algunos ATC se podría deber a una reducción en la actividad locomotora o exploratoria (Cai y cols., 1993; Gao y Cutler, 1994).

TABLA 4.10. EFECTO DE LOS IMAOs Y LOS ATC SOBRE LA AGRESIVIDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA.						
Fenelzina	Ro	1 µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Fenelzina	Ro	8 µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Fenelzina	Ro	1 µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	↑	Gao y Cutler (1994)
Fenelzina	Ro	8 µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	↑	Gao y Cutler (1994)
LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.						
Amitriptilina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matto y cols. (1998)
Amitriptilina	Ro (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Cai y cols. (1993)
Amitriptilina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Cai y cols. (1993)
Amitriptilina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matto y cols. (1998)
Clomipramina	Ro (a)	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ro (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	0	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Clomipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Clomipramina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↓	Cai y cols. (1993)
Clomipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	0	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Clomipramina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Desipramina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matto y cols. (1998)
Desipramina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matsumoto y cols. (1991)
Desipramina	Ro (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1994)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matsumoto y cols. (1991)
Desipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1991)
Desipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1994)
Desipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1995)
Desipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matsumoto y cols. (1991)
Desipramina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1991)
Imipramina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matto y cols. (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	0	Blanchard y cols. (1993)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	↓	Blanchard y cols. (1993)
Imipramina	Ro	15.8µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Imipramina	Ro	63.2µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	↓	Gao y Cutler (1994)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matsumoto y cols. (1991)
Imipramina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1991)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matsumoto y cols. (1991)
Imipramina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Matsumoto y cols. (1991)
Imipramina	Ro	15.8µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Imipramina	Ro	63.2µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Mianserina	Ro	0.12µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Mianserina	Ro	0.48µmol/kg	A (i.p.)	Interacción social	↓	Gao y Cutler (1994)
Mianserina	Ro (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↑	Cai y cols. (1993)
Mianserina	Ro (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Cai y cols. (1993)
Mianserina	Ro (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↓	Cai y cols. (1993)
Mianserina	Ro	0.12µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Mianserina	Ro	0.48µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)
Mianserina	Ro	1.92µmol/kg	C (p.o.)	Interacción social	0	Gao y Cutler (1994)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 4.10. A 4.12.

Ro: ratones	i.p.: intraperitoneal
Ra: ratas	s.c.: subcutanea
Ra (a): ratas agresivas	p.o.: posología oral
Ro (a): ratones agresivos	i.m.: intra muscular
Monos: monos	¿?: se desconoce dato
mg/kg: miligramos /kilogramo	0: no afecta la agresividad
µmol/kg: micromoles/kilogramo	↓: reduce la agresividad
A: Administración Aguda	↑: aumenta la agresividad
SC: Administración subcrónica	
C: Administración crónica	

Parece ser que este aumento de la conducta agresiva, producido por los ATC, viene determinado por la acción de estos antidepresivos sobre los receptores α_2 -adrenérgicos y β_2 -adrenérgicos (Cai y cols., 1993; Matsumoto y cols., 1991, 1994).

En cuanto a aquellos trabajos en los que se estudió el efecto de la administración continuada de ATC sobre la agresividad, los resultados también fueron contradictorios. Mientras que Gao y Cultler (1994) observaron que la administración, durante dieciseis días, de imipramina o mianserina no afectó la conducta de agresividad de los ratones; Blanchard y cols. (1993) observaron que la administración de imipramina durante veintiún días produjo una reducción en la conducta defensiva de las ratas. Es posible que la ausencia de resultados en el trabajo de Gaoy Cutler (1994) se debiera a las dosis tan bajas de antidepresivos empleadas. De hecho, en un estudio realizado con humanos por Luiselli y cols. (2001), se comprobó que la administración prolongada de otro ATC, la clomipramina, eliminó la conducta agresiva de un chico autista.

© **LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)**

Los ISRS han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la conducta agresiva (Castrogiovanni y cols., 1992; Fava y cols., 1993). En la Tabla 4.11. presentamos algunos de los trabajos realizados sobre el tema en animales.

Como se puede observar en esta Tabla, la mayoría de los trabajos reflejaron que la administración aguda de ISRS no afectaron la conducta agresiva de los animales, independientemente de que estos fueran agresivos o controles no agresivos (Matto y

cols., 1998; Rilke y cols., 2001; Skrebuhhova-Malmros y cols., 2001). Sin embargo, Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993) observaron que la administración aguda de zimelidina redujo la conducta agresiva de los animales a los que se les había inducido agresividad, pero no afectó la conducta de los animales control no agresivos.

TABLA 4.11. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA AGRESIVIDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Citalopram	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matto y cols. (1998)
Citalopram	Ra (a)	20 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matto y cols. (1998)
Citalopram	Ra (a)	20 mg/kg	SC (s.c.)	Encuentro antagónico	↓	De Castro y cols. (2001)
Citalopram	Ro	0.5 mg/kg	A (¿?)	Test intruso-residente	0	Rilke y cols. (2001)
Citalopram	Ro (a)	0.5 mg/kg	A (¿?)	Test intruso-residente	0	Rilke y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Matto y cols. (1998)
Fluoxetina	Ra (a)	10 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	0	Skrebuhhova-Malmros y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra (a)	10 mg/kg	SC (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Ho y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	C (s.c.)	Test intruso-residente	0	Lyons y cols. (1999)
Fluoxetina	Ro (a)	5 mg/kg	C (s.c.)	Test intruso-residente	↓	Lyons y cols. (1999)
Fluoxetina	Monos	2 mg/kg	C (i.m.)	Test intruso-residente	↓	Fairbanks y cols. (2001)
Fluvoxamina	Ro	2 mg/kg	C(i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Fluvoxamina	Ro	4 mg/kg	C(i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Fluvoxamina	Ro	8 mg/kg	C(i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Zimelidina	Ro	12.5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	0	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Zimelidina	Ro (a)	12.5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Zimelidina	Ro	25 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	0	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)
Zimelidina	Ro (a)	25 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Hilakivi-Clarke y Goldberg (1993)

Cuando la administración de ISRS (en concreto de la fluoxetina) se realizó de manera subcrónica (cinco días) o crónica (cuatro o nueve semanas) se puede observar que se produjo una reducción en la agresividad de los animales (Lyons y cols., 1999; Fairbanks y cols., 2001; Ho y cols., 2001). Esta reducción en la conducta agresiva también se observó tras la administración continuada de citalopram. Así, de Castro y cols. (2001) observaron que la administración subcrónica de este fármaco en ratas crías produjo una reducción de la conducta agresiva. Estos autores administraron el citalopram entre los días uno y diecinueve después del nacimiento de las ratas (cada tres días). Cuando las ratas llegaron a la edad de tres meses se les indujo agresión mediante shock eléctrico y pasaron por una serie de encuentros antagónicos. Se observó que

aquellas ratas que habían sido tratadas con citalopram presentaban una reducción en la conducta agresiva. Los autores consideraron que esta reducción podría estar relacionada con cambios neuroadaptativos durante el periodo neonatal que produjeron un aumento en la actividad serotoninérgica.

Sin embargo, no todos los trabajos realizados con animales mostraron un efecto anti-agresividad tras la administración continuada de ISRS. De hecho, en la Tabla 4.11. podemos observar que Cutler y cols. (1997b) observaron que la administración de fluvoxamina durante tres semanas no afectó la conducta de los animales. Sin embargo, estos autores observaron que la dosis de 4 mg/kg produjo una reducción de la agresividad cercana a la significación. Sánchez y Meier (1997) tampoco observaron efecto alguno de los ISRS sobre la conducta de animales agresivos. Es más, Coleman y cols. (1999) observaron que la administración de 30 mg/kg de paroxetina a ratones hembras durante la gestación producía un aumento en la agresividad de las crías (medida en las cajas alojamiento) cuando estas llegaban a la edad adulta (datos no presentados en Tablas).

En nuestra revisión también hemos encontrado trabajos realizados con humanos en los que se estudió el efecto de la administración crónica de ISRS sobre la agresividad (datos no presentados en Tablas). Así, Vartiainen y cols. (1995) observaron que la administración de citalopram (2-60 mg/día) durante veinticuatro semanas redujo la conducta de agresividad de esquizofrénicos violentos. En lo relativo a la fluoxetina se ha comprobado que la administración de este fármaco durante tres meses, en sujetos con trastornos de personalidad y con historial de agresividad e irritabilidad, redujo la puntuación de estos sujetos en las escalas de agresión e irritabilidad (Coccaro y Kavoussi, 1997; Coccaro y cols., 1997). Markowitz (1992) también comprobó que la administración de fluoxetina durante tres meses redujo la agresión y las autolesiones en individuos con un retardo mental severo. De Marchi y cols. (2001) observaron que la administración de 20 mg de fluoxetina durante un mes redujo la irritabilidad de pacientes con trastornos de Huntington. Otros ISRS que demostraron reducir la agresividad en humanos fueron la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina. McDougle y cols. (2000) comprobaron que la administración crónica de fluvoxamina redujo la agresión en individuos adultos con autismo. Por su parte, Knutson y cols. (1999)

trabajando con humanos voluntarios observaron que la administración crónica (durante cuatro semanas) de 20 mg/kg de paroxetina redujo los índices de hostilidad de los individuos y aumentó los índices de afiliación (datos no presentados en Tablas). Mientras que Kavoussi y cols. (1994) observaron que la administración de sertralina durante dos semanas no afectó la irritabilidad o la agresión de pacientes con trastornos de personalidad. Sin embargo, cuando la administración se continuó durante cuatro u ocho semanas, se produjo una reducción de ambas medidas. Hellings y cols. (1996), trabajando con sujetos con retardo mental que presentaron agresión y autolesiones, observaron que la administración de sertralina (25-150 mg/día) durante veintiocho días reducía la agresión y las autolesiones de los pacientes. Luiselli y cols. (2001) también observaron que la administración de sertralina reducía las autolesiones en un adulto con retardo mental severo.

Contemplado en su conjunto los resultados de los estudios presentados en la Tabla 4.11., podemos decir que la administración aguda de ISRS no parece afectar la conducta agresiva de los animales. No obstante, y como señaló Ho y cols. (2001), los resultados pueden variar en función del modelo animal de agresión empleado. Sin embargo, cuando la administración del ISRS se realiza de manera continuada (ya sea de manera subcrónica o de manera crónica), los resultados parecen mostrar que estos antidepresivos reducen la conducta agresiva de los animales. Los estudios con humanos (no presentados en la Tabla 4.11.) también parecen corroborar este efecto anti-agresión que produce la administración crónica de los ISRS.

© OTROS FÁRMACOS CON EFECTOS ANTIDEPRESIVOS

En la Tabla 4.12. podemos observar los resultados de trabajos en los que se estudió el efecto de otros fármacos con propiedades antidepresivas sobre la agresividad.

Los potenciadores de la recaptación de 5-HT

Entre las propiedades que se han encontrado de la *tianeptina* está la capacidad de antagonizar la agresividad inducida en ratones mediante aislamiento (Labrid y cols., 1992). Sin embargo, Cutler y cols. (1997a), trabajando con ratones en una prueba de

interacción social, observaron que la administración de tianeptina, durante veintiún días, no afectó la conducta agresiva de los animales (ver Tabla 4.12.).

Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}

Como ya se señaló con anterioridad en la presente Tesis, estos fármacos son utilizados principalmente como ansiolíticos. Por este motivo es de esperar que estos fármacos reduzcan la agresividad. De hecho, como se puede observar en la Tabla 4.12., todos los estudios revelaron que tanto la bupirona como la gepirona produjeron una reducción en la agresividad de los animales (agresivos o controles) cuando se administraron de manera aguda (Gao y Cutler, 1992, 1993; Griebel y cols., 1995; López-Mendoza y cols., 1998, 1999; Matto y cols., 1998; Ferreira y cols., 2000; Pruus y cols., 2000).

En cuanto a la administración crónica de estos fármacos, en la Tabla 4.12. podemos observar el trabajo de Cutler y cols. (1997a). Estos autores observaron que la administración de bupirona durante veintiún días no parecía afectar la conducta agresiva de los ratones. Solamente la dosis menor estudiada (0.75 mg/kg) disminuyó la frecuencia y duración de la agresividad debido a una reducción en la frecuencia y duración de los ataques.

TABLA 4.12. EFECTO DE OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS SOBRE LA AGRESIVIDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
POTENCIADORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT						
Tianeptina	Ro	2 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Tianeptina	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Tianeptina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A}						
Bupirona	Ra (a)	0.5 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	0	Pruus y cols. (2000)
Bupirona	Ra (a)	1 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	0	Pruus y cols. (2000)
Bupirona	Ra (a)	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↓	Matto y cols. (1998)
Bupirona	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Agresión maternal	↓	Ferreira y cols. (2000)
Bupirona	Ra (a)	2.5 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	↓	Pruus y cols. (2000)
Bupirona	Ra (a)	5 mg/kg	A (i.p.)	Encuentro antagónico	↓	Matto y cols. (1998)
Bupirona	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Agresión maternal	↓	Ferreira y cols. (2000)
Bupirona	Ra (a)	5 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	↓	Pruus y cols. (2000)

TABLA 4.12. EFECTO DE OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS SOBRE LA AGRESIVIDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A} (Continuación)						
Bupirona	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Intracción social	↓	Gao y Cutler (1993)
Bupirona	Ro	3.4 mg/kg	A (p.o.)	Intracción social	↓	Gao y Cutler (1992)
Bupirona	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Intracción social	↓	Gao y Cutler (1993)
Bupirona	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Intracción social	↓	Gao y Cutler (1993)
Bupirona	Ro	0.75 mg/kg	C (i.p.)	Intracción social	↓	Cutler y cols. (1997a)
Bupirona	Ro	1.5 mg/kg	C (i.p.)	Intracción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Bupirona	Ro	3 mg/kg	C (i.p.)	Intracción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Gepirona	Ra (a)	5 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	0	Pruus y cols. (2000)
Gepirona	Ra (a)	10 mg/kg	A (s.c.)	Encuentro antagónico	↓	Pruus y cols. (2000)
Gepirona	Ro	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1995)
Gepirona	Ro	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1998)
Gepirona	Ro	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1999)
Gepirona	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1995)
Gepirona	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1998)
Gepirona	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1999)
Gepirona	Ro	7.5 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1999)
Gepirona	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1995)
Gepirona	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test intruso-residente	↓	Lopez-Mendoza y cols. (1998)

Resumiendo todo lo revisado en este subpunto, podemos decir que los antidepresivos afectan la agresividad. Este efecto será diferente en función del tipo de antidepresivo del que hablemos. Así:

- a) Parece que la administración de IMAOs (en concreto de la fenelzina) no afecta la conducta agresiva en animales, sin embargo, la administración continuada produce un aumento de la misma.
- b) La administración aguda de ATC parece producir un aumento de la conducta agresiva en animales a los que previamente se les ha inducido agresividad. Sin embargo, parece que la administración continuada de los mismos reduce la agresividad tanto en animales como en humanos.
- c) En cuanto al efecto de los ISRS sobre la agresividad podemos decir que la administración aguda de estos antidepresivos no afecta la conducta agresiva en animales. Cuando la administración de estos fármacos se realiza de manera

continuada, parece producir un efecto anti-agresividad tanto en animales como en humanos.

- d) También los fármacos que actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, y que tienen propiedades antidepresivas, parecen afectar la agresividad de los animales. Mientras que la administración aguda de estos fármacos produce una reducción en la agresividad, la administración continuada de los mismos no produce efecto alguno sobre la misma.

4.3.3. La ansiedad

La relación entre ansiedad y depresión ha sido objeto de estudio durante mucho tiempo (Hoehn-Saric y McLeod, 1994). Existen muchos puntos en común entre los síntomas, los factores de riesgo genético y la farmacología de la ansiedad; y la de los trastornos depresivos (Cutler y cols., 1997a, 1997b; Rodgers y cols., 1997b). Además, ansiedad y depresión coexisten con frecuencia en los paciente psiquiátricos (Overstreet y cols., 1995; Versiani y cols., 1999; Fava y cols., 2000c; Gorman y Papp, 2000; Nutt, 2000; Zimmerman y cols., 2000; Rush y cols., 2001). De hecho, *The International Classification of Diseases* (ICD-10), aunque no el DSM-IV, contempla el trastorno de ansiedad y depresión mixto.

En un estudio sobre la depresión, llevado a cabo en Europa, se observó que aquellos pacientes que sufrían de depresión severa unida a síntomas de ansiedad eran los que acudían con mayor frecuencia a consultas médicas. Esto podría deberse a que son el grupo de pacientes deprimidos que mayor sintomatología reflejan (Tylee, 2000). La existencia de pacientes depresivos con ansiedad concomitante es muy alta. Además, este tipo de pacientes deprimidos experimentan un incremento en los problemas funcionales que les lleva a una inadaptación con el entorno social, de trabajo o familiar. Como la depresión unida a la ansiedad está asociada a un peor pronóstico, ambos síntomas requieren de un tratamiento rápido y eficaz. El tratamiento ideal sería aquel que con un solo fármaco tratara ambos tipos de trastornos (Nutt, 2000).

Cada vez existen un mayor número de evidencias sobre la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de los estados de ansiedad (Priest y cols., 1995;

Hashimoto y cols., 1996; Cutler y cols., 1997a, 1997b; Hascoët y cols., 2000a; Schatzberg, 2000). Además se sabe que muchos agentes ansiolíticos, como la buspirona, ipsapirona, ritanserín y ketanserín, son eficaces como antidepresivos (Cutler y cols., 1997a, 1997b).

Se sabe también que los trastornos de pánico han sido tratados con éxito durante muchos años con ATCs, IMAOs e ISRS (Cutler y col., 1997b; Rodgers y cols., 1997a; 1997b). Los primeros fármacos antidepresivos que demostraron ser eficaces en el tratamiento de los trastornos de pánico fueron la imipramina (ATC) y un IMAO (Klein, 1964; West y Dally, 1959). Después aparecieron los ISRS que demostraron también ser efectivos en el tratamiento de este trastorno (Rodgers y cols., 1997a; 1997b; Blier y Montigny, 1999).

No obstante, no todos los fármacos eficaces en el tratamiento de la depresión lo son también en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Por ejemplo, los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} no tienen un efecto terapéutico en los trastornos de pánico (Blier y Montigny, 1999).

El hecho de que la coexistencia de la ansiedad y la depresión sea tan alta, unido al hecho de que los distintos tipos de antidepresivos tienen diferente eficacia en el tratamiento de la ansiedad, requiere de un conocimiento más exhaustivo de la eficacia ansiolítica de los antidepresivos para elegir un buen tratamiento a la hora de medicar a los pacientes deprimidos.

A continuación presentamos como afectan cada uno de los tipos de antidepresivos a la ansiedad.

© LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

La administración de IMAOs ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las fobias sociales (o trastorno de ansiedad social) y en los trastornos de pánico (Priest y cols., 1995; Westenberg, 1999b; Benjamín y cols., 2000; Brunello y cols., 2000; De Angelis y Furlan, 2000; Sareen y Stein, 2000; Nardi, 2001). También existen otros trastornos de ansiedad, como la agorafobia o los trastornos por estrés post-traumático,

que han sido tratados con IRMAs (Priest y cols., 1995). Los IMAOs también suelen recetarse a sujetos que sufren de depresión asociada a síntomas de pánico, ansiedad o fobias (Parent y cols., 1999).

En la Tabla 4.13. se presentan algunos de los trabajos en los que se estudian los efectos de los IMAOs sobre la ansiedad, utilizando para ello modelos animales.

Como se puede observar en la citada Tabla, aunque existen algunos trabajos en los que la administración aguda de IMAOs no afectó la ansiedad de los animales (Griebel y cols., 1997; Maki y cols., 2000; Nakamura y Kurasawa, 2001), existen otros estudios en los que se observó una reducción de la ansiedad de los animales (Molewijk y cols., 1996; Maki y cols., 2000; Popova y cols., 2000; Rupniak y cols., 2000). Hay que señalar que en uno de los trabajos presentados en la Tabla 4.13. en el que la administración aguda de un IMAO no afectó la ansiedad, sí se observó que la combinación de dos de estos antidepresivos (la clorgilina y la selergina) produjo un efecto ansiolítico (Maki y cols., 2000).

Los resultados resentados en la Tabla 4.13. sobre el efecto de la administración crónica de IMAOs en la ansiedad son contradictorios. Mientras que la administración crónica (durante dos semanas) de algunos IMAOs (el deprenil o la selergina) no mostraron efecto alguno sobre la ansiedad (De Angelis y Furlan, 2000; Maki y cols., 2000), la administración de otros IMAOs (la befloxatona o la moclobemida) durante dos semanas produjo un efecto ansiolítico (Griebel y cols., 1997; De Angelis y Furlan, 2000).

Por su parte, los resultados observados con la fenelzina también son contradictorios, a pesar de que los dos trabajos presentados en la Tabla 4.13. usen el mismo modelo animal de ansiedad. Así, mientras que Beaufour y cols. (1999) observaron que la administración de este IMAO durante siete semanas no afectó la ansiedad de los animales, Fontana y cols. (1999) observaron un efecto ansiolítico tras administrar la fenelzina durante ocho semanas.

TABLA 4.13. EFECTO DE LOS IMAOs SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Befloxadona	Ro	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	0	Griebel y cols. (1997)
Befloxadona	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	0	Griebel y cols. (1997)
Befloxadona	Ro	0.3 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1997)
Befloxadona	Ro	1 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1997)
Clorgilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Maki y cols. (2000)
Clorgilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test luz-oscuridad	↓	Popova y cols. (2000)
Clorgilina	Coballas	1 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Clorgilina	Coballas	3 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Clorgilina	Coballas	10 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Molewijk y cols. (1996)
Deprenil	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Deprenil	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Deprenil	Ro	20 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Fenelzina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Maki y cols. (2000)
Fenelzina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Maki y cols. (2000)
Fenelzina	Ra	80 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Maki y cols. (2000)
Fenelzina	Ra	4 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	0	Beaufour y cols. (1999)
Fenelzina	Ra	4 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	↓	Fontana y cols. (1999)
Fenelzina	Ro	30 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Moclobemida	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	0	Griebel y cols. (1997)
Moclobemida	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test de defensa	0	Griebel y cols. (1997)
Moclobemida	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Moclobemida	Ro	0.5 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Moclobemida	Ro	1 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	↓	De Angelis y Furlan (2000)
Moclobemida	Ro	3 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1997)
Moclobemida	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	↓	De Angelis y Furlan (2000)
Moclobemida	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Test de defensa	↓	Griebel y cols. (1997)
Selergina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Maki y cols. (2000)
Selergina	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Selergina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Selergina	Ro	20 mg/kg	C (i.p.)	Test luz-oscuridad	0	De Angelis y Furlan (2000)
Tranilcipromina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Maki y cols. (2000)
Tranilcipromina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Maki y cols. (2000)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 4.13. A 4.18.

Ro: ratones

Ra: ratas

Ra (b): ratas bulbectomizadas

Coballas: coballas

mg/kg: miligramos /kilogramo

µmol/kg: micromoles/kilogramo

A: administración aguda

SC: administración subcrónica

C: administración crónica

i.p.: intraperitoneal

s.c.: subcutánea

p.o.: posología oral

i.v.: intra venosa

0: no afecta la ansiedad

↓: reduce la ansiedad

↑: aumenta la ansiedad

Los trabajos encontrados con humanos en esta revisión revelaron que la administración continuada de IMAOs produjo una reducción en la ansiedad. Así, Sogaard y cols. (1999), trabajando con humanos deprimidos que presentaban síntomas de ansiedad, observaron que la administración continuada de moclobemida (300-450 mg/kg) redujo la ansiedad que presentaban los pacientes deprimidos. Goad y cols. (1991) también comprobaron que la administración de 10 mg/día de selergina a pacientes con Alzheimer (durante ocho semanas) redujo los síntomas de ansiedad y las fobias de los mismos.

Resumiendo los resultados presentados en la Tabla 4.13., en general podemos decir que no todos los tipos de IMAOs actúan de la misma manera sobre la ansiedad. Los IMAOs irreversibles no selectivos (la fenelzina y la tranilcipromina) produjeron un efecto ansiolítico tanto cuando se administraron de manera aguda, como cuando la administración fue crónica. La clorgilina, inhibidor irreversible de la MAO_A, produjo un efecto ansiolítico cuando se administró de manera aguda. Por su parte, los inhibidores irreversibles de la MAO_B (el deprenil y la selergina) no afectaron la ansiedad cuando se administraron de manera aguda o crónica. Por último, los IRMAs (la befloxatona y la moclobemida) no afectaron la ansiedad cuando la administración fue aguda, pero presentaron un efecto ansiolítico cuando la administración fue continuada.

Algunos de estos IMAOs han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en humanos. Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos antidepresivos, en muchas ocasiones no son el tratamiento de elección ya que pueden exponer a los pacientes a serios problemas colaterales (especialmente los IMAOs irreversibles).

© LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Parece ser que los ATC poseen un efecto ansiolítico, pero que dicho efecto tarda más en aparecer que su efecto antidepresivo (Nutt, 2000). Estos antidepresivos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes; aunque solamente se utilizan cuando los ISRS no producen efecto debido a la mayor tolerancia de estos últimos (Feighner, 1999; Velosa y Riddle, 2000).

Los ATC han demostrado su eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad tales como el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno obsesivo compulsivo (Kahn y cols., 1986; Rickels y cols., 1993; Hashimoto y cols., 1996; Feighner, 1999). Estos antidepresivos también han demostrado su eficacia en la reducción de los síntomas de ansiedad que acompañan a la depresión (Versiani y cols., 1999; Wagstaff y cols., 2001).

En la Tabla 4.14. presentamos algunos de los trabajos, realizados en animales, donde se estudia el efecto de estos fármacos sobre la ansiedad.

TABLA 4.14. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Amitriptilina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Clomipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Clomipramina	Ra	20 mg/kg	C (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Kikusui y cols. (2001)
Clomipramina	Coballas	1 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Clomipramina	Coballas	3 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Clomipramina	Coballas	10 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Molewijk y cols. (1996)
Desipramina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Kehne y cols. (2000)
Desipramina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↑	Kehne y cols. (2000)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Kehne y cols. (2000)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto cero elevado	0	Pähkla y cols. (2000)
Desipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto cero elevado	0	Pähkla y cols. (2000)
Desipramina	Ra	0.625 mg/kg	C (i.p.)	Defensa condicionada	0	Martinez-Mota y cols. (2000)
Desipramina	Ra	1.25 mg/kg	C (i.p.)	Defensa condicionada	0	Martinez-Mota y cols. (2000)

TABLA 4.14. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Desipramina	Ra	2.5 mg/kg	C (i.p.)	Defensa condicionada	↓	Martinez-Mota y cols. (2000)
Desipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	↓	Fontana y cols. (1999)
Desipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Desipramina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Desipramina	Ra	16 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	↓	Beaufour y cols. (1999)
Desipramina	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Desipramina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Desipramina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Desipramina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Desipramina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Desipramina	Coballas	1 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Desipramina	Coballas	3 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Molewijk y cols. (1996)
Desipramina	Coballas	10 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Molewijk y cols. (1996)
Dotiepinga	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Dotiepinga	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Dotiepinga	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Dotiepinga	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Dotiepinga	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Dotiepinga	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ra	3 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Podhorna y Brown (2000)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↑	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Podhorna y Brown (2000)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Imipramina	Ra	20 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Podhorna y Brown (2000)
Imipramina	Ra	30 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Podhorna y Brown (2000)
Imipramina	Ra	30 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	30 mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	100mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Condicionamiento aversivo	0	Mongeau y Marsden (1997)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	8 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	0	Beaufour y cols. (1999)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (s.c.)	Condicionamiento aversivo	0	Mongeau y Marsden (1997)

TABLA 4.14. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ra	15 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Teixeira y cols. (2000)
Imipramina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Imipramina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Imipramina	Coballas	30 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Mianserina	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Mianserina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Mianserina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Mianserina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Mianserina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Nortriptilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Nakamura y Kurasawa (2001)
Nortriptilina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Nortriptilina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Nakamura y Kurasawa (2001)
Nortriptilina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Nortriptilina	Ro	50 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Nakamura y Kurasawa (2001)
Viloxacina	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Viloxacina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Viloxacina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Viloxacina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)

Como podemos observar, la administración aguda de ATC produce efectos contradictorios sobre la ansiedad de los animales. La mayoría de los trabajos revelaron que la administración aguda de algunos ATC (la clomipramina, la desipramina, la imipramina y la nortriptilina) produjeron un efecto ansiolítico (Molewijk y cols., 1995, 1996; Hascoët y cols., 2000a; Podhorna y Brown, 2000; Rupniak y cols., 2000; Nakamura y Kurasawa, 2001). Sin embargo, en otros estudios algunos de estos ATC (la desipramina, la imipramina, la mianserina, la nortriptilina o la viloxacina) no mostraron efecto alguno sobre la ansiedad (Molewijk y cols., 1995; Hascoët y cols., 2000a; Kehne y cols., 2000; Pähkla y cols., 2000; Eguchi y cols., 20001; Nakamura y Kurasawa, 2001) o incluso revelaron un efecto ansiogénico (Kehne y cols., 2000; Teixeira y cols., 2000).

Hay autores que consideraron la posibilidad de que las dosis de ATC que se administraron de manera aguda no fueran lo suficientemente altas como para producir un efecto ansiolítico. Estos autores también señalaron la posibilidad de que en muchos casos la administración aguda de ATC no produjera efecto sobre la ansiedad porque es necesario una administración más prolongada de estos antidepresivos para que afecten a este proceso (Kehne y cols., 2000).

Los resultados observados en la ansiedad tras la administración continuada de ATC, también reflejaron efectos contradictorios. También en este caso la mayoría de los estudios revelaron que la administración continuada (entre tres y ocho semanas) de algunos ATC (la clomipramina, la desipramina o la imipramina) produjeron un efecto ansiolítico en los animales (Beaufour y cols., 1999; Fontana y cols., 1999; Martínez-Mota y cols., 2000; Teixeira y cols., 2000; Kikusui y cols., 2001). No obstante, en otros trabajos se observó que la administración continuada (entre tres días y siete semanas) de ATC tales como la amitriptilina, la desipramina o la imipramina no afectaron la ansiedad de los animales (Mar y cols., 2000; Mongeau y cols., 1997; Beaufour y cols., 1999). Sin embargo, Beaufour y cols. (1999) observaron un efecto de tipo ansiolítico en la semana que siguió a la retirada del tratamiento con imipramina, aunque previamente la administración de imipramina durante siete semanas no afectó la ansiedad. Los autores consideraron que este efecto se podía deber a una reducción de los efectos adversos que podrían haber estado produciendo las altas dosis de imipramina empleadas. No obstante, señalaron que este efecto ansiolítico también podría deberse a la aparición de un nuevo equilibrio dinámico entre la liberación de monoaminas, en los procesos de recaptación de las mismas o en la sensibilidad de los receptores postsinápticos.

En nuestra revisión también hemos encontrado trabajos en los que se estudió el efecto de la administración continuada de ATC sobre la ansiedad en humanos (datos no presentados en Tablas). Así, Versiani y cols. (1999), trabajando con pacientes deprimidos que presentaban síntomas de ansiedad, observaron que la administración de amitriptilina durante ocho semanas (con dosis que variaban entre los 50 y los 250 mg/día) reducía los síntomas de ansiedad de estos pacientes. También la clomipramina demostró reducir los síntomas de ansiedad en humanos. Gorenstein y cols. (1998)

reclutaron humanos voluntarios sin ningún tipo de trastorno que tuvieran síntomas de ansiedad. Estos autores les administraron clomipramina durante cinco semanas (10-40 mg/día) y observaron una reducción en los síntomas de ansiedad. También se han realizado estudios con sujetos que sufrían un trastorno de pánico con o sin agorafobia. Uno de estos estudios fue el realizado por Bakker y cols. (1999) que observaron que la administración de clomipramina (50-150 mg/día) durante tres semanas reducía la ansiedad de los pacientes. Marcourakis y cols. (1999) también observaron que la administración de clomipramina (50-200 mg/día), durante catorce semanas, reducía la aparición de ataques de pánico en pacientes diagnosticados con trastorno de pánico. Por su parte, la imipramina también presentó un efecto ansiolítico en humanos. Entre estos trabajos encontramos el llevado a cabo por Mavissakalian y cols. (1998). Estos autores, trabajando con pacientes con trastorno de pánico con agorafobia, observaron que la administración de 2.25 mg/kg de imipramina durante veinticuatro semanas producía una reducción de los síntomas de ansiedad. Esta mejora se observó ya a las ocho semanas del tratamiento.

En resumen podríamos decir que los ATC, si producen algún efecto sobre la ansiedad, este efecto es ansiolítico. Hay que señalar que a pesar de la afirmación de Nutt (2000) sobre el hecho de que los ATC poseen un efecto ansiolítico que tarda más en aparecer que su efecto antidepresivo, los estudios presentados con anterioridad parecen reflejar que los ATC reducen la ansiedad tanto cuando la administración de los fármacos es aguda como cuando es crónica. No obstante, este tipo de antidepresivos tampoco son de primera elección para el tratamiento de los síntomas de ansiedad debido a la gran cantidad de efectos colaterales que poseen.

© LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Parece ser que los ISRS poseen actividad ansiolítica (Hashimoto y cols., 1996; Nutt, 2000). Estos antidepresivos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los trastornos de pánico y de los trastornos obsesivo-compulsivos (Cox y cols., 1993; Montgomery, 1995; Sánchez y Meier, 1997; Stahl, 1998b; Bakker y cols., 1999; Feighner, 1999; Figgitt y McClellan, 2000; Catalano y cols., 2000; Nutt, 2000;

Schatzberg, 2000; Seedat y cols., 2000; Asnis y cols., 2001; McQueen y cols., 2001; Palatnik y cols., 2001; Perna y cols., 2001). También son usados en el tratamiento de los trastornos por estrés post-traumático y de las fobias sociales (Stein y cols., 1999; Wetenberg, 1999b; Benjamin y cols., 2000; Brunello y cols., 2000; Figgitt y McClellan, 2000; Catalano y cols., 2000; Lange y cols., 2000; Lydiard y Bobes, 2000; Sareen y Stein, 2000; Seedat y cols., 2000; Schatzberg, 2000; Tucker y cols., 2000; McQueen y cols., 2001; Nardi, 2001; Palatnik y cols., 2001; Simon y cols., 2001), así como en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada (Pollack y cols., 2001).

Jenike (1993) asegura que entre todos los tratamientos antidepresivos, incluida la terapia electroconvulsiva, solamente aquellos fármacos que son potentes bloqueadores de la recaptación de 5-HT ejercen un efecto terapéutico claro en los trastornos obsesivo-compulsivos. Sin embargo, por lo general, los ISRS requieren de un mayor periodo de tiempo para mejorar los síntomas de los trastornos obsesivo-compulsivos del que requieren para tener un efecto terapéutico (Montgomery, 1995).

Un efecto característico de los ISRS es un incremento transitorio de la ansiedad en los primeros momentos del tratamiento. Esta característica podría ser perjudicial para el tratamiento de pacientes depresivos con claros síntomas de ansiedad (Montgomery, 1995; Mullius y Horowitz, 1999; Catalano y cols., 2000).

No obstante, como se ha dicho con anterioridad, la depresión viene acompañada en muchos casos de síntomas de ansiedad y son muchos los estudios que muestran a los ISRS como los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión asociada con síntomas de ansiedad (Tollefson y cols., 1994; Montgomery, 1995; Sogaard y cols., 1999; Versiani y cols., 1999; Boyer y cols., 2000; Carrasco y cols., 2000; Fava y cols., 2000a, 2000c; Stahl 2000; Mauri y cols., 2001; Wagstaff y cols., 2001).

En la Tabla 4.15. se presentan algunos de los trabajos realizados con animales en los últimos años en los que se estudia el efecto de los ISRS sobre la ansiedad.

Como podemos observar en la Tabla 4.15., los trabajos que estudiaron el efecto de la administración aguda de ISRS sobre la ansiedad de animales reflejaron resultados

contradictorios. Aunque la mayoría de estos trabajos mostraron un efecto ansiolítico de estos antidepresivos (Molewijk y cols., 1995, 1996; Hashimoto y cols., 1996; Sánchez y Meier 1997; Schreiber y cols., 1998; Hascoët y cols., 2000a, 2000b; Kehne y cols., 2000; Miyamoto y cols., 2000; Nowakowska y cols., 2000; Pollier y cols., 2000; Rupniak y cols., 2000), otros trabajos observaron que algunos de estos antidepresivos (en concreto la fluoxetina) no afectaron la ansiedad de los animales (Sánchez y Meier, 1997; Hascoët y cols., 2000a) y otros mostraron un aumento de la ansiedad, especialmente después de la administración aguda de fluoxetina (Pähkla y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000).

TABLA 4.15. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Citalopram	Ra	0.00025 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	↑	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	0.00025 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	↑	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	0.0025 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	0.025 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	↓	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	0.25 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	↓	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	2.5 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	1 μ mol/kg	A (s.c.)	Vocalización por estrés	↓	Sánchez y Meier (1997)
Citalopram	Ra	1 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	0	Hashimoto y cols. (1996)
Citalopram	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Schreiber y cols. (1998)
Citalopram	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Pollier y cols. (2000)
Citalopram	Ra	3 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	↓	Hashimoto y cols. (1996)
Citalopram	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Citalopram	Ra	3.3 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Pollier y cols. (2000)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	↓	Hashimoto y cols. (1996)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Pollier y cols. (2000)
Citalopram	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Citalopram	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Citalopram	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Citalopram	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ra	0.029 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluoxetina	Ra	0.29 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluoxetina	Ra	2.9 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)

TABLA 4.15. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Fluoxetina	Ra	58 µmol/kg	A (s.c.)	Vocalización por estrés	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (p.o.)	Test de dos compartimentos	↓	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto cero elevado	0	Pähkla y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Schreiber y cols. (1998)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto cero elevado	↑	Pähkla y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↑	Silva y Brandao (2000)
Fluoxetina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	SC (p.o.)	Test de dos compartimentos	↓	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	1 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	0	Beaufour y cols. (1999)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	C (p.o.)	Test de dos compartimentos	↓	Nowakowska y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	8 mg/kg	C (i.p.)	Conflicto operante	↓	Beaufour y cols. (1999)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra (b)	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Silva y Brandao (2000)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	↓	Zhang y cols. (2000b)
Fluoxetina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Fluoxetina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	SC (i.p.)	Exposición a predadores	↓	Belzung y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	SC (i.p.)	Exposición a predadores	↓	Belzung y cols. (2001)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	SC (i.p.)	Exposición a predadores	↓	Belzung y cols. (2001)
Fluoxetina	Coballas	30 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Fluvoxamina	Ra	0.0023 µmol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluvoxamina	Ra	0.023 µmol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluvoxamina	Ra	0.23 µmol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluvoxamina	Ra	2.3 µmol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Fluvoxamina	Ra	25 µmol/kg	A (s.c.)	Vocalización por estrés	↓	Sánchez y Meier (1997)
Fluvoxamina	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Fluvoxamina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Fluvoxamina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Schreiber y cols. (1998)
Fluvoxamina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Fluvoxamina	Ra	3 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	0	Hashimoto y cols. (1996)
Fluvoxamina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Fluvoxamina	Ra	10 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	0	Hashimoto y cols. (1996)

TABLA 4.15. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Fluvoxamina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Fluvoxamina	Ra	30 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	↓	Hashimoto y cols. (1996)
Fluvoxamina	Ra	30 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Fluvoxamina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Fluvoxamina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	0	Miyamoto y cols. (2000)
Fluvoxamina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Fluvoxamina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Miyamoto y cols. (2000)
Fluvoxamina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Fluvoxamina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Miyamoto y cols. (2000)
Fluvoxamina	Ro	20 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Fluvoxamina	Ro	50 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Nakamura y Kurasawa (2001)
Fluvoxamina	Ro	2 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Rodgers y cols. (1997a)
Fluvoxamina	Ro	2 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Fluvoxamina	Ro	4 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Rodgers y cols. (1997a)
Fluvoxamina	Ro	4 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Fluvoxamina	Ro	8 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Rodgers y cols. (1997a)
Fluvoxamina	Ro	8 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997b)
Fluvoxamina	Coballas	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1996)
Fluvoxamina	Coballas	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1996)
Fluvoxamina	Coballas	30 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1996)
Paroxetina	Ra	0.86 µmol/kg	A (s.c.)	Vocalización por estrés	↓	Sánchez y Meier (1997)
Paroxetina	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Schreiber y cols. (1998)
Paroxetina	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Paroxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Schreiber y cols. (1998)
Paroxetina	Ra	3 mg/kg	C (p.o.)	Interacción social	↓	Duxon y cols. (2000)
Paroxetina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Paroxetina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Paroxetina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Paroxetina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Paroxetina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Paroxetina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Paroxetina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Paroxetina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Paroxetina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	↓	Hascoët y cols. (2000b)
Sertralina	Ra	0.00029 µmol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)

TABLA 4.15. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Sertralina	Ra	0.0029 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Sertralina	Ra	0.029 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Sertralina	Ra	0.29 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Sertralina	Ra	2.9 μ mol/kg	A (s.c.)	Test de dos compartimentos	0	Sánchez y Meier (1997)
Sertralina	Ra	22 μ mol/kg	A (s.c.)	Vocalización por estrés	↓	Sánchez y Meier (1997)
Sertralina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Sertralina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Sertralina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Sertralina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Zimelidina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Kehne y cols. (2000)
Zimelidina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)
Zimelidina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)
Zimelidina	Ra	40 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)

No obstante Pähkla y cols. (2000) consideraron que este efecto ansiógeno producido por la fluoxetina en realidad era una mala interpretación de los resultados, y que en realidad lo que se observó fue un deterioro en la actividad locomotora que produjo una reducción en el número de entradas en los brazos abiertos de un laberinto en cruz elevado. Sin embargo, hay que señalar que la fluoxetina es uno de los ISRS que en los primeros momentos de la administración pueden producir una mayor exacerbación de los síntomas de ansiedad. Este efecto podría venir determinado por las propiedades agonistas de los receptores 5-HT_{1C} que tiene la fluoxetina (Motgomery, 1995).

Hay que destacar que Sánchez y Meier (1997) observaron un efecto bifásico del citalopram tras la administración aguda del mismo. Las dosis más bajas estudiadas (0.000025 y 0.00025 μ mol/kg) produjeron un efecto ansiógeno en las ratas, mientras que las dosis más altas estudiadas produjeron un efecto ansiolítico.

También hay que señalar que en algunos trabajos se observaron resultados diferentes (ausencia de efecto o reducción de la ansiedad) con un mismo fármaco en función de cuál fuera el modelo animal de ansiedad empleado (Sánchez y Meier, 1997; Nakamura y Kurasawa, 2001).

Como también se puede observar en la Tabla 4.15., la administración subcrónica de fluoxetina produjo un efecto ansiolítico tanto en ratas como en ratones (Nowakowska y cols., 2000; Belzung y cols., 2001).

En cuanto a la administración crónica de los ISRS los resultados también son contradictorios. Mientras que algunos autores observaron que la administración crónica (entre dos y ocho semanas) de fluoxetina produjo un efecto ansiolítico (Beaufou y cols., 1999; Nowakowska y cols., 2000; Zhang y cols., 2000b), otros autores no observaron efecto alguno de este ISRS sobre la ansiedad cuando se administró durante dos o tres semanas (Mar y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000). Por otra parte, también se puede observar como la administración crónica de fluvoxamina (durante tres semanas) no produjo efecto alguno sobre la ansiedad de los ratones (Cutler y cols., 1997b; Rodgers y cols., 1997a). Por último señalar que Duxon y cols. (2000) no observaron efecto alguno de la paroxetina sobre la ansiedad cuando esta se administró durante una o dos semanas; sin embargo, cuando la administración se realizó durante tres semanas se observó un efecto ansiolítico de la misma.

En nuestra revisión también encontramos trabajos realizados con humanos en los que se observó un efecto ansiolítico tras la administración crónica de ISRS.

Existen varios trabajos en los que se demostró que la administración continuada de ciertos ISRS (el citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina o la paroxetina) producían una mejora en pacientes con trastornos de pánico. Así, Perna y cols. (2001) observaron que la administración de citalopram o de paroxetina durante dos meses produjo una reducción de los ataques de pánico, de la ansiedad anticipatoria y de la evitación fóbica. La reducción de la ansiedad anticipatoria ya se produjo durante la primera semana de tratamiento con citalopram o con paroxetina. Asnis y cols. (2001) también observaron que la administración de fluoxetina (100-300 mg/día) durante ocho semanas redujo la frecuencia y gravedad de los ataques de pánico. Esta mejora ya se empezó a observar durante la primera o segunda semanas de tratamiento. Por otra parte, Palatnik y cols. (2001) comprobaron que la administración de 150 mg/día de fluvoxamina durante un mes era suficiente para producir una mejora en los síntomas de pacientes con trastorno de pánico. También la paroxetina demostró ser eficaz en el tratamiento de estos

trastornos. Así, Bakker y cols. (1999) observaron que la administración de paroxetina (20-60 mg/día) durante tres semanas redujo los síntomas de los pacientes. No obstante, no todos los trabajos realizados con ISRS mostraron igual eficacia en el tratamiento del trastorno de pánico. De hecho, Hirschmann y cols. (2000) observaron que la administración de dosis bajas de fluoxetina (20 mg/día) durante ocho semanas no afectó la ansiedad de pacientes diagnosticados con trastorno de pánico.

En humanos se ha podido comprobar también que los ISRS son capaces de reducir la ansiedad experimentada por pacientes diagnosticados con fobia social. Se sabe que la dosis de 300 mg/día de fluvoxamina mejoró la sintomatología de las fobias sociales cuando se administró durante seis u ocho semanas (Stein y cols., 1999; Figgitt y McClellan, 2000). En la revisión realizada por Lydiard y Bobes (2000) también se recoge que la administración de paroxetina (20-60 mg/día) durante doce semanas redujo los síntomas de la ansiedad social.

En nuestra revisión también se encontraron trabajos en los que algunos ISRS demostraron ser eficaces a la hora de mejorar los síntomas asociados al trastorno por estrés post-traumático. De hecho, Seedat y cols. (2000) comprobaron que la administración de citalopram (20-40 mg/día) durante ocho semanas produjo una reducción significativa de los síntomas de estrés post-traumático. También la administración continuada de fluoxetina ha demostrado mejorar estos síntomas. Figgitt y McClellan (2000) recogen en su revisión que la administración de dosis de fluoxetina menores o iguales a 300 mg/día durante ocho semanas mejoraron la sintomatología de pacientes con estrés post-traumático. Tucker y cols. (2000) también comprobaron que la administración, durante diez semanas, de dosis de fluvoxamina que oscilaban entre los 100 y los 300 mg/día produjeron una reducción en los síntomas de ansiedad de estos pacientes.

Otros trastornos de ansiedad que han sido mejorados tras la administración crónica de ISRS son las fobias específicas y los trastornos de ansiedad generalizada. Benjamin y cols. (2000) llevaron a cabo un estudio piloto sobre la posible eficacia de la paroxetina en el tratamiento de las fobias específicas. Estos autores reunieron una muestra de sujetos con diferentes fobias específicas y sin ningún otro trastorno psíquico

o médico. Los pacientes asignados al grupo de la paroxetina recibieron un tratamiento escalado con paroxetina. En la primera semana de tratamiento los pacientes recibieron una cápsula con 6.67 mg de fluoxetina diaria, en la segunda semana reciben dos cápsulas y en la tercera y cuarta semana reciben 3 cápsulas. Los resultados reflejaron que en la cuarta semana del tratamiento los pacientes que recibieron paroxetina reflejaron una reducción en la sintomatología de las fobias específicas en comparación con el grupo control. No obstante, los autores señalaron que era necesario un estudio más detallado, ya que al ser la muestra tan reducida era difícil la generalización de los resultados. Por su parte, Pollack y cols. (2001) trabajaron con pacientes con un diagnóstico de ansiedad generalizada a los que les administraron un tratamiento con paroxetina (20-50 mg/día) durante ocho semanas. Estos autores observaron una reducción significativa de los síntomas de ansiedad generalizada a la octava semana del tratamiento.

Como se ha dicho con anterioridad en la presente Tesis, los ISRS son los antidepresivos más utilizados para el tratamiento de la depresión que está acompañada por ansiedad. De hecho, en nuestra revisión se han encontrado varios trabajos que corroboran este dato. Así, Stahl (2000) observó que la administración de citalopram (20-60 mg/día) durante veinticuatro semanas redujo la ansiedad de los sujetos con depresión. Esta reducción en la ansiedad concomitante a la depresión también fue observada tras una administración crónica de fluoxetina. Versiani y cols. (1999) comprobaron que la administración de 20 mg/día de fluoxetina durante ocho semanas produjo una reducción de la ansiedad. Este efecto ansiolítico también fue observado por Fava y cols. (2000a, 2000c), los cuales comprobaron que la administración de fluoxetina (20-60 mg/día), de paroxetina (20-60 mg/día) o de sertralina (50-200 mg/día) en un tratamiento prolongado (entre diez y dieciseis semanas) produjo una mejora en los síntomas de ansiedad de los pacientes deprimidos. Estos efectos ya comenzaron a observarse a la cuarta semana del tratamiento.

Sin embargo hay otros estudios, realizados con pacientes diagnosticados con depresión ansiógena, que no mostraron este efecto beneficioso de la fluoxetina. Silverstone y Salinas (2001) observaron que la administración, durante doce semanas, de dosis de fluoxetina que oscilaban entre los 20 y los 60 mg/día no afectaron la

ansiedad de los pacientes, aunque si que redujeron los síntomas depresivos. Por su parte, Mauri y cols. (2001) observaron una mejora de la ansiedad de los sujetos depresivos tras la administración de fluvoxamina de liberación extendida (100-300 mg/día) durante ocho semanas.

Otro ISRS que demostró reducir la ansiedad concomitante a la depresión fue la sertralina. Sogaard y cols. (1999) observaron que la administración de este ISRS (50-100 mg/día) durante un mes produjo una reducción de los síntomas de ansiedad en los sujetos deprimidos. De hecho, existe una hipótesis que determina que los efectos terapéuticos de la sertralina ocurren de manera secuencial, produciendo primero una mejora en los síntomas de ansiedad, seguido de una mejora de los síntomas depresivos y, por último, produciendo una mejora en la anhedonia. Boyer y cols. (2000), llevaron a cabo un estudio con humanos que intentaba corroborar esta hipótesis. Los sujetos elegidos eran personas diagnosticadas de depresión mayor. A estos pacientes se les administró sertralina (50-150 mg/día) durante ocho semanas. Los resultados confirmaron la hipótesis de partida, ya que entre los día cero y siete de la administración se observó una prevalencia de la mejora en los síntomas de ansiedad; entre los días siete y veintiuno la mejora fue principalmente en los síntomas depresivos; y la mejora en la anhedonia se produjo principalmente entre los días veintiuno y cincuenta y seis de la administración del fármaco. Esta mejora más temprana de los síntomas de ansiedad en los pacientes deprimidos, en comparación con los síntomas de depresión, también fue observada por Carrasco y cols. (2000). Estos autores observaron que la administración de sertralina (50-200 mg/día), durante ocho semanas, mejoró los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes. No obstante, los síntomas de ansiedad presentaron ya una mejora en la primera semana del tratamiento, mientras que los síntomas de depresión mejoraron a la segunda o tercera semana.

Según afirman Rush y cols. (2001) se podría asumir, por lo visto con anterioridad, que la sertralina podría ser más eficaz o producir un efecto ansiolítico más rápido que otros fármacos en los pacientes con altos niveles de ansiedad. Sin embargo, no todos los trabajos en los que se estudió el efecto de la sertralina sobre la ansiedad de pacientes deprimidos mostraron este efecto beneficioso del antidepresivo. Stahl (2000) observó

que la administración de sertralina (50-150 mg/día) durante veinticuatro semanas, no afectó las puntuaciones de los sujetos deprimidos en la escala de ansiedad de Hamilton.

Por lo general, podemos observar que la administración de ISRS (tanto de forma aguda, como crónica) si produce algún efecto sobre la ansiedad dicho efecto es ansiolítico. No obstante, en algunos casos (p.e. la fluoxetina) se ha podido observar como la administración aguda de este antidepresivo produce una exacerbación de los síntomas de ansiedad.

Los trabajos presentados en la Tabla 4.15. y los realizados con humanos muestran como en muchos de los estudios llevados a cabo con el mismo ISRS se generan resultados distintos, especialmente en el caso de la fluoxetina. Uno de los posibles motivos de estas diferencias podría ser que los modelos animales empleados en esos trabajos no fueran capaces de reflejar el efecto ansiolítico de los ISRS. De hecho, Olivier (1992) señaló que no todos los modelos animales de ansiedad reflejan un efecto ansiolítico de estos antidepresivos, sino que más bien es dependiente del modelo. Pollier y cols. (2000) también advierten que la administración de un determinado ISRS puede producir un efecto ansiógeno, ansiolítico o no producir efecto alguno, en función de la dosis empleada y del modelo animal de ansiedad utilizado. Hascoët y cols. (2000b) señalaron que estas diferencias en los resultados, en función del modelo animal de ansiedad utilizado, pueden tener su origen en el tipo de estresor empleado en cada uno de ellos.

A pesar de todo, y como ya hemos señalado con anterioridad, la eficacia de los ISRS para mejorar los síntomas y los trastornos de ansiedad está ampliamente demostrada en la clínica. Es posible que este efecto ansiolítico de los ISRS venga determinado por la activación que producen estos fármacos en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (Schreiber y cols., 1998; Blier y Montigny, 1999). No obstante, el papel que juegan otros receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A/1B/1C/1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y 5-HT₄) todavía no está muy claro (Montgomery, 1995; Schreiber y cols., 1998).

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA (IRSN)**

En la Tabla 4.16. podemos observar algunos de los trabajos realizados con animales donde se estudia el efecto de esta clase de antidepresivos sobre la ansiedad.

TABLA 4.16. EFECTO DE LOS IRSN SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Milancipram	Ra	3 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	0	Hashimoto y cols. (1996)
Milancipram	Ra	10 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	0	Hashimoto y cols. (1996)
Milancipram	Ra	30 mg/kg	A (s.c.)	Miedo condicionado	↓	Hashimoto y cols. (1996)
Milancipram	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Milancipram	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Milancipram	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Milancipram	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Venlafaxina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Venlafaxina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Venlafaxina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)
Venlafaxina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	↓	Hascoët y cols. (2000a)

Los resultados presentados en esta Tabla reflejaron que la administración aguda de estos antidepresivos produjo una reducción de la ansiedad (Hashimoto y cols., 1996; Hascoët y cols., 2000a).

También en este caso se encontraron estudios donde se comprobó el efecto de la administración crónica de los ISRS sobre la ansiedad en humanos. De hecho, la venlafaxina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de trastornos de ansiedad, sin que coexista con depresión (Gorman y Papp, 2000). Es más, la venlafaxina de liberación extendida es el único antidepresivo aprobado hoy en día por la “Food and Drug Administration” (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento específico de los trastornos por ansiedad generalizada (Gorman y Papp, 2000; Roseboom y Kalin, 2000; Schatzberg, 2000; Sheehan, 2001). Existen algunos trabajos con humanos que han corroborado la eficacia de este fármaco. Así, Gelenberg y cols. (2000b) llevaron a cabo un estudio con humanos diagnosticados de trastorno de ansiedad generalizada, sin otro tipo de enfermedad psíquica o médica. Estos autores administraron a los pacientes venlafaxina de liberación extendida (75, 150 ó 225 mg/día) durante veintiocho semanas. La mejora producida por la venlafaxina sobre los síntomas de ansiedad fue rápida

(desde la primera semana de la administración) y segura, con una alta tolerancia del fármaco por parte de los pacientes. Allgulander y cols. (2001), trabajando también con sujetos con un trastorno de ansiedad generalizada, comprobaron que la administración de venlafaxina de liberación extendida (37.5, 75 ó 150 mg/día) durante veinticuatro semanas produjo una reducción de los síntomas de ansiedad a partir de la segunda semana de tratamiento. Otros estudios similares a los anteriores, pero en los que la venlafaxina (75, 150 ó 225 mg/día) se administró solamente ocho semanas, mostraron que el fármaco era efectivo en el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada (Davidson y cols., 1999; Rickels y cols., 2000).

La venlafaxina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otros trastornos de ansiedad, como la fobia social (Altamura y cols., 1999; Nardi, 2001). Así, Altamura y cols. (1999), trabajando con pacientes con fobia social, mostraron que la administración de venlafaxina (112.5-187.5 mg/día) durante quince semanas mejoró los síntomas de ansiedad de estos pacientes. En concreto, la venlafaxina redujo significativamente la conducta de evitación de los pacientes y los aspectos sociofóbicos específicos.

También existen una gran cantidad de datos que muestran que la venlafaxina y la venlafaxina de liberación extendida es efectiva a la hora de reducir la ansiedad en pacientes con depresión (Rudolph y cols., 1998; Gorman y Papp, 2000; Staab y Evans, 2000; Silverstone y Salinas, 2001; Wellington y Perry, 2001). Silverstone y Salinas (2001), trabajando con pacientes deprimidos con trastorno de ansiedad generalizada, observaron que la administración de venlafaxina (75-225 mg/día) durante doce semanas produjo una gran mejora de los síntomas de ansiedad, así como de los síntomas depresivos. No obstante, estos autores señalaron que la eficacia de la venlafaxina para mejorar ambos tipos de síntomas apareció más tarde en los pacientes con ansiedad y depresión concomitante.

Por tanto, según los estudios realizados en animales y en humanos, podemos decir que los IRSN producen un efecto ansiolítico. Este efecto se puede observar tanto cuando la administración de estos antidepresivos se realiza de manera aguda como cuando la administración es crónica.

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT/ ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂**

En la revisión realizada se encontraron pocos trabajos realizados con animales en los que se estudiara el efecto de estos antidepresivos sobre la ansiedad. No obstante, los dos trabajos presentados en la Tabla 4.17. con roedores mostraron que la administración aguda de estos fármacos no afectó la ansiedad de los animales (Hascoët y cols., 2000a; Eguchi y cols., 2001). Hay que señalar que Hascoët y cols. (2000a) observaron que la dosis de 32 mg/kg redujo el número de cruces entre plataformas. Este resultado podría interpretarse como un efecto ansiógeno del fármaco, sin embargo, los autores señalaron que esta dosis también produjo sedación. Por lo tanto esto dificultó la interpretación de los resultados.

TABLA 4.17. EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT/ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₂ SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Trazodona	Ra	3 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ra	30 mg/kg	A (p.o.)	Interacción social	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ra	30 mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ra	100 mg/kg	A (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	0	Eguchi y cols. (2001)
Trazodona	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Trazodona	Ro	2 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Trazodona	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Trazodona	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Trazodona	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)
Trazodona	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000a)

Sin embargo, los trabajos realizados con humanos revelaron que la administración continuada de estos antidepresivos produjo un efecto ansiolítico.

Estos fármacos demostraron su eficacia en el tratamiento del trastorno de fobia social. De hecho, en la revisión realizada por Nardi (2001) sobre los tipos de antidepresivos que demostraron ser eficaces en el tratamiento del trastorno de fobia

social, este autor señaló que la administración durante un año de nefazodona produjo una respuesta buena o moderada en el tratamiento de dicho trastorno. Van Ameringen y cols. (1999), trabajando con pacientes diagnosticados con un trastorno de fobia social, observaron que la administración de nefazodona durante doce semanas (comenzando con una dosis de 100 mg/día y ajustándola luego en función de los efectos secundarios) produjo una mejora en los síntomas de los pacientes.

Los inhibidores de la recaptación de 5-HT/antagonistas de los receptores 5-HT₂ también demostraron mejorar la ansiedad asociada al trastorno por estrés post-traumático. Así, Zisook y cols. (2000), trabajando con humanos con trastornos por estrés postraumático, comprobaron que la administración de nefazodona (100-600 mg/kg) durante doce semanas redujo significativamente los síntomas de los pacientes. Davis y cols. (2000) también observaron este efecto beneficioso de la nefazodona en los pacientes con estrés post-traumático. Aunque estos autores administraron un tratamiento de ocho semanas de duración, observaron que la mayoría de las mejoras se produjeron durante las primeras cuatro semanas del tratamiento. También la trazodona se ha empleado en el tratamiento del trastorno por estrés post-traumático, combinado con la psicoterapia o la modificación de conducta (Lange y cols., 2000).

Estos fármacos también están recomendados para el tratamiento de depresiones acompañadas de ansiedad, agitación o problemas de sueño (Stahl, 1998b).

© **LOS ANTIDEPRESIVOS NORADRENÉRGICOS Y SEROTONÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA)**

La mirtazapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico. Ribeiro y cols. (2001), trabajando con pacientes diagnosticados con trastorno de pánico (con o sin agorafobia), observaron que la administración de mirtazapina (15-30 mg/día) durante ocho semanas redujo los síntomas de ansiedad de estos pacientes. Este fármaco, en dosis relativamente bajas, eliminó completamente los ataques de pánico, mostrando una eficacia similar a la presentada por la fluoxetina (10-20 mg/día).

También se ha comprobado que es un antidepresivo eficaz para el tratamiento de la depresión asociada a ansiedad, agitación, insomnio y pánico (Pinder, 1997; Stahl,

1998b; Anttila y Leinonen, 2001). Goodnick y cols. (1999) estudiaron el efecto de este fármaco sobre los síntomas que presentaron pacientes con depresión y trastorno de ansiedad generalizada. Estos autores observaron que la administración de mirtazapina (15-45 mg/día) durante ocho semanas produjo una reducción significativa de los síntomas depresivos y de ansiedad en estos pacientes. Estos autores señalaron que esta mejora se observó ya desde la primera semana del tratamiento.

También existen estudios en los que se comparó la eficacia de la mirtazapina, a la hora de reducir los síntomas de ansiedad que presentan los sujetos deprimidos, con antidepresivos ISRS que han demostrado ampliamente su acción ansiolítica. Leinonen y cols. (1999) observaron que la mirtazapina (15-60 mg/día), administrada durante ocho semanas, era tan eficaz como el citalopram (20-60 mg/día) a la hora de reducir los síntomas depresivos y de ansiedad de los pacientes. Benkert y cols. (2000), también comprobaron que la administración de mirtazapina (15-45 mg/día) durante seis semanas era tan eficaz como la paroxetina (20-40 mg/día) en la reducción de los síntomas de ansiedad asociados a la depresión. En ambos estudios se comprobó que el efecto de la mirtazapina era más rápido que el de los ISRS, observándose una reducción significativa de la ansiedad después de una semana de tratamiento.

© OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS

En la Tabla 4.18., podemos observar algunos de los trabajos realizados en animales para estudiar el efecto de estos fármacos sobre la ansiedad.

Los potenciadores de la recaptación de 5-HT

Se sabe que la *tianeptina* es uno de los antidepresivos que mayor eficacia ha demostrado en el tratamiento de los síntomas de ansiedad y de los trastornos del sueño que pueden acompañar a la depresión (Labrid y cols., 1992). En la Tabla 4.18. están reflejados algunos de los trabajos realizados con animales en los que se estudió el efecto de la tianeptina sobre la ansiedad. El único trabajo recogido en la Tabla 4.18. que estudió el efecto de la administración aguda de la tianeptina mostró un efecto ansiolítico de este fármaco en ratas (Nowakowska y cols., 2000).

TABLA 4.18. EFECTOS DE OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS SOBRE LA ANSIEDAD

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Los potenciadores de la recaptación de 5-HT.						
Tianeptina	Ra	5 mg/kg	A (p.o.)	Test de dos compartimentos	↓	Nowakowska y cols. (2000)
Tianeptina	Ra	5 mg/kg	C (p.o.)	Test de dos compartimentos	↓	Nowakowska y cols. (2000)
Tianeptina	Ro	2.5 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Tianeptina	Ro	2.5 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↑	Rodgers y cols. (1997b)
Tianeptina	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	↑	Cutler y cols. (1997a)
Tianeptina	Ro	5 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	↑	Rodgers y cols. (1997b)
Tianeptina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	↑	Cutler y cols. (1997a)
Tianeptina	Ro	10 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	↑	Rodgers y cols. (1997b)
Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}.						
Bupiriona	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Bupiriona	Ra	0.3125 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Kehne y cols. (2000)
Bupiriona	Ra	0.625 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)
Bupiriona	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Bupiriona	Ra	1.25 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)
Bupiriona	Ra	2.5 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	↓	Kehne y cols. (2000)
Bupiriona	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Bupiriona	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Miedo condicionado	↓	Hotsenpiller y Williams (1996)
Bupiriona	Ra	5 mg/kg	A (i.v.)	Vocalización por estrés	↓	Vis y cols. (2001)
Bupiriona	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Vocalización por estrés	↓	Vis y cols. (2001)
Bupiriona	Ra	3 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Mar y cols. (2000)
Bupiriona	Ro	0.06 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000b)
Bupiriona	Ro	0.06 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	0	Hascoët y cols. (2000b)
Bupiriona	Ro	0.5 mg/kg	A (i.p.)	Test de cuatro placas	0	Hascoët y cols. (2000b)
Bupiriona	Ro	0.5 mg/kg	A (i.p.)	Test de luz-oscuridad	0	Hascoët y cols. (2000b)
Bupiriona	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Estrés por separación	↓	Rupniak y cols. (2000)
Bupiriona	Ro	0.75 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Bupiriona	Ro	0.75 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Rodgers y cols. (1997b)
Bupiriona	Ro	1.5 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Bupiriona	Ro	1.5 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	0	Rodgers y cols. (1997b)
Bupiriona	Ro	3 mg/kg	C (i.p.)	Interacción social	0	Cutler y cols. (1997a)
Bupiriona	Ro	3 mg/kg	C (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Rodgers y cols. (1997b)
Bupiriona	Coballas	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1996)
Bupiriona	Coballas	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1996)
Bupiriona	Coballas	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1996)
Bupiriona	Coballas	10 mg/kg	A (i.p.)	Estrés por separación	0	Rupniak y cols. (2000)
Flexinoxan	Ra	0.1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Flexinoxan	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)

TABLA 4.18. EFECTOS DE OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS SOBRE LA ANSIEDAD (Continuación)

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}. (Continuación)						
Flexinoxan	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)
Flexinoxan	Coballas	0.1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1996)
Flexinoxan	Coballas	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1996)
Flexinoxan	Coballas	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1996)
Gepirona	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Laberinto en cruz elevado	↑	Silva y Brandao (2000)
Gepirona	Ra	10 mg/kg	C (p.o.)	Laberinto en cruz elevado	↓	Silva y Brandao (2000)
Ipsapirona	Ra	0.3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Ipsapirona	Ra	1 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	0	Molewijk y cols. (1995)
Ipsapirona	Ra	3 mg/kg	A (i.p.)	Vocalización por estrés	↓	Molewijk y cols. (1995)

Por su parte, los trabajos que estudiaron el efecto sobre la ansiedad de la administración crónica de tianeptina presentaron resultados contradictorios. Mientras que Nowakowska y cols. (2000) (trabajando con ratas) observaron que la administración de este fármaco durante siete o catorce días produjo un efecto ansiolítico; otros autores (Cutler y cols., 1997a; Rodgers y cols., 1997b) comprobaron que la administración de tianeptina durante veintidós días produjo un efecto ansiógeno en ratones.

No obstante, los resultados clínicos en humanos no demuestran este efecto ansiógeno de la tianeptina tras una administración crónica, sino más bien un buen efecto terapéutico en pacientes diagnosticados como depresivos ansiosos (Invernizzi y cols., 1994). Según Rodgers y cols. (1997b), es posible que la ansiedad que experimentan estos pacientes sea diferente de aquella que es estudiada en los modelos animales, o al menos en algunos de ellos.

También hay que señalar que las diferencias observadas entre los trabajos presentados en la Tabla 4.18., donde se estudió la administración crónica, pueden deberse a que las distintas pruebas empleadas miden diferentes tipos de ansiedad. Estas diferencias también podrían venir determinadas por las diferentes especies animales empleadas.

Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}

Dentro de esta categoría se incluyen varios fármacos que comúnmente son usados como ansiolíticos (buspirona, gepirona, flexinoxan, etc.) y que, además, han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la depresión. Por tanto, debido a su categorización de ansiolíticos, es de esperar que estos fármacos tengan un efecto reductor de la ansiedad.

En la Tabla 4.18. aparecen algunos de los trabajos en los que se estudió el efecto de estos fármacos sobre la ansiedad en animales.

A pesar de que algunos trabajos presentados en esta Tabla reflejaron que la administración aguda de ciertos fármacos de esta categoría produjeron un efecto ansiógeno (Silva y Brandao, 2000), o no produjeron efecto alguno sobre la ansiedad (Molewijk y cols., 1996; Rupniak y cols., 2000; Hascoët y cols., 2000b); la mayoría de los trabajos reflejaron un efecto ansiolítico de los mismos (Molewijk y cols., 1995, 1996; Hotsenpiller y Williams, 1996; Kehne y cols., 2000; Rupniak y cols., 2000; Vis y cols., 2001).

En cuanto al efecto sobre la ansiedad que tiene la administración crónica de los fármacos agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, podemos decir que tres de los cuatro trabajos recogidos en esta revisión demostraron que la administración de estos fármacos durante tres semanas no afectó la ansiedad de los animales (Cutler y cols., 1997b; Rodgers y cols., 1997a; Mar y cols., 2000). Hay que señalar que Rodgers y cols. (1997b) observaron que con la dosis más alta de buspirona (3 mg/kg) los animales prefirieron los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado. No obstante, estos autores consideraron que en ausencia de otros cambios conductuales (incremento en el porcentaje de entradas en el brazo abierto o incremento en el porcentaje de tiempo en el brazo abierto) cualquier efecto de la buspirona sobre la ansiedad es considerado mínimo. En realidad, la buspirona, pese a ser un ansiolítico efectivo en la clínica, suele presentar problemas en los modelos animales de ansiedad mostrándose, en muchos de ellos inefectivo o ligeramente efectivo (Cutler y cols., 1997a; Rodgers y cols., 1997b). Sin embargo, Silva y Brandao (2000) si que observaron que la administración de gepirona durante dos semanas produjo un efecto ansiolítico. Este efecto posiblemente viniera determinado por una desensibilización progresiva de los autorreceptores

somatodendríticos 5-HT_{1A}, combinada con una activación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}.

Resumiendo este subpunto, podemos decir que los diferentes tipos de antidepresivos tienen un efecto diferente sobre la ansiedad, a saber:

- a) Los IMAOs van a tener un efecto diferente sobre la ansiedad de animales o humanos en función de sus mecanismos de acción. Así, los IMAOs irreversibles no selectivos, así como los IMAOs irreversibles de la MAO_A van a producir un efecto ansiolítico tanto si se administran de manera aguda como crónica. En cambio, los IMAOs irreversibles de la MAO_B no afectarán la ansiedad en los animales sea cual sea su modo de administración, aunque la administración crónica de los mismos tiene un efecto ansiolítico en humanos. Por otra parte, los IRMA no producirán efecto algunos sobre la ansiedad tras una administración aguda, pero reducirán la ansiedad cuando se administren de forma crónica.
- b) Los ATC, al igual que los ISRS y los IRSN, suelen producir un efecto ansiolítico tanto cuando se administran de manera aguda, como cuando la administración es crónica. Sin embargo, hay que señalar que en algunas ocasiones la administración aguda de ISRS produce una exacerbación de los síntomas de ansiedad. De cualquier modo los ISRS son más utilizados como tratamiento de los síntomas de ansiedad que los ATC debido a los efectos secundarios de estos últimos.
- c) Los resultados clínicos han demostrado un efecto ansiolítico tras la administración crónica de los antidepresivos NaSSA y de aquellos que actúan inhibiendo la recaptación de 5-HT y antagonizando los receptores 5-HT₂. No obstante, estos últimos no han demostrado afectar la ansiedad de los animales cuando se administran de manera aguda.
- d) Por último, señalar que otros fármacos con potencial antidepresivo (los potenciadores de la recaptación de 5-HT y los agonistas de los receptores 5-

HT_{1A}) también han demostrado reducir la ansiedad tanto cuando se administran de manera aguda como cuando la administración es crónica.

No obstante, hay que señalar que en muchas ocasiones los resultados observados con un mismo fármaco en diferentes estudios son contradictorios. Esto no es de extrañar ya que la bibliografía existente sobre el tema muestra que los antidepresivos pueden producir efectos ansiolíticos, ansiógenos e incluso hay estudios en los que estos fármacos no han demostrado producir efectos sobre la ansiedad (Cutler y cols., 1997b; Rodgers y cols., 1997a; 1997b; Teixeira y cols., 2000; Hascoët y cols., 2000a). Es posible que las diferencias observadas se deban, como hemos dicho con anterioridad en la presente Tesis, a las diferentes dosis empleadas, a las diferentes cepas o especies de animales, a la diferente vía de administración, etc. No obstante, en este caso también tenemos que poner especial cuidado en el tipo de modelo animal de ansiedad que se utiliza en cada uno de los estudios. Parece ser que cada modelo animal de ansiedad puede estar creando un tipo de ansiedad diferente. Estas diferencias podrían estar asemejando a los diferentes tipos de trastornos de ansiedad existentes. Por este motivo, aquellos antidepresivos que sean más eficaces a la hora de tratar un determinado tipo de ansiedad serán los que reflejen su efecto ansiolítico en un modelo de ansiedad en concreto.

También hay que señalar que aunque muchos de estos estudios han demostrado un efecto ansiolítico tras una administración aguda del antidepresivo, las evidencias clínicas demuestran que el efecto antipánico de los antidepresivos emerge después de un tratamiento crónico (Rodgers y cols., 1997a; 1997b). De hecho, hay que señalar que al comienzo del tratamiento con ATC e ISRS, con dosis empleadas en el tratamiento de la depresión, puede aparecer una exacerbación de los síntomas, generalmente en forma de aumento del número de ataques de pánico espontáneos. Generalmente, después de unas seis semanas de tratamiento estos ataques ocurren rara vez (Rodgers y cols., 1997b; Blier y Montigny, 1999). Esto sugiere que ocurren cambios adaptativos, similares a los que median la respuesta antidepresiva, que permiten la acción antipánico de estos antidepresivos (Blier y Montigny, 1999).

En general, podemos decir que los antidepresivos reducen la ansiedad. Molewijk y

cols. (1995) consideran que el efecto ansiolítico producido por los antidepresivos podría venir determinado por la acción de estos fármacos sobre la actividad serotoninérgica. Otros mecanismos por los cuales los antidepresivos (especialmente los ISRS) podrían ejercer, al menos en parte, su efecto antipánico sería mediante una atenuación de la eficacia de la NA. Los pacientes con ataques de pánico tienen un aumento de la actividad noradrenérgica y los ISRS podrían mejorar a estos pacientes reduciendo esta actividad (Blier y Montigny, 1999).

4.3.4. La analgesia

Ante la experiencia de un evento aversivo nuestro organismo responde mediante el dolor. En estos casos también puede aparecer analgesia, que no es otra cosa que una reducción en la percepción y/o en la reacción al dolor (Hotsenpiller y Williams, 1996).

Se sabe que varios trastornos que cursan con dolor en humanos, incluidos los dolores de cabeza crónicos, dolor facial, dolores cervicales, dolor lumbar, artritis, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, úlceras gástricas y dolores asociados al cáncer son aliviados tras el uso de antidepresivos (Rosenblatt y cols., 1984; Broadhead y cols. 1991; Magni, 1991; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Además, se sabe que el dolor, a menudo, está acompañado de depresión. Por este motivo las terapias antidepresivas han sido utilizadas en el tratamiento de algunos tipos de dolor, tanto en ausencia como en presencia de depresión concomitante (Gray y cols., 1998; Gray y cols., 1999).

Las propiedades analgésicas de los antidepresivos también han sido mostradas en diferentes tests experimentales, usando voluntarios sanos bajo condiciones de laboratorio controladas (Bromm y cols., 1986; Coquoz y cols., 1993; Poulsen y cols., 1995). Los estudios indican que la actividad analgésica de los antidepresivos es independiente de su efecto sobre la depresión, siendo el efecto analgésico anterior al efecto terapéutico. Incluso se observó que las dosis de antidepresivos que producían analgesia podían ser menores que aquellas usadas para el tratamiento de la depresión (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

También los estudios con animales confirman que los antidepresivos podrían tener propiedades analgésicas. La mayoría de los estudios realizados sobre este tema se llevaron a cabo utilizando modelos agudos de reacción al dolor y donde la administración del antidepresivo se realizaba de manera aguda, aunque también se observó un efecto analgésico utilizando pruebas químicas de dolor subcrónico (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Pero hay que señalar que no todos los estudios muestran el mismo resultado y existen trabajos donde se observan resultados negativos (Bite y Gyorgy, 1974; Toffanetti y cols., 1977).

Aunque, como se ha dicho con anterioridad, los antidepresivos son usados en el tratamiento del dolor existe una gran discusión a nivel experimental sobre la naturaleza y los mecanismos subyacentes de los efectos analgésicos de los antidepresivos. Algunos autores han considerado que existe una implicación del sistema opioide en este efecto analgésico (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Gray y cols., 1999). No obstante, no se sabe si los antidepresivos son analgésicos por sí solos, o bien son capaces de potenciar la analgesia opioide, o ambas cosas (Gray y cols., 1998).

Los hallazgos existentes parecen señalar a la 5-HT y a la NA como los neurotransmisores y/o neuromoduladores implicados en el efecto antidepresivo y antinociceptivo de los antidepresivos (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Existen evidencias con dolores neuropáticos de una eficacia diferente en función del mecanismo de acción del antidepresivo. Existen autores que consideran que es el mecanismo noradrenérgico el más implicado en la analgesia, elevando la NA intrasináptica (Gatch y cols., 1998; Sewell, 1991), mientras que la inhibición de la recaptación de 5-HT podría no afectar la analgesia (Max y cols., 1992). De hecho, se considera que la analgesia producida por los ATC se produce por el bloqueo de la recaptación de NA. No obstante, algunos ATC también tienen una afinidad relativamente alta a los receptores de 5-HT y su efecto analgésico podría venir mediado por el bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor (Gatch y cols., 1998).

Se sabe que la facilitación de la transmisión serotoninérgica es potencialmente antinociceptiva, mientras que la inhibición aumenta la sensibilidad a los estímulos

nocivos (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Por otro lado, Blier y Abbott (2001) señalaron que cuando un tejido está dañado se produce una liberación de 5-HT por parte de las plaquetas, lo que indicaría la implicación del sistema serotoninérgico en el dolor. Estos autores también señalaron que los receptores periféricos 5-HT₂ son importantes para algunos tipos de dolor, actuando indirectamente mediante el aumento de los efectos de otras sustancias antiinflamatorias. De esta manera, los antagonistas de los receptores 5-HT₂ podrían ser eficaces como analgésicos.

En lo que respecta al sistema noradrenérgico, la estimulación de este produce analgesia, mientras que la inhibición disminuye los umbrales del dolor. Así, la acción bloqueante de los antidepresivos sobre la recaptación de monoaminas sugiere que estos sistemas están relacionados con el efecto analgésico de los antidepresivos (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

No obstante existe una relativa falta de correlación entre el efecto analgésico y la potencia de la recaptación de NA o 5-HT. Es probable que otras propiedades farmacológicas, como la actividad opioide, estén condicionando la relación entre la recaptación de monoaminas y la analgesia (Rafieian-Kopaei y Sewell, 1994).

© LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Los trabajos en los que se estudió el efecto de la administración aguda de IMAOs sobre la analgesia dieron resultados contradictorios. Así, Parent y cols. (1999), trabajando con ratas, observaron que la administración aguda de 15 ó 30 mg/kg (i.p.) de fenelzina no afectó los umbrales del dolor de los animales ante estímulos eléctricos (“flinch-jump test”). Sin embargo Schreiber y cols. (1998), trabajando con ratones, observaron que la administración aguda de moclobemida (i.p.) aumentó los umbrales del dolor de los animales ante estímulos térmicos. La dosis media efectiva fue de 69.1 mg/kg y el efecto analgésico fue dependiente de dosis.

Schreiber y cols. (1998) concluyeron que este efecto de la moclobemida sobre el dolor se produjo a través del sistema noradrenérgico. Más concretamente a través de su acción sobre los receptores α_2 -adrenérgicos ya que los antagonistas de estos receptores eliminaban el efecto analgésico de la moclobemida, mientras que los agonistas

potenciaban su efecto. No obstante, estos autores también señalaron que en este efecto analgésico de la moclobemida también parecen estar implicados mecanismos opioidérgicos, serotoninérgicos y α_1 -adrenérgicos, aunque en menor medida.

También se han realizado trabajos con humanos en los que se estudió el posible efecto analgésico de la administración aguda de estos antidepresivos. Coquoz y cols. (1993), trabajando con voluntarios sanos, observaron que una única dosis de moclobemida (450 mg, p.o.), produjo un incremento significativo en los umbrales del dolor de los sujetos.

Por su parte, los trabajos en los que se estudió la administración crónica de IMAOs en humanos, mostraron que estos antidepresivos no produjeron efecto alguno sobre el dolor. Menkes y cols. (1995) estudiaron el efecto de la moclobemida en el tratamiento del dolor neuropático crónico. Los resultados mostraron que la administración de este antidepresivo durante dos meses, en dosis que oscilaban entre 150-600 mg/día, no fue eficaz en el tratamiento de este tipo de dolor. De los siete pacientes que estudiaron solamente uno de ellos mostró una reducción parcial del dolor. Hannonen y cols. (1998) trabajaron con mujeres que padecían fibromialgia (síndrome de dolor crónico que se caracteriza por la presencia de dolores musculares y esqueléticos) tampoco observaron un efecto analgésico de la moclobemida. Estos autores observaron que la administración de moclobemida (150-600 mg/día) durante doce semanas produjo una reducción del dolor en un 54 % de las pacientes. No obstante, esta mejora no fue significativamente diferente de la que presentaron los sujetos tratados con placebo.

© LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Antidepresivos tricíclicos, tales como la imipramina o la desipramina producen analgesia o potencian la analgesia inducida por opioides (Gatch y cols., 1998; Lynch, 2001).

En la Tabla 4.19. se presentan algunos de los trabajos, realizados con animales, en los que se estudia el efecto de los ATC sobre la nocicepción.

TABLA 4.19. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA NOCICEPCIÓN

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Amitriptilina	Ro	2.5 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1998)
Amitriptilina	Ro	5 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Amitriptilina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Test del plato caliente	↑	Galeotti y cols. (2001)
Amitriptilina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Clomipramina	Ra (di)	3 mg/kg	A (i.v.)	Tail withdrawal test	0	Coudore-Civiale y cols. (2000)
Clomipramina	Ro	1 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sierralta y cols. (2001)
Clomipramina	Ro	25 mg/kg	A (s.c.)	Test del plato caliente	↑	Galeotti y cols. (2001)
Desipramina	Ra	5 µg	A (i.t.)	Tail flick test	↑	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ra	5 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ra	10 µg	A (i.t.)	Tail flick test	↑	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ra	10 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ra	50 µg	A (i.t.)	Tail flick test	↑	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ra	50 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Desipramina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)

**TABLA 4.19. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA NOCICEPCIÓN
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Desipramina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Desipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Desipramina	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Desipramina	Ro	80 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Dotiepina	Ro	5 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Dotiepina	Ro	11.9 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1998)
Dotiepina	Ro	30 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Imipramina	Ra	2 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Bhargara y Saha (2001)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Bhargara y Saha (2001)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (p.o.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	↑	Bhargara y Saha (2001)
Imipramina	Ra	20 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	↑	Bhargara y Saha (2001)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (p.o.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)

**TABLA 4.19. EFECTO DE LOS ATC SOBRE LA NOCICEPCIÓN
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Imipramina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Imipramina	Ro	5 µg	A (i.c.v.)	Test del plato caliente	0	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	10 µg	A (i.c.v.)	Test del plato caliente	0	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	20 µg	A (i.c.v.)	Test del plato caliente	0	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	40 µg	A (i.c.v.)	Test del plato caliente	0	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sierralta y cols. (1995a)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Zarrindast y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Sahebgharani y Zarrindast (2001)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Zarrindast y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Sahebgharani y Zarrindast (2001)
Imipramina	Ro	30 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Zarrindast y cols. (2000b)
Imipramina	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Imipramina	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Zarrindast y cols. (2000a)
Imipramina	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Sahebgharani y Zarrindast (2001)
Imipramina	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Zarrindast y cols. (2000b)
(+)-Oxaprotalina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
(+)-Oxaprotalina	Ro	15 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1998)
(+)-Oxaprotalina	Ro	35 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
(-)-Oxaprotalina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
(-)-Oxaprotalina	Ro	35 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 4.19. A 4.20.

Ro: ratones
 Ra: ratas
 Ra (di): ratas diabéticas
 mg/kg: miligramos /kilogramo
 µg: microgramos
 A: administración aguda
 SC: administración subcrónica
 C: administración crónica

i.p.: intraperitoneal
 s.c.: subcutánea
 p.o.: posología oral
 i.v.: intra venosa
 i.t.: intratecal
 i.c.v.: intra cerebroventricular
 0: no afecta los umbrales del dolor
 ↓: reduce los umbrales del dolor
 ↑: aumenta los umbrales del dolor

Como podemos observar en la Tabla 4.19., el efecto de los ATC sobre los umbrales del dolor depende de la naturaleza del estímulo aversivo que se estudia. De esta manera, la administración aguda de los ATC aumenta los umbrales del dolor (produce analgesia) ante estímulos químicos nocivos (“writhing test”) (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Gray y cols., 1998, 1999; Sabetkasai y cols., 1999; Zarrindast y cols., 2000a; Sierralta y cols., 2001), así como ante el dolor producido por inflamación (“test del formalín”) (Rodríguez-Filho y Takahashi, 1999). Por otra parte, la administración aguda de ATC no parece afectar los umbrales del dolor ante estímulos táctiles nocivos (“tail withdrawal test”) o ante estímulos eléctricos nocivos (“flinch-jump test”) (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Coudore-Civiale y cols., 2000).

Cuando el estímulo nocivo empleado en las pruebas de analgesia fue térmico los resultados son contradictorios. La mayoría de los trabajos revelaron que la administración aguda de ATC no afectó los umbrales del dolor ante estímulos térmicos aplicados en la cola de los animales (“tail flick test”) (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Rodríguez-Filho y Takahashi, 1999); aunque produjeron un efecto analgésico cuando el estímulo térmico fue aplicado en las patas de los mismos (“test del plato caliente”) (Rodríguez-Filho y Takahashi, 1999; Zarrindast y cols., 2000b; Galeotti y cols., 2001; Sahebgharani y Zarrindast, 2001). Sin embargo, hay autores que observaron todo lo contrario, que la administración aguda de ATC produjo analgesia en el “tail flick test” pero no en el “test del plato caliente” (Lund y cols., 1990; Bhagara y Saha, 2001). Lund y cols. (1990) señalaron que estas diferencias con el resto de trabajos pudieron venir determinadas por la vía de administración del fármaco, que en este caso fue intratecal mientras que en el resto de trabajos fue intraperitoneal. Consideraron la posibilidad de que el efecto de este antidepresivo en el test denominado “tail flick test” podría deberse, al menos en parte, a una acción del fármaco a nivel espinal. Sin embargo el “test del plato caliente” implicaría la participación de zonas supraespinales y la administración intratecal del fármaco no afectó dichas zonas, aunque si a la espina dorsal. Hay que señalar, no obstante, que hay autores que consideran que el efecto antinociceptivo de los ATC depende de mecanismos supraespinales, con una escasa o nula contribución de los mecanismos espinales (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 2000).

Por otra parte, Gatch y cols. (1998), trabajando con monos a los que les administraron diferentes dosis de clomipramina (0.01-3.2 mg/kg) quince minutos antes de pasar por una prueba de analgesia a estímulos térmicos, observaron que este antidepresivo produjo analgesia de manera dependiente de dosis. Sin embargo, la administración de 1 mg/kg de mianserina no produjo analgesia pero estos autores comprobaron que la administración de mianserina (0.032-0.32 mg/kg) produjo un bloqueo, dependiente de dosis, de la analgesia inducida por la clomipramina (datos no presentados en Tabla 4.19.).

En nuestra revisión también se han encontrado trabajos en los que se estudió el efecto que tenía la administración aguda de ATC sobre la analgesia en humanos. Uno de ellos fue el llevado a cabo por Coquoz y cols (1993) que, trabajando con voluntarios sanos, observaron que la administración de 75 mg (p.o.) de desipramina incrementó considerablemente el umbral del dolor tras una única administración. Otro estudio es el realizado por Enggaard y cols. (2001). Estos autores, trabajando también con voluntarios sanos, observaron que la administración aguda de 100 mg de imipramina aumentó los umbrales del dolor en varios tests de analgesia. Aumentó el umbral de tolerancia al dolor inducido mediante presión y también el umbral de tolerancia ante estímulos eléctricos. No obstante no modificó el umbral de detección de los estímulos eléctricos y tampoco modificó el dolor experimentado en un test de presión fría.

En lo que respecta al efecto de la administración crónica de ATC sobre la nocicepción, en la Tabla 4.19. podemos observar como la administración de estos antidepresivos durante tres semanas produjo un efecto analgésico solamente en aquellos casos en los que el estímulo nocivo que se empleo fue químico, pero no afectó los umbrales del dolor ante estímulos táctiles, térmicos o eléctricos (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

En nuestra revisión también se encontraron estudios realizados con humanos en los que se comprobó el efecto analgésico de la administración continuada de ATC. Así, Vrethem y cols. (1997) estudiaron el efecto de la amitriptilina sobre el dolor asociado a la polineuropatía. Para ello administraron, durante cuatro semanas, 75 mg/día de amitriptilina a pacientes con esta dolencia. Los resultados obtenidos reflejaron que

veintidos de los treinta y tres pacientes que participaron en el estudio mostraban una reducción del dolor. Esta reducción fue significativamente mayor que la presentada por los sujetos controles. Este antidepresivo también demostró ser eficaz en el tratamiento de la fibromialgia, un síndrome de dolor crónico que se caracteriza por dolores musculares y esqueléticos. Se observó que la administración de amitriptilina (12.5-37.5 mg/día), durante doce semanas, redujo significativamente el dolor en mujeres que padecían esta dolencia (Hannonen y cols., 1998). Bendtsen y Jensen (2000), trabajando con pacientes con dolores de cabeza crónicos debidos a la tensión, también observaron que la administración de 75 mg/día de amitriptilina durante treinta y dos semanas redujo significativamente los dolores. Este fármaco redujo también de manera significativa la tendinitis. Estos autores concluyeron que, posiblemente, la amitriptilina produjo su efecto analgésico reduciendo la sensibilidad central y ejerciendo una acción antinociceptiva periférica. Por último, señalar que Schreiber y cols. (2001) observaron que la amitriptilina también reducía los dolores lumbares. Estos autores, trabajando con pacientes con dolores de espalda a nivel lumbar, observaron que la administración de amitriptilina (50-75 mg/día) durante tres semanas produjo una reducción moderada o buena en el 82% de los pacientes tratados con este fármaco.

De hecho, la amitriptilina es uno de los fármacos antidepresivos más eficaces en el control del dolor crónicos (posiblemente debido a su potente efecto como antagonista de los receptores 5-HT₂). No obstante, es posible que se produzca una demora en su acción como analgésico ante el dolor crónico cuando se administra un vez que el dolor ya ha hecho su aparición. Sin embargo, su acción como analgésico suele ser más rápida que su acción como antidepresivo (Blier y Abbott, 2001).

Resumiendo los estudios antes mencionados, en animales y en humanos, podríamos decir que tanto la administración aguda de ATC como la crónica parece producir un efecto analgésico. No obstante, hay que señalar que los resultados en animales varían dependiendo del estímulo nocivo que es empleado en la prueba de analgesia.

Como se dijo al inicio de este subpunto no están claros los mecanismos que subyacen a los efectos de los antidepresivos sobre la nocicepción, y los ATC no son una

excepción. Algunos trabajos han intentado esclarecer este punto pero los resultados no son concluyentes. Hay autores que consideran que el efecto analgésico de los ATC viene determinado por su acción sobre los receptores serotoninérgicos. De hecho, Bhargara y Saha (2001) comprobaron que la analgesia inducida por la imipramina ante estímulos térmicos fue reducida por la administración de antagonistas de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, así como por un depletor de la 5-HT cerebral. Otros trabajos, como el de Sahebgharani y Zarrindast (2001), consideran que la analgesia inducida por la imipramina viene determinada por su acción sobre el sistema α_2 -adrenérgico. Estos autores observaron que la analgesia inducida por la imipramina ante estímulos térmicos nocivos era reducida por la administración de antagonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos.

Sin embargo no hay que descartar la posibilidad de que existan otros sistemas implicados en la modulación del efecto antinociceptivo de los ATC, como por ejemplo el sistema GABAérgico (Zarrindast y cols., 2000b) o la apertura de diferentes tipos de canales de potasio (Galeotti y cols., 2001).

© LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

En la Tabla 4.20. pueden observarse algunos de los trabajos, realizados en animales, en los que se estudia el efecto de los ISRS sobre la nocicepción.

TABLA 4.20. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA NOCICEPCIÓN

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)

**TABLA 4.20. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA NOCICEPCIÓN
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Citalopram	Ra	25 mg/kg	A (p.o.)	Writhing test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Tail flick test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	Flinch-jump test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Writhing test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ra	25 mg/kg	C (i.p.)	Tail withdrawal test	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Citalopram	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Citalopram	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Citalopram	Ro	40 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Citalopram	Ro	80 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Sabetkasai y cols. (1999)
Fluoxetina	Ra	10 µg	A (i.c.v.)	Test del formalin	↑	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.32 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Nemmani y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.04 mg/kg	SC (i.p.)	Test del formalin	0	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.08 mg/kg	SC (i.p.)	Test del formalin	0	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.16 mg/kg	SC (i.p.)	Test del formalin	↑	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.16 mg/kg	SC (p.o.)	Test del formalin	0	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.32 mg/kg	SC (p.o.)	Test del formalin	0	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	0.8 mg/kg	SC (p.o.)	Test del formalin	↑	Nayebi y cols. (2001)
Fluoxetina	Ra	10 mg/kg	SC (i.p.)	Tail flick test	0	Nelson y cols. (1997)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	5 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	10 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del plato caliente	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Test del formalin	↑	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Fluoxetina	Ro	20 mg/kg	A (i.p.)	Tail flick test	0	Rodrigues-Filho y Takahashi (1999)
Paroxetina	Ro	2 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Paroxetina	Ro	3.8 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1998)

**TABLA 4.20. EFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA NOCICEPCIÓN
(Continuación)**

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Paroxetina	Ro	10 mg/kg	A (s.c.)	Writhing test	↑	Gray y cols. (1999)
Zimelidina	Ra	5 µg	A (i.t.)	Tail flick test	0	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ra	5 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ra	10 µg	A (i.t.)	Tail flick test	0	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ra	10 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ra	50 µg	A (i.t.)	Tail flick test	↑	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ra	50 µg	A (i.t.)	Test del plato caliente	0	Lund y cols. (1990)
Zimelidina	Ro	3 mg/kg	A (i.p.)	Writhing test	↑	Sierralta y cols. (1995a)

Como se puede observar en la Tabla 4.20., la administración aguda de los ISRS, al igual que ocurría con los ATC, va a tener un efecto diferente sobre la nocicepción según el tipo de estímulo aversivo empleado en la prueba de analgesia. Como se puede comprobar este efecto analgésico de los ISRS se observa siempre ante estímulos químicos (“writhing test”) (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Gray y cols., 1998, 1999) o ante el dolor producido por inflamación (“test del formalin”) (Rodrigues-Filho y Takahashi, 1999; Sabetkasai y cols., 1999; Nayebi y cols., 2001).

Por otra parte, la administración aguda de ISRS no parece afectar a los umbrales del dolor ante estímulos eléctricos (“flinch-jump test”) o ante estímulos táctiles (“tail withdrawal test”). No obstante, en este último caso la administración de una dosis intermedia de citalopram (10 mg/kg) parece producir una sensibilización ante los estímulos nocivos (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Cuando el estímulo nocivo que utilizaron los investigadores fue térmico, la administración aguda de ISRS por lo general no afectó a los umbrales del dolor cuando el estímulo se administró en la cola de los animales (“tail flick test”) (Nelson y cols., 1997; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Rodrigues-Filho y Takahashi, 1999; Nemmani y cols., 2001); pero sí cuando la administración del estímulo térmico se realizó en las patas de los animales (“test del plato caliente”) (Rodrigues-Filho y Takahashi, 1999). Sin embargo Lund y cols. (1990) observaron que la administración aguda de zimelidina, administrada de manera intratecal, produjo un efecto analgésico

ante estímulos térmicos en ratas en la prueba denominada “tail flick test”, pero no en el “test del plato caliente”. Estos autores consideraron que, al igual que ocurrió con la desipramina, era posible que la administración intratecal de la zimelidina solamente afectara a nivel espinal. Por este motivo se observó analgesia en la prueba del “tail flick test”, que implicaría a la médula espinal, pero no afectó a la analgesia en el “test del plato caliente”, que implicaría la participación de estructuras supraespinales.

Por su parte, Gatch y cols. (1998), trabajando con monos en una prueba de analgesia a los estímulos térmicos, observaron que la administración de fluoxetina (0.1–10 mg/kg) quince minutos antes del test también produjo analgesia.

En la Tabla 4.20. también podemos observar los trabajos en los que se estudió el efecto de la administración continuada de los ISRS sobre la nocicepción. Así, Nelson y cols. (1997) comprobaron que la administración de fluoxetina durante tres días no afectó a los umbrales del dolor de las ratas ante estímulos térmicos (“tail-flick test”). Sin embargo, cuando el test utilizado fue el del formalín, Nayebi y cols. (2001) observaron que administración de fluoxetina durante siete días produjo una reducción del dolor producido por la inflamación en las ratas. En lo que respecta al efecto de la administración crónica (veintiún días) de los ISRS sobre la nocicepción, observamos que estos fármacos (más concretamente el citalopram) no afectaron los umbrales del dolor ante estímulos químicos, táctiles, térmicos o eléctricos (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

En nuestra revisión también se hallaron estudios realizados con humanos en los que se estudió el efecto de los ISRS sobre la percepción del dolor. Los resultados de estos trabajos son contradictorios. Así, Anderberg y cols. (2000), trabajando con pacientes con fibromialgia, observaron que la administración de citalopram (20-40 mg/día) durante cuatro meses produjo una reducción significativa del dolor a los dos meses del tratamiento. Sin embargo, esta mejora se vió reducida a los cuatro meses del tratamiento. Por su parte, Schreiber y cols. (2001), trabajando con pacientes con dolores lumbares, observaron que la administración de 20 mg/día de fluoxetina durante seis semanas produjo una reducción moderada o buena del dolor.

Sin embargo, otros trabajos realizados con humanos no observaron este efecto analgésico de los ISRS. De hecho, Bendtsen y Jense (2000) observaron que la administración de citalopram (20 mg/día) durante treinta y dos semanas no redujo los dolores de cabeza crónicos que sufrían sus pacientes. Los estudios realizados con paroxetina en humanos tampoco revelaron un efecto de este fármaco sobre el dolor. Atkinson y cols. (1999), trabajando con pacientes con dolores lumbares crónicos, observaron que la administración de paroxetina (10-30 mg/día) durante ocho semanas no afectó ni a la intensidad del dolor, ni al malestar producido por el mismo. No obstante hay que señalar que los autores advierten que el estudio tiene ciertas limitaciones ya que no se podía observar el efecto analgésico completo al no poder usar dosis diferentes. También señalaron que la muestra era limitada y que tampoco se podía observar un efecto a largo plazo de la analgesia debido a que el estudio se limitaba a ocho semanas. No obstante, Dickens y cols. (2000) tampoco observaron efecto alguno de la paroxetina sobre la nocicepción. Estos autores, trabajando con pacientes con dolores de espalda crónicos, comprobaron que la administración de 20 mg/día de paroxetina no mejoró el malestar de los pacientes, en comparación con los resultados obtenidos en el grupo control. No obstante, estos autores señalaron que los pacientes que recibieron paroxetina redujeron la medicación analgésica con la que se estaban comediando.

Resumiendo los trabajos presentados en la Tabla 4.20., podemos decir que la administración aguda o subcrónica de ISRS suele producir un efecto analgésico. Los resultados parecen depender del modelo animal de analgesia empleado. Los estudios sobre la administración crónica no muestran una tendencia clara en su efecto sobre los umbrales del dolor. Mientras que en el estudio presentado en animales estos antidepresivos no afectaron los umbrales del dolor, los estudios realizados con humanos que padecen diferentes tipos de dolores mostraron resultados contradictorios. Algunos ISRS (el citalopram o la fluoxetina) han demostrado reducir los dolores lumbares y aquellos asociados a la fibromialgia; sin embargo otros trabajos no han observado este efecto analgésico con otros ISRS (la paroxetina). Estos resultados parecen concordar con los observados por Lynch (2001) en su revisión, donde señaló que los resultados de los estudios sobre los efectos de los ISRS sobre la analgesia son contradictorios.

© **LOS INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NA Y DA**

Gatch y cols. (1998), utilizando monos machos y hembras, estudiaron el efecto analgésico del bupropión ante estímulos térmicos (“tail withdrawal”). Los animales fueron inyectados con bupropión (0.032-3.2 mg/kg) quince minutos antes de pasar por el test. Ninguna de las dosis estudiadas modificaron los umbrales del dolor de los monos durante las dos horas posteriores a la administración del fármaco.

Entre los trabajos con humanos destacamos el llevado a cabo por Semenchuk y Davis (2000). Estos autores, trabajando con pacientes con dolor neuropático, estudiaron el efecto del bupropión de liberación sostenida sobre la analgesia. La primera semana de tratamiento los pacientes recibieron 150 mg de bupropión una vez al día, las siete semanas siguientes recibieron dos administraciones diarias de 150 mg. A la octava semana del tratamiento se observó una reducción del dolor en el 68% de los pacientes tratados con bupropión. Esta mejora ya fue significativa en la quinta semana del tratamiento, manteniéndose hasta la octava semana. Como la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio no sufrían de depresión, se pudo observar que la analgesia inducida por el bupropión se produjo de manera independiente a su efecto como antidepresivo. Los autores señalaron que este efecto analgésico del bupropión pudo estar mediado por el bloqueo de la recaptación de NA.

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINA (IRSN)**

Lynch (2001), en su revisión, señalaron que la venlafaxina posee las características para actuar como un fármaco analgésico. Estos autores indicaron que, a pesar de que no existen estudios que comparen su efecto como analgésico con un grupo control, la similitud estructural de la venlafaxina (inhibiendo la recaptación de 5-HT y NA) con otros que presentaron un potencial analgésico (p.e. ATC) hace ver a este fármaco como un posible analgésico.

También se han realizado estudios en animales con otro IRSN, la sibutramina. Se sabe que la administración de 5 y 25 mg/kg (s.c.) de sibutramina en ratones, treinta minutos antes de una prueba de analgesia a estímulos químicos, produjo antinocicepción

(Gray y cols., 1999). La dosis media que produjo este efecto fue la de 4.9 mg/kg subcutánea (Gray y cols., 1998).

© **LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT/ ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT₂**

Schreiber y cols. (2000), trabajando con ratones, estudiaron el efecto de la trazodona sobre la analgesia ante estímulos térmicos utilizando para ello el “test del plato caliente”. La trazodona produjo una analgesia dependiente de dosis. La dosis media de trazodona que produjo analgesia a los estímulos térmicos fue la de 24.8 mg/kg. Los autores consideraron que este efecto analgésico de la trazodona vino determinado por el efecto del fármaco sobre los receptores opioidérgicos μ_1 y μ_2 , combinado con un efecto sobre los receptores serotoninérgicos. Sin embargo, no encontraron ninguna implicación del sistema noradrenérgico en el efecto analgésico de la trazodona.

A pesar de que el estudio de Schreiber y cols. (2000) mostró un efecto analgésico de la trazodona, Lynch (2001) en su revisión no observó un efecto analgésico de este fármaco.

Resumiendo lo revisado en este subpunto, podemos decir que:

- a) Según los resultados observados en animales, la administración aguda de IMAOs irreversibles no selectivos (fenelzina) no parece afectar a la nocicepción en animales, sin embargo la administración aguda de IRMA (moclobemida) produjo un aumento en los umbrales del dolor tanto en animales como en humanos. La administración crónica de estos antidepresivos no parece afectar a la percepción del dolor.
- b) Tanto la administración aguda como la administración crónica de ATC produce un efecto analgésico en animales y en humanos. Sin embargo, el efecto en animales va a estar determinado por la naturaleza del estímulo nocivo que se emplee en la prueba de analgesia.

- c) En lo que respecta a los ISRS, parece ser que la administración aguda y subcrónica de estos antidepresivos produce un efecto analgésico en animales. También en este caso el efecto en animales va a estar determinado por la naturaleza del estímulo nocivo que se emplee en la prueba de analgesia. Sin embargo los resultados tras la administración crónica de estos antidepresivos son contradictorios. Mientras que en los modelos animales de analgesia la administración crónica de ISRS no parece producir efecto alguno sobre la nocicepción, los resultados en humanos son contradictorios (efecto analgésico o ausencia de efecto).

- d) Otros antidepresivos que parecen influir sobre los umbrales del dolor son los inhibidores de la recaptación de NA y DA. Así, se ha observado que el bupropión es capaz de aumentar los umbrales del dolor en humanos tras una administración crónica.

- e) Por último, otros tipos de antidepresivos que también parecen afectar los umbrales del dolor en animales tras una administración aguda son los IRSN y los inhibidores de la recaptación de 5-HT/antagonistas de los receptores 5-HT₂.

Como hemos podido observar un mismo antidepresivo, con la misma dosis, en unas ocasiones presenta efecto analgésico y en otras no. En muchas ocasiones estas diferencias venían determinadas por los diferentes modelos animales de analgesia empleados. La razón de las diferencias en la sensibilidad de los modelos animales no estaba clara y Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) consideraron la posibilidad de que existiese una diferente participación de los mecanismos periféricos y centrales. No obstante, su investigación no permitió sacar una conclusión sobre los lugares de acción analgésica de los antidepresivos, aunque hipotetizaron una localización central de este efecto.

También hay que señalar que el efecto de los antidepresivos sobre el dolor no es igual tras una administración aguda que tras una administración crónica. Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) observaron que después de una administración crónica

aparecía una tendencia a que los efectos analgésicos o bien disminuyeran o bien desaparecieran.

En definitiva, lo que parece claro es que diferentes tipos de antidepresivos afectan la nocicepción. No obstante, como señalamos con anterioridad, los mecanismos que subyacen a este efecto analgésico de los antidepresivos no está claro. Varios han sido los intentos por aclarar este punto, como el realizado por Gray y cols. (1998). Estos autores consideraron que los antidepresivos producían por sí mismos analgesia y que esta era de naturaleza opiácea. Los antidepresivos activarían los sistemas opiáceos a través de una interacción directa con los receptores opiáceos y a través de una interacción indirecta mejorando la liberación de peptidos opiáceos. Además postularon que la acción directa de los antidepresivos sobre los receptores opiáceos y los péptidos opiáceos endógenos liberados interactúan como agonistas de los receptores opiáceos μ y δ para inhibir la transmisión nociceptiva.

Gatch y cols.(1998) también estudiaron la posible implicación de la DA y la NA en el efecto analgésico de los antidepresivos, considerando que el bloqueo de la recaptación de NA y DA no es suficiente para producir analgesia o para mejorar la analgesia inducida por opiáceos.

Por tanto, parece ser que los sistemas opiáceos endógenos están implicados en el mecanismo antinociceptivo de los antidepresivos, aunque los hallazgos sobre este tema son contradictorios (Sierralta y cols., 1995a; Gray y cols., 1999).

Así, Sierralta y cols. (1995a) apoyan la idea de que la analgesia inducida por antidepresivos tan dispares en sus mecanismos de acción como son la clomipramina, imipramina, zimelidina o xilamina, no se debe exclusivamente a la activación de los receptores opiáceos. Esta afirmación viene abalada por el hecho de que el efecto analgésico, inducido por estos fármacos en una prueba de analgesia ante estímulos químicos, no fue antagonizado por la administración de los antagonistas opiáceos naloxona o naltrexona. Estos autores observaron que estos antidepresivos produjeron por sí mismos un efecto analgésico, el cual se sumaba al efecto analgésico producido por la morfina en un test de analgesia ante estímulos químicos. Sierralta y cols. (1995a)

consideraron que esta interacción parecía venir parcialmente determinada por la activación de los receptores opiáceos por parte de los antidepresivos. Estos fármacos podrían incrementar la liberación de algunos péptidos opiáceos que, a su vez, aumentarían la analgesia inducida por la morfina. Otra posible explicación alternativa, de estos autores, es que los antidepresivos ejerzan su acción analgésica mediante la activación de los receptores de adenosina, existiendo así una vía común en la analgesia inducida por la morfina y los antidepresivos.

No obstante se pensó en otros posibles mecanismos implicados en el efecto analgésico de los antidepresivos, especulándose que la actividad analgésica de los antidepresivos podía venir determinada por otros mecanismos como por ejemplo los niveles críticos de 5-HT y NA libre en los lugares de recepción del sistema nervioso central (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Por su parte, Gray y cols. (1999) estudiaron la posible implicación de receptores α -adrenérgicos en el efecto analgésico de los antidepresivos. Estos autores concluyeron que la transmisión noradrenérgica juega un papel importante en los efectos analgésicos de los antidepresivos, especialmente los receptores α_2 -adrenérgicos. Estos autores también observaron que en el efecto antinociceptivo producido por analgésicos clásicos, como la morfina y la aspirina, no está implicado este tipo de receptores.

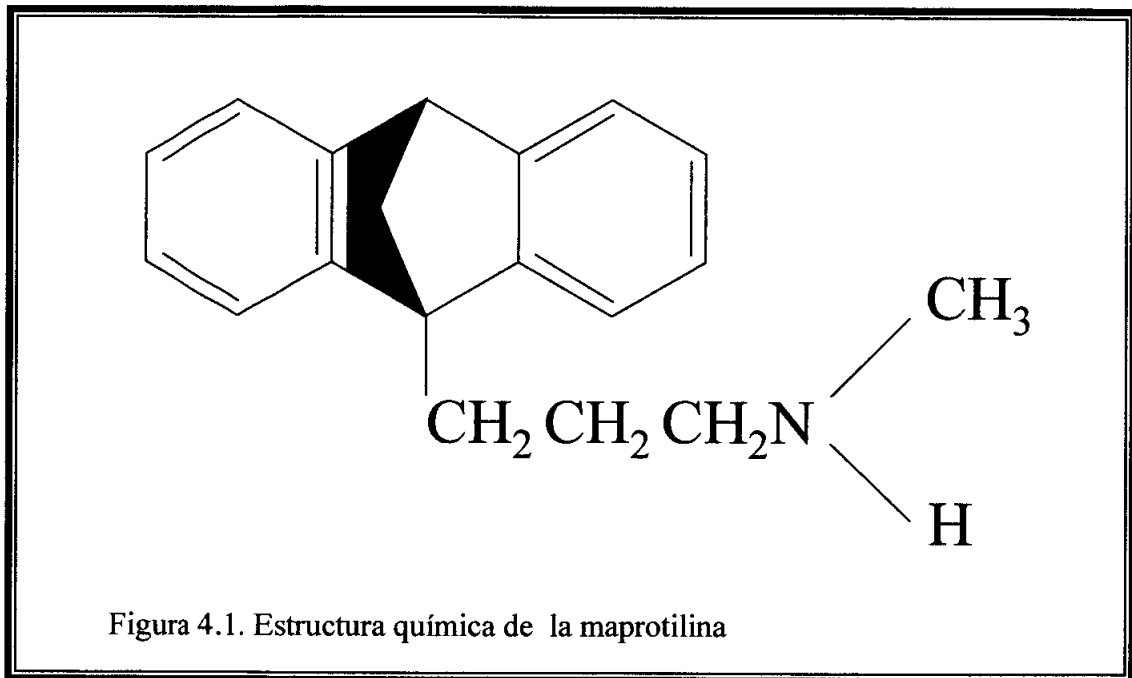
Atkinson y cols. (1999) también consideraron importante estudiar si la actividad serotoninérgica es en sí misma analgésica, o si simplemente aumenta la analgesia noradrenérgica. Estos autores observaron que un ISRS, como la paroxetina, no afectó a la intensidad del dolor lumbar crónico así como tampoco al malestar producido por el mismo, mientras que la maprotilina lo redujo. Los autores concluyeron que son los agentes con un efecto noradrenérgico y serotoninérgico combinado los que tendrían un mayor efecto analgésico más que aquellos que bloquean la recaptación de un solo neurotransmisor. Hipotetizaron que la recaptación de 5-HT es por sí misma ligeramente analgésica pero aumenta la analgesia noradrenérgica.

Por tanto, parece ser que el efecto analgésico producido por los diferentes tipos de antidepresivos puede venir mediado bien por un efecto de los antidepresivos sobre los

receptores opiáceos, regulando su actividad, o bien por una mejora en la actividad serotoninérgica y noradrenérgica.

4.4. PECULIARIDADES DE LA MAPROTILINA

La maprotilina (1-(3 metilaminopropil)-dibenzo[be,e] biciclo [2.2.2.] octadiana) es un antidepresivo tetracíclico cuyo estudio comienza a finales de la década de los sesenta. Este compuesto es comercializado, en su forma de clorhidrato, con el nombre de Ludiomil, siendo su fórmula molecular $C_{20}H_{23}NH$ (Riess y cols., 1975; Grüter y Pöldinger, 1982). La estructura química de la maprotilina se presenta en el Cuadro 4.1.



Este fármaco puede ser administrado tanto por vía oral como parental, incluso de manera intravenosa. Esta vía es aconsejable cuando se requiere un rápida mejoría de los síntomas depresivos, así como cuando existe riesgo de suicidio. La maprotilina también puede administrarse por vía muscular (en inyecciones de 25 mg), sin embargo esta ruta de administración ha sido poco empleada (Riess y cols., 1975; Grüter y Pöldinger, 1982; Gareri y cols., 2000).

La vida media de la maprotilina es, aproximadamente, de dos días (Riess y cols., 1975; Wells y Gelenberg, 1981; Gareri y cols., 2000). Riess y cols. (1975) también observaron que cuando la administración del fármaco, por vía oral, se llevaba a cabo de una forma repetida, las concentraciones estables en sangre eran alcanzadas después de una semana de administración. No obstante, en la revisión de Gareri y cols. (2000) se recoge que estas concentraciones estables ocurren tras quince días de administración.

Debido a la larga vida media presentada en humanos, la maprotilina sólo requiere de una administración diaria para mantener las concentraciones estables del fármaco en la sangre. Generalmente, esta administración diaria se lleva a cabo por la mañana o por la tarde, siendo la administración tardía más recomendada con el fin de minimizar la ocurrencia de efectos secundarios. El hecho de que solamente se administre una vez al día hace que el tratamiento sea más fácil de cumplir por parte de los pacientes (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pöldinger, 1982). En cambio Atkinson y cols. (1999) propusieron la posibilidad de administrar la medicación en dos o tres tomas diarias con el fin de reducir los efectos secundarios. Estos autores también señalaron que una de las estrategias para reducir la aparición de los efectos secundarios, que acompañan a la administración de la maprotilina, sería la administración escalada de la misma. Habría que comenzar con dosis bajas de maprotilina (p.e. 25 mg/día) e ir aumentando de manera progresiva (p.e. 25 mg/día cada tres días) hasta llegar a una dosis diaria de 150 mg/día.

El rango de dosis terapéutica oscila entre los 100 y los 225 mg, pero la mayoría de los pacientes responden a dosis que oscilan entre los 75 y los 150 mg/día. Solamente en pocos casos ha sido necesario aumentar la dosis después de diez o quince días de tratamiento. La dosificación recomendada para ancianos y niños es menor, entre los 25 y los 30 mg/día. En los casos de depresión severa, cuando se requiere una rápida mejoría, se recomienda la dosis de 150 mg/día (Grüter y Pöldinger, 1982; Atkinson y cols., 1999).

Después de su administración la maprotilina penetra rápidamente en los tejidos, distribuyéndose ampliamente y presentando una gran afinidad por los pulmones, los riñones y el sistema adrenal. Trascorridos treinta minutos desde su administración, a

nivel cerebral se observan concentraciones relativamente altas en la corteza cerebral y cerebelar, en el tálamo, en el colículo y en el núcleo cerebelar. El hipocampo presenta la mayor concentración cuando trascurren dos horas desde la administración de la maprotilina (Hansson y Cassano, 1967).

Aproximadamente dos tercios de la maprotilina son eliminados a través de los riñones, el tercio restante es eliminado por la bilis. Esta eliminación tiene lugar, principalmente, en forma de metabolitos. Solamente el 2 % de la sustancia es eliminada en su forma original a través de la orina (Riess y cols., 1975; Grüter y Pöldinger, 1982; Gareri y cols., 2000).

Es necesario tener precaución cuando se va a finalizar el tratamiento con maprotilina. La medicación con este fármaco debería de continuar como mínimo durante tres meses, en algunas ocasiones más. La dosis de mantenimiento dependerá de cada caso particular, aunque generalmente se recomienda una dosis de 75 mg/día (Grüter y Pöldinger, 1982).

La maprotilina presenta una buena actividad antidepresiva, independientemente de la etiología y la duración del episodio depresivo. Presenta una eficacia comparable a la de los IMAOs (Fitton y cols., 1992; Gachoud y cols., 1994; Vaz-Serra y cols., 1994; Delini-Stula y cols., 1995). No obstante, hay que señalar que la maprotilina presenta más efectos secundarios que algunos IMAOs como la moclobemida (Gachoud y cols., 1994; Vaz-Serra y cols., 1994), especialmente en lo referente a la somnolencia y a la sequedad de boca. También presenta una eficacia comparable a la de los ATC clásicos (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pöldinger, 1982; Delini-Stula y cols., 1995; Frazer, 1997) y los ISRS (De Jonghe y cols., 1991; Montgomery, 1995; Dam y cols., 1996; Szegedi y cols., 1997; Gunasekara y cols., 1998; Martenyi y cols., 2001).

Sus propiedades ansiolíticas, unidas a su acción antidepresiva y aparentemente independiente de esta, la convierte en un fármaco efectivo incluso en aquellas formas de depresión asociadas con agitación (Grüter y Pöldinger, 1982; Gachoud y cols., 1994; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997). Además presenta un efecto terapéutico más rápido que los ATC clásicos y demuestra ser efectiva incluso en los casos de depresión crónica (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pöldinger, 1982).

Aunque se considera que los pacientes depresivos responden peor a la terapia cuanto mayor es la duración del episodio depresivo, la maprotilina ha demostrado ser tan efectiva en pacientes cuya depresión ha persistido durante años, como en pacientes con un episodio depresivo agudo (Grüter y Pöldinger, 1982).

El efecto antidepresivo de la maprotilina también ha sido demostrado en estudios realizados con animales. Uno de los modelos animales más utilizados para la criba de fármacos con propiedades antidepresivas ha sido la Prueba de Natación Forzada (P.N.F.) (Porsolt y cols., 1977a). En esta prueba el procedimiento, utilizando ratas, consistía en introducirlas dos veces (fases) en un tanque cilíndrico con agua a 25 °C con un intervalo entre fases de veinticuatro horas. Cuando los sujetos eran ratones, los animales eran expuestos a una única fase de seis minutos de duración. El test consistía en registrar la inmovilidad, en ratas durante la segunda fase y en ratones durante los últimos cuatro minutos de la única fase a la que eran expuestos (Porsolt y cols., 1977b). Se observó que después de un periodo de actividad vigorosa los animales adoptaban una postura de inmovilidad que Porsolt y cols. consideraron como un "desánimo conductual", los animales aprendían que el escape de la situación era imposible y se resignaban a la situación experimental. Aquellos fármacos que redujeran esta inmovilidad estarían probando su eficacia como antidepresivos. En la Tabla 4.21. podemos observar algunos de los trabajos que utilizaron esta prueba para estudiar el potencial antidepresivo de la maprotilina.

Como se observa en la Tabla 4.21. son varios los trabajos que demostraron que la maprotilina, administrada de manera aguda, produjo una reducción de la inmovilidad (efecto antidepresivo) tanto en ratas (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998) como en ratones (Pal y Dandiya, 1994; Sunal y cols., 1994; Bourin y cols., 1996; Clenet y cols., 2001). Hay que señalar que Pal y Dandiya (1994), trabajando con ratones a los que se les indujo un estado depresivo mediante shock, observaron que los animales presentaron un aumento de la inmovilidad en una prueba de natación forzada veinticuatro horas después de recibir el shock. La administración de 16 mg/kg de maprotilina, treinta minutos antes o inmediatamente después de la inducción del estado depresivo, eliminó la inmovilidad de los ratones siendo la natación de estos ratones similar a la de los animales controles.

TABLA 4.21. EFECTO ANTIDEPRESIVO DE LA MAPROTILINA EN ANIMALES

Fármaco	Sujeto	Dosis	Vía	Tarea	Efecto	Autores
Maprotilina	Ra	5 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Maprotilina	Ra	10 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Maprotilina	Ra	25 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Maprotilina	Ra	5 mg/kg	SC (s.c.)	P.N.F.	↓	Detke y cols. (1995)
Maprotilina	Ra	8 mg/kg	SC (i.p.)	P.N.F.	0	Porsolt y cols. (1979)
Maprotilina	Ra	10 mg/kg	SC (s.c.)	P.N.F.	↓	Detke y cols. (1995)
Maprotilina	Ra	16 mg/kg	SC (i.p.)	P.N.F.	0	Porsolt y cols. (1979)
Maprotilina	Ra	15 mg/kg	SC (i.p.)	P.N.F.	↓	Borsini y cols. (1989)
Maprotilina	Ra	20 mg/kg	SC (s.c.)	P.N.F.	↓	Detke y cols. (1995)
Maprotilina	Ra	30 mg/kg	SC (i.p.)	P.N.F.	↓	Borsini y cols. (1989)
Maprotilina	Ra	32 mg/kg	SC (i.p.)	P.N.F.	↓	Porsolt y cols. (1979)
Maprotilina	Ra	5 mg/kg	C (i.p.)	P.N.F.	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Maprotilina	Ra	10 mg/kg	C (i.p.)	P.N.F.	0	Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998)
Maprotilina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Nixon y cols. (1994)
Maprotilina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Guo y cols. (1995)
Maprotilina	Ro	4 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Guo y cols. (1996)
Maprotilina	Ro	7.5 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Sunal y cols. (1994)
Maprotilina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Nixon y cols. (1994)
Maprotilina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Guo y cols. (1995)
Maprotilina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Guo y cols. (1996)
Maprotilina	Ro	8 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	0	Clenet y cols. (2001)
Maprotilina	Ro	15 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Sunal y cols. (1994)
Maprotilina	Ro	16 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Pal y Dandiya (1994)
Maprotilina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Bourin y cols. (1996)
Maprotilina	Ro	32 mg/kg	A (i.p.)	P.N.F.	↓	Clenet y cols. (2001)

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA TABLA 4.21.

Ro: ratones

Ra: ratas

mg/kg: miligramos /kilogramo

A: administración aguda

SC: administración subcrónica

C: administración crónica

P.N.F.: Prueba de Natación Forzada

i.p.: intraperitoneal

s.c.: subcutánea

0: no afecta la inmovilidad inducida por la P.N.F.

↓: reduce la inmovilidad inducida por la P.N.F.

La administración subcrónica de maprotilina en ratas también demostró poseer un efecto antidepresivo. Detke y cols. (1995) y Borsini y cols. (1989) realizaron tres administraciones del fármaco, veinticuatro horas, cinco horas y una hora antes de la sesión del test de la P.N.F., y observaron una reducción en la conducta de inmovilidad. Porsolt y cols. (1979) realizaron dos administraciones del fármaco, veinticuatro y una hora antes de la sesión del test de la P.N.F., y también observaron esta reducción en la conducta de inmovilidad de las ratas.

No obstante, en la Tabla 4.21. se recoge el trabajo de Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) en el que se observó que la administración crónica de maprotilina (durante veintiún días) no mostró efecto antidepresivo. Estos autores señalaron que la dosis de 10 mg/kg produjo un incremento del 100% en la duración de la actividad natatoria, sin embargo este efecto no resultó significativo debido a la gran variabilidad de los datos. Por su parte, Muscat y cols. (1992) realizaron un estudio con ratas estresadas a las que administraron 5 mg/kg de maprotilina de forma crónica (durante nueve semanas). Después de una semana de tratamiento la mejoría en la anhedonia (medida como el retorno al consumo de agua azucarada) no fue mucha en comparación con los animales controles. No obstante, a las tres semanas del tratamiento la mejoría ya fue considerable. A las cinco semanas del tratamiento los animales tratados con maprotilina bebían mucho más que los animales control estresados, manteniéndose esta mejora (datos no presentados en Tabla).

Estos resultados pondrían de manifiesto el efecto antidepresivo de este fármaco basándonos en la interpretación clásica de la prueba de natación forzada.

La maprotilina también demostró tener un gran valor terapéutico a la hora de tratar los síntomas somáticos que acompañan a la depresión (p.e. trastornos gastrointestinales). La acción analgésica que también parece presentar la maprotilina, unida a su acción antidepresiva, la convierte en un fármaco ideal para aliviar el dolor y para el tratamiento de ese tipo de episodios depresivos (Grüter y Pöldinger, 1982; Lindsay y Olsen, 1985).

Existen estudios que han demostrado que la administración de maprotilina durante un año es efectiva como tratamiento profiláctico, evitando la aparición de nuevos episodios depresivos en pacientes con depresión recurrente. Las dosis que se han de administrar en esta terapia de continuación pueden ser inferiores (37.5 y 75 mg, p.o.) a las dosis administradas durante la fase aguda del episodio (150 mg) (Rouillon y cols., 1989; Rouillon y cols., 1991). La dosis de 75 mg/kg demostró ser más eficaz en la prevención que la dosis de 37.5 (Rouillon y cols., 1991).

El antidepresivo maprotilina fue propuesto como un tratamiento efectivo para ancianos (Birkmayer y cols., 1973; Gareri y cols., 2000) y para niños (Kuhm-Gebhardt,

1972; Frommer, 1978). En estudios realizados con ancianos se observó que la maprotilina produjo un efecto terapéutico superior al obtenido con otros ATC como la amitriptilina o la imipramina (Forrest, 1975; Middleton y cols., 1978). En estudios con niños la maprotilina presentó un efecto beneficioso, especialmente en los estados de ansiedad persistente asociados con un estado de ánimo depresivo (Frommer, 1978).

La maprotilina no produce problemas cuando se administra combinada con otros fármacos antidepresivos (a excepción de los IMAOs) o junto a terapias electroconvulsivas. Este antidepresivo también puede ser administrado en combinación con hipnóticos, sedantes, inhibidores de la ovulación, anticonvulsivos, anticoagulantes, agentes antidiabéticos y antibióticos (Grüter y Pöldinger, 1982).

Alonso y cols. (1997), en un estudio sobre la evolución del consumo de antidepresivos, mostraron que la maprotilina era en 1994 el quinto antidepresivo más consumido en nuestro país. Entre los consumidores más habituales parecen encontrarse los ancianos, ya que el 63 % de las adquisiciones de este fármaco se realizan a través de recetas de pensionistas. Estos autores señalan que los datos de su trabajo se extraen a partir del sistema nacional de salud, por tanto, es posible que su consumo en España en esta época sea superior al que su trabajo presenta.

4.4.1. Maprotilina y sistemas neurotransmisores

La maprotilina actúa sobre diferentes sistemas neurotransmisores. La acción de este antidepresivo se lleva a cabo a través de la inhibición de catecolaminas (Maitre y cols., 1971), principalmente inhibiendo la recaptación de NA (Delini-Stula y cols., 1978; Grüter y Pöldinger, 1982; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Pal y Dandiya, 1994; Jackson y cols., 1995; Frazer, 1997; Eguchi y cols., 1997; Westenberg, 1999a; Gareri y cols., 2000). Esta inhibición de la recaptación de NA produce un aumento de la misma en el espacio sináptico que puede producir cambios en el estado funcional de los receptores de este neurotransmisor. Tales cambios se esperan que aparezcan tras una administración prolongada del antidepresivo (Delini-Stula y cols., 1978). No obstante, Yamaguchi y cols. (1999) observaron que la administración aguda de maprotilina, de manera oral o subcutánea, produjo un aumento de la NA en la corteza frontal como resultado de la inhibición de la recaptación de la NA.

Por otro lado, la maprotilina también actúa bloqueando los receptores α_1 -adrenérgicos, aunque presenta baja afinidad a los receptores α_2 -adrenérgicos (Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Pinder, 1997; Gareri y cols., 2000). La administración crónica de este antidepresivo produce una regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos. Aunque Delini-Stula y cols. (1978) observaron que la administración prolongada (once días) de maprotilina en ratones no produjo cambios en los receptores noradrenérgicos.

Varios autores también observaron que la administración repetida de este antidepresivo producía cambios en la actividad del sistema dopaminérgico. La maprotilina presenta una actividad bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D_2 postsinápticos (Delini-Stula y Vassout, 1979; Balsara y cols., 1982; Muscat y cols., 1992; Bezchlibasyk-Butler, 1994). Aunque este fármaco no parece actuar sobre la recaptación de DA (Bezchlibasyk-Butler, 1994), algunos autores señalan que la administración de dosis altas de maprotilina produce una inhibición de la recaptación de DA (Radrup y Braestrup, 1977).

En contraste con otros ATC, la maprotilina produce una escasa inhibición de la recaptación de la 5-HT (Maitre y cols., 1974; Delini-Stula y cols., 1978; Balsara y cols., 1982; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Westenberg, 1999a; Harvey y cols., 2000) y tiene muy baja actividad como bloqueador de los receptores serotoninérgicos (Bezchlibasyk-Butler, 1994; Redrobe y Burin, 1997). Sin embargo, Todd y cols. (1995) comprobaron que la administración de 10 mg/kg (s.c.) de maprotilina durante veintidós días no modificó la densidad o afinidad de los lugares de unión benzodiazepínicos pero sí disminuyó la unión a los receptores 5-HT_{2A}.

Este antidepresivo también tiene una fuerte acción antihistamínica, bloqueando los receptores H_1 (Jacques y Rüegg, 1972; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000), así como una acción anticolinérgica (Grüter y Pöldinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000). Delini-Stula (1980) señalan que la acción anticolinérgica de la maprotilina es mucho menor que la de la mayoría de los ATC, este bajo nivel de actividad anticolinérgica central hace que tenga

una mejor tolerancia y menores efectos secundarios que otros ATC (Grüter y Pöldinger, 1982).

Egashira y cols. (1996) comprobaron que la administración crónica de 30 mg/kg (i.p.) de maprotilina en ratones no afectó la actividad de la MAO cerebral, no inhibiendo ni a la MAO_A, ni a la MAO_B.

4.4.2. Efectos secundarios de la maprotilina

Se considera que la maprotilina produce efectos secundarios menores y más leves que los ATC clásicos (Grüter y Pöldinger, 1982), aunque hay autores que consideran que son similares (Wells y Gelenberg, 1981).

Entre los efectos secundarios más llamativos destacan los producidos por la acción anticolinérgica periférica: la sequedad de boca, el estreñimiento, la visión borrosa, y la sudoración (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pöldinger, 1982; De Jonghe y cols., 1991; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gachoud y cols., 1994; Szegedi y cols., 1997; Gareri y cols., 2000). También es común que el tratamiento con maprotilina produzca efectos secundarios debidos a una acción anticolinérgica central como: confusión, somnolencia, sedación y daños en el aprendizaje y la memoria (Wells y Gelenberg, 1981; Gerner, 1985; Gachoud y cols., 1994; Frazer, 1997; Szegedi y cols., 1997; Gareri y cols., 2000). A pesar de que la maprotilina, comparada con los ATC, tiene una menor potencia sobre los receptores colinérgicos muscarínicos presenta unos efectos secundarios anticolinérgicos tan fuertes como los ATC (Frazer, 1997).

También puede conducir a una ganancia de peso (Bezchlibasyk-Butler, 1994). Estos efectos secundarios, así como la sedación y la somnolencia, podrían estar mediados por la acción bloqueadora de los receptores histaminérgicos H₁. Su acción sedante también podría venir explicada por el bloqueo de los adrenoceptores α_1 (Frazer, 1997).

Entre los efectos secundarios de la maprotilina, a nivel extrapiramidal, el más observado es el temblor fino (Bezchlibasyk-Butler, 1994). Posiblemente este venga producido por la acción bloqueadora de la recaptación de NA que posee la maprotilina.

A nivel cardiovascular, la maprotilina tiene muy pocos efectos, presentando una mayor tolerabilidad que otros ATC. Entre los efectos secundarios cardiovasculares observamos la taquicardia, la arritmia y la hipotensión ortostática, pero estos aparecen con menor frecuencia que en pacientes tratados con ATC (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pölinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000). No obstante, hay autores que señalan que la cardiotoxicidad de la maprotilina es similar a la que presentan los ATC clásicos (Hulten, 1990). Estos efectos secundarios también vendrían explicados por el bloqueo que produce la maprotilina sobre los receptores α_1 -adrenérgicos (Frazer, 1997).

Pisani y cols. (1999) señalaron que el uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia todavía requiere de una investigación más exhaustiva, ya que se piensa que este tipo de fármacos facilita las convulsiones. Grüter y Pöldinger (1982) señalaron que la ocurrencia de convulsiones es escasa cuando el fármaco elegido para el tratamiento es la maprotilina. Estas convulsiones solamente tienen lugar cuando las dosis administradas son muy elevadas, por encima de 225 mg/día (Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000). Otros autores, sin embargo, consideran que estos ataques convulsivos pueden aparecer con dosis que superan los 159 mg/día (Grüter y Pöldinger, 1982). De Jonghe y cols. (1991), observaron que la administración de maprotilina (50-150 mg/día) durante seis semanas produjo un ataque convulsivo en uno de los pacientes del estudio. Es recomendable advertir que la maprotilina presenta mayores riesgos de convulsión que otros antidepresivos como la trazodona, la fluoxetina o la fluvoxamina (Pisani y cols., 1999).

Grüter y Pöldinger (1982) señalaron que se han contabilizado algunos casos de suicidio por sobredosis con maprotilina. Montgomery y cols. (1992), señalaron que la maprotilina ha sido asociada con un incremento de los intentos de suicidio y con una incidencia, mayor de la esperada, de muerte por sobredosis. Además, debido a la larga vida media de este fármaco, cuando se produce una sobredosis se requiere de más tiempo para la desintoxicación y, por lo tanto, requiere más tiempo en la unidad de cuidados intensivos (Hulten, 1990).

Otros efectos secundarios que podemos observar en los pacientes tratados con maprotilina son: náuseas y vómitos, dermatitis, fatiga, congestión nasal, mareos, desfallecimientos y dolores de cabeza (Grüter y Pöldinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000). Aunque existen pocas evidencias sobre el tema, se ha observado también que la maprotilina puede producir hepatitis aguda severa (Braun y cols., 1998).

4.4.3. Maprotilina y memoria

Existen pocos trabajos donde se estudia el efecto de la maprotilina sobre la memoria y otros procesos cognitivos. En la revisión realizada por Amado-Boccaro y cols. (1994, 1995) encontramos estudios sobre el efecto de la administración aguda de este antidepresivo en sujetos sanos. Así, Warot y cols. (1989) administraron 25, 50 ó 75 mg de maprotilina y observaron que estas dosis produjeron un efecto sedante dependiente de la dosis, pero este efecto se hizo evidente con la dosis de 75 mg. Este efecto sedante dañó la atención (medida como tiempo de reacción), así como las funciones de memoria (aprendizaje verbal, aprendizaje visual y reconocimiento de ítems). En esta misma revisión se encontraron estudios, como el de Liljequist y cols. (1981), en el que se demostró como la dosis de 50 mg de maprotilina produjo un deterioro del aprendizaje en voluntarios sanos.

Knegtering y cols. (1994), comprobando los resultados de dieciocho estudios realizados en sujetos ancianos, llegaron a la conclusión de que la administración continuada de maprotilina puede dañar la memoria de estos pacientes.

En concreto, la maprotilina parece tener su mayor efecto deteriorante sobre la vigilancia. Sin embargo, Ulrich y cols. (1994) señalaron que los efectos de la maprotilina sobre la atención parecen ser contrarios en función de si es administrada de manera aguda o crónica. Estos autores observaron que mientras que la administración aguda produjo una reducción en el electroencefalograma de vigilancia, la administración crónica produjo un incremento.

Sin embargo, hay estudios que muestran que la administración continuada de maprotilina o bien no afecta a los procesos cognitivos, o bien los mejora. Fuchs y cols.

(1993), trabajando con pacientes deprimidos que también presentaban demencia, observaron que la administración de maprotilina (en dosis superiores a los 75 mg/día) no afectó la ejecución cognitiva de los pacientes. Allain y cols. (1992), trabajando con sujetos deprimidos jóvenes, observaron que la administración de maprotilina (150 mg/día) durante seis semanas no afectó la vigilancia, la atención o la memoria (el recuerdo verbal y visual inmediato y retardado, la organización semántica, el reconocimiento verbal y semántico, el reconocimiento de caras y la memoria global) de estos pacientes. Estos autores señalaron que la ausencia de deterioro cognitivo de la maprotilina, a pesar de su acción anticolinérgica, pudo deberse a que se trabajó con sujetos jóvenes. En la revisión de Amado-Boccarda y cols. (1994, 1995) se recoge el estudio realizado por Hobi y cols. (1982) donde se observó que la administración continuada de maprotilina produjo una mejora en la ejecución de un test de simulación de conducción en pacientes deprimidos, en comparación con la ejecución antes del tratamiento. Esta mejoría se observó ya a partir de la segunda semana del tratamiento y continuó hasta la cuarta semana del mismo. Estos autores comprobaron que este efecto beneficioso era paralelo a la mejora en el estado de ánimo y se mantuvo hasta el tercer o cuarto mes del tratamiento. Siegfried y O'Connolly (1986) compararon el efecto sobre los procesos cognitivos de tres antidepressivos: la maprotilina (con moderada acción sedante y alto efecto anticolinérgico), la mianserina (efecto sedante sin efecto anticolinérgico) y la nomifensina (con un efecto positivo sobre la cognición). Estos autores administraron estos fármacos durante veintiocho días y estudiaron el efecto a los tres, diez y veintiocho días. Los resultados reflejaron una mejora cognitiva con los tres fármacos pero en diferentes momentos. Concretamente la maprotilina produjo la mejora a los veintiocho días del tratamiento, mientras que la nomifensina y la mianserina presentaron esta mejora mucho antes (a los tres y ocho días, respectivamente).

Entre los escasos estudios animales que estudiaron el efecto de la maprotilina sobre los procesos cognitivos encontramos el realizado por Archer y cols (1984). Estos autores, trabajando con ratas en una prueba de evitación activa, observaron que la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg (i.p.) de maprotilina antes de la sesión de adquisición no produjo efecto alguno sobre la conducta de las ratas. Estos autores concluyeron que la maprotilina no afectó el aprendizaje de los animales.

A pesar de que, como se dijo anteriormente, la P.N.F. ha sido utilizada tradicionalmente como un modelo animal para la criba de fármacos antidepresivos hay muchos autores que han cuestionado esta interpretación. Así, Hawkins y cols. (1978) consideraron que la inmovilidad que presentaban los animales en esta prueba era debida a una adaptación a la situación estresante. Otros autores han interpretado la inmovilidad observada en la P.N.F. como una “inmovilidad aprendida”, los animales aprenden en la primera sesión que no pueden escapar de la situación y en la segunda lo recuerdan (De Pablo y cols., 1989; Parra y cols., 1999b; Martos y cols., 1999). Si nos centramos en esta última interpretación de la P.N.F., se puede considerar que aquellos fármacos que reducen la inmovilidad de los animales lo que están produciendo es un daño en la memoria. De esta manera, todos aquellos estudios de la Tabla 4.21. que mostraron que la maprotilina redujo la inmovilidad de los animales, podrían considerarse como una muestra de que la maprotilina daña la memoria.

4.4.4. Efecto de la maprotilina sobre otros procesos psicológicos

Actividad locomotora y conducta exploratoria

Además de su efecto antidepresivo, la maprotilina posee propiedades depresoras del sistema nervioso central (Delini-Stula y cols., 1978). Se ha comprobado que la maprotilina reduce la actividad locomotora espontánea (Grüter y Pöldinger, 1982).

Existen estudios, realizados con animales, en los que la administración aguda de maprotilina ha demostrado reducir la actividad locomotora. Szymczyk y Zebrowska-Lupina (2000), trabajando con ratones, observaron que la administración aguda de maprotilina produjo una reducción de la actividad locomotora. Korzeniewska-Rybicka y Plaznick (1998), trabajando también con ratones, observaron que la administración aguda de 10 y 25 mg/kg (i.p.) de maprotilina redujo la actividad locomotora de los animales en una prueba de campo abierto. En este mismo estudio se observó que la administración crónica (veintiún días) de 10 mg/kg (i.p.) de maprotilina también redujo la actividad locomotora. La dosis de 5 mg/kg no afectó la actividad cuando se administró de manera aguda o crónica.

Darcy y cols. (1999), trabajando con ratas, observaron que la administración aguda de 150 mg/kg (p.o.) de maprotilina no afectó la actividad locomotora de las ratas. Sin embargo, la dosis de 300 mg/kg (p.o.) redujo la actividad nocturna de estos animales, medida en sus cajas alojamiento, durante los cinco días posteriores a la administración. También en ratas, se observó que la administración aguda de 5 y 10 mg/kg de maprotilina produjo una reducción de la actividad locomotora espontánea, siendo la dosis de 2.5 mg/kg inefectiva (Balsara y cols., 1982).

La maprotilina también produjo una reducción de la actividad exploratoria. En estudios llevados a cabo con ratones se observó una inhibición de la actividad exploratoria con dosis de maprotilina (s.c.) que oscilaban entre los 10 y los 100 mg/kg (Delini-Stula, 1972; Baltzer y cols., 1973; Maitre y cols., 1975). Balsara y cols. (1982), observaron que la administración de 5 y 10 mg/kg (i.p.) produjo un deterioro en la actividad exploratoria, mientras que la dosis de 2.5 mg/kg no produjo ningún efecto (Balsara y cols., 1982).

Sin embargo, no todos los estudios realizados con ratones mostraron este efecto deteriorante de la maprotilina sobre la actividad y la conducta exploratoria. Cai y cols. (1993), trabajando con ratones a los que se les había inducido ansiedad mediante aislamiento, observaron que la administración aguda de 10 mg/kg (i.p.) de maprotilina no afectó la actividad locomotora de los ratones.

Pal y Dandiya (1994) observaron, por el contrario, un aumento de la actividad locomotora y exploratoria inducido por la maprotilina. Estos autores trabajaron con ratones a los que se les indujo un estado depresivo mediante shock. Así, la administración de maprotilina (16 mg/kg) produjo un aumento en la deambulación y en la conducta exploratoria de los animales, medida en un campo abierto veinticuatro horas después de la inducción del estado depresivo, cuando el fármaco fue administrado antes o inmediatamente después de la inducción del estado depresivo.

Agresividad

La maprotilina también ha demostrado producir una reducción de la agresividad y una facilitación del contacto social en animales (Maitre y cols., 1975; Delini-Stula,

1980; Grüter y Pöldinger, 1982). Cai y cols., (1993), trabajando con ratones a los que se les había inducido agresión mediante aislamiento, observaron que la administración aguda de 2.5, 5 y 10 mg/kg (i.p.) de maprotilina produjo diferentes efectos en un test de agresión. Las dosis de 2.5 y 5 mg/kg de maprotilina incrementaron la duración de la conducta agresiva de los ratones aislados de manera dependiente de dosis, sin afectar la latencia del primer ataque. La dosis de 10 mg/kg no aumentó la duración de la conducta agresiva pero sí la latencia del primer ataque. Por tanto, se puede decir que la dosis de 10 mg/kg de maprotilina redujo la agresión ya que los autores comprobaron que este aumento en la latencia del primer ataque no se debió a la acción del fármaco sobre la actividad locomotora. Cai y cols. (1993) señalaron que este aumento de la agresión, producido por las dos dosis inferiores de maprotilina estudiadas, parecía venir determinado por la estimulación de los receptores noradrenérgicos α_2 , ya que la administración de 0.5 mg/kg (i.p.) de yohimbina (antagonista de los α_2 -adrenoceptores) disminuyó la duración de la agresividad producida por la maprotilina. Sin embargo, estos autores observaron que la administración de 0.5 mg/kg (i.p.) de prazosin (antagonista de los α_1 -adrenoceptores) no afectó la agresividad inducida por la maprotilina. Estos autores llegaron a la conclusión de que la maprotilina puede tener un efecto inhibitorio sobre la agresión pero que este efecto se pudo ver enmascarado con las dosis bajas de maprotilina, debido a un incremento en la conducta agresiva producido por la estimulación de los receptores α_2 .

No obstante, los resultados de los efectos de la maprotilina sobre la agresión son contradictorios. Pinder y cols. (1977) observaron que la maprotilina, como otros muchos antidepresivos, cuando se administraba de manera aguda reducía la agresividad. Sin embargo, cuando la administración era crónica parecía tener un efecto totalmente opuesto, es decir, aumentaba la agresividad. Distintos autores (Jackson y cols., 1995; Cutler y cols., 1997b) observaron que la administración continuada (veintiún días) de 2 mg/kg de maprotilina produjo un aumento en la agresividad y una reducción del contacto social en ratones. Mogilnicka y cols. (1983), trabajando con ratas a las que les habían inducido agresión mediante la administración de descargas eléctricas, observaron que la administración aguda de 10 mg/kg (i.p.) no afectó la agresividad de las ratas. Sin

embargo, cuando la administración se realizó de manera crónica (durante diez días) la maprotilina produjo un aumento de la conducta agresiva.

Ansiedad

La maprotilina también parece presentar propiedades ansiolíticas (Delini-Stula y cols., 1978; Grüter y Pöldinger, 1982; Gachoud y cols., 1994; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997). Existen algunas evidencias de pacientes depresivos con síntomas de ansiedad que responden bien al tratamiento con maprotilina (Kielholz, 1986; Nystrow y Halstrom, 1987; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997). Sin embargo, la maprotilina no resulta eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico (Den Boer y Westenberg, 1988; Westenberg y Den Boer, 1989, 1990; Den Boer y cols., 1995).

Como señalamos en el apartado 4.3. de la presente Tesis, los estudios animales sobre el efecto de los antidepresivos en la ansiedad son contradictorios. A pesar de esto, existen trabajos que han demostrado el efecto ansiolítico de la maprotilina. Molewijk y cols. (1996), trabajando con coballas observaron un efecto ansiolítico de la maprotilina. Estos autores comprobaron que la administración aguda de 10 mg/kg (i.p.) de maprotilina redujo el número de vocalizaciones ultrasónicas realizadas por las coballas crías al ser separadas de sus madres. Las dosis de 1 y 3 mg/kg (i.p.), en cambio, no afectaron la ansiedad. Kaltwasser (1991), trabajando con ratas en un modelo de vocalización por estrés, también observaron este efecto ansiolítico de la maprotilina. La administración aguda de 10, 15, 20 ó 25 mg/kg (i.p.) redujo las vocalizaciones de los animales.

Rodgers y cols. (1997a), trabajando con ratones, observaron también que la administración de 5 mg/kg de maprotilina durante veintiún días produjo un efecto ansiolítico en una prueba de laberinto en cruz elevado. Las dosis de 2 y 10 mg/kg no resultaron efectivas.

Sin embargo, no todos los trabajos con maprotilina reflejaron este efecto ansiolítico del fármaco. Existe investigaciones que no han observado efecto alguno de la maprotilina sobre la ansiedad. Eguchi y cols. (2001), trabajando con ratas, observaron

que la administración aguda de 3, 10 ó 30 mg/kg (p.o.) no afectó la ansiedad de los animales en una prueba de interacción social. Estas dosis tampoco afectaron la ansiedad inducida en una prueba de laberinto en cruz elevado. Molewijk y cols. (1995), trabajando también con ratas, observaron que la administración aguda de 1, 3 ó 10 mg/kg de maprotilina no afectaron las vocalizaciones ultrasónicas por estrés. Beaufour y cols. (1999), utilizando un modelo de supresión condicionada de una conducta operante en ratas, observaron que la administración crónica (durante siete u ocho semanas) de 4, 8 ó 16 mg/kg de maprotilina no produjeron modificación alguna de la conducta de los animales, es decir, no afectó la ansiedad.

Otros autores consideran que la maprotilina tiene, más bien, un efecto ansiógeno. Así, Hashimoto y cols. (1996) administraron, de manera aguda, 3, 10 ó 30 mg/kg (s.c.) de maprotilina a ratas antes de pasar por una prueba de inmovilidad inducida por miedo condicionado. Estos autores observaron que la maprotilina tendía a producir un efecto ansiógeno, tendía a aumentar la inmovilidad de las ratas, aunque este efecto no resultó significativo. Estos autores consideraron la posibilidad de que el efecto ansiógeno de la maprotilina no pudiera ser detectado debido a que la intensidad del shock eléctrico, que utilizaron para inducir el miedo, fue muy baja. Hascoët y cols. (2000a), trabajando con ratones en un modelo de ansiedad anticipatoria (el test de cuatro placas), observaron que la administración aguda maprotilina fomentaba la conducta de congelación de los animales, lo que sugería que se estaba produciendo un efecto ansiógeno.

Analgesia

Bein (1973), señala también un efecto analgésico de la maprotilina al actuar esta sobre lugares periféricos del organismo.

Atkinson y cols. (1999) realizaron un estudio para analizar la eficacia de la maprotilina como analgésico en el tratamiento de los dolores de espalda crónicos en pacientes deprimidos. Para ello administraron 150 mg/día de maprotilina, 30 mg/día de paroxetina (ISRS) o placebo durante ocho semanas. Los resultados reflejaron que la reducción de la intensidad del dolor fue mayor en los pacientes tratados con maprotilina (45%) que en los pacientes tratados con placebo (27%) o con paroxetina (26%).

Vrethem y cols. (1997), trabajando con pacientes diabéticos y no diabéticos con polineuropatía dolorosa, compararon la eficacia en la reducción del dolor de la maprotilina y de la amitriptilina. Estos autores administraron 75 mg/día de maprotilina o de amitriptilina durante cuatro semanas. Los resultados reflejaron que aunque la amitriptilina produjo una mayor reducción del dolor que la maprotilina, esta tiene mayores efectos analgésicos que el placebo, tanto en diabéticos como en no diabéticos.

Watson y cols. (1992), observaron que la administración de maprotilina redujo el dolor asociado a la neuralgia post-herpes.

Eberhard y cols., (1988) observaron que la administración de maprotilina durante seis semanas redujo el dolor y el malestar en pacientes con síndrome idiopático.

Este efecto analgésico está bien corroborado en animales. Sierralta y cols. (1995a) estudiaron el efecto analgésico de la maprotilina sobre la nocicepción ante estímulos químicos ("writhing test") en ratones. Para ello administraron diferentes dosis de maprotilina de manera aguda treinta minutos antes de que los animales pasaran por el test de analgesia. La maprotilina presentó una respuesta logarítmica lineal. La dosis media efectiva de la maprotilina en su efecto analgésico fue la de 2 mg/kg. Estos autores también observaron que la analgesia producida por esta dosis tuvo un efecto aditivo sobre la analgesia producida por la administración de 0.5 mg/kg de morfina en este test. No obstante, el efecto analgésico producido por la maprotilina no estuvo mediado exclusivamente por la acción de receptores opiáceos, ya que el pretratamiento con naloxona (1 ó 10 mg/kg) o con naltrexona (1 ó 10 mg/kg), antagonistas de los receptores opiáceos, no eliminó el efecto analgésico producido por la maprotilina. Estos autores consideraron que este efecto analgésico parecía depender de los niveles críticos de NA libre en los lugares receptores del sistema nervioso central.

Otro estudio en animales sobre el efecto analgésico de la maprotilina fue el llevado a cabo por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) en ratas. Estos autores estudiaron el posible efecto analgésico de la administración aguda de 5, 10 ó 25 mg/kg (i.p.) de maprotilina sobre diversos tipos de estímulos aversivos, utilizando para ello varios modelos animales de analgesia. Sus resultados reflejaron que la administración de 10 y 25 mg/kg de maprotilina, treinta o sesenta minutos antes de que los animales

pasaran por una prueba de analgesia ante estímulos químicos (“Writhing test”), produjo un aumento del umbral del dolor. Cuando las dosis de 5 y 10 mg/kg de maprotilina se administraron de manera crónica (durante veintiún días), los autores observaron que la dosis de 10 mg/kg también produjo analgesia ante estímulos químicos. También comprobaron que la administración aguda de 5, 10 y 25 mg/kg de maprotilina, treinta minutos antes de una prueba de analgesia ante estímulos táctiles (“tail withdrawal test”), aumentó el umbral del dolor. Sin embargo, la administración crónica de 5 ó 10 mg/kg no afectó los umbrales del dolor en esta prueba. En lo referente a la analgesia ante estímulos térmicos, medida en el “tail flick test”, solamente la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina aumentó los umbrales del dolor. Las dosis de 5 y 10 mg/kg de maprotilina no afectaron a los umbrales del dolor en el “tail flick test” ni cuando se administraron de manera aguda, ni cuando se administraron de forma crónica. Cuando el estímulo aversivo empleado fue un estímulo eléctrico (“flinch-jump test”), solamente la dosis de 25 mg/kg aumentó el umbral del dolor cuando se administró de manera aguda. Reichenberg y cols. (1985) también observaron que la administración aguda de 20 ó 30 mg/kg (i.p.) de maprotilina aumentó los umbrales del dolor de las ratas ante estímulos táctiles (“tail withdrawal test”). Estos autores también comprobaron que este efecto parecía venir mediado por un mecanismo opioide, ya que la administración de 0.8 mg/kg de naloxona eliminó el efecto analgésico de la maprotilina.

Diferentes estudios han llevado a la conclusión de que el efecto analgésico de la maprotilina depende de los efectos supraespinales, con una contribución menor (o nula) de los mecanismos espinales. A esta conclusión se llegó por el hecho de que la maprotilina, en un modelo de analgesia para estímulos químicos (“writhing test”), produjo analgesia dependiente de dosis cuando fue administrada de manera intracerebroventricular, pero no cuando fue administrada de manera intratecal (Sierralta y cols., 1995b; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 2000). Parece ser que el efecto analgésico de la maprotilina dependería de su acción sobre el sistema noradrenérgico (Sierralta y cols., 1995b).

Resumiendo los resultados recogidos en los subpuntos 4.4.3. y 4.4.4. de la presente Tesis, podemos decir que la maprotilina parece afectar tanto a los procesos cognitivos como a otros procesos psicológicos (la actividad locomotora, la agresividad,

la ansiedad y la nocicepción). Aunque en algunas ocasiones los resultados son contradictorios, la maprotilina parece dañar los procesos cognitivos y la actividad locomotora. Este antidepresivo también suele producir un efecto ansiolítico y analgésico. En cuanto a su efecto sobre la agresividad, parece que la administración aguda de maprotilina produce una reducción de la agresividad mientras que la administración crónica provoca un aumento de la misma. Todas estas cualidades de la maprotilina han de ser tenidas en cuenta antes de recetar este fármaco a los pacientes. También se han de tener en cuenta en la investigación animal cuando se va a realizar un estudio conductual, como es nuestro caso.





5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral ha sido estudiar el efecto de la maprotilina sobre los procesos de memoria implicados en la tarea de evitación inhibitoria en ratones.

Como se señaló en el apartado 4.4. de la presente Tesis, existen pocos trabajos que hayan estudiado el efecto de este antidepresivo sobre la memoria y otros procesos cognitivos en humanos o en animales. No obstante, los trabajos existentes en humanos mostraron resultados contradictorios mostrando tanto un efecto deteriorante sobre los procesos cognitivos (Liljequist y cols., 1981; Warot y cols., 1989; Knetering y cols., 1994), como un efecto beneficioso (Hobi y cols., 1982; Siegfried y O'Connolly, 1986), o una ausencia de efecto de este fármaco (Allain y cols., 1992; Fuchs y cols., 1993).

No obstante, como ya se ha señalado con anterioridad, se sabe que la maprotilina tiene una importante acción anticolinérgica (Delini-Stula, 1980; Grüter y Pöldinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000) y existen una gran cantidad de trabajos que señalan la necesidad de que los mecanismos colinérgicos se conserven intactos para conseguir un buen funcionamiento de la memoria (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987; Hock, 1987; Karczmar, 1990, 1993a, 1993b, 1995; Snyder, 1992; Everitt y Robbins, 1997). Por este motivo, se podría esperar que la maprotilina produjera un daño en la memoria debido a su acción anticolinérgica.

Partiendo de estos datos, se hipotetizó que la administración de maprotilina dañaría la memoria implicada en una tarea de evitación inhibitoria en ratones. Para contrastar esta hipótesis se llevaron a cabo los siguientes experimentos:

Experimentos 1, 4 y 5

Experimento 1: En el primer experimento se estudió el posible efecto de la administración aguda de 5, 10 y 20 mg/kg de maprotilina en ratones macho. La administración del fármaco se realizó antes de la adquisición de la conducta aprendida o inmediatamente después de la misma, con el fin de estudiar si la maprotilina afectaba el proceso de adquisición de la memoria, de consolidación de la misma, o ambos.

Debido a que solamente se observaron daños cuando la maprotilina se administró antes de la adquisición de la conducta, en el resto de experimentos solamente se estudió este momento de la administración.

Experimento 4: El objetivo de este experimento fue comprobar si la administración aguda de 2.5, 5 ó 10 mg/kg de maprotilina producían un deterioro en la memoria. De esta manera comprobábamos si dosis inferiores o iguales a los 5 mg/kg de maprotilina (dosis que produjo un deterioro en el Experimento 1) también dañaban la memoria. Este experimento, junto al Experimento 5, tuvieron como propósito estudiar la posibilidad de que la maprotilina tuviera un efecto bifásico sobre los procesos de memoria.

En este experimento, así como en los Experimentos 5, 6, 7 y 8, se utilizaron tanto ratones machos como ratones hembras, con el fin de estudiar posibles diferencias de género. Existen trabajos realizados en animales que han demostrado diferencias de género en el efecto de diferentes fármacos sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Arenas y cols., 1993; Arenas y cols., 1995; Monleón y Parra, 1997; Monleón y cols., 1998; Everss y cols., 1999). Se sabe también que determinados antidepresivos presentan una eficacia mayor, a la hora de reducir los síntomas depresivos, en función del género de los pacientes (Kronstein y cols., 2000; Martényi y cols., 2001). Por este motivo, también cabe la posibilidad de que un antidepresivo tenga diferente efecto sobre la memoria en función del género del individuo.

Experimento 5: En este caso se pretendió comprobar si la administración aguda de 15, 20 ó 25 mg/kg de maprotilina producían un deterioro en la memoria. El objetivo fue comprobar si dosis cercanas a la de 20 mg/kg de maprotilina (dosis que produjo un deterioro en el Experimento 1) también dañaban la memoria. En este caso también se utilizaron ratones machos y hembras para estudiar la posible existencia de diferencias de género en el efecto de la maprotilina sobre la memoria.

El estudio del posible efecto deteriorante que la maprotilina, administrada de forma aguda, puede tener sobre la memoria es útil para conocer como se ven afectados los procesos amnésicos en los primeros momentos de la administración. No obstante, la

administración de los antidepresivos en la clínica se realiza de manera crónica. Por este motivo nos interesó estudiar también el efecto que producía sobre la memoria la administración continuada de maprotilina.

Estudios realizados con otros antidepresivos mostraron que aunque algunos de ellos produjeran un deterioro de los procesos cognitivos tras la administración aguda, su efecto fue diferente cuando la administración se realizó de manera crónica (Danion, 1993; Riedel y van Praag, 1995). Thompson (1991) advirtió que se podía desarrollar una adaptación a los efectos deteriorantes que un antidepresivo puede producir sobre la memoria.

Con el objetivo de comprobar si se producía esta adaptación a los efectos deteriorantes de la maprotilina se llevaron a cabo dos experimentos:

Experimentos 2 y 8

Experimento 2: En este experimento se estudió si la administración crónica (durante 21 días) de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina producía un efecto deteriorante sobre la memoria, o por el contrario se producía una adaptación a este efecto adverso del fármaco.

Experimento 8: En este caso se estudió si la dosis mayor de maprotilina estudiada en la presente Tesis (25 mg/kg), producía un deterioro en los procesos de memoria o, por el contrario, se producía una adaptación a este efecto adverso del fármaco y la maprotilina no afectaba la memoria tras una administración continuada (21 mg/kg).

Como se ha señalado, el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral fue estudiar el efecto de la administración, aguda y crónica, de maprotilina sobre los procesos de memoria. No obstante, la interpretación de los resultados que se obtienen en la tarea de evitación inhibitoria (aumento o disminución en la latencia de cruce) pueden verse enmascarados por el efecto del fármaco estudiado en otros procesos psicológicos (Bammer, 1982).

Existen estudios realizados con animales que han demostrado que la maprotilina, administrada de manera aguda, produce un efecto analgésico (Reichenberg y cols.,

1985; Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Si la maprotilina produjera analgesia podría modificar la apreciación que los ratones tienen del shock eléctrico aplicado en la tarea de evitación inhibitoria, haciendo que no lo percibieran tan nocivo. Y, esto podría modificar su latencia de cruce en la prueba de evitación inhibitoria, reduciéndola, sin que esto implicara un deterioro de la memoria por parte del fármaco. En la presente Tesis se llevaron a cabo dos experimentos con el fin de contrastar esta posibilidad:

Experimentos 3 y 6

Experimento 3: Se comprobó si la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina producían una reducción de los umbrales del dolor. El objetivo fue conseguir datos que permitieran interpretar con mayor claridad los resultados obtenidos en el Experimento 1. Este experimento nos permitiría comprobar si la reducción en las latencias de cruce observadas con las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina se podían deber a que alguna de estas dosis, o ambas, tuviesen un efecto analgésico.

Experimento 6: Se comprobó si la administración aguda de 15, 20 ó 25 mg/kg de maprotilina producían una reducción de los umbrales del dolor, con el objetivo de conseguir datos que nos permitieran una mejor interpretación de los resultados obtenidos en el Experimento 5.

Otra de las variables que podrían llevar a una interpretación errónea de los resultados en la tarea de evitación inhibitoria es la posibilidad de que la maprotilina produzca una dependencia del estado. Es posible que el cambio del estado farmacológico de los animales entre la sesión de adquisición (presencia de maprotilina) y la de recuperación (ausencia de maprotilina) sea el responsable de los cambios conductuales de los ratones (o de la ausencia de los mismos) en las pruebas de memoria (Overton, 1974, 1984, 1991; Polster, 1993). En la presente Tesis se llevó a cabo el siguiente experimento con el fin de estudiar la posibilidad de que la maprotilina estuviera produciendo una dependencia del estado:

Experimento 7


Al igual que en el caso de los Experimentos 3 y 6, el objetivo de este experimento fue conseguir datos que permitieran interpretar con mayor claridad los resultados obtenidos en la tarea de evitación inhibitoria. En este caso se estudió la posible dependencia del estado producida por la administración aguda de la dosis mayor de maprotilina (25 mg/kg) estudiada en la presente Tesis Doctoral.

Los resultados obtenidos en la tarea de evitación inhibitoria también podrían verse enmascarados si la maprotilina afectara la ansiedad de los animales. Como se ha señalado en el apartado 4.4. de la presente Tesis, los resultados de los trabajos llevados a cabo con animales y en los que se estudió el efecto de la maprotilina sobre la ansiedad son contradictorios. Existen trabajos que mostraron un efecto ansiolítico del antidepressivo (Kaltwasser, 1991; Molewijk y cols., 1996; Rodgers y cols., 1997a), trabajos en los que la maprotilina no produjo efectos sobre la ansiedad (Molewijk y cols., 1995; Beaufour y cols., 1999; Eguchi y cols., 2001) y trabajos en los que el antidepressivo mostró un efecto ansiógeno (Hashimoto y cols., 1996; Hascoët y cols., 2000a). Con la finalidad de clarificar el efecto que tiene la maprotilina sobre la ansiedad, en los Experimentos 4, 5 y 8 los animales, además de pasar por una tarea de evitación inhibitoria, también pasaron por una prueba de laberinto en cruz elevado (modelo animal ansiedad).

Por último, también se consideró la posibilidad de que los resultados observados en la tarea de evitación inhibitoria se vieran afectados por la acción de la maprotilina sobre la actividad locomotora. Como se dijo en el apartado 4.4. de esta Tesis Doctoral, la maprotilina produce una inhibición de la actividad locomotora (Balsara y cols., 1982; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Darcy y cols., 1999; Szymcyk y Zebrowska-Lupina, 2000). Como señala Bammer, si el fármaco estudiado en la tarea de evitación inhibitoria (en nuestro caso la maprotilina) afectara la actividad locomotora de los animales, también podría estar afectando la habilidad de los animales a la hora de adquirir la respuesta de evitación inhibitoria. Por este motivo, también se estudió el efecto sobre la actividad locomotora de las diferentes dosis de maprotilina estudiadas. Sin embargo, hay que señalar que estas medidas no se realizaron con una prueba

específica para medir la actividad locomotora, sino que se emplearon las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la tarea de evitación inhibitoria (Experimentos 1, 2, 4, 5, 7 y 8), así como el número de entradas totales en la prueba del laberinto en cruz elevado (Experimentos 4, 5 y 8).





**6. EFECTO DE LA
MAPROTILINA
SOBRE LA
EVITACIÓN
INHIBITORIA**



6.1. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 Y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES O DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS (Experimento 1)

Como señalamos con anterioridad, una gran cantidad de estudios han avalado lo que se ha llamado la hipótesis colinérgica de la memoria. En éstos se demuestra la implicación del sistema colinérgico en los procesos de aprendizaje y memoria (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987; Hock, 1987; Karczmar, 1990, 1993a, 1993b, 1995; Snyder, 1992; Levey, 1996; Everitt y Robbins, 1997; Ruske y White, 1999).

También se ha comprobado que una gran cantidad de fármacos con propiedades antidepressivas actúan como bloqueadores de los receptores colinérgicos muscarínicos (Riedel y van Praag, 1995; Frazer, 1997; Stahl, 1998a, 1998b, 1998c; Feighner, 1999). Diversos estudios muestran que estos antidepressivos con acción anticolinérgica tienen un efecto perjudicial sobre los procesos de aprendizaje y memoria (McMahon y cols., 1986; Thompson, 1991; Danion, 1993; Amado-Boccaro y cols., 1995; Riedel y van Praag, 1995; Oxman 1996).

La maprotilina, es un antidepressivo tetracíclico cuya acción terapéutica se atribuye a la inhibición de la recaptación de noradrenalina (Pinder y cols., 1977; Delini-Stula y cols., 1978; Grüter y Pöldinger, 1982; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Pal y Dandiya, 1994; Jackson y cols., 1995; Frazer, 1997; Eguchi y cols., 1997; Westenberg, 1999a; Gareri y cols., 2000). Este antidepressivo también posee una fuerte acción anticolinérgica, bloqueando los receptores colinérgicos muscarínicos (Grüter y Pöldinger, 1982; Richelson y cols., 1984; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000). Por este motivo no es de extrañar que entre los efectos colaterales observados en los tratamientos que se llevan a cabo con la maprotilina destaque el deterioro de la memoria (Liljequist y cols., 1981; Warot y cols., 1989; Knegtering y cols., 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000).

El objetivo de este primer experimento fue comprobar si la maprotilina afectaba los procesos de aprendizaje implicados en un modelo animal, la evitación inhibitoria. Esta técnica es una de las más utilizadas cuando se trata de estudiar el efecto de

diferentes fármacos sobre los procesos de memoria en animales (Heise, 1981). Los efectos de los fármacos sobre la respuesta de evitación inhibitoria han sido estudiados, generalmente, mediante su administración en diferentes momentos de la prueba: antes de la sesión de adquisición, después de la misma, antes de la sesión de recuperación, o bien antes de ambas sesiones (Bammer, 1982). En este experimento se estudió el efecto de tres dosis de maprotilina cuya administración, de manera aguda, tuvo lugar antes o inmediatamente después de la sesión de adquisición con el fin de observar qué proceso de memoria se veía alterado por la maprotilina.

La administración se llevó a cabo de manera aguda con el propósito de estudiar el posible efecto del fármaco sobre la memoria en los primeros momentos de la administración del mismo.

También en este Experimento se administró escopolamina a dos grupos de animales, a uno antes de la adquisición de la conducta y a otro después. Este fármaco es un conocido bloqueador de los receptores colinérgicos muscarínicos que ha demostrado tener un potente efecto deteriorante sobre los procesos de memoria tanto en humanos (Drachman y Leavitt, 1974; Drachman, 1982; Flicker y cols., 1990; Dawson y cols., 1992), como en animales (ver Tablas 3.1., 3.2. y 3.3. de la presente Tesis). Este fármaco anticolinérgico fue incluido en el estudio para que sirviese de control, como ejemplo de un fármaco que claramente daña los procesos de memoria. Esto nos permitirá comparar los posibles efectos amnésicos de la administración aguda de la maprotilina con los efectos amnésicos bien conocidos de la escopolamina.

Hipotetizamos que la maprotilina, debido a su acción anticolinérgica, tendrá un efecto deteriorante sobre la evitación inhibitoria. El deterioro se traducirá, en los animales experimentales, en una menor latencia de cruce en la sesión de recuperación comparada con la de los animales controles.

Si el deterioro se observa cuando el fármaco es administrado treinta minutos antes de la sesión de adquisición, el daño se estará produciendo en la fase de adquisición de la memoria, prolongándose, posiblemente, durante la consolidación. Sin embargo, si los daños en la memoria se encuentran cuando el fármaco es administrado inmediatamente después de la adquisición, se podrá decir que la maprotilina producirá un deterioro

fundamentalmente en la consolidación de la conducta inhibitoria aprendida durante la sesión de adquisición.

6.1.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron ciento treinta y dos ratones machos de la cepa OF1 (CRIFFA, Lyon, Francia) con un peso comprendido entre 26-29 g a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cinco en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³) permaneciendo en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida *ad libitum*, con una temperatura ambiental de 21 ± 2 °C y bajo un ciclo de luz oscuridad invertido (oscuridad: 07.30-19.30). El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario que osciló entre quince y diecinueve días.

FÁRMACO

Bromhidrato de escopolamina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid) en la dosis de 1 mg/kg. Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg. Los fármacos fueron disueltos en suero salino e inyectados intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

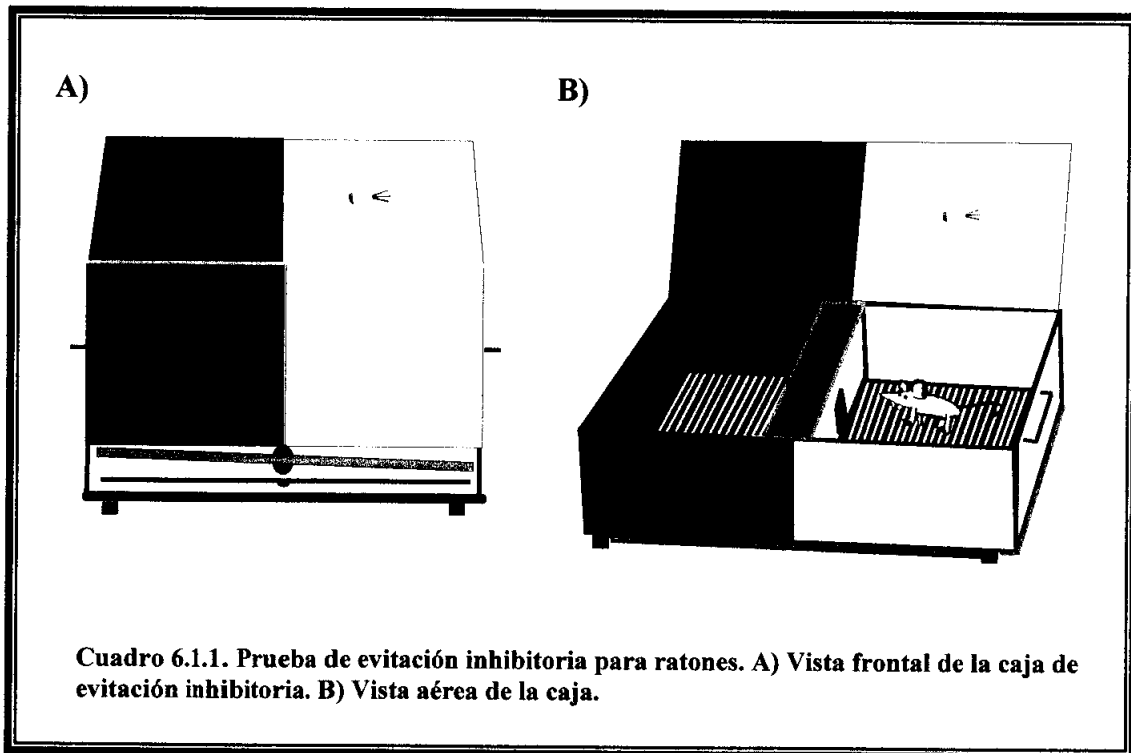
APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) (ver Cuadro 6.1.1.).

Este aparato consiste en una caja de plexiglás dividida en dos compartimentos de 15 x 9.5 x 16.5 cm³ cada uno. La división entre estos dos compartimentos viene determinada por una pared de plexiglás que tiene una apertura central de 4 por 4 cm y que se cierra mediante un sistema automático de puertas corredizas. El compartimento de inicio, al que denominaremos compartimento iluminado, es de color blanco y está iluminado de forma constante por una bombilla de 24v-10W situada en el techo del

compartimento. Esta bombilla se acciona a través de un interruptor situado en el exterior de la caja permaneciendo siempre encendida. El otro compartimento, al que denominaremos compartimento de shock, es de color negro y permanece a oscuras. El techo de la caja está formado por una tapa que cubre ambos compartimentos. El techo del compartimento de inicio es transparente, permitiendo visualizar al animal mientras permanece en él, mientras que el techo del compartimento de shock es opaco y de color negro. El suelo de la caja es de barras de acero inoxidable de 0.7 mm de diámetro separadas entre sí por 0.8 cm. Funciona como un balancín, teniendo el punto de apoyo en la zona de separación entre ambos compartimentos. Cuando el animal cruza del compartimento de inicio al de shock (las cuatro patas dentro del compartimento) recibe una descarga eléctrica en sus patas. Esta caja consta también de una bandeja extraíble, colocada debajo de las rejillas, que facilita su limpieza tras el pase de cada ratón.

La caja de evitación inhibitoria funciona unida a una unidad de control que permite regular los parámetros de la prueba (periodo de adaptación, intensidad de la descarga eléctrica y duración de la misma, así como la duración máxima del ensayo). Esta unidad también lleva incluido el contador donde se refleja el tiempo de latencia de cada ratón.



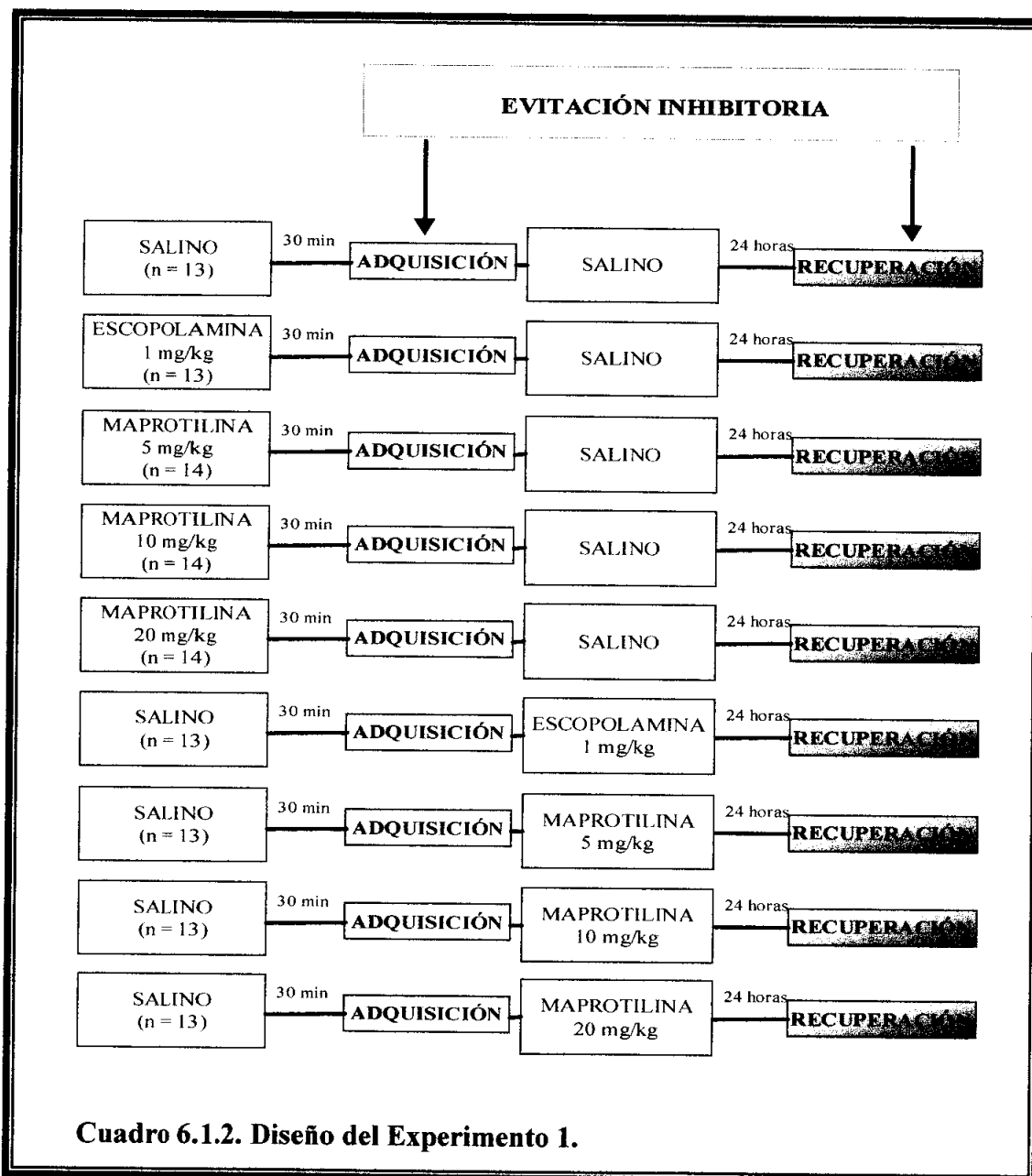
Cuadro 6.1.1. Prueba de evitación inhibitoria para ratones. A) Vista frontal de la caja de evitación inhibitoria. B) Vista aérea de la caja.

PROCEDIMIENTO

Los ciento treinta y dos ratones fueron divididos en nueve grupos, en función del tratamiento farmacológico que recibieron (ver Cuadro 6.1.2.). El grupo control salino recibió salino treinta minutos antes e inmediatamente después de la adquisición (S-S). Cuatro grupos recibieron 1 mg/kg de escopolamina o bien una de las dosis de maprotilina (5, 10 ó 20 mg/kg) treinta minutos antes de la adquisición y salino inmediatamente después de esta (E-S, M5-S, M10-S, M20-S, respectivamente). Los otros cuatro grupos recibieron salino 30 minutos antes de la adquisición y escopolamina 1 mg/kg o una de las tres dosis de maprotilina, 5, 10 ó 20 mg/kg (S-E, S-M5, S-M10, S-M20, respectivamente) inmediatamente después.

Cada animal fue expuesto a la misma tarea de evitación inhibitoria. La sesión de adquisición comenzaba con un periodo de aclimatación a la caja de noventa segundos, durante este periodo la puerta de separación entre compartimentos permanecía cerrada. Transcurrido este periodo la puerta se abría automáticamente. Cuando el animal cruzaba del compartimento iluminado al oscuro, se le administraba una descarga eléctrica de 0.5 mA durante cinco segundos. Se registraba el tiempo que tardaba el animal en cruzar de un compartimento a otro (latencia de cruce). La puerta corrediza permanecía abierta durante un tiempo máximo de ciento setenta y ocho segundos. Transcurrido este tiempo, si el animal no había cruzado, se daba por finalizada la prueba y la puerta se volvía a cerrar. Los animales que en esta fase no cruzaban eran desechados ya que no recibían la descarga eléctrica. Lo mismo se hacía con los animales que al cerrarse la puerta eran atrapados en medio de ella.

Transcurridas veinticuatro horas desde la sesión de adquisición cada animal fue expuesto a una sesión de recuperación en la que se evaluaba el aprendizaje. Cada ratón era de nuevo colocado en el compartimento iluminado permaneciendo allí durante un periodo de aclimatación igual al de la sesión de adquisición (noventa segundos). Pasado este tiempo la puerta se abría y se medía el tiempo que tardaba en cruzar (latencia de cruce) al compartimento de shock. Si el animal no cruzaba antes de haber transcurrido ciento setenta y ocho segundos, la prueba se daba por concluida y la puerta se cerraba, registrándose el tiempo máximo de latencia de cruce: ciento setenta y ocho segundos.



De los ciento treinta y dos animales empleados seis de ellos no cruzaron en la sesión de adquisición (uno del grupo S-S; dos del grupo E-S y tres del grupo M20-S). También se desecharon seis animales al ser atrapados por la puerta en la sesión de adquisición (dos del grupo S-S; tres del grupo S-E y uno del grupo S-M5). De esta manera los grupos S-S, E-S, S-E, S-M5, S-M10 y S-M20, quedaron constituidos con un n = 13; mientras que los grupos M5-S, M10-S y M20-S, tuvieron un n = 14.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se evaluaron mediante análisis no paramétricos ya que no cumplieron dos de los supuestos básicos para el análisis de varianza, el de distribución normal de la muestra, ni el de homogeneidad de las varianzas.

Las diferencias en las latencias de cruce entre los grupos experimentales, tanto en la sesión de adquisición como en la sesión de recuperación, fueron evaluadas con una prueba Kruskal-Wallis. Las comparaciones a posteriori se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney.

Para la comparación de la latencia de cruce en la sesión de adquisición, de cada uno de los grupos, con su propia latencia de cruce en la sesión de recuperación se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas.

6.1.2. Resultados

En la sesión de adquisición, todos los grupos de tratamiento presentaron latencias de cruce semejantes ya que la prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce de esta sesión no resultó significativa ($H(8, N=120) = 7.67, p > 0.05$) (ver Figura 6.1.1.).

En la sesión de recuperación se realizó un análisis estadístico separado para los grupos que recibieron el tratamiento antes de la adquisición o inmediatamente después de la misma. Los animales que recibieron el tratamiento antes de adquirir la conducta de evitación mostraron diferencias significativas en la latencia de cruce ($H(4, N=68) = 12.74, p < 0.05$). Los grupos que recibieron el tratamiento inmediatamente después de la adquisición no presentaron diferencias significativas en la latencia de cruce ($H(4, N=68) = 3.11, p > 0.05$).

Las comparaciones a posteriori, realizadas con pruebas U de Mann-Whitney en los grupos tratados antes de la sesión de adquisición, reflejaron que los grupos E-S ($U=35, p < 0.01$), M5-S ($U=56, p < 0.05$), y M20-S ($U=43, p < 0.01$) presentaron una menor latencia de cruce en esta sesión de recuperación si los comparamos con el grupo control S-S (ver Figura 6.1.2.).

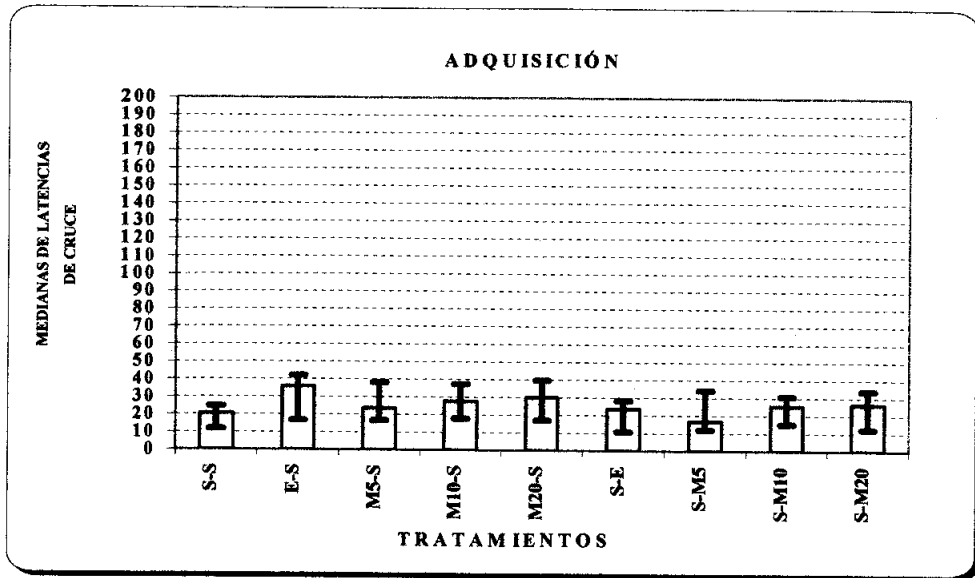


Figura 6.1.1. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce (segundos) en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria.

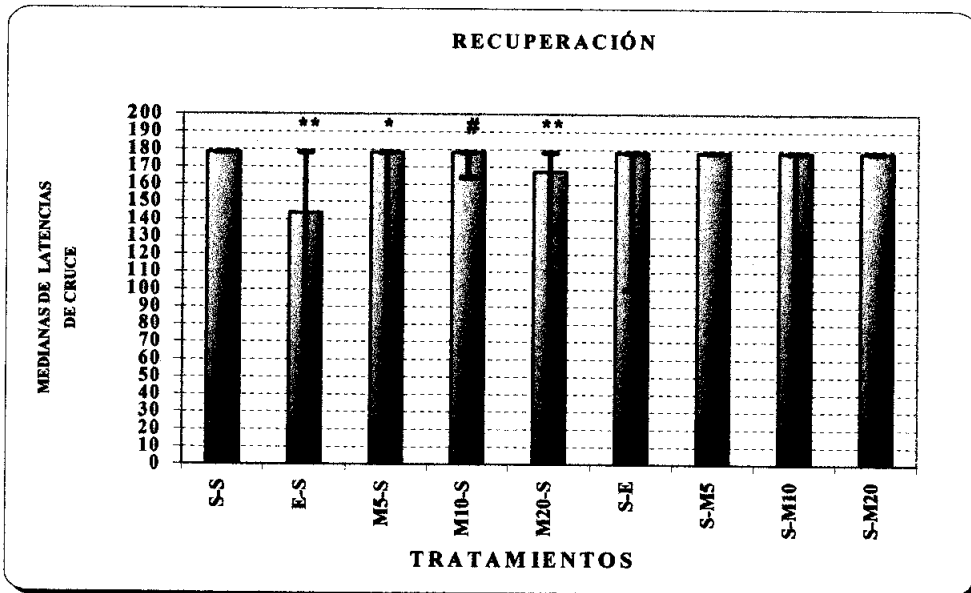


Figura 6.1.2. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce (segundos) en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria.

** $p < 0.01$ vs. S-S; * $p < 0.05$ vs. S-S; # $p < 0.05$ vs. E-S

Salino 30 min antes de la adquisición y salino inmediatamente después (S-S). Escopolamina (1mg/kg) o maprotilina (5, 10 ó 20 mg/kg) administradas 30 min antes de la adquisición (E-S, M5-S, M10-S y M20-S, respectivamente) o bien inmediatamente después (S-E, S-M5, S-M10 y S-M20, respectivamente).

Las comparaciones a posteriori llevadas a cabo, mediante Us de Mann-Whitney, entre los grupos tratados con maprotilina y los grupos de escopolamina (E-S y S-E), reflejaron que el grupo M10-S ($U=53$, $p<0.05$) presentaba una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación, comparado con el grupo E-S (ver Figura 6.1.2).

Las comparaciones intragrupo entre la latencia de cruce en la sesión de adquisición y la latencia de cruce en la sesión de recuperación, realizadas mediante pruebas Wilcoxon, reflejaron que todos los grupos presentaban una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación. (Grupo S-S: $T=0$, $p<0.01$; Grupo E-S: $T=4$, $p<0.01$; Grupo M5-S: $T=1$, $p<0.01$; Grupo M10-S: $T=0$, $p<0.01$; Grupo M20-S: $T=8$, $p<0.01$; Grupo S-E: $T=0$, $p<0.01$; Grupo S-M5: $T=0$, $p<0.01$; Grupo S-M10: $T=0$, $p<0.01$; Grupo S-M20: $T=1$, $p<0.01$) (ver Figura 6.1.3.).

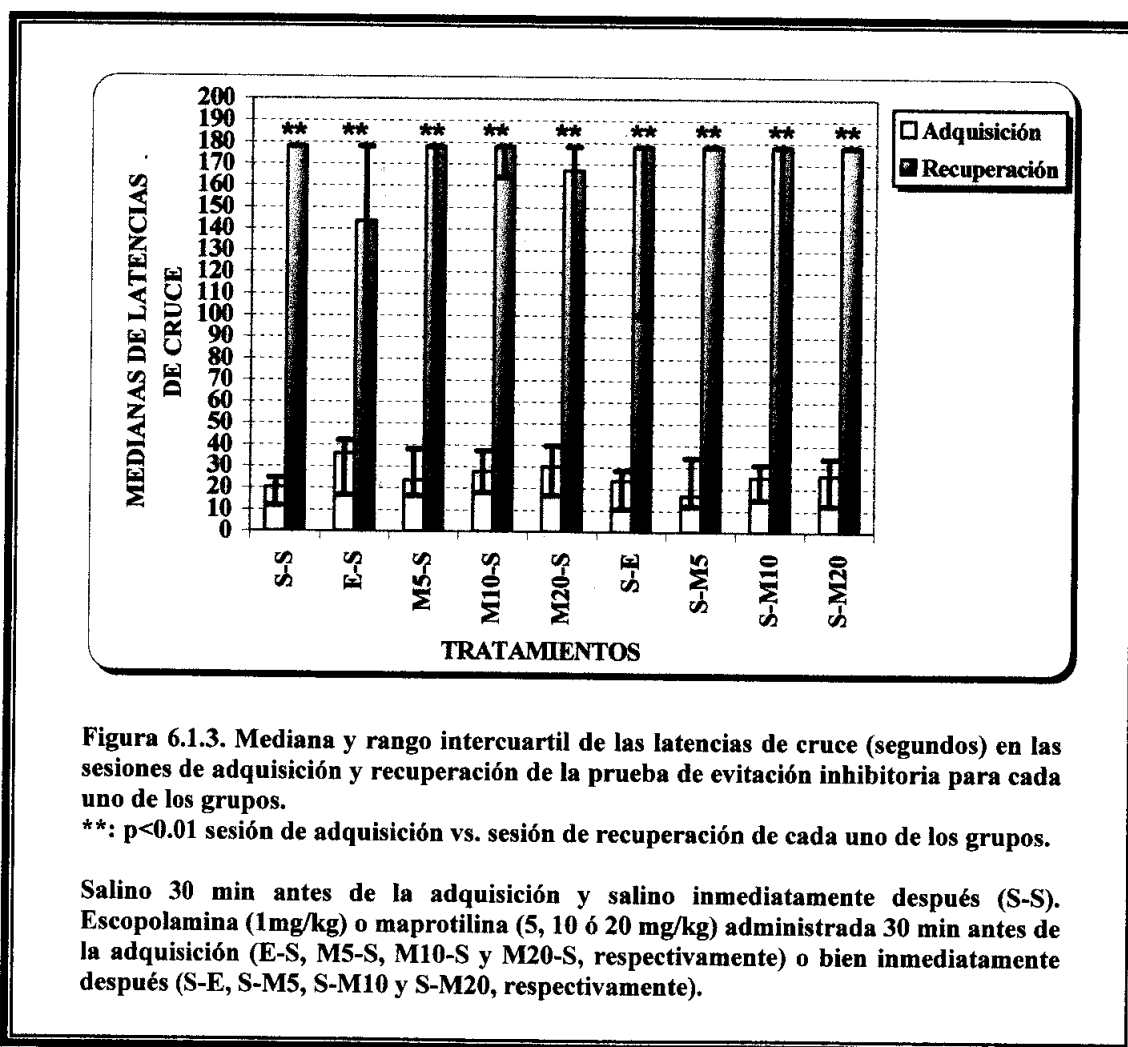


Figura 6.1.3. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce (segundos) en las sesiones de adquisición y recuperación de la prueba de evitación inhibitoria para cada uno de los grupos.

** : $p<0.01$ sesión de adquisición vs. sesión de recuperación de cada uno de los grupos.

Salino 30 min antes de la adquisición y salino inmediatamente después (S-S). Escopolamina (1mg/kg) o maprotilina (5, 10 ó 20 mg/kg) administrada 30 min antes de la adquisición (E-S, M5-S, M10-S y M20-S, respectivamente) o bien inmediatamente después (S-E, S-M5, S-M10 y S-M20, respectivamente).

6.1.3. Discusión

En este experimento se estudió el efecto de la administración aguda de diferentes dosis de maprotilina (5, 10 y 20 mg/kg) sobre los procesos de adquisición y/o consolidación de una respuesta de evitación inhibitoria en ratones OF-1 machos.

El principal hallazgo de este experimento fue que la maprotilina, cuando se administraba de manera aguda antes de la sesión de adquisición de una prueba de evitación inhibitoria, dañaba la ejecución de los animales en la sesión de recuperación sin modificar las latencias de cruce en la sesión de adquisición. Específicamente eran las dosis de 5 y 20 mg/kg las que producían este deterioro.

Diferentes trabajos demuestran que la maprotilina reduce la actividad locomotora (Delini-Stula, 1972; Balsara y cols., 1982; Grüter y Pöldinger, 1982; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Darcy y cols., 1999; Ferrer, 2000; Szymczyk y Zebrowska-Lupina, 2000). A la hora de interpretar los resultados obtenidos en la prueba de evitación inhibitoria es necesario tener en cuenta este efecto, especialmente cuando la administración del fármaco se realiza antes de la sesión de adquisición, ya que si el fármaco afecta la actividad locomotora de los animales también podría estar afectando a la habilidad de los animales para adquirir la respuesta de evitación inhibitoria (Bammer, 1982).

Los resultados obtenidos en la sesión de adquisición del presente experimento reflejaron que ninguna de las dosis de maprotilina afectaban las latencias de cruce de los animales en la sesión de adquisición. Los animales que recibieron 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina mostraban una latencias de cruce semejantes a las presentadas por aquellos animales que recibieron suero salino. Esto nos llevó a considerar que las dosis de 5, 10 y 20 mg/kg no reducían la actividad locomotora de los ratones OF-1 treinta minutos después de su administración.

No obstante, existen trabajos llevados a cabo con animales que muestran que la administración de dosis de maprotilina iguales o cercanas a las que nosotros hemos utilizado en este experimento (5, 10, 15, 20 ó 25 mg/kg) si que producían un deterioro en la actividad locomotora (Balsara y cols., 1982; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik,

1998; Ferrer, 2000).

Bammer (1982), señaló que aunque se puede esperar que exista una relación entre los efectos del fármaco sobre la actividad locomotora y sus efectos sobre las latencias de cruce en la sesión de adquisición, esta relación no se suele observar cuando la prueba de evitación inhibitoria empleada es una prueba "step-through". En concreto, se ha observado que fármacos que reducen la actividad locomotora, como es el caso de la fisostigmina, generalmente muestran un incremento en las latencias de cruce de la sesión de adquisición cuando la prueba empleada es una prueba de "step-down" pero no afecta las latencias iniciales cuando la prueba empleada es "step-through".

Teniendo estos datos en cuenta hay que señalar que es posible que en nuestro experimento exista un cierto grado de deterioro de la actividad locomotora, pero que posiblemente debido a las dimensiones reducidas de la caja, este efecto no repercute en la latencia de cruce de los animales en la sesión de adquisición.

El efecto deteriorante que las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina producían sobre la memoria se pudo observar en la sesión de recuperación. En esta sesión si que se observaron diferencias en las latencias de cruce de los animales en función del tratamiento que habían recibido. Los ratones que recibieron las dosis de 5 y 20 mg/kg treinta minutos antes de la sesión de adquisición presentaron menores latencias de cruce en la sesión de recuperación, comparados con el grupo control salino. Sin embargo, estas mismas dosis administradas justamente después de la sesión de adquisición, no parecían producir ningún efecto sobre el aprendizaje.

Hay que señalar que estos resultados no garantizan que el daño que produjo la maprotilina tuviese lugar exclusivamente sobre el proceso de adquisición de la memoria. Como indica Bammer (1982), aunque la administración del fármaco antes de la adquisición de la conducta de evitación inhibitoria es uno de los procedimientos más empleados, los resultados de estos estudios son los más difíciles de interpretar. Altman y Normile (1987) señalan que la administración del fármaco previa a la adquisición de la conducta puede afectar tanto al proceso mismo de la adquisición, como a los procesos de memoria que ocurren después del aprendizaje. Es posible que las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina, además de a la adquisición de la conducta de evitación

inhibitoria, estuviesen también dañando al proceso de consolidación de este aprendizaje, puesto que el fármaco aún está activo cuando tiene lugar este proceso. Por otra parte, Altman y Normile (1987) también señalaron que es posible que la administración post-adquisición de un fármaco puede que no afecte a los procesos de memoria que ocurren inmediatamente después del aprendizaje, ya que puede ser que el fármaco requiera de un cierto tiempo para ejercer su acción. Por tanto, es posible que la maprotilina además de influir sobre la adquisición también esté influyendo en los procesos de consolidación tempranos. Sin embargo, la administración post-adquisición de la maprotilina no reflejó efecto alguno ya que su acción tuvo lugar una vez que estos procesos de consolidación tempranos ya se habían producido.

Como se ha dicho con anterioridad, en este experimento se incluyeron, además del grupo control salino, otros dos grupos control de escopolamina que permitieron comprobar el posible efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria (los grupos E-S y S-E). Como señalamos, la escopolamina es un conocido bloqueador colinérgico que ha dejado ampliamente demostrado su efecto deteriorante sobre los procesos de memoria tanto en humanos (Drachman y Leavitt, 1974; Drachman, 1982; Flicker y cols., 1990; Dawson y cols., 1992), como en animales (ver Tablas 3.1., 3.2. y 3.3. de la presente Tesis). Rush (1988) señaló que la escopolamina ejerce principalmente su efecto sobre los procesos que ocurren durante el aprendizaje, es decir, afecta a la adquisición de la información más que a la formación de la memoria en sí. Dawson y cols. (1992) en su revisión de los estudios realizados con escopolamina sugirió que el sistema colinérgico no está implicado en los procesos de memoria en sí, sino que está mas bien relacionado con la modulación de los procesos atencionales. En concreto, en la prueba de evitación inhibitoria, la escopolamina ha demostrado tener un gran efecto deteriorante sobre la memoria cuando era administrada antes de la adquisición (Elrod y Buccafusco, 1988; Ambroggi-Lorenzini y cols., 1992; Rush y Streit, 1992; Cole y Jones, 1995; Senda y cols., 1997; Ogasawara y cols., 1999; Tanabe y cols., 1999).

En este experimento se corroboró este hecho ya que el grupo de animales que recibieron la escopolamina antes de la adquisición de la conducta de evitación (el grupo E-S) presentó una menor latencia de cruce en la sesión de recuperación al ser comparado con el grupo S-S. Sin embargo, dicho deterioro no tuvo lugar cuando la

administración de la escopolamina se produjo después de la adquisición de la conducta de evitación (el grupo S-E). Este resultado concuerda con el obtenido por otros autores (p.e. Elrod y Buccafusco, 1988; Kumar y Kulkarni, 1996), que observaron que la administración de 1 mg/kg de escopolamina (o de dosis muy cercanas) después de la adquisición, no afectó la conducta de los animales en una tarea de evitación inhibitoria.

Otro dato interesante es que los grupos que recibieron 5 ó 20 mg/kg de maprotilina, antes de la sesión de adquisición, mostraron la misma latencia de cruce en la sesión de recuperación que el grupo que recibió escopolamina antes de la adquisición. Por tanto, podemos decir, que la maprotilina en estas dosis deterioraba la adquisición de la respuesta de evitación de la misma manera que lo hacía la escopolamina. Además, los animales que recibieron 10 mg/kg de maprotilina antes de la sesión de adquisición presentaron una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación que los animales del grupo E-S. Esto sería indicativo de que la maprotilina, en la dosis de 10 mg/kg, administrada treinta minutos antes de la sesión de adquisición no perjudicaba la adquisición de la conducta de evitación inhibitoria.

Algo que hay que señalar es que fueron la dosis baja de maprotilina (5 mg/kg) y la dosis alta (20 mg/kg) las que produjeron este efecto deteriorante sobre la memoria, mientras que la dosis intermedia de maprotilina (10 mg/kg) no produjo ningún efecto significativo sobre las latencias de cruce. Este hecho se puede deber a un efecto bifásico de la maprotilina que hace que sean las dosis bajas y las altas las que dificultan la memoria, mientras que las dosis intermedias no producen ningún tipo de efecto. No obstante este efecto bifásico es bastante raro en farmacología y es posible que los resultados tengan una interpretación alternativa como por ejemplo que los resultados se deban a la implicación de dos procesos diferentes. La dosis más baja de maprotilina podría estar produciendo un daño sobre la memoria, mientras que el resultado obtenido con la dosis más alta podría estar reflejando un efecto analgésico de este antidepresivo. Esta posibilidad fue analizada con posterioridad e incluida también en la presente Tesis (Experimento 3).

De todos modos, hay que señalar que si los efectos observados se debían a un daño en la memoria, este daño es solamente parcial. Si consideramos las comparaciones

intragrupo, podemos observar que todos los grupos de tratamiento aprendieron durante la sesión de adquisición. Es decir, todos los grupos presentaron una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación si los comparamos con la latencia que tuvieron en la sesión de adquisición. Así pues, si bien la escopolamina (1 mg/kg) y la maprotilina (5 y 20 mg/kg), administradas treinta minutos antes de la sesión de adquisición, perjudicaron la memoria, dicho perjuicio no sería absoluto. Los animales que realizaron la sesión de adquisición bajo el efecto de estos tratamientos también aprenderían, pero dicho aprendizaje estaría deteriorado en comparación con el de los animales que recibieron salino antes de la primera sesión.

Por tanto, los resultados obtenidos en este primer experimento nos señalan que la administración aguda de maprotilina (5 ó 20 mg/kg) parece que deteriora los procesos de aprendizaje y/o consolidación de la memoria cuando el fármaco es administrado antes de la adquisición de una conducta de evitación inhibitoria. Estos efectos deteriorantes no tuvieron lugar cuando el antidepresivo era administrado después de la adquisición de la conducta de evitación. El daño producido por la maprotilina presentó similitudes con el daño que produjo la administración de escopolamina. No obstante, el hecho de que sean la dosis más baja de maprotilina y la dosis más alta las que produjeron el daño, introdujo la duda de si en este efecto podrían estar implicados otros procesos como por ejemplo un efecto analgésico.



6.2. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 Y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA CRÓNICA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS (Experimento 2)

Aunque, como señalan Hano y cols. (1981), el estudio de los efectos que producen la administración aguda de antidepresivos es interesante para recopilar información concerniente sobre la acción de estos fármacos, estos estudios son insuficientes.

De hecho, el tratamiento clínico de la depresión implica que la administración de antidepresivos a los enfermos se realice de manera crónica. Esto es así porque los antidepresivos no muestran sus efectos terapéuticos hasta pasadas dos o tres semanas desde el comienzo de la administración (Montgomery, 1996; Frazer, 1997; Garattini y cols., 1998; Stahl, 1998a; D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000; Hébert, 2001) y las mayores mejorías clínicas, con cualquier tipo de fármaco antidepresivo, se consiguen después de un tratamiento continuado de semanas o incluso de meses (Stahl, 1998a; Thase, 1999b; Zajecka, 2000).

Algunos autores han especulado que este retraso en la mejora puede estar relacionado con el tiempo que el organismo necesita para alcanzar una concentración estable de fármaco en el plasma (Khan y cols., 1989). Pero la teoría dominante para explicar la acción terapéutica retardada de los fármacos antidepresivos es la denominada "hipótesis de la regulación a la baja de los receptores de neurotransmisores". Según esta hipótesis la regulación a la baja de los receptores de los neurotransmisores es la clave para conseguir el efecto terapéutico, de hecho su curso temporal es coincidente con el inicio retardado de la acción antidepresiva de estos fármacos (Allain y cols., 1995; Leonard, 1996; Potter, 1996; Stahl, 1998a; Stahl, 1998c; D'Aquira y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000).

El objetivo de este segundo experimento fue comprobar si el efecto observado sobre la conducta de evitación inhibitoria con las dosis de maprotilina administradas de forma aguda se replica cuando estas dosis son administradas de forma crónica. Con esta administración se pretende hacer más homólogo nuestro estudio, asemejándolo a las condiciones normales en las que se encuentran los pacientes que son tratados con

antidepresivos en la clínica.

La administración en este caso se llevó a cabo durante las tres semanas previas a la sesión de adquisición y se emplearon las mismas dosis de maprotilina que en el Experimento 1.

Hipotetizamos, por tanto, que si la administración crónica de maprotilina tiene un efecto deteriorante sobre la memoria, estos daños serán observados en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Como en el caso de la administración aguda, los animales que presenten problemas de memoria mostrarán una menor latencia de cruce en la sesión de recuperación comparados con los ratones que recibieron salino.

6.2.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron sesenta y tres ratones machos de la cepa OF1 (CRIFFA, Lyon, Francia) con un peso comprendido entre 28-32 g a su llegada al laboratorio. Las condiciones de alojamiento, así como las condiciones de temperatura y el ciclo de luz-oscuridad fueron las mismas que en el Experimento 1. El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de once a trece días.

FÁRMACO

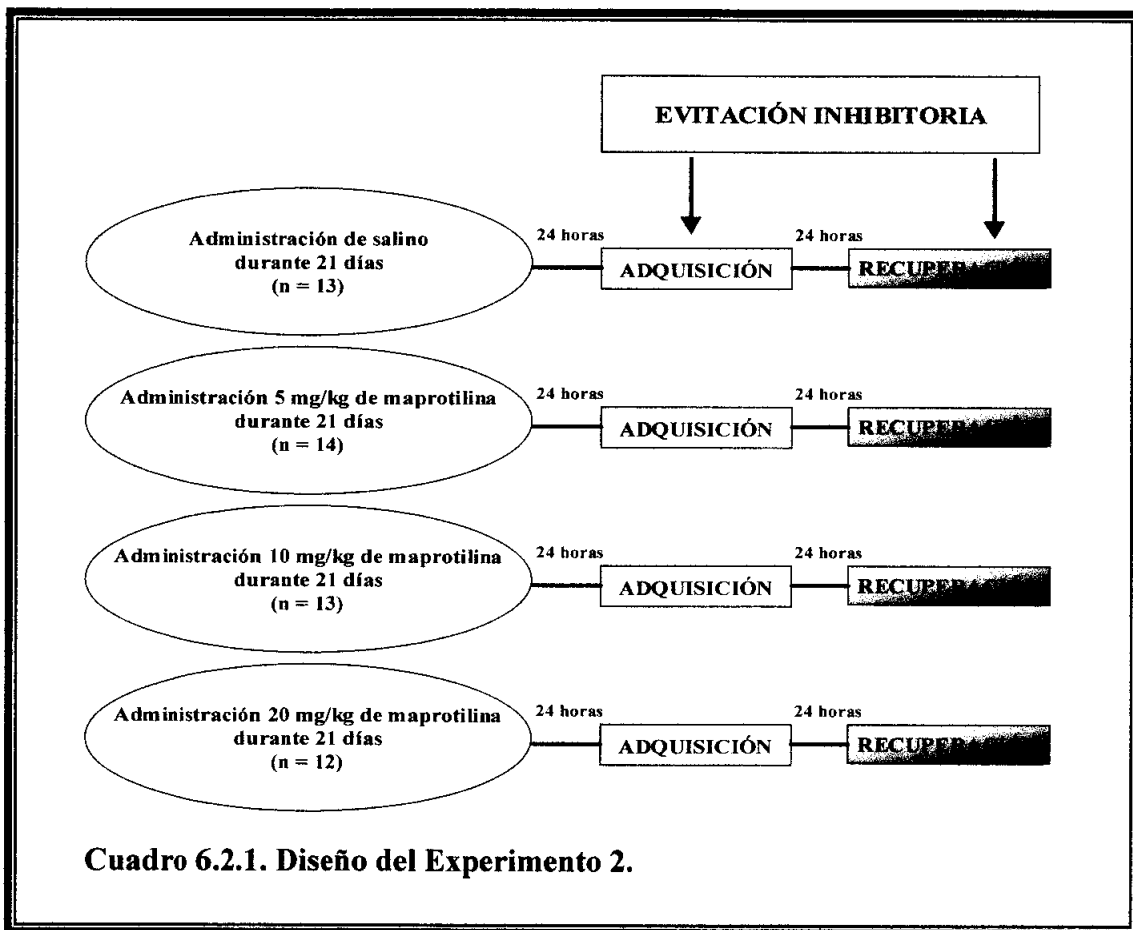
Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

PROCEDIMIENTO

Los sesenta y tres ratones fueron divididos en cuatro grupos, en función del tratamiento farmacológico que recibieron (ver Cuadro 6.2.1.). Cada sujeto recibió una inyección diaria, durante veintiún días, de salino o de una de las dosis de maprotilina (5, 10 ó 20 mg/kg) en función del grupo de tratamiento al que pertenecía. Los grupos fueron: Salino (S), Maprotilina 5 mg/kg (M5), Maprotilina 10 mg/kg (M10) y Maprotilina 20 mg/kg (M20).



Transcurridas veinticuatro horas desde la última inyección, cada animal era expuesto a una sesión de adquisición en una tarea de evitación inhibitoria de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

Transcurridas veinticuatro horas desde la sesión de adquisición los animales eran expuestos a una sesión de recuperación en la que se evaluaba el recuerdo de la conducta

aprendida durante la primera sesión, de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

De los sesenta y tres animales empleados en el presente experimento, siete de ellos no pasaron la prueba de evitación inhibitoria ya que murieron en el transcurso del experimento al luchar entre ellos en las cajas de alojamiento. También fueron desechados cuatro animales al encontrarse en condiciones muy deterioradas. De esta manera, el número de sujetos por grupo fue diferente quedando constituidos como se puede apreciar en el Cuadro 6.2.1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico llevado a cabo en este experimento fue igual al empleado en el Experimento 1.

6.2.2. Resultados

En la sesión de adquisición, la prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce de esta sesión no resultó significativa ($H(3, N=52) = 0.44, p > 0.05$). No hubo diferencias entre los distintos grupos de tratamiento, es decir, presentaron latencias de cruce semejantes (ver Figura 6.2.1.).

La prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce en la sesión de recuperación si que reflejo diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento ($H(3, N=52) = 8.31, p < 0.05$). Las comparaciones a posteriori, realizadas con pruebas U de Mann-Whitney, reflejaron que los grupos M5 ($U=49, p < 0.05$) y M20 ($U=31, p < 0.01$), presentaron una menor latencia de cruce que el grupo S. Los animales del grupo M10 no presentaron diferencias significativas en la latencia de cruce en comparación con el grupo S ($U=65, p > 0.05$) (ver Figura 6.2.2.).

Las pruebas Wilcoxon intragrupo que se realizaron para comparar las latencias de cruce en la sesión de adquisición *versus* la sesión de recuperación, en cada uno de los grupos de tratamiento, reflejaron que todos los grupos presentaban una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación (Grupo S: $T=0, p < 0.01$; Grupo M5: $T=2, p < 0.01$; Grupo M10: $T=0, p < 0.01$; Grupo M20: $T=6, p < 0.01$) (ver Figura 6.2.3.).

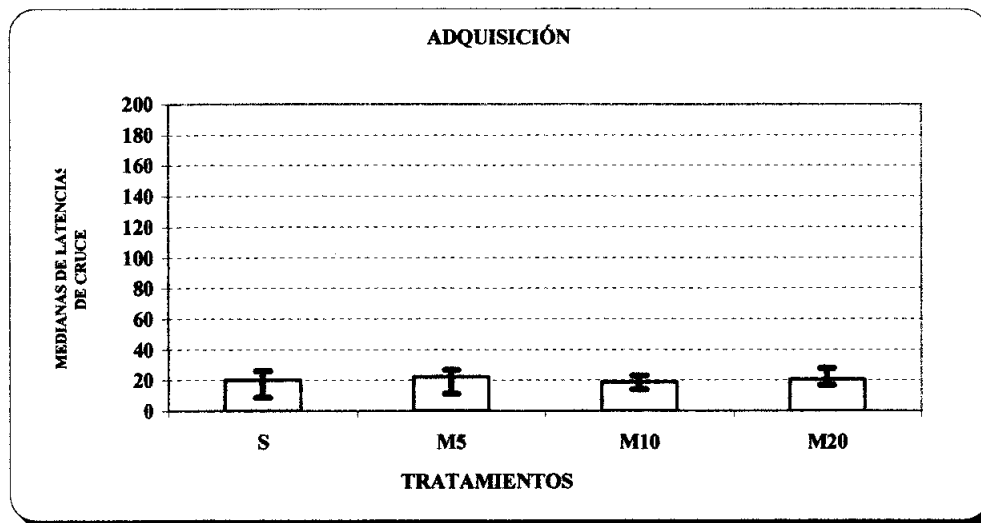


Figura 6.2.1. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce en la sesión de adquisición. Administración crónica (21 días) de Salino (S) o Maprotilina 5, 10 ó 20 mg/kg (M5, M10 y M20, respectivamente).

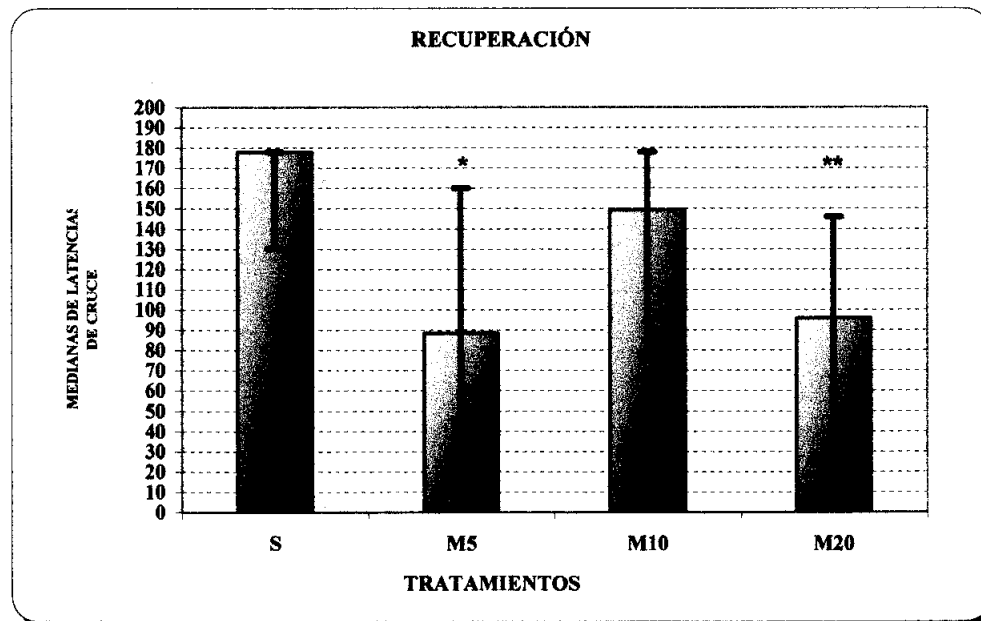


Figura 6.2.2. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de la sesión de recuperación. Administración crónica de Salino (S) o Maprotilina 5, 10 ó 20 mg/kg (M5, M10 y M20, respectivamente).
* $p < 0.05$ vs. Salino; ** $p < 0.01$ vs. Salino.

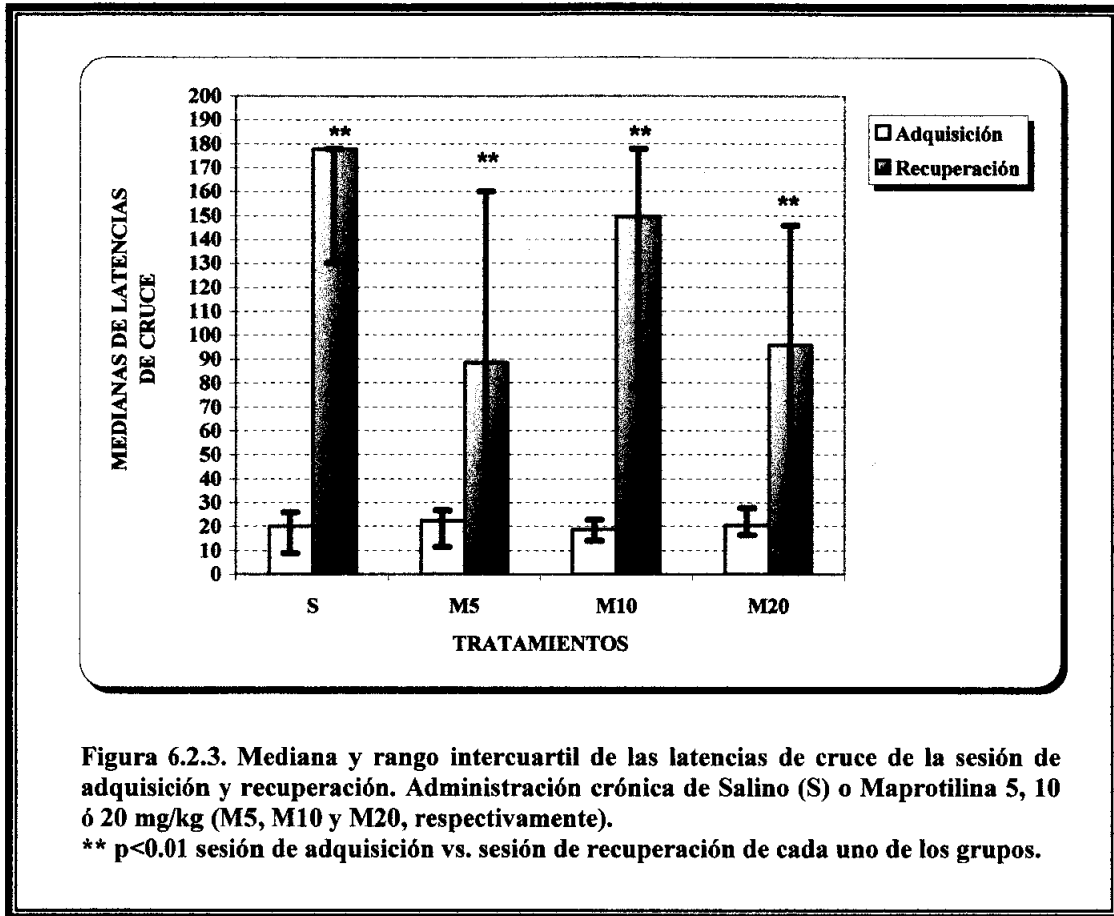


Figura 6.2.3. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de la sesión de adquisición y recuperación. Administración crónica de Salino (S) o Maprotilina 5, 10 ó 20 mg/kg (M5, M10 y M20, respectivamente).

** p<0.01 sesión de adquisición vs. sesión de recuperación de cada uno de los grupos.

6.2.3. Discusión

En este experimento se estudió el efecto de la administración crónica de diferentes dosis de maprotilina (5, 10 y 20 mg/kg) sobre los procesos de adquisición y consolidación de una respuesta de evitación inhibitoria en ratones machos.

En este experimento se observó que la maprotilina, cuando se administraba de manera continuada durante veintiún días previos a la sesión de adquisición de una prueba de evitación inhibitoria, producía un daño en la ejecución de los animales en la sesión de recuperación pero sin modificar las latencias de cruce en la sesión de adquisición. Al igual que ocurría con la administración aguda de maprotilina, fueron las dosis de 5 y 20 mg/kg las que produjeron este deterioro.

La administración continuada durante veintiún días de este antidepresivo tampoco reflejó efecto alguno sobre la actividad locomotora ya que la maprotilina no produjo

modificaciones en las latencias de cruce en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Este resultado difiere del obtenido por otros investigadores, los cuales observaron que la administración continuada con maprotilina (10, 15, 20 ó 25 mg/kg) producía un deterioro en la actividad locomotora (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000). Como hemos señalado en el Experimento 1, es posible que la maprotilina deteriore la actividad locomotora de los ratones aunque este deterioro no se observe en este experimento debido a las dimensiones reducidas de la caja de evitación inhibitoria.

La administración de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina durante veintiún días mostró los mismos resultados que la administración aguda de estas mismas dosis. Los ratones que recibieron 5 y 20 mg/kg de maprotilina de forma crónica presentaron menor latencia de cruce en la sesión de recuperación que los animales que recibieron suero salino. Los animales a los que se les administró de forma crónica 10 mg/kg de maprotilina presentaron la misma latencia de cruce en la sesión de recuperación que los animales tratados con salino. Al igual que con la administración aguda, con la administración crónica también puede ser que observemos un efecto bifásico de la maprotilina siendo las dosis bajas y las altas las que dificulten la memoria, mientras que las dosis intermedias no producen ningún tipo de efecto.

En cuanto a las comparaciones intragrupo podemos señalar que todos los grupos de tratamiento aprendieron durante la sesión de entrenamiento. Todos los grupos presentaron una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación si los comparamos con la latencia que tuvieron ellos mismos en la sesión de adquisición. Al igual que la administración aguda, la administración crónica de maprotilina (5 y 20 mg/kg) antes de la sesión de adquisición dañaba la memoria. No obstante, este daño no es absoluto ya que estos animales aprendían, aunque este aprendizaje era peor que el de los animales del grupo control.

Hay que señalar que, por lo general, las evidencias clínicas muestran que la administración continuada de maprotilina a pacientes deprimidos produce un efecto beneficioso sobre los procesos cognitivos (Hobi y cols., 1982; Siegfried y O'Connolly,

1986) o no produce efecto alguno sobre los mismos (Allain y cols., 1992; Fuchs y cols., 1993).

Hano y cols. (1981), trabajando con ratones, observaron que la administración aguda de determinados ATC con propiedades anticolinérgicas (desipramina y mianserina) produjo un efecto deteriorante sobre la memoria. Sin embargo, cuando estos mismos fármacos fueron administrados de manera crónica (veintiocho días) mejoraron la memoria o no la afectaron. De hecho Riedel y van Praag (1995) señalaron que los efectos deteriorantes de los antidepresivos sobre los procesos cognitivos aparecen antes que los efectos terapéuticos de estos fármacos sobre los síntomas de la depresión, emergiendo minutos u horas después de la administración.

Esta afirmación concuerda con los resultados obtenidos en el Experimento 1 donde la maprotilina producía un daño en los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria cuando se administraba 30 minutos antes de que se produjera el aprendizaje. Sin embargo, en este segundo experimento hemos podido comprobar que también la administración prolongada de maprotilina produce un daño sobre los procesos de adquisición y/o consolidación del tipo de memoria implicado en la prueba de evitación inhibitoria.

De todos modos hay que señalar que estos resultados no están totalmente en contra de los efectos observados en la clínica tras la administración crónica de la maprotilina. Existen algunos estudios que han demostrado que la administración continuada de este antidepresivo provoca daños en los procesos de memoria (ver una revisión en Knegtering y cols., 1994).

No obstante, el hecho de que en ambos casos las dosis que producían este efecto sean la dosis más baja (5 mg/kg) y la más alta (20 mg/kg) nos plantea la duda de si los efectos observados en los Experimentos 1 y 2 son debidos a un efecto bifásico de la maprotilina sobre las funciones de memoria, o bien se deben a que estas dosis del fármaco están produciendo un efecto analgésico. El Experimento 3 irá destinado a aclarar esta pregunta.

6.3. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (5, 10 Y 20 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, TREINTA MINUTOS ANTES DE LA EXPOSICIÓN DE LOS ANIMALES A UN MODELO ANIMAL DE ANALGESIA EN RATONES MACHOS (Experimento 3)

Como ya dijimos, la analgesia es una reacción adaptativa ante estímulos aversivos que consiste en una reducción de la percepción y/o de la reacción al dolor (Hotsenpiller y Williams, 1996).

Entre la literatura existente sobre la maprotilina, se habla de un posible efecto analgésico de este fármaco tanto en humanos (Bein, 1973; Eberhard y cols., 1988; Watson y cols., 1992; Vrethem y cols., 1997; Atkinson y cols., 1999) como en animales (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Este posible efecto analgésico de la maprotilina podría influir en la interpretación de los resultados obtenidos en la evitación inhibitoria. Como señalan diferentes autores (Hiramatsu y cols., 1994; Cole y Jones, 1995; Sierralta y cols., 1995a; Parent y cols., 1999) la administración de fármacos que pueden aumentar o disminuir la sensibilidad a la descarga, aumentando o disminuyendo el umbral del dolor de los animales, puede influir en el nivel de aversión que pueda producir la descarga eléctrica y podría reflejar resultados que enmascararían el verdadero efecto que el fármaco tuviera sobre la memoria. El cuidado en este punto es de especial interés cuando la administración del fármaco en estudio se realiza antes de que los animales pasen por la prueba de evitación inhibitoria, como es nuestro caso, ya que el fármaco se encuentra activo cuando los animales reciben la descarga eléctrica.

Si las dosis de maprotilina utilizadas en los experimentos anteriores produjeran este efecto analgésico la reducción de las latencias de cruce, observadas en la sesión de recuperación con las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina, podrían reflejar este efecto analgésico en lugar de un déficit de memoria. Los animales podrían presentar un aumento en el umbral del dolor de tal manera que percibiesen la descarga eléctrica, recibida durante la sesión de adquisición, menos intensa de lo que fue. Así, en la sesión de recuperación, los animales no podrían recordar (o lo harían de una manera menos potente) la descarga recibida en la sesión de adquisición, pero no por un déficit de

memoria, sino porque no lo recuerdan debido a la baja intensidad con que lo percibieron.

Como observamos en los Experimentos 1 y 2, las dosis de maprotilina que produjeron un déficit en la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria fueron la dosis más baja de maprotilina estudiada (5 mg/kg) y la dosis más alta (20 mg/kg). Aunque existe la posibilidad de que la maprotilina estuviese ejerciendo un efecto bifásico, otra posible explicación para los resultados es que alguna de las dosis o ambas estuvieran produciendo un efecto analgésico que enmascaró los resultados de la prueba de memoria.

En el trabajo realizado por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) se observó que la maprotilina, administrada de forma aguda, presentaba un efecto analgésico ante estímulos aversivos de naturaleza química o táctil, pero cuando se comprobó la analgesia ante estímulos eléctricos solamente dosis elevadas de maprotilina (25 mg/kg) presentaban un ligero efecto analgésico. Por tanto, es posible que este efecto analgésico se produzca solamente con la dosis más alta de maprotilina (20 mg/kg), mientras que la dosis más baja (5 mg/kg) no lo presente. Si esto ocurriera el supuesto efecto bifásico producido por la maprotilina no ocurriría; sino que una de las dosis de maprotilina podría estar reduciendo las latencias de cruce en la sesión de recuperación por un deterioro de la memoria (posiblemente la dosis de 5 mg/kg); mientras que la otra dosis efectiva (20 mg/kg) podría estar reduciendo la latencia por medio de un aumento en el umbral del dolor que haría que los animales percibieran el shock como menos intenso y por eso no lo recordarían en la sesión de recuperación.

Para llevar a cabo el Experimento 3 se utilizó un modelo animal de analgesia descrito en Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) para estímulos eléctricos al que se le realizaron ciertas modificaciones. Este modelo de analgesia resultó interesante para nuestro estudio ya que el estímulo aversivo presentado en los experimentos anteriores, donde utilizamos la prueba de evitación inhibitoria, fue también una descarga eléctrica. Aunque existen otras pruebas de analgesia para animales donde se emplean estímulos eléctricos nocivos, como es el test de cuatro placas ("Four-plate test") (Hascoët y cols., 2000a, 2000b), varios son los trabajos que antes de estudiar el posible efecto de un

fármaco sobre la memoria, mediante evitación activa o evitación inhibitoria, comprueban si dicho fármaco posee propiedades analgésicas mediante esta prueba de analgesia denominada “Flinch-Jump Test” (Puglisi-Allegra y cols., 1994b; Nelson y cols., 1997; Nielson y cols., 1999; Parent y cols., 1999).

La hipótesis de la que partimos en este experimento fue que si alguna de las dosis de maprotilina utilizadas tuviese un efecto analgésico, los animales que recibieran estas dosis presentarían un mayor umbral ante los estímulos aversivos (descarga eléctrica) que los animales controles. Este umbral sería medido por la intensidad del shock con la que los animales empiezan a presentar sobresalto (flinch) y por la intensidad del shock con la que los animales intentan escapar de este mediante salto (jump).

6.3.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron cincuenta y dos ratones machos de la cepa OF1 (CRIFFA, Lyon, Francia) con un peso comprendido entre 26-29 g a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cinco en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³) permaneciendo en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida *ad libitum*, con una temperatura ambiental de 21 ± 2 °C y bajo un ciclo de luz oscuridad invertido (oscuridad: 07.30-19.30). El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de quince días.

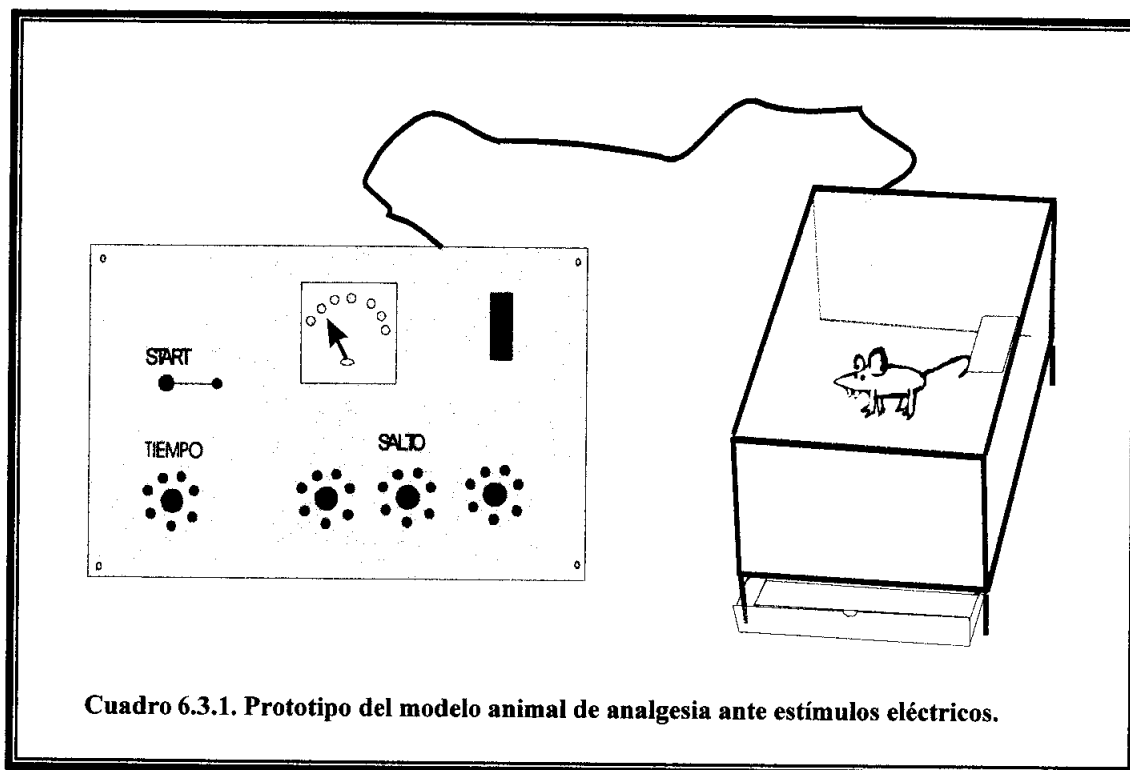
FÁRMACO

Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Existen trabajos que utilizaron el compartimento oscuro de la caja de evitación inhibitoria para llevar a cabo el test de analgesia (Puglisi-Allegra y cols., 1994a; Parent

y cols., 1999). Debido a la dificultad para observar la conducta de los animales en el interior de este compartimento, así como a las limitaciones de nuestro modelo de la caja de evitación, nosotros utilizamos un prototipo fabricado siguiendo nuestras indicaciones (Cibertec, S.A., Madrid) (ver Cuadro 6.3.1.).



Cuadro 6.3.1. Prototipo del modelo animal de analgesia ante estímulos eléctricos.

Este aparato consiste en una caja de plexiglás transparente ($15 \times 9.5 \times 16.5 \text{ cm}^3$) de las mismas dimensiones que uno de los compartimentos de la caja de evitación inhibitoria. El techo de la caja está formado por una tapa, del mismo material. El suelo de la caja está compuesto por veintiuna barras de acero inoxidable de 0.7 mm de diámetro separadas entre sí por 0.8 cm. Esta caja consta también de una bandeja extraíble, colocada debajo de las rejillas, que facilita la limpieza tras el pase de cada ratón. En definitiva, el aparato está construido para imitar uno de los compartimentos de la caja de evitación inhibitoria.

La caja funciona unida a una unidad de control que permite regular los parámetros de la prueba: intensidad de la descarga eléctrica y duración de la misma, así como el

momento en el que se produce la descarga que es seleccionado de forma manual. El rango de intensidades que permite administrar la caja se encuentra entre los 0.059 y los 2 mA.

PROCEDIMIENTO

Los cincuenta y dos ratones fueron divididos en cuatro grupos, en función del tratamiento farmacológico que recibieron. Los grupos fueron Salino (S), Maprotilina 5 mg/kg (M5), Maprotilina 10 mg/kg (M10) y Maprotilina 20 mg/kg (M20).

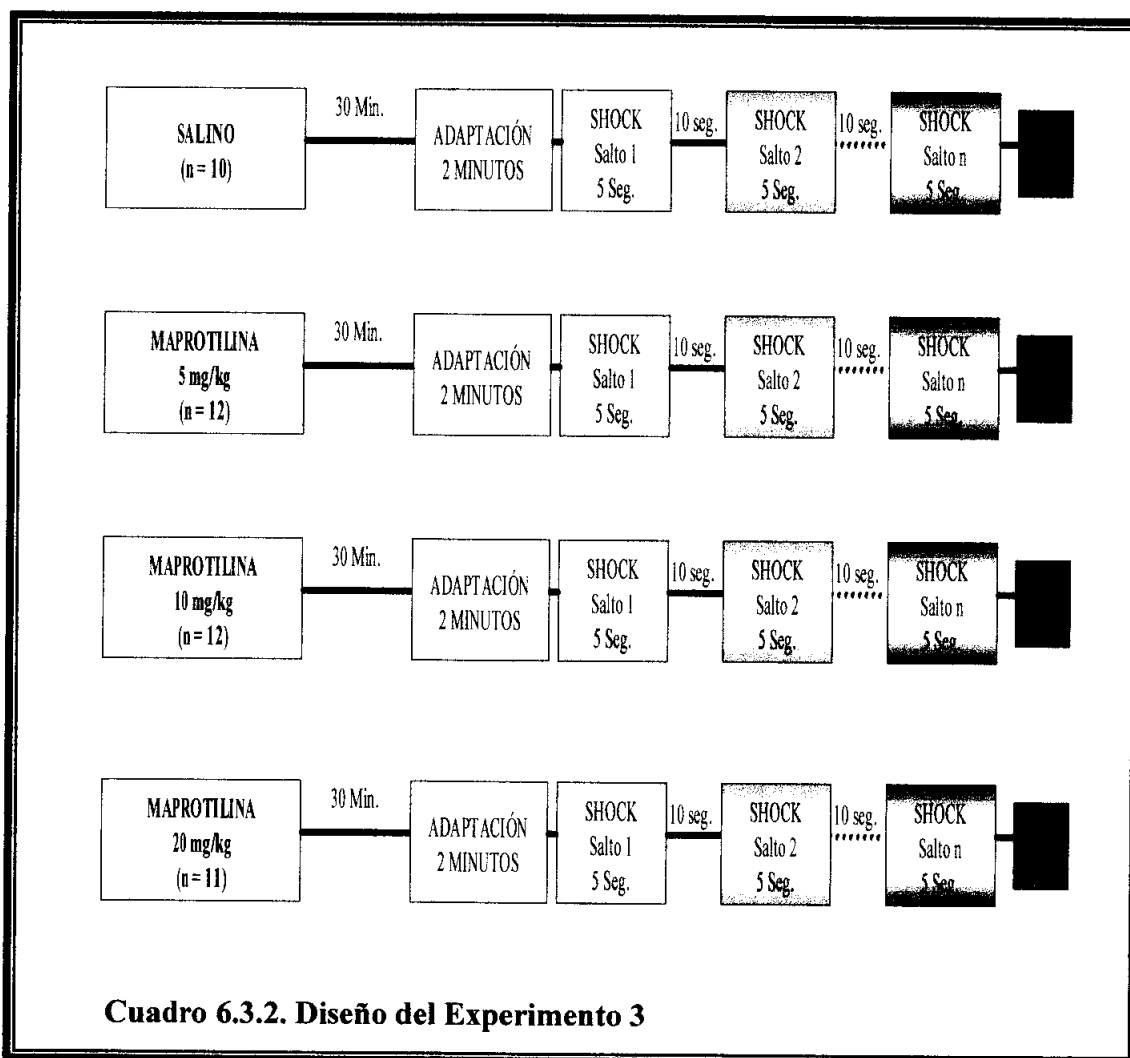
Tres de los animales de una de las cajas fallecieron a causa de la agresión de uno de los componentes de la misma, mientras que otro de los animales presentaba un gran deterioro. Por este motivo los animales supervivientes de esta caja de alojamiento fueron eliminados del experimento antes de su comienzo.

Los cuarenta y siete animales restantes fueron expuestos al siguiente procedimiento: treinta minutos después de la administración del fármaco los animales eran trasladados a una habitación a oscuras. La sesión comenzaba con un periodo de aclimatación a la caja de analgesia de dos minutos, transcurrido este periodo se administraba la descarga eléctrica partiendo de la intensidad más baja, 0.059 mA durante cinco segundos. La intensidad del shock se iba incrementando de manera gradual cada diez segundos. Cada aumento en la intensidad del shock fue de 0.059 mA, a cada uno de estos incrementos lo denominamos saltos. La prueba se daba por concluida cuando el animal saltaba de manera clara, con las cuatro patas en el aire. La mayor intensidad de descarga eléctrica administrada fue de 0.77 mA.

Todo este proceso era grabado con una cámara de vídeo y analizado con posterioridad por la autora de la presente Tesis desconociendo qué tratamiento había recibido cada uno de los animales. La valoración se realizó en dos ocasiones con el fin de comprobar la fiabilidad test-retest. Se tomaron dos medidas, la primera fue la intensidad del shock en la que el animal mostraba por primera vez sobresalto (umbral de sobresalto: el ratón sacudía el cuerpo como respuesta al shock) y la segunda medida fue la intensidad del shock en la que el animal saltaba (umbral de salto: al menos tres de las cuatro patas en el aire).

EFFECTO DE LA MAPROTILINA SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA

El diseño del presente experimento, así como la constitución de cada uno de los grupos experimentales, queda reflejado en el Cuadro 6.3.2. Debido a la pérdida de animales antes del comienzo del experimento se optó por crear un grupo control (S) de once sujetos y que cada uno de los grupos que recibieron maprotilina estuviera constituido por doce animales. No obstante el grupo S y el grupo M20 vio reducido en uno el número de sus sujetos experimentales a causa de problemas técnicos, ya que fallos en la grabación impidieron su posterior análisis.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una correlación de Pearson con el fin de comprobar la fiabilidad test-

retest tanto en el caso del umbral de sobresalto como en el caso del umbral de salto.

Una vez comprobada la fiabilidad se realizó un ANOVA unifactorial para cada una de las medidas realizadas (umbral de sobresalto y umbral de salto). Para dicho análisis estadístico se utilizó como variable dependiente los umbrales alcanzados por cada animal, operativizados como intensidad del shock en la que se mostraba cada una de las conductas, y como variable independiente el tratamiento recibido.

6.3.2. Resultados

Se observó una alta correlación test-retest entre las dos valoraciones realizadas, tanto en el caso del umbral de sobresalto ($r=0.85$, $p<0.05$), como en el caso del umbral de salto ($r=0.95$, $p<0.05$).

Los resultados obtenidos con el ANOVA unifactorial para cada una de las medidas mostraron que el tratamiento farmacológico no tuvo efecto significativo ni sobre el umbral de sobresalto [$F(3, 42) = 0.20$, $p>0.05$], ni sobre el umbral de salto [$F(3, 42) = 0.51$, $p>0.05$]. Las medias (\pm ETM) de los umbrales fueron de 0.136 ± 0.009 mA y de 0.29 ± 0.023 mA, respectivamente (ver Figura 6.3.1.).

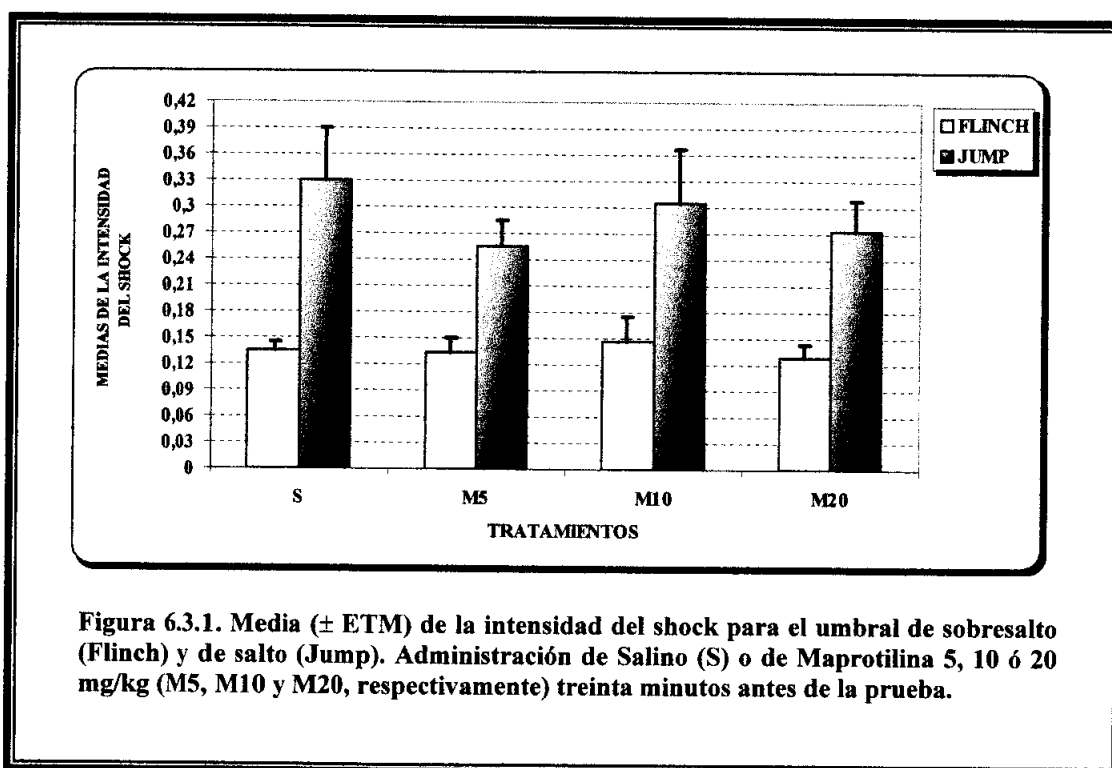


Figura 6.3.1. Media (\pm ETM) de la intensidad del shock para el umbral de sobresalto (Flinch) y de salto (Jump). Administración de Salino (S) o de Maprotilina 5, 10 ó 20 mg/kg (M5, M10 y M20, respectivamente) treinta minutos antes de la prueba.

6.3.3. Discusión

En este experimento se estudió el efecto de la administración aguda de diferentes dosis de maprotilina (5, 10 y 20 mg/kg) en un modelo animal de analgesia en ratones machos.

Como se puede comprobar, ninguna de las dosis de maprotilina empleadas parece producir efecto analgésico, ya que no incrementaron el umbral de sobresalto o el umbral de salto de los animales que recibieron este tratamiento en comparación con el grupo control. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) donde utilizando dosis de maprotilina iguales a las nuestras (5 y 10 mg/kg) tampoco observaron un efecto analgésico del fármaco ante estímulos eléctricos. Estos autores, no obstante si que observan un ligero efecto analgésico con una dosis más elevada de maprotilina (25 mg/kg), superior a la usada en nuestro Experimento.

Hay que aclarar que, debido a la baja intensidad de las descargas eléctrica que se utilizaron, en este experimento no se está hablando estrictamente de analgesia, sino que sería mejor hablar de un proceso de sensibilidad al shock.

Como señaló Bammer (1982), el estudio de la sensibilidad de los animales a la descarga eléctrica es de crucial importancia para una correcta interpretación de los resultados de la prueba de evitación inhibitoria, especialmente cuando el fármaco es administrado antes de la adquisición. Esta ausencia de efecto analgésico que presentaron las dosis de maprotilina estudiadas permiten interpretar con una mayor claridad el resultado obtenido con la maprotilina en la prueba de evitación inhibitoria. Los resultados obtenidos en este experimento nos permiten asegurar que los animales de los Experimentos 1 y 2 percibían el shock como un estímulo aversivo. Los animales tratados con 5 y 20 mg/kg de maprotilina apreciaban la descarga eléctrica de forma tan aversiva como los animales control. De esta manera, el deterioro observado en la sesión de recuperación en la tarea de evitación inhibitoria se debía a un efecto de la maprotilina sobre los procesos de memoria.

En este experimento no se estudió el posible efecto analgésico de la escopolamina debido a que trabajos previos han demostrado que la administración de 1 mg/kg de

escopolamina no alteró la sensibilidad hacia la descarga eléctrica en roedores (Smith, 1978).

Para concluir, hay que señalar que solamente se analizó el efecto sobre la analgesia de la administración aguda de maprotilina ya que no hay razones para suponer que la administración crónica pudiera producir una sensibilización de los efectos analgésicos. Es más, otros estudios han demostrado que después de una administración crónica con antidepresivos (incluida la administración de 5 y 10 mg/kg de maprotilina) aparecía una tendencia a que los efectos analgésicos, en el caso de que los hubiese, o bien disminuyeran o bien desaparecieran (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).



6.4. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (2.5, 5 Y 10 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTAS MISMAS DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (Experimento 4)

En los Experimentos 1 y 2 comprobamos que la administración (aguda o crónica) de 5 y 20 mg/kg de maprotilina producían una reducción, en la sesión de recuperación, de los tiempos de latencia de cruce con respecto al grupo control. En el experimento 3 pudimos comprobar que esta reducción de latencias venía determinada por un déficit de memoria producido por el fármaco, ya que la maprotilina no producía analgesia. Estos hallazgos nos llevan a plantearnos el posible efecto bifásico de la maprotilina, donde serían las dosis altas o bajas las que tendrían un efecto deteriorante sobre la memoria.

Este cuarto experimento se llevó a cabo con el fin de estudiar más detalladamente el efecto que podría tener sobre la memoria la administración aguda de dosis bajas de maprotilina. Con este objetivo seleccionamos una dosis de maprotilina inferior a 5 mg/kg y una dosis superior a la misma y estudiamos el efecto de la administración aguda sobre la adquisición y/o consolidación de la conducta aprendida en la prueba de evitación inhibitoria.

Krazem y cols. (2001), señalaron el hecho de que las pruebas de memoria que utilizan estímulos aversivos (en nuestro caso la descarga eléctrica) provocan miedo en los animales. Esto es lo que hace a los animales recordar esta experiencia negativa y evitarla. Esto implicaría la participación de un componente emocional en este recuerdo. Por este motivo, si los fármacos estudiados en la prueba de memoria afectaran la ansiedad (aumentándola o disminuyéndola) podrían provocar también cambios en este comportamiento emocional y, por tanto, podrían producir modificaciones en la conducta observada en la prueba de memoria.

Por tanto, es de interés determinar si las dosis de fármaco que producen amnesia en los animales también tienen un efecto ansiolítico. Como señalaron Farkas y Crowen (2000), si este fuera el caso es posible que los efectos del fármaco en la prueba de

memoria se debieran a un efecto sobre el arousal. Es decir, que la reducción de la ansiedad fuera en realidad la causa de los efectos adversos del fármaco sobre la memoria.

Por todo esto, también nos interesamos por el posible efecto ansiolítico que pudiera tener la maprotilina. En la literatura consultada sobre este fármaco observamos que varios autores resaltan la propiedad de la maprotilina para reducir la ansiedad tanto en humanos (Delini-Stula y cols., 1978; Grüter y Pöldinger, 1982; Kielholz, 1986; Nystrow y Halstrom, 1987; Gachoud y cols., 1994; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997) como en animales (Kaltwasser, 1991; Molewijk y cols., 1996; Rodgers y cols., 1997a), siendo considerada como uno de los antidepresivos más recomendables para el tratamiento de sujetos deprimidos que presenten síntomas de ansiedad (Grüter y Pöldinger, 1982; Kielholz, 1986; Nystrow y Halstrom, 1987; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997).

Con el objetivo de estudiar el efecto ansiolítico de la maprotilina cada uno de los animales que intervinieron en el estudio fueron sometidos, inmediatamente después de pasar por la prueba de evitación inhibitoria, a un test de ansiedad como es el laberinto en cruz elevado. Esta prueba es una de las más utilizadas para el estudio de la ansiedad (p.e. Hilakivi y Lister, 1990; Pappas y cols., 1992; Rodgers y Cole, 1995; Viglinskaya y cols., 1995; Overstreet y Rezvani, 1996; Belotti y Galey, 1996; Yannielli y cols., 1996; Rodgers y cols., 1997a, 1997b; Nielson y cols., 1999; Mar y cols., 2000; Olausson y cols., 2000; Pollier y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000; Barros y cols., 2001; Eguchi y cols., 2001; Koks y cols., 2001; Krazem y cols., 2001; Nakamura y Kurasawa, 2001). Esta prueba constituye un fuerte ambiente ansiógeno ya que está basada en el impulso antagónico de los animales entre su tendencia natural a explorar y la tendencia a evitar espacios abiertos novedosos (Belotti y Galey, 1996). Se piensa que el laberinto en cruz elevado produce miedo no condicionado, siendo un modelo animal ideal para el estudio de fármacos con propiedades antipánico (Nakamura y Kurasawa, 2001).

Son varias las medidas que se pueden obtener en esta prueba. Algunos autores se limitan a medir el número de entradas en los brazos abiertos y el tiempo que el animal

pasa en ellos (p.e., Hilakivi y Lister, 1990; Pappas y cols., 1992; Viglinskaya y cols., 1995; Overstreet y Rezvani, 1996; Belotti y Galey, 1996; Yannielli y cols., 1996; Mar y cols., 2000; Olausson y cols., 2000; Barros y cols., 2001; Eguchi y cols., 2001; Krazem y cols., 2001; Nakamura y Kurasawa, 2001). La entrada de los animales en los brazos abiertos o la permanencia en ellos es indicador de un efecto ansiolítico. Otros autores, además de estas medidas recogen también el número de entradas en los brazos cerrados y el tiempo que pasan los animales en los brazos cerrados (p.e. Rodgers y Cole, 1995; Rodgers y cols., 1997a, 1997b; Nielson y cols., 1999; Pollier y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000). Algunos autores incluyen además otra medida adicional que es el tiempo que los animales pasan en el centro del laberinto (Rodgers y Cole, 1995; Rodgers y cols., 1997a, 1997b; Nielson y cols., 1999; Silva y Brandao, 2000). Estas últimas medidas reflejarían, en cambio, un efecto ansiógeno. En algunas versiones del laberinto se toman, además, medidas etológicas de miedo como puede ser la posición de alerta, el retorno al brazo cerrado, la conducta no exploratoria, la inmovilidad, etc. (Rodgers y Cole, 1995; Rodgers y cols., 1997a, 1997b; Mar y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000; Barros y cols., 2001).

Además de las medidas mencionadas con anterioridad, el laberinto en cruz elevado permite también adquirir información para el estudio de la actividad locomotora. Esta información se consigue registrando el número de entradas totales en los brazos (Hilakivi y Lister, 1990; Pappas y cols., 1992; Rodgers y Cole, 1995; Yannielli y cols., 1996; Rodgers y cols., 1997a, 1997b; Olausson y cols., 2000; Pollier y cols., 2000; Barros y cols., 2001; Eguchi y cols., 2001; Krazem y cols., 2001). No obstante, en los últimos años esta última medida ha sido cuestionada ya que, como señala Weiss y cols. (1998), en algunos casos en esta prueba es difícil disociar el efecto producido por los fármacos sobre la ansiedad de los cambios que este fármaco produce sobre la actividad locomotora. En concreto, esta distinción es difícil de realizar cuando el fármaco altera la preferencia del animal por los brazos abiertos y el número de entradas totales en la misma dirección. Es decir, cuando el fármaco aumenta el número de entradas en el brazo abierto y el número de entradas totales o bien cuando reduce ambas medidas.

Tanto en la prueba de evitación inhibitoria como en el laberinto en cruz elevado se utilizaron animales machos y hembras. La inclusión de las hembras se llevó a cabo con el propósito de realizar comparaciones entre géneros en los efectos producidos por la maprotilina tanto sobre la memoria como sobre la ansiedad. Como señalan Parra y cols. (1999a), en psicofarmacología son varias las diferencias individuales que se tienen en cuenta a la hora de realizar los estudios, y la diferencia de género podría ser una de ellas ya que es importante conocer si un determinado fármaco tiene efectos diferentes en machos y en hembras. De hecho, otros estudios realizados en nuestro laboratorio han confirmado la conveniencia de incluir ambos sexos en el estudio de los efectos de los fármacos sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Arenas y cols., 1993; Arenas y cols., 1995; Monleón y Parra, 1997; Monleón y cols., 1998; Everss y cols., 1999).

Por otra parte, con la inclusión de hembras en el experimento nos pareció que la muestra resultante era más representativa de la naturaleza. Además, como vimos en el punto 2.1.1. de la presente Tesis, la prevalencia de la depresión es mayor en mujeres que en varones y también se conoce que determinados antidepresivos presentan una eficacia mayor, a la hora de reducir los síntomas depresivos, en función del género de los pacientes (Kronstein y cols., 2000; Martényi y cols., 2001). Por lo que sería interesante comprobar si la maprotilina afecta a los procesos de memoria (actividad locomotora o ansiedad) de manera diferente a cada género.

Por lo tanto, guiándonos por lo observado en los experimentos anteriores, el propósito de este experimento fue replicar el déficit de memoria producido por la maprotilina con la dosis de 5 mg/kg (Experimento 1) y comprobar si dosis cercanas producían también un efecto deteriorante sobre la memoria.

La hipótesis de trabajo es semejante a la propuesta en el Experimento 1 considerando que la maprotilina, debido a su acción anticolinérgica, tendría un efecto deteriorante sobre la evitación inhibitoria. Si las dosis de maprotilina administradas produjesen un deterioro sobre la memoria este se observaría por una reducción de la latencia de cruce de los animales en la sesión de recuperación de una tarea de evitación inhibitoria en comparación con los animales controles. Los animales controles

recordarían la conducta inhibitoria que habrían aprendido durante la sesión de adquisición y presentarían latencias de cruce más elevadas.

Por otra parte hipotetizamos que si las dosis de maprotilina utilizadas poseen un efecto ansiolítico, tal efecto quedaría reflejado en el laberinto en cruz elevado. Este efecto ansiolítico produciría un aumento en el número de entradas de los animales a los brazos abiertos y/o en el tiempo de permanencia en los mismos, en comparación con los animales controles.

Además, las dosis de maprotilina que produjesen una inhibición de la actividad locomotora reducirían el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado.

6.4.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron cincuenta y dos ratones machos y cincuenta y dos ratones hembras de la cepa CD-1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de cinco semanas de edad y con un peso comprendido entre 23-27 g, en el caso de los machos, y entre 18-22 g para las hembras a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cuatro, siempre del mismo sexo, en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³) con agua y comida *ad libitum*, con una temperatura ambiental de 21 ± 2 °C y bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido (oscuridad: 07.00-19.00). El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario que osciló entre los veinticinco y los veintiocho días.

El cambio de cepa con respecto a los experimentos anteriores estuvo motivado por la excesiva agresividad que presentaban los ratones OF-1 al ser alojados en grupos, lo que hacía que algunos de los animales falleciesen en el transcurso del experimento y que los animales supervivientes presentaran un gran deterioro que hacía que, en algunas ocasiones, estos animales también tuvieran que ser eliminados del experimento.

Hay que señalar que, aunque se recomienda que cuando se utilizan animales hembra sería conveniente comprobar la fase del ciclo estral en la que se encuentran los

animales, en nuestro estudio (así como en los siguientes en los que se usarán también hembras) esta comprobación no fue realizada. No obstante se controló esta posible variable contaminadora mediante la distribución aleatoria de los animales a cada uno de los grupos de tratamiento y estableciendo un orden, en el cual los animales fueron estudiados. Esto permite un contrabalanceo de la posible influencia de los diferentes estados hormonales.

FÁRMACO

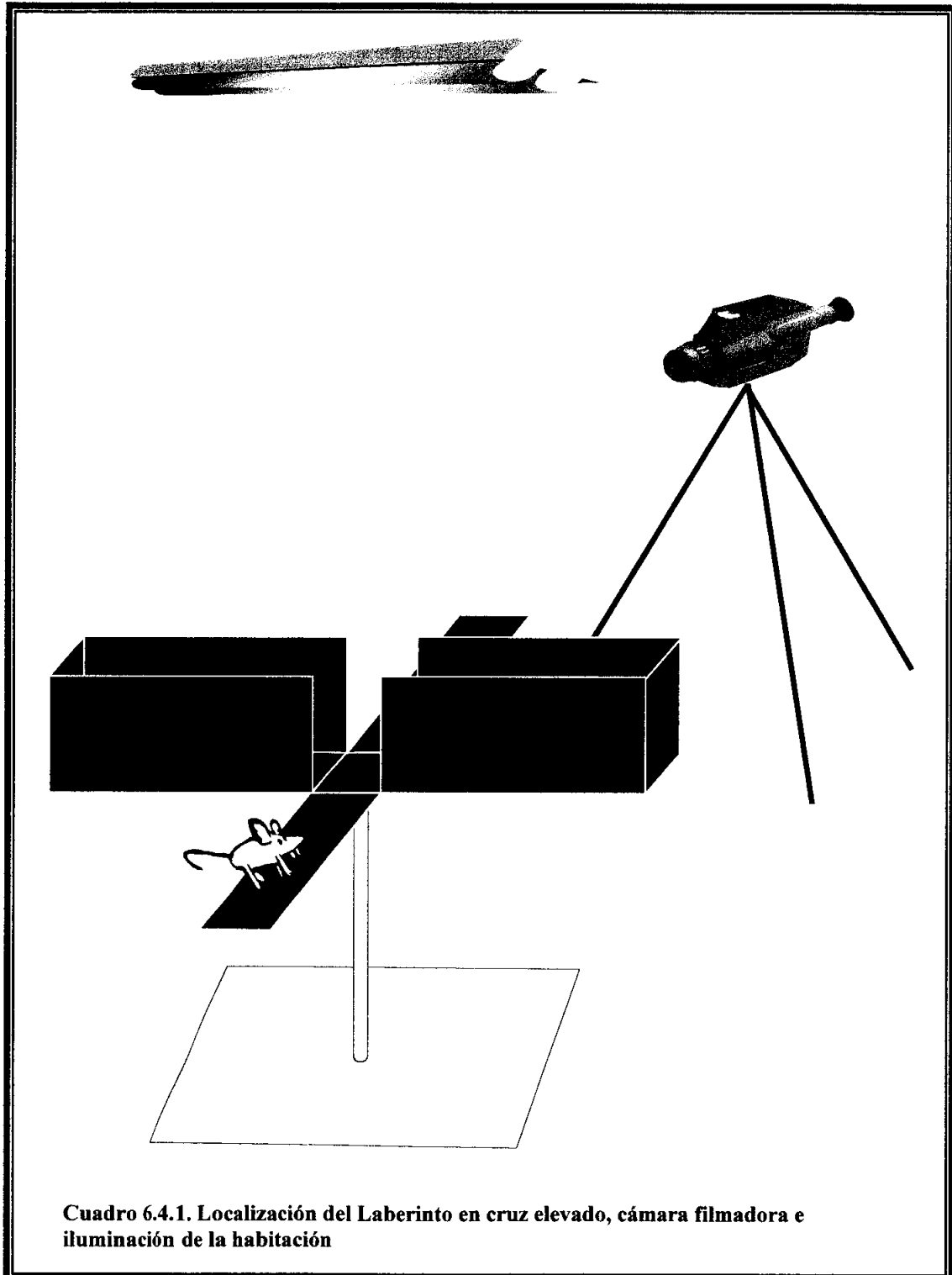
Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 2.5, 5 ó 10 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

En este experimento también se utilizó un laberinto en cruz elevado (CIBERTEC, S.A., Madrid, España) que consiste en un aparato con dos brazos abiertos ($0.2 \times 30 \times 5 \text{ cm}^3$) y dos brazos cerrados ($14.5 \times 30 \times 5 \text{ cm}^3$) que parten de una plataforma central común ($5 \times 5 \text{ cm}^2$). La configuración forma la señal de una cruz, con los brazos equivalentes uno frente al otro. El aparato se encuentra elevado del suelo 45 cm (ver Cuadro 6.4.1.). El suelo de los brazos del laberinto es de plexiglás negro y las paredes de los brazos cubiertos están construidas de plexiglás transparente en la cara exterior, aunque fueron cubiertas con una funda de cartulina negra, ya que en otros estudios dichas paredes eran traslúcidas (Pappas y cols., 1992; Viglinskaya y cols., 1995; Overstreet y Rezvani, 1996; Yannielli y cols., 1996; Mar y cols., 2000; Olausson y cols., 2000; Krazem y cols., 2001; Nakamra y Kurasawa, 2001). Con esto pretendíamos hacer más ansiógena la situación marcando claramente las diferencias entre los brazos abiertos y cerrados. También siguiendo otros trabajos (p.e., Pappas y cols., 1992; Belotti y Galey, 1996; Mar y cols., 2000; Olausson y cols., 2000; Pollier y cols., 2000; Silva y Brandao, 2000; Eguchi y cols., 2001) se optó por realizar la prueba en una habitación

iluminada. Dicha iluminación consistía en una bombilla de 80 W que, desde el techo de la habitación, incidía directamente sobre el laberinto. El motivo por el que la prueba se realizó en una habitación iluminada se basa en las propiedades aversivas que tiene esta para los ratones, esto hace que los brazos abiertos se conviertan en aún más ansiógenos.



PROCEDIMIENTO

Los ciento cuatro ratones fueron divididos de forma aleatoria en cuatro grupos ($n = 13$), en función del tratamiento farmacológico que recibieron y del sexo. Cada animal recibió salino o una de las dosis de maprotilina (2.5, 5 ó 10 mg/kg) resultando los siguientes grupos: Salino-Machos (S-M), Salino-Hembras (S-H), Maprotilina 2.5 mg/kg-Machos (M2.5-M), Maprotilina 2.5 mg/kg-Hembras (M2.5-H), Maprotilina 5 mg/kg-Machos (M5-M), Maprotilina 5 mg/kg-Hembras (M5-H), Maprotilina 10 mg/kg-Machos (M10-M), Maprotilina 10 mg/kg-Hembras (M10-H).

Transcurridos treinta minutos desde la administración del fármaco, los animales fueron expuestos a la primera sesión de la prueba de evitación inhibitoria. La sesión de adquisición, al igual que en los Experimentos 1 y 2, comenzaba con un periodo de aclimatación a la caja de noventa segundos y durante este periodo la puerta de separación entre compartimentos permanecía cerrada. Transcurrido este periodo la puerta se abría automáticamente. Cuando el animal cruzaba del compartimento iluminado al de shock se le administraba la descarga eléctrica. En este caso la intensidad del shock fue de 0.7 mA durante cinco segundos. La intensidad del shock se elevó debido a que en los estudios piloto realizados se observó que esta cepa parecía presentar un mayor umbral ante el estímulo aversivo del shock. En estos estudios piloto los animales controles (sin tratamiento) que recibieron un shock de 0.5 mA en la sesión de adquisición mostraron un nivel de retención muy bajo veinticuatro horas después. Cuando la intensidad del shock se elevó a 0.7 mA su nivel de retención mejoró considerablemente.

Al igual que en los Experimentos 1 y 2 se registró la latencia de cruce para cada animal en esta sesión de adquisición.

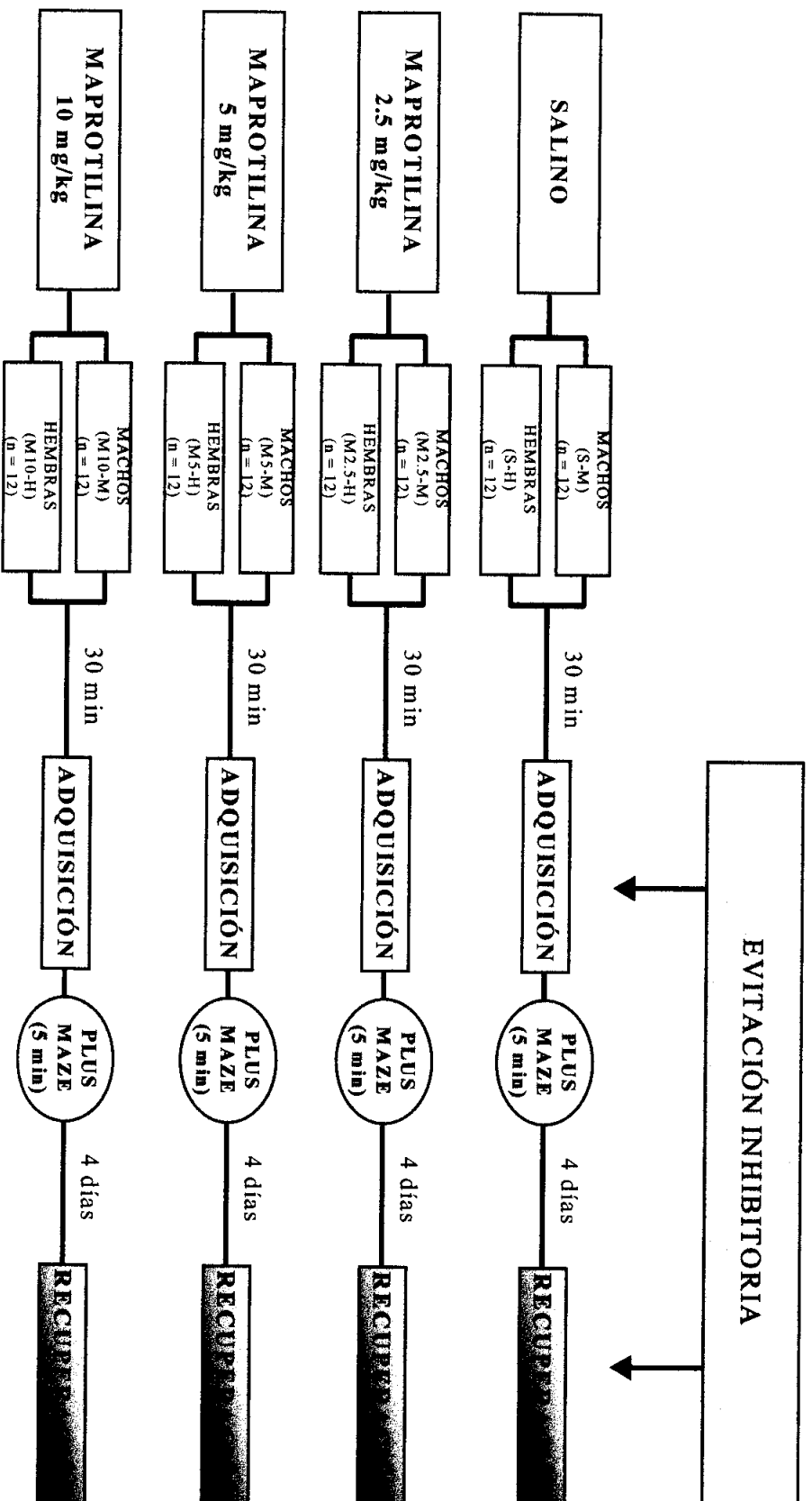
En este experimento también se aumento el tiempo que la puerta corrediza permanecía abierta. Mientras que en los Experimento 1 y 2 el intervalo era de ciento setenta y ocho segundos, en este experimento se aumentó a doscientos noventa y ocho segundos. Transcurrido este tiempo, si el animal no había cruzado se daba por finalizada la prueba y la puerta se volvía a cerrar. Este aumento se realizó para que en la sesión de recuperación los animales tuvieran un margen de tiempo mayor en el que poder cruzar.

Esto permitiría detectar posibles efectos de la maprotilina sobre la memoria que con un intervalo de tiempo menor no serían observados.

Los animales que durante la sesión de adquisición no cruzaron al compartimento de shock en esos doscientos noventa y ocho segundos fueron desechados del experimento. Lo mismo ocurrió con los animales que al cerrarse la puerta eran atrapados en medio de la misma. Un animal del grupo M10-M fue eliminado del experimento ya que no cruzó durante la sesión de adquisición y también se eliminaron tres animales machos (asignados a los grupos S-M, M2.5-M y M5-M, respectivamente) y cuatro hembras (asignadas a los grupos S-H, M2.5-H, M5-H y M10-H, respectivamente) al quedar atrapados en la puerta al intentar cruzar. De esta forma cada uno de los grupos experimentales quedó reducido en un sujeto, siendo su “n” definitivo de 12 sujetos por grupo experimental (ver Cuadro 6.4.2.).

Inmediatamente después de pasar por la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria, los animales fueron expuestos a la prueba del laberinto en cruz elevado. Cada animal era sacado de la caja de evitación inhibitoria e inmediatamente se le pasaba a una habitación continua e iluminada donde estaba instalado el laberinto en cruz. Cada uno de los animales era colocado en uno de los brazos abiertos del laberinto, siempre mirando hacia el centro. Inmediatamente después de colocar al animal se ponía en marcha una cámara de vídeo en la que se grababa la conducta del animal durante cinco minutos. Estas grabaciones eran analizadas con posterioridad por la autora de la presente Tesis desconociendo qué tratamiento había recibido cada uno de los animales.

Las medidas analizadas fueron: tiempo de permanencia en los brazos abiertos, tiempo de permanencia en los brazos cerrados y tiempo de permanencia en el centro del laberinto. Cada una de estas medidas fueron operativizadas como porcentajes al dividirse el tiempo de permanencia en cada uno de los sectores por el tiempo total de la prueba y multiplicarlo luego por cien. Además se contabilizó el número de cruces realizados a los brazos abiertos, a los brazos cerrados y el número de cruces totales. Estas medidas también se tradujeron a porcentajes al dividir el número de entradas en cada uno de los brazos por el número de entradas totales y multiplicarlo luego por cien.



Cuadro 6.4.2. Diseño del Experimento 4.

Se consideraba permanencia del animal en cada uno de los sectores del laberinto cuando este introducía las dos patas delanteras en uno de ellos, mientras que los cruces se contabilizaban cuando el animal introducía las cuatro patas en los brazos abiertos o cerrados.

En esta prueba se perdió uno de los noventa y seis animales debido a fallos en el procedimiento.

La sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria tuvo lugar cuatro días después de la sesión de adquisición. Esta fue otra de las modificaciones realizadas en el procedimiento con respecto a los Experimentos 1 y 2. La razón por la que se aumentó el intervalo de tiempo entre sesiones fue porque queríamos estar seguros de que el animal estaba completamente libre de fármaco en la sesión de recuperación. A pesar de carecer de información sobre la vida media de la maprotilina en ratones, la bibliografía indica que en humanos la vida media es de cuarenta y ocho horas aproximadamente (Riess y cols., 1975; Wells y Gelenberg, 1981; Gareri y cols., 2000). Si en la sesión de recuperación el fármaco aún estuviera presente, no podríamos asegurar que éste no estuviera afectando el proceso de recuperación de la conducta aprendida. Por este motivo, dejando un intervalo de cuatro días entre sesiones, nos asegurábamos de que el fármaco había sido eliminado del organismo y que por tanto no estaba afectando el proceso de recuperación de la memoria.

En esta sesión de recuperación cada ratón era colocado de nuevo en el compartimento iluminado, permaneciendo allí durante un periodo de aclimatación semejante al de la sesión de adquisición (noventa segundos). Pasado este tiempo la puerta de separación entre compartimentos se abría y se medía el tiempo que el animal tardaba en cruzar al compartimento oscuro (latencia de cruce). Si el animal tardaba más de doscientos noventa y ocho segundos en cruzar, la prueba se daba por concluida. La puerta de separación se cerraba y se registraban los doscientos noventa y ocho segundos como latencia de cruce.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico llevado a cabo en este experimento con los datos obtenidos

en la prueba de evitación inhibitoria, fue similar al empleado en los Experimentos 1 y 2. En este caso fue realizada una prueba Kruskal-Wallis diferente para los grupos de cada género, tanto en la sesión de adquisición como en la sesión de recuperación. Las comparaciones a posteriori entre cada grupo de tratamiento con el grupo control, dentro de cada género, se llevaron a cabo mediante pruebas U de Mann-Whitney. También se utilizó esta prueba para analizar comparaciones entre machos y hembras que habían recibido el mismo tratamiento.

A diferencia de los Experimentos 1 y 2 de la presente Tesis, en este caso no se realizaron prueba Wilcoxon para muestras apareadas en un grupo de los machos. El motivo por el que estas pruebas no se realizaron fue que, como veremos más adelante, las diferencias encontradas en la sesión de adquisición entre los grupos experimentales inutilizaba los datos recogidos en esta primera sesión para utilizarlos como línea base. En el caso de las hembras, al no encontrarse diferencias entre los tratamientos en la sesión de adquisición si que se realizaron comparaciones intragrupo para todos los tratamientos con la prueba Wilcoxon para muestras apareadas.

Para el análisis de los datos recogidos en el laberinto en cruz elevado se llevaron a cabo diferentes ANOVAs. Se realizó un ANOVA factorial entresujetos para el análisis del porcentaje de número de entradas en los brazos abiertos con dos factores: Tratamiento, con cuatro niveles (salino, 2.5, 5 y 10 mg/kg de maprotilina) y Sexo, con dos niveles (machos y hembras). También se realizaron otros dos ANOVAs de características similares, uno para el análisis del porcentaje del número de entradas en los brazos cerrados y otro para el análisis del número total de entradas. Para trabajar los datos obtenidos sobre los porcentajes de los tiempos de permanencia en cada sector del laberinto se utilizó un ANOVA mixto con dos factores estresujetos: Tratamiento, con cuatro niveles (salino, 2.5, 5 y 10 mg/kg de maprotilina) y Sexo, con dos niveles (machos y hembras) y un factor de medidas repetidas que fue denominado Sector con tres niveles (brazos abiertos, brazos cerrados y centro).

6.4.2. Resultados

La prueba Kruskal-Wallis que se realizó con las latencias de cruce presentadas por

los ratones machos en la sesión de adquisición mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento ($H(3, N=48)=11.54, p<0.01$).

Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas a posteriori reflejaron que los ratones del grupo M5-M presentaban latencias de cruce significativamente mayores que los ratones del grupo S-M ($U=27, p<0.01$). No se observaron diferencias significativas, en comparación con el grupo salino (S-M), en las latencias de cruce de los animales del grupo M2.5-M ($U=60, p>0.05$) o del grupo M10-M ($U=58, p>0.05$) (ver Figura 6.4.1.).

La prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce presentadas por los ratones hembra en la sesión de adquisición no mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento ($H(3, N=48)=2.33, p>0.05$) (ver Figura 6.4.1.).

Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para la comparación de las diferencias de género en cada uno de los grupos de tratamiento, dentro de la sesión de adquisición, no reflejaron diferencias significativas ($ps>0.05$) (Ver Figura 6.4.1.).

En la sesión de recuperación, no resultaron significativas ni la prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce de los ratones machos ($H(3, N=48)=1.06, p>0.05$), ni la realizada con las latencias de cruce de las hembras ($H(3, N=48)=3.15, p>0.05$) (ver Figura 6.4.2.).

Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para la comparación de las diferencias de género en cada uno de los grupos de tratamiento, dentro de la sesión de recuperación, tampoco reflejaron diferencias significativas ($ps>0.05$) (ver Figura 6.4.2.).

Las pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, realizadas con los tres grupos de ratones machos que no presentaron diferencias con el grupo salino en la sesión de adquisición (S-M, M2.5-M, M10-M), reflejan que todos los grupos de tratamiento presentan latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo S-M: $T=0, p<0.01$; Grupo M2.5-M: $T=1, p<0.01$; Grupo M10-M: $T=0, p<0.01$). Como se ha señalado con anterioridad, este análisis intragrupo no se llevó a cabo con el grupo compuesto por ratones machos que recibieron la dosis de 5 mg/kg de maprotilina debido a que las diferencias observadas en

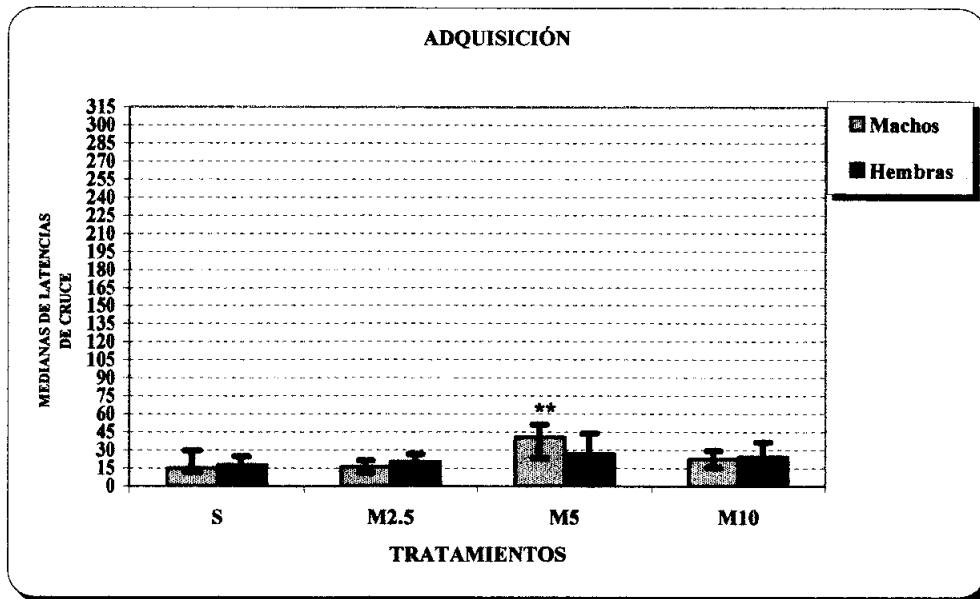


Figura 6.4.1. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de machos y hembras en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Administración aguda de Salino (S) o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg (M2.5, M5 y M10, respectivamente) treinta minutos antes de la sesión de adquisición.

** $p < 0.01$ vs. Salino correspondiente

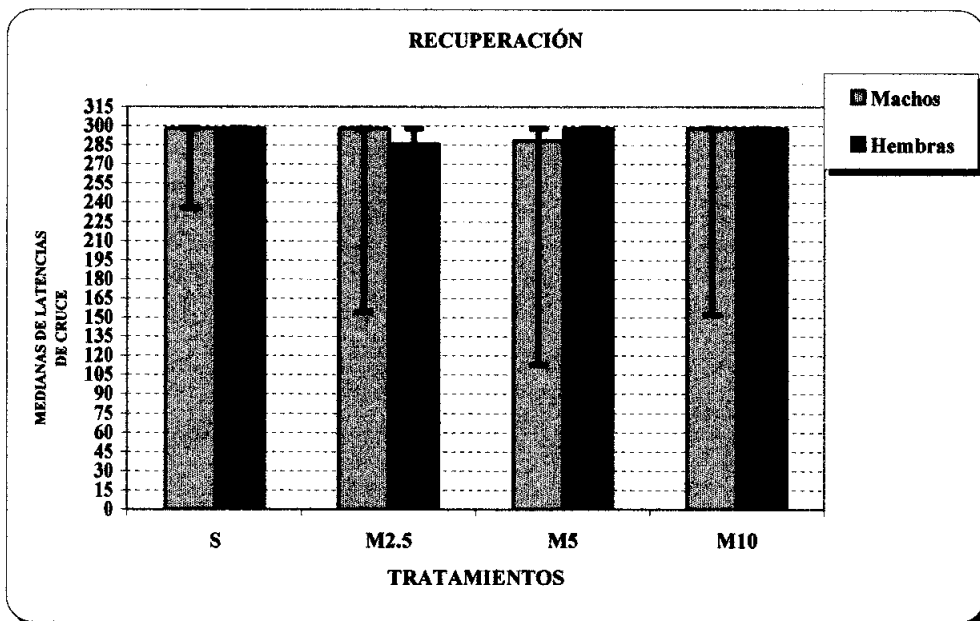


Figura 6.4.2. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de machos y hembras en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Administración aguda de Salino (S) o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg (M2.5, M5 y M10, respectivamente) treinta minutos antes de la sesión de adquisición.

la sesión de adquisición entre este grupo de tratamiento y el grupo salino invalidaban la latencia de dicha sesión como línea base. El motivo es que el efecto observado en la sesión de adquisición sobre la actividad locomotora podría revelar diferencias entre los grupos S-M y M5-M (o ausencia de las mismas) que no fueran reales (ver Figura 6.4.3.).

Las pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, realizadas con los grupos de hembras, reflejan que todos los grupos de tratamiento presentan latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo S-H: $T=0$, $p<0.01$; Grupo M2.5-H: $T=0$, $p<0.01$; Grupo M5-H: $T=0$, $p<0.01$; Grupo M10-H: $T=4$, $p<0.01$;) (ver Figura 6.4.3.).

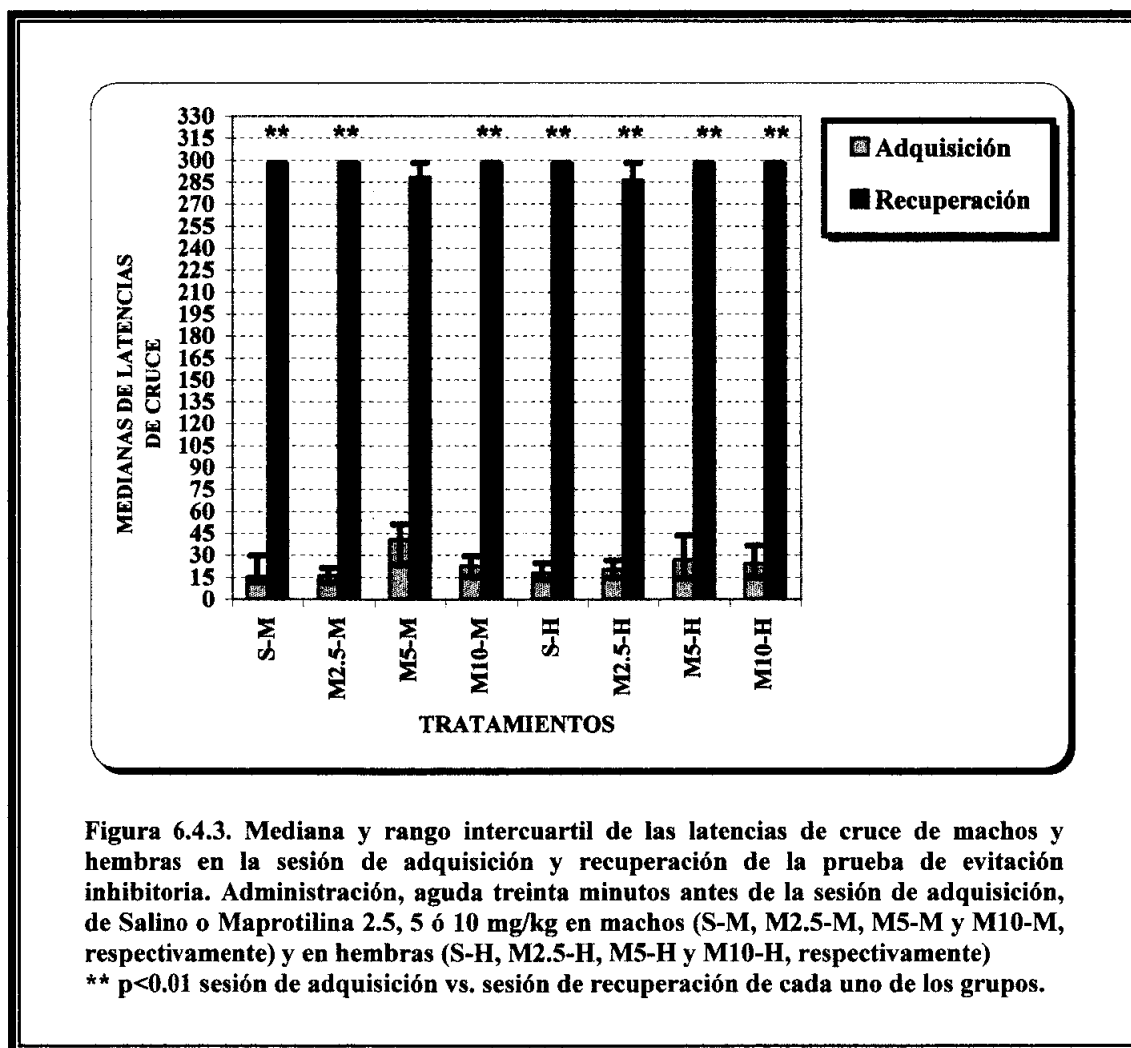
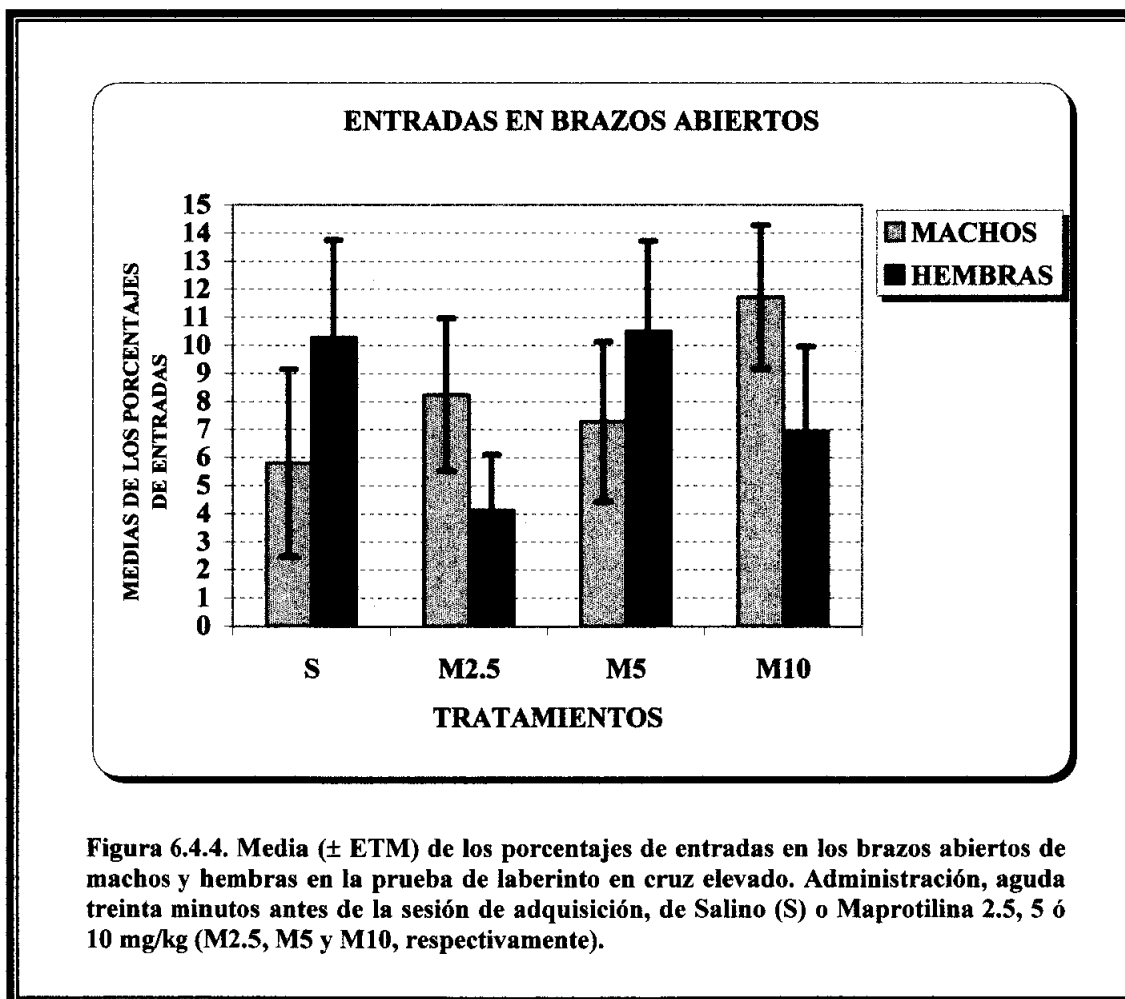


Figura 6.4.3. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de machos y hembras en la sesión de adquisición y recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg en machos (S-M, M2.5-M, M5-M y M10-M, respectivamente) y en hembras (S-H, M2.5-H, M5-H y M10-H, respectivamente)
****** $p<0.01$ sesión de adquisición vs. sesión de recuperación de cada uno de los grupos.

En cuanto a los resultados de la prueba del laberinto en cruz, el ANOVA realizado con los porcentajes de entradas en los brazos abiertos no presentó resultados significativos. Ni la variable Sexo [$F(1, 87) = 0.02, p > 0.05$], ni la variable Tratamiento [$F(3, 87) = 0.50, p > 0.05$], resultaron estadísticamente significativas. La interacción entre ambas variables tampoco resultó significativa [$F(3, 87) = 1.49, p > 0.05$]. Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos experimentales fueron para los machos: 5.8 (± 3.34) para el grupo Salino (S); 8.25 (± 2.72) para el grupo que recibió Maprotilina 2.5 mg/kg (M2.5); 7.29 (± 2.85) para el grupo que recibió Maprotilina 5 mg/kg (M5); y 11.72 (± 2.56) para el grupo tratado con Maprotilina 10 mg/kg (M10). En el caso de las hembras las medias (\pm ETM) fueron: 10.29 (± 3.45) para el grupo S; 4.13 (± 2) para el grupo M2.5; 10.52 (± 3.2) para el grupo M5; y 6.96 (± 3) para el grupo M10 (ver Figura 6.4.4.).



El ANOVA realizado con los porcentajes de entradas en los brazos cerrados tampoco mostró resultados significativos. Ni la variable Sexo [F (1, 87)= 0.02, $p>0.05$], ni la variable Tratamiento [F (3, 87)= 0.50, $p>0.05$], resultaron estadísticamente significativas. Tampoco la interacción Sexo x Tratamiento resultó significativa [F (3, 87)= 1.49, $p>0.05$]. Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos experimentales fueron para los machos: 94.2 (\pm 3.34) para el grupo S; 91.75 (\pm 2.72) para el grupo M2.5; 92.71 (\pm 2.85) para el grupo M5; y 88.28 (\pm 2.56) para el grupo M25. En el caso de las hembras las medias (\pm ETM) fueron: 89.71(\pm 3.45) en el grupo S; 95.87 (\pm 2) para el grupo M2.5; 89.48 (\pm 3.2) para el grupo M5; y 93.04 (\pm 3) en el grupo M10 (ver Figura 6.4.5.).

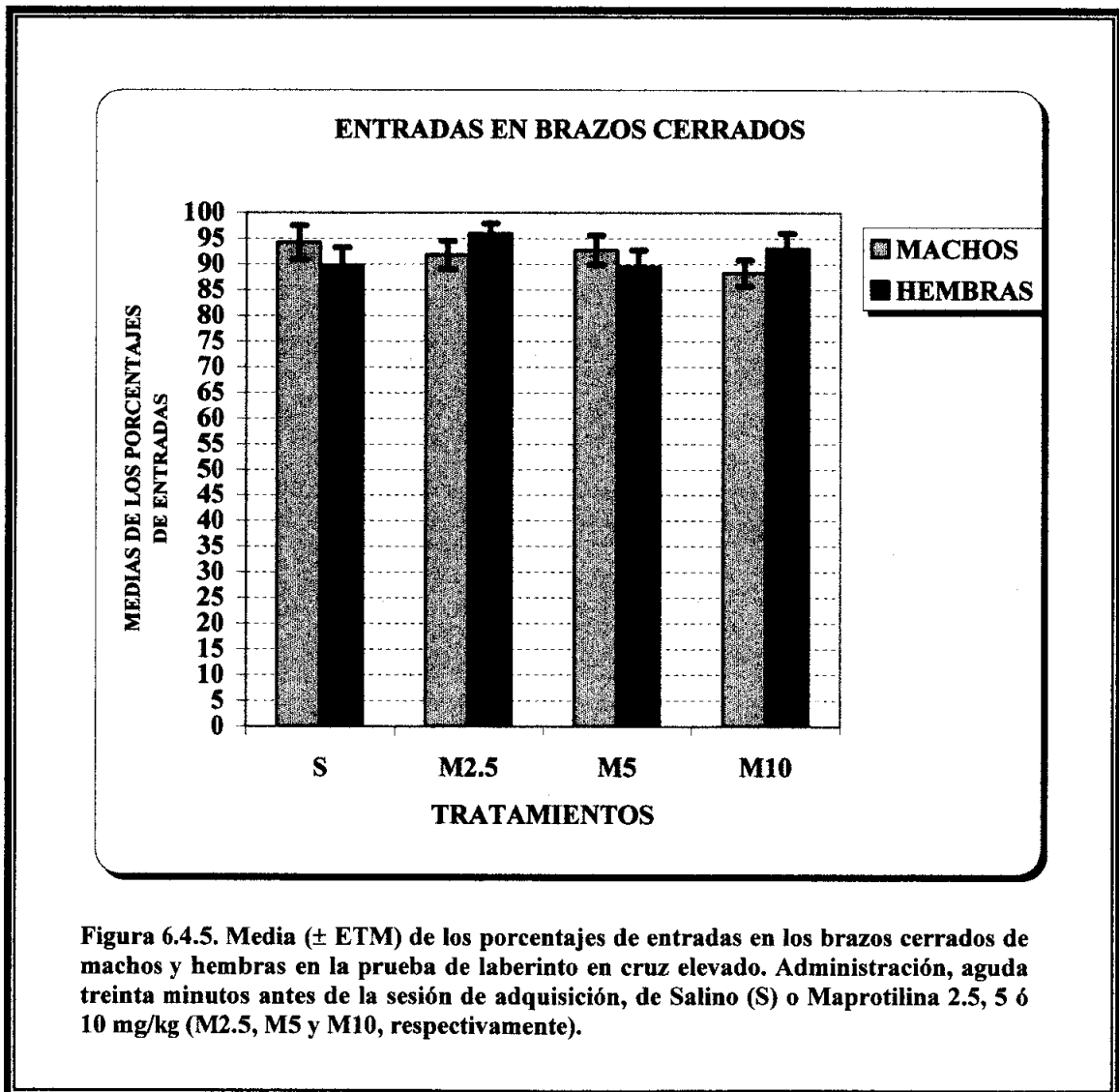
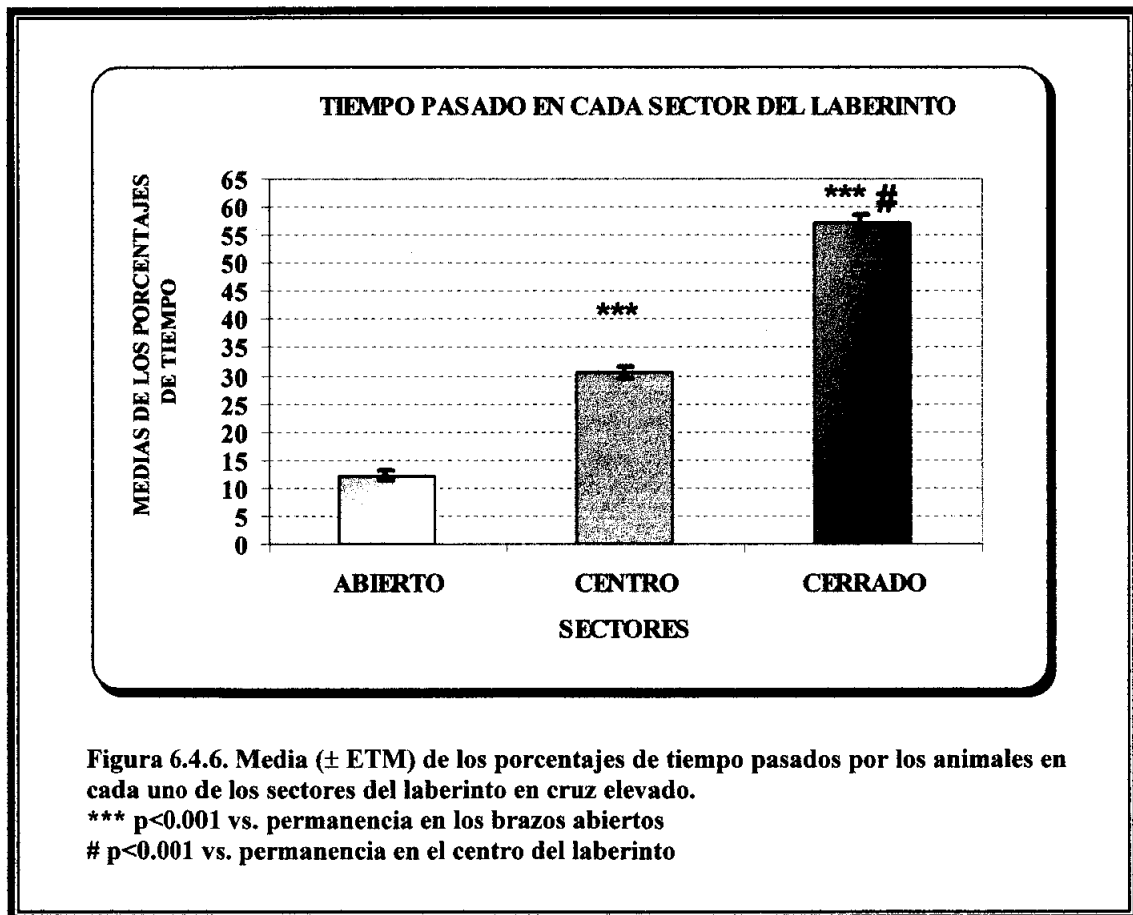


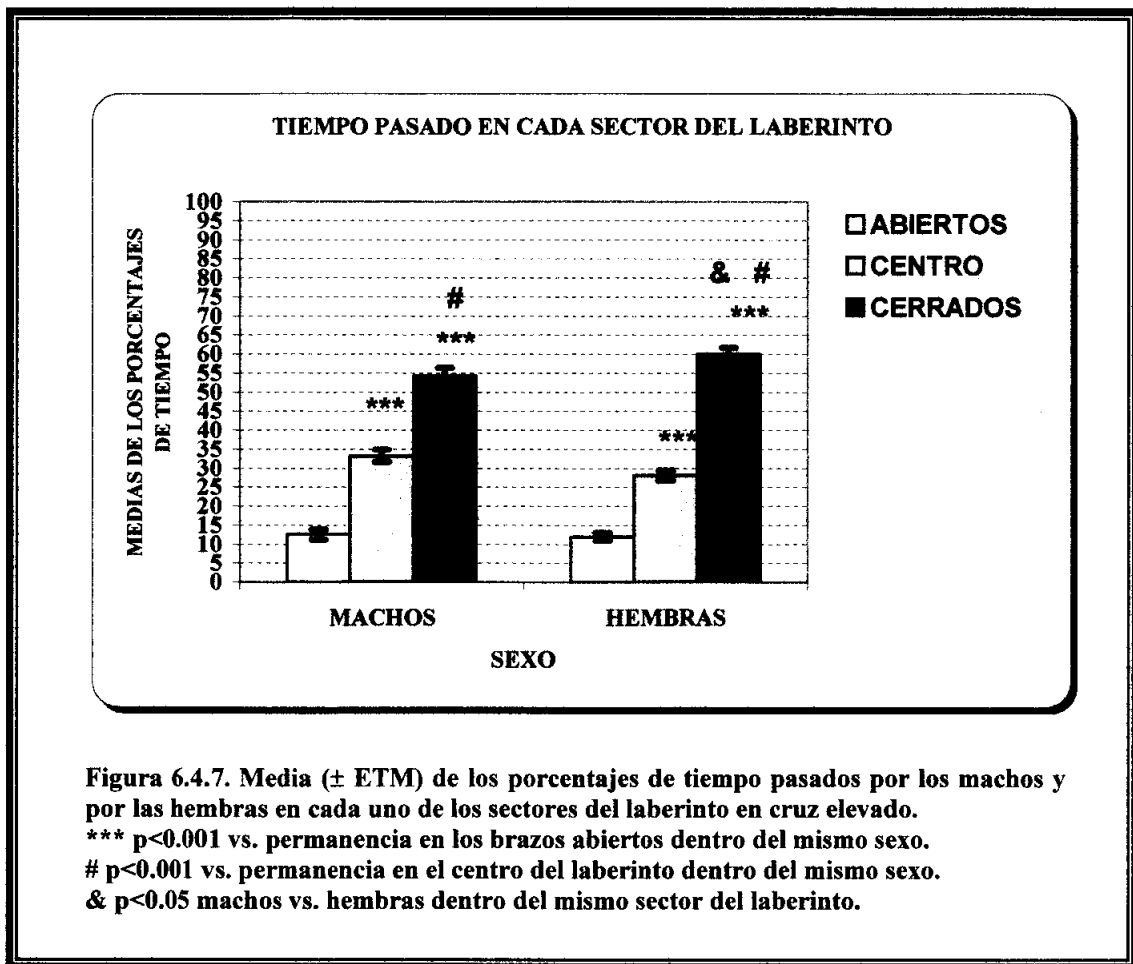
Figura 6.4.5. Media (\pm ETM) de los porcentajes de entradas en los brazos cerrados de machos y hembras en la prueba de laberinto en cruz elevado. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino (S) o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg (M2.5, M5 y M10, respectivamente).

Por su parte, el ANOVA realizado con los porcentajes de tiempo pasados en cada sección del laberinto reflejó diferencias significativas en la preferencia de los animales por las diferentes secciones [F (2, 164)= 290.79, $p < 0.01$]. La prueba Newman-Keuls llevada a cabo a posteriori mostró que los animales presentaron una mayor preferencia por los brazos cerrados, seguida por una preferencia por el centro del laberinto y, por último la sección menos frecuentada por los animales fueron los brazos abiertos ($ps < 0.001$). Las medias (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados en cada uno de los sectores fueron de 12.24 (\pm 0.85) para los brazos abiertos, 30.60 (\pm 1.04) para el centro y 57.15 (\pm 1.35) para los brazos cerrados (ver Figura 6.4.6.).



La interacción Sexo x Sección también resultó estadísticamente significativa [F (2, 174)= 4.12, $p < 0.05$]. La prueba Newman-Keuls mostró que tanto los machos como las hembras pasaron la mayor parte del tiempo en los brazos cerrados, seguida por la permanencia en el centro y pasaron la menor parte del tiempo en los brazos abiertos (ps

<0.001). No obstante, las hembras pasaron más tiempo que los machos en los brazos cerrados ($p<0.05$), sin que hubiera diferencias entre ambos sexos en la permanencia en los brazos abiertos y en el centro del laberinto. Las medias (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados en cada sector del laberinto para los machos fueron: 12.55 (\pm 1.36) en los brazos abiertos, 33.16 (\pm 1.6) en el centro y 54.29 (\pm 2.01) en los brazos cerrados. En el caso de las hembras, las medias obtenidas fueron: 11.94 (\pm 1.08) en los brazos abiertos, 28.09 (\pm 1.28) en el centro y 59.97 (\pm 1.74) en los brazos cerrados (ver Figura 6.4.7.).



Ni la interacción Tratamiento x Sector [$F(6, 174) = 1.32, p>0.05$], ni la interacción Tratamiento x Sexo x Sector [$F(6, 174) = 0.39, p>0.05$] resultaron significativas (ver Figuras 6.4.8. y 6.4.9., respectivamente).

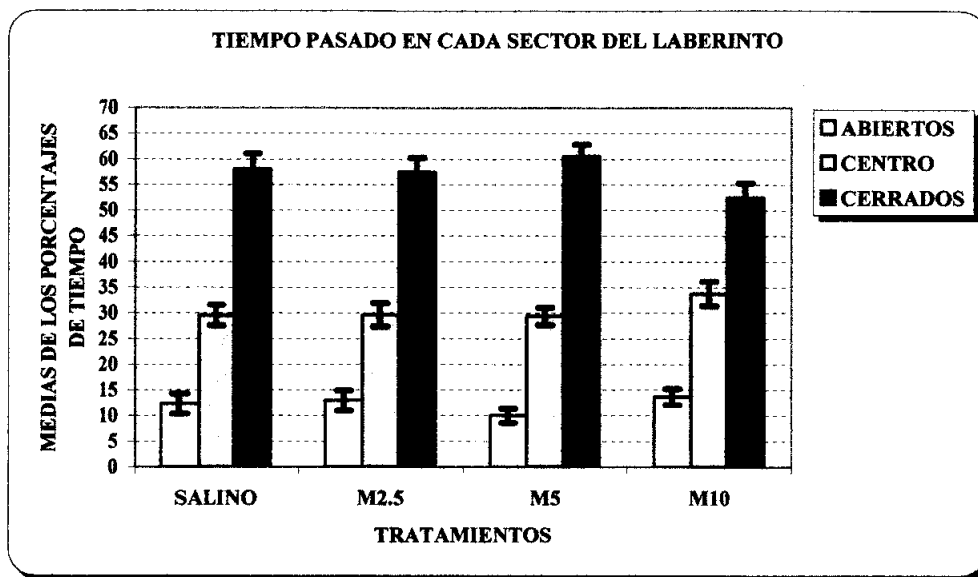


Figura 6.4.8. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los animales que recibieron cada tratamiento en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino (S) o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg (M2.5, M5 y M10, respectivamente).

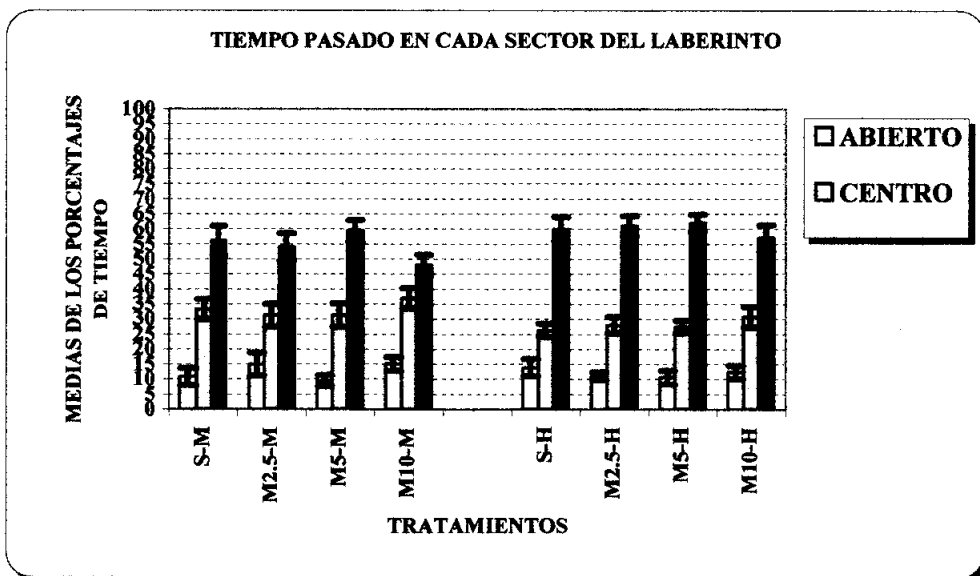


Figura 6.4.9. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los machos y las hembras de cada uno de los tratamientos en cada sector del laberinto en cruz elevado. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg en machos (S-M, M2.5-M, M5-M y M10-M, respectivamente) y en hembras (S-H, M2.5-H, M5-H y M10-H, respectivamente).

Por último, el ANOVA realizado con el número de entradas totales para estudiar el efecto de la maprotilina sobre la actividad locomotora tampoco reflejó ningún resultado significativo ni en la variable Sexo [F (1, 87)= 0.38, $p>0.05$], ni en la variable Tratamiento [F (3, 87)= 0.81, $p>0.05$], así como tampoco en la interacción Sexo x Tratamiento [F (3, 87)= 0.78, $p>0.05$] (ver Figura 6.4.10.). Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos experimentales fueron para los machos: Salino, 11.36 (\pm 0.91); M2.5, 10.83 (\pm 1.61); M5, 11.67 (\pm 1.29); y M10, 11.33 (\pm 1.06). En el caso de las hembras las medias (\pm ETM) fueron: Salino, 11.83 (\pm 1.47); M2.5, 12.67 (\pm 1.94); M5, 13.25 (\pm 1.17); y M10, 9.67 (\pm 0.8).

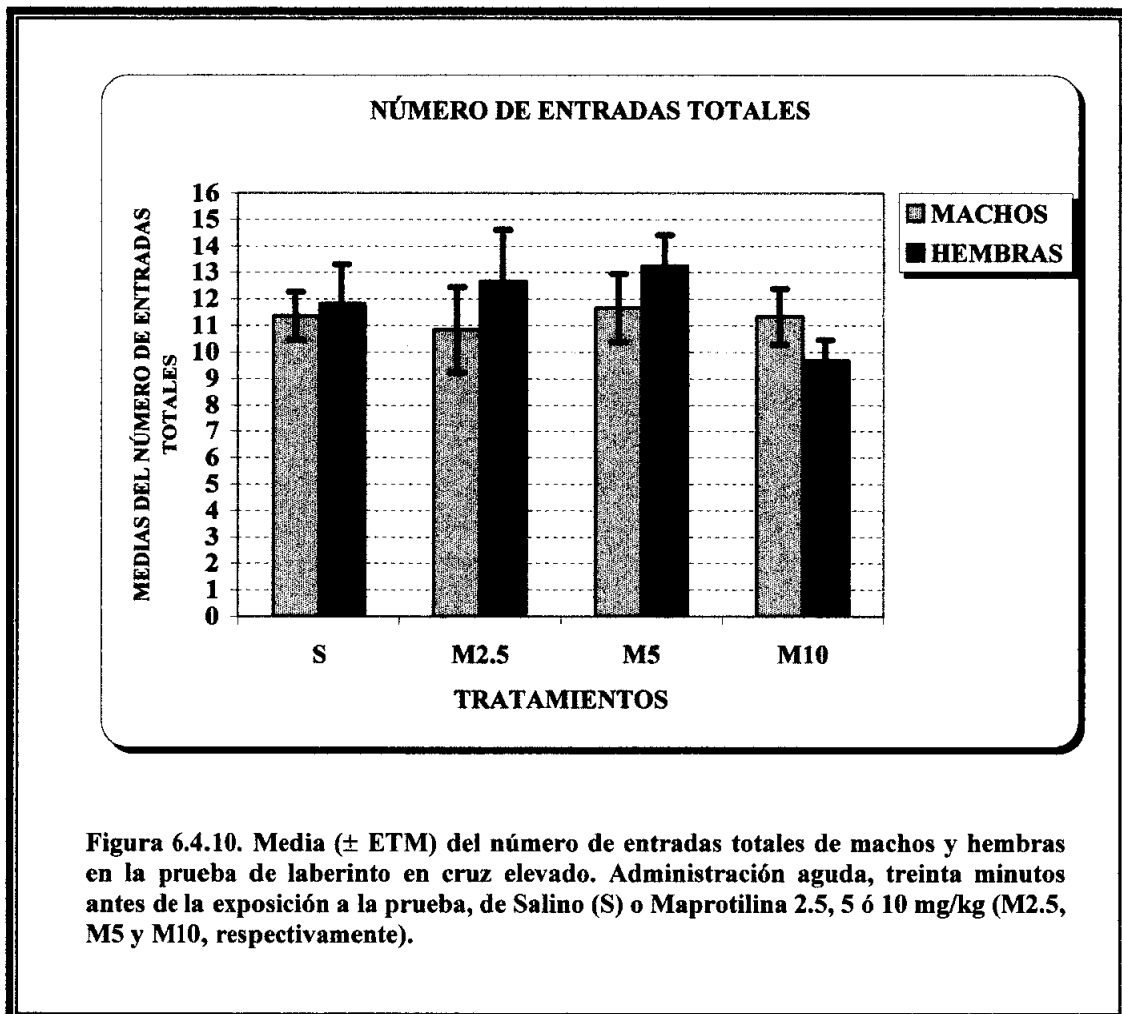


Figura 6.4.10. Media (\pm ETM) del número de entradas totales de machos y hembras en la prueba de laberinto en cruz elevado. Administración aguda, treinta minutos antes de la exposición a la prueba, de Salino (S) o Maprotilina 2.5, 5 ó 10 mg/kg (M2.5, M5 y M10, respectivamente).

6.4.3. Discusión

En este cuarto experimento se estudió el efecto de dosis bajas de maprotilina (2.5, 5 y 10 mg/kg) sobre la memoria y la ansiedad. Como vimos en los Experimentos 1 y 2 de la presente Tesis, existe la posibilidad de que la maprotilina pueda tener lo que hemos denominado un efecto bifásico en su acción deteriorante sobre la memoria. La decisión de utilizar dosis bajas de maprotilina fue tomada con el fin de determinar un rango inferior de dosis que dañen los procesos cognitivos.

Los resultados encontrados en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria de este experimento muestran que la dosis de 5 mg/kg aumenta el tiempo de latencia de los animales en el cruce. Esto parece indicar que esta dosis de maprotilina podría estar produciendo un deterioro de la actividad locomotora, pero esta inhibición fue sólo observada en los ratones machos. Las hembras tratadas con esta dosis de maprotilina no vieron afectada su latencia de cruce en la sesión de adquisición, observándose de esta manera una diferencia de género.

Como se señaló en el apartado 4.4. de la presente Tesis la maprotilina posee una fuerte acción antihistamínica bloqueando los receptores H₁ (Jacques y Rüegg 1972; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000), y se sabe que los antidepresivos que bloquean estos receptores poseen una acción sedante (Frazer, 1997; Stahl, 1998b). Este puede ser el motivo por el que la dosis de 5 mg/kg de maprotilina produjo un aumento en la latencia de cruce en la sesión de adquisición. Aunque la acción anticolinérgica y bloqueadora de los receptores α_1 -adrenérgicos, que posee la maprotilina, podría también explicar esta inhibición de la actividad locomotora.

Revisando la bibliografía recopilada observamos que los trabajos que estudiaron el efecto sobre la actividad locomotora de la dosis de 5 mg/kg de maprotilina mostraron resultados contradictorios. Así, mientras que Balsara y cols. (1982) observaron que la administración aguda de 5 mg/kg de maprotilina redujo la actividad locomotora en ratas, Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) no observaron un efecto de esta dosis sobre la actividad locomotora. De hecho, nosotros mismos en el Experimento 1 de la presente Tesis, observamos que la dosis de 5 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora de ratones machos OF1.

Por otra parte hay que señalar que, al igual que ocurría en el Experimento 1, la dosis de 10 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora de los ratones. Sin embargo en otros trabajos esta misma dosis produjo un deterioro motor (Balsara y cols., 1982; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

No está claro el motivo por el que solamente es la dosis de 5 mg/kg de maprotilina la que muestra este aumento de las latencias de cruce en la sesión de adquisición y sólo lo hace en los ratones machos. Como señaló Bammer (1982) las latencias de cruce en la sesión de adquisición no siempre reflejan el efecto que el fármaco estudiado tiene sobre la actividad locomotora. Por este motivo es posible que el efecto inhibitorio que la maprotilina tiene sobre la actividad locomotora se refleje en unos casos y en otros no. Además, esta reducción de las latencias de cruce presentadas por los machos que recibieron 5 mg/kg de maprotilina en la sesión de adquisición fue muy leve ya que no fue estadísticamente diferente de las que presentaron las hembras y, sin embargo, en estas últimas las latencias de cruce del grupo tratado con esta dosis no difirió de las latencias de cruce del grupo control.

En cuanto a los resultados obtenidos en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria hay que señalar que no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en ninguno de los sexos. Estos resultados apuntaban hacia el hecho de que las tres dosis de maprotilina estudiadas no producían un deterioro de la memoria ni en los ratones machos ni en las hembras. También las comparaciones intragrupo llevadas a cabo con los tres grupos de machos y con todos los grupos de tratamiento de las hembras reflejaron que las latencias de cruce en la sesión de recuperación fueron mayores en todos los grupos en comparación con las latencias de cruce en la sesión de adquisición, lo cual refleja un aprendizaje de todos los grupos de tratamiento. Esta comparación no se realizó con el grupo de machos que recibió la dosis de 5 mg/kg de maprotilina debido a que las diferencias observadas, entre este grupo y el grupo salino, en las latencias de la sesión de adquisición invalidaban esta medida como línea base de los sujetos.

Archer y cols. (1984), trabajando con ratas en una tarea de evitación activa, comprobaron que la administración aguda de 5 y 10 mg/kg de maprotilina no afectaba el

proceso de adquisición de la memoria. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en este experimento.

No obstante, hay que señalar que en el Experimento 1 se estudió también el efecto que tenía sobre la memoria la administración aguda de dos de las dosis empleadas en este experimento (5 y 10 mg/kg). En dicho experimento se observó que la dosis de 5 mg/kg de maprotilina producía un deterioro de la memoria. No obstante, dicho deterioro no es observado en el experimento que acabamos de comentar. Una posible explicación es que el daño sobre la memoria que produjo la dosis de 5 mg/kg de maprotilina en ratones sea tan leve que en algunos casos se presente y en otros no.

Otra posible explicación es que la cepa de ratones utilizada en uno y otro experimento es diferente. En el Experimento 1 se utilizaron ratones OF1, mientras que en esta ocasión la cepa seleccionada fue la CD-1. Pudiendo el fármaco actuar de forma diferente en una y otra cepa.

Por otra parte, hay que señalar que, además de la cepa de ratones utilizada, se modificaron algunos de los parámetros de la prueba. Uno de estos cambios, que podría explicar la diferencia de resultados entre el Experimento 1 y el presente experimento, es el aumento en la intensidad del shock. Como señala Bammer (1982), variaciones en la intensidad del shock pueden producir variaciones en los efectos de un fármaco determinado. Por ejemplo, en el caso de la fisostigmina la aplicación de intensidades de shock bajas (0.2-0.35 mA) en la sesión de adquisición hacía que los animales mostraran un efecto deteriorante de la memoria, mientras que si la intensidad del shock era mayor (0.4-2 mA) no se observaba ningún efecto del fármaco sobre la memoria. Es posible que esta sea la explicación para la diferencia en los resultados entre el Experimento 1 y el presente experimento. Al ser el shock más intenso en este experimento los animales podrían haber tenido un aprendizaje más fuerte y por este motivo seguían recordando la conducta de evitación aprendida en la sesión de adquisición a pesar de que la sesión de recuperación se llevase a cabo cuatro días después.

No obstante, hay que señalar que, al igual que en otros estudios (p.e. Puglisi-Allegra y cols., 1994b), se hicieron pruebas piloto para seleccionar la intensidad de la descarga eléctrica ya que utilizábamos una nueva cepa. Estos estudios piloto reflejaron

que la intensidad de la descarga eléctrica idónea para estos animales era la de 0.7 mA durante cinco segundos. Esta intensidad, e incluso intensidades superiores, ha sido ya empleada por otros estudios en los que los animales utilizados eran ratones CD-1 (Palfai y cols., 1977, 1978; Walsh y Palfai, 1978, 1979a, 1979b; Palfai y Walsh, 1980; Sansone, 1991, 1993).

Por último, otra posible explicación para las diferencias entre los resultados del Experimento 1 y del Experimento 4 tiene su origen en el intervalo entre sesiones. Mientras en el Experimento 1 el intervalo entre la sesión de adquisición y la sesión de recuperación fue de veinticuatro horas, en el Experimento 4 este intervalo fue de cuatro días. Aunque no disponemos de datos sobre la vida media de la maprotilina en ratones, basándonos en los estudios realizados con humanos se sabe que la vida media de este fármaco es de cuarenta y ocho horas (Riess y cols., 1975; Wells y Gelenberg, 1981; Gareri y cols., 2000). Por este motivo, hay que pensar en la posibilidad de que en el Experimento 1 la maprotilina todavía estuviera presente en el organismo cuando se llevó a cabo la sesión de recuperación. Esto hace pensar que el efecto observado con la maprotilina en esta sesión de recuperación pudiera también reflejar otros efectos del fármaco sobre el sistema nervioso que pudieran enmascarar los efectos de la maprotilina sobre la memoria. Este enmascaramiento ya no ocurriría cuando la sesión de recuperación tuvo lugar cuatro días después de la administración del fármaco, permitiendo una interpretación más clara de los resultados.

En definitiva, podemos decir que las dosis de 2.5, 5 ó 10 mg/kg de maprotilina no parecen afectar los procesos de memoria de los ratones machos y hembras.

Como se señaló en el punto 3.4. de la presente Tesis, la prueba de evitación inhibitoria implica el recuerdo de una situación desagradable y, de hecho, algunos autores han utilizado esta prueba en el estudio de la ansiedad (Porsolt y cols., 1994). Esto hace considerar que fármacos que afecten la ansiedad pueden, también, estar afectando la conducta que el animal presente sobre la evitación inhibitoria y, por tanto, interfiriendo en una interpretación correcta de los resultados de esta prueba.

Este es el motivo por el que en este experimento se decidió estudiar también el efecto que las diferentes dosis de maprotilina (2.5, 5 y 10 mg/kg) tenían sobre la

ansiedad. Para este fin se utilizó una de las pruebas de ansiedad más usada en la bibliografía, el laberinto en cruz elevado.

Los resultados observados en esta prueba mostraron que ninguna de las dosis de maprotilina empleadas afectaban el número de entradas de los animales, machos o hembras, en los brazos abiertos o cerrados. Además, ninguno de los tratamientos administrados a los machos o a las hembras produjo cambios en el tiempo de permanencia de los animales en cada uno de los sectores del laberinto en cruz. Estos datos parecen reflejar que las dosis de maprotilina estudiadas no afectaron la ansiedad de los ratones machos o hembras, ni aumentándola ni reduciéndola. Esta falta de efecto de la maprotilina sobre la ansiedad fue observada a pesar de la gran sensibilidad que la cepa de ratones CD-1 tiene al efecto ansiolítico de los fármacos (Cutler y cols., 1997b).

En estudios realizados con animales, a los que se les administraba de forma aguda dosis iguales o muy cercanas a las empleadas en nuestro estudio (3, 4, 8 y 10 mg/kg), no se observó efecto alguno de la maprotilina sobre la ansiedad (Molewijk y cols., 1995, 1996; Beaufour y cols., 1999; Eguchi y cols., 2001). Estos trabajos emplearon diferentes tipos de modelos de ansiedad: estrés por separación (Molewijk y cols., 1996), vocalización por estrés (Molewijk y cols., 1995), supresión condicionada (Beaufour y cols., 1999) e interacción social o laberinto en cruz elevado (Eguchi y cols., 2001). Estos resultados estarían de acuerdo con los resultados observados en este experimento. No obstante hay que señalar que otros trabajos (en los que se utilizaron ratas o coballas), mostraron un efecto ansiolítico de la dosis de 10 mg/kg de maprotilina cuando la prueba de ansiedad empleada fue la vocalización por estrés o el estrés por separación (Kaltwasser, 1991; Molewijk y cols., 1996).

Lo que si se observó con los resultados del laberinto en cruz elevado del presente experimento fue que tanto los machos como las hembras pasaban más cantidad de tiempo en los brazos cerrados, seguido por una preferencia por el centro del laberinto y por último el menor tiempo lo pasaban en los brazos abiertos. Esta mayor preferencia por los brazos cerrados fue incluso superior en las hembras en comparación con los machos. Estos resultados son coherentes con la lógica de la prueba ya que los animales

tienden a evitar los espacios abiertos y novedosos, refugiándose en los brazos cerrados (Belotti y Galey, 1996, Silva y Brandão, 2000).

Por último, como señalamos en la introducción de este experimento, la prueba de laberinto en cruz elevado permite también realizar un estudio del efecto del fármaco empleado sobre la actividad locomotora. La medida requerida para este análisis es el número de entradas totales de los animales a los brazos. Los resultados del ANOVA realizado con esta medida reflejó que ninguna de las dosis de maprotilina empleadas (2.5, 5 ó 10 mg/kg) parecía producir efecto sobre la actividad locomotora.

Este último resultado nos hace recapacitar sobre los resultados obtenidos en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. En esta sesión se observó que la dosis de 5 mg/kg de maprotilina aumentaba los tiempos de latencia de cruce. Este efecto fue atribuido a un posible efecto inhibitor de la actividad locomotora. No obstante, en la prueba de laberinto en cruz la dosis de 5 mg/kg no afectaba el número de entradas totales de los animales en los brazos del laberinto, es decir, no afectaba la actividad locomotora. Esta discordancia podría ser explicada por el hecho de que los aumentos en los tiempos de latencia observados en la evitación inhibitoria no reflejaran una inhibición de la actividad, sino que se debieran a un efecto aleatorio. Por otro lado, es posible que la dosis de 5 mg/kg de maprotilina si que estuviera afectando la actividad locomotora, pero que su efecto fuera tan leve que unas veces se detectara y otras no. De hecho, como hemos señalado con anterioridad, los resultados sobre la actividad locomotora obtenidos con esta dosis por otros autores son contradictorios.

Por tanto, los resultados obtenidos en este cuarto experimento mostraron que las dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg de maprotilina no afectaron los procesos de memoria o la ansiedad de los animales experimentales. Estos resultados fueron semejantes para los machos y para las hembras. En lo referente a la actividad locomotora los datos son contradictorios. Mientras que las dosis de 2.5 y 10 mg/kg no parecen afectar la actividad locomotora, la dosis de 5 mg/kg muestra inhibición motora en los ratones machos en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Sin embargo, esta última dosis no parece afectar la locomoción de los ratones en el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado.

Estos resultados nos hacen abandonar la hipótesis de un posible efecto bifásico de la maprotilina sobre los procesos de memoria ya que los resultados reflejaron que ninguna de las dosis bajas de maprotilina afectaban dichos procesos. No obstante cabe la posibilidad de que sean las dosis altas de este antidepresivo las que produzcan este efecto deteriorante.



6.5. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (15, 20 Y 25 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTAS MISMAS DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (Experimento 5)

Como ya señalamos en el Experimento 4, las dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg de maprotilina no afectan los procesos de memoria. Estos resultados nos hicieron abandonar la hipótesis de un efecto bifásico de la maprotilina sobre estos procesos. No obstante, nuestro interés recayó entonces sobre los efectos que tienen sobre la memoria las dosis altas de este antidepressivo.

Teniendo en cuenta los resultados del Experimento 1, donde la dosis alta de maprotilina que producía daños sobre la memoria al ser administrada de manera aguda era la de 20 mg/kg, seleccionamos para este estudio las dosis de 15, 20 y 25 mg/kg.

Al igual que en el experimento anterior, también se estudió el posible efecto ansiolítico que pudieran tener estas dosis de maprotilina.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que si estas dosis de maprotilina produjeran un deterioro sobre la memoria este efecto quedaría reflejado mediante una reducción de las latencias de cruce de los animales en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, en comparación con los animales controles. Los animales controles recordarian la conducta inhibitoria que habrían aprendido durante la sesión de adquisición y presentarían latencias de cruce más elevadas.

Por otra parte hipotetizamos que si las dosis de maprotilina utilizadas tuvieran un efecto ansiolítico, su efecto quedaría reflejado en el laberinto en cruz elevado. Este efecto ansiolítico produciría un aumento en el número de entradas de los animales a los brazos abiertos y/o en el tiempo de permanencia en los mismos, en comparación con los animales control.

Además, las dosis de maprotilina que produjesen una inhibición de la actividad locomotora reducirían el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado.

6.5.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron cuarenta y ocho ratones machos y cuarenta y ocho ratones hembras de la cepa CD-1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de cinco semanas de edad y con un peso comprendido entre 23-27 g en el caso de los machos y entre 18-22 g para las hembras a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de seis, siempre del mismo sexo, en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³). Las condiciones de temperatura y el ciclo de luz-oscuridad fueron las mismas que en los experimentos anteriores. El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de doce días.

FÁRMACO

Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 15, 20 ó 25 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

En este experimento también se utilizó un laberinto en cruz elevado (CIBERTEC, S.A., Madrid, España) de las mismas características que el descrito en el Experimento 4.

PROCEDIMIENTO

Los cuarenta y ocho ratones machos y las cuarenta y ocho hembras fueron divididos en ocho grupos (n=12), en función del tratamiento farmacológico que

recibieron, así como del sexo (ver Cuadro 6.5.1.). Cada animal recibió salino o una de las siguientes dosis de maprotilina (15, 20 ó 25 mg/kg), en función del grupo al que pertenecían, treinta minutos antes de ser expuestos a la primera sesión de una tarea de evitación inhibitoria. Los grupos fueron: Salino-Machos (S-M), Salino-Hembras (S-H), Maprotilina 15 mg/kg-Machos (M15-M), Maprotilina 15 mg/kg-Hembras (M15-H), Maprotilina 20 mg/kg-Machos (M20-M), Maprotilina 20 mg/kg-Hembras (M20-H), Maprotilina 25 mg/kg-Machos (M25-M) y Maprotilina 25 mg/kg-Hembras (M25-H).

Treinta minutos después de recibir el tratamiento farmacológico, cada uno de los animales experimentales pasó por una sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Inmediatamente después de terminar la sesión de adquisición cada animal era trasladado a una habitación continua e iluminada en la que era sometido a la prueba de laberinto en cruz elevado. Después de cuatro días de intervalo cada animal fue expuesto a una sesión de recuperación en la prueba de evitación inhibitoria. Cada una de las pruebas, así como las medidas que se obtuvieron en cada una de ellas, fueron de las mismas características que las descritas en el Experimento 4 (ver Cuadro 6.5.1.).

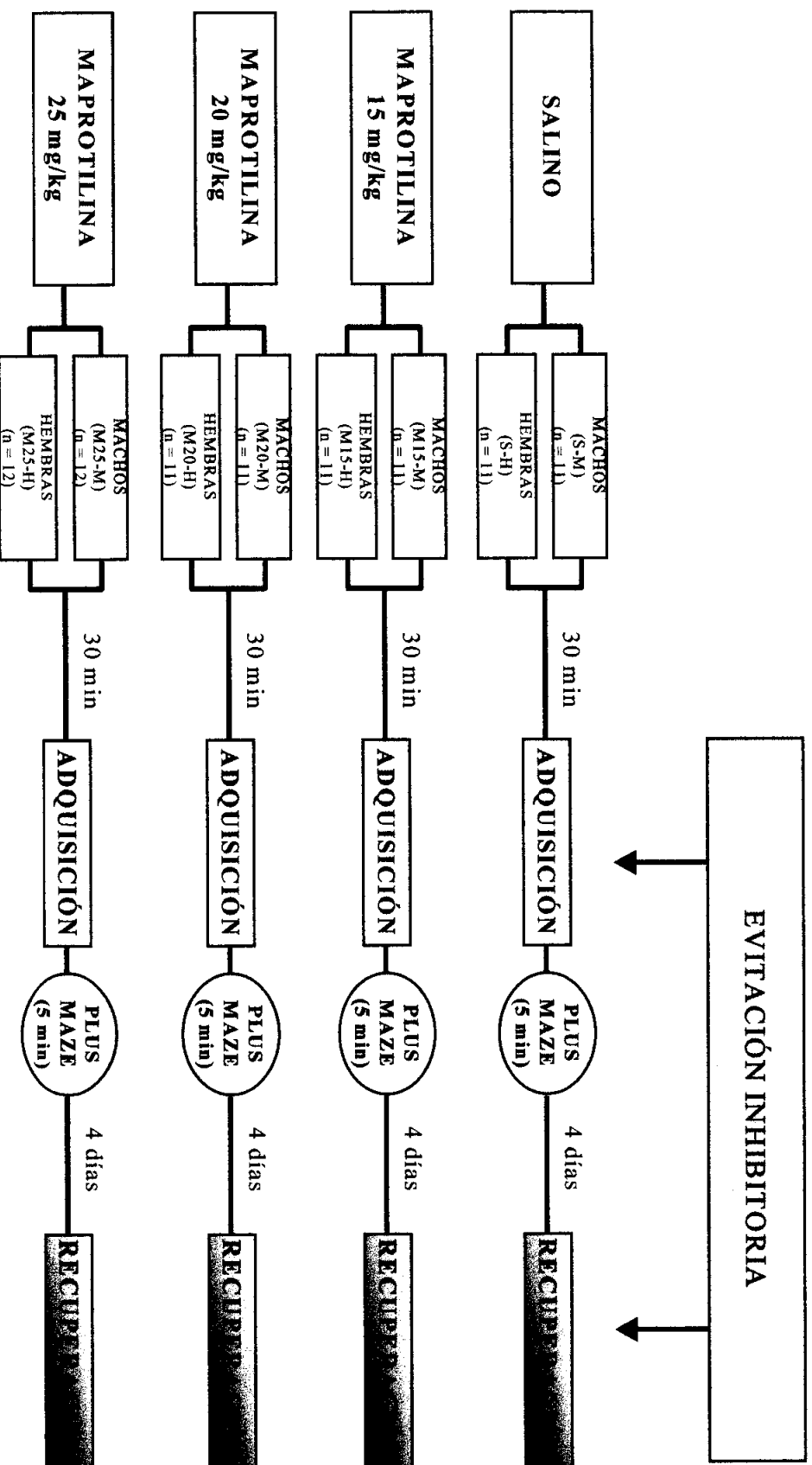
Los animales que no cruzaron al compartimento de shock en la sesión de adquisición fueron eliminados, de esta manera los grupos S-M, S-H, M15-M, M15-H, M20-M y M20-H vieron reducido en uno el número de animales experimentales (ver Cuadro 6.5.1.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico empleado en ambas pruebas fue similar al del Experimento 4.

6.5.2. Resultados

La prueba Kruskal-Wallis que se realizó con las latencias de cruce presentadas por los ratones machos en la sesión de adquisición no mostró efecto del tratamiento ($H(3, N=45)=0.15, p>0.05$).



Cuadro 6.5.1. Diseño del Experimento 5.

La prueba Kruskal-Wallis que se realizó con las latencias de cruce presentadas por los ratones hembras en la sesión de adquisición si mostró efecto del tratamiento ($H(3, N=45)=7.96, p<0.05$).

Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas a posteriori reflejaron que los ratones del grupo M25-H presentaban latencias de cruce significativamente mayores que los ratones del grupo S-H ($U = 22, p < 0.01$). No se observaron diferencias significativas, en comparación con el grupo salino (S-H), en las latencias de cruce de los animales del grupo M15-H ($U=48, p>0.05$) o del grupo M20-H ($U=33, p>0.05$), aunque este último resultó cercano a la significación ($p=0.07$).

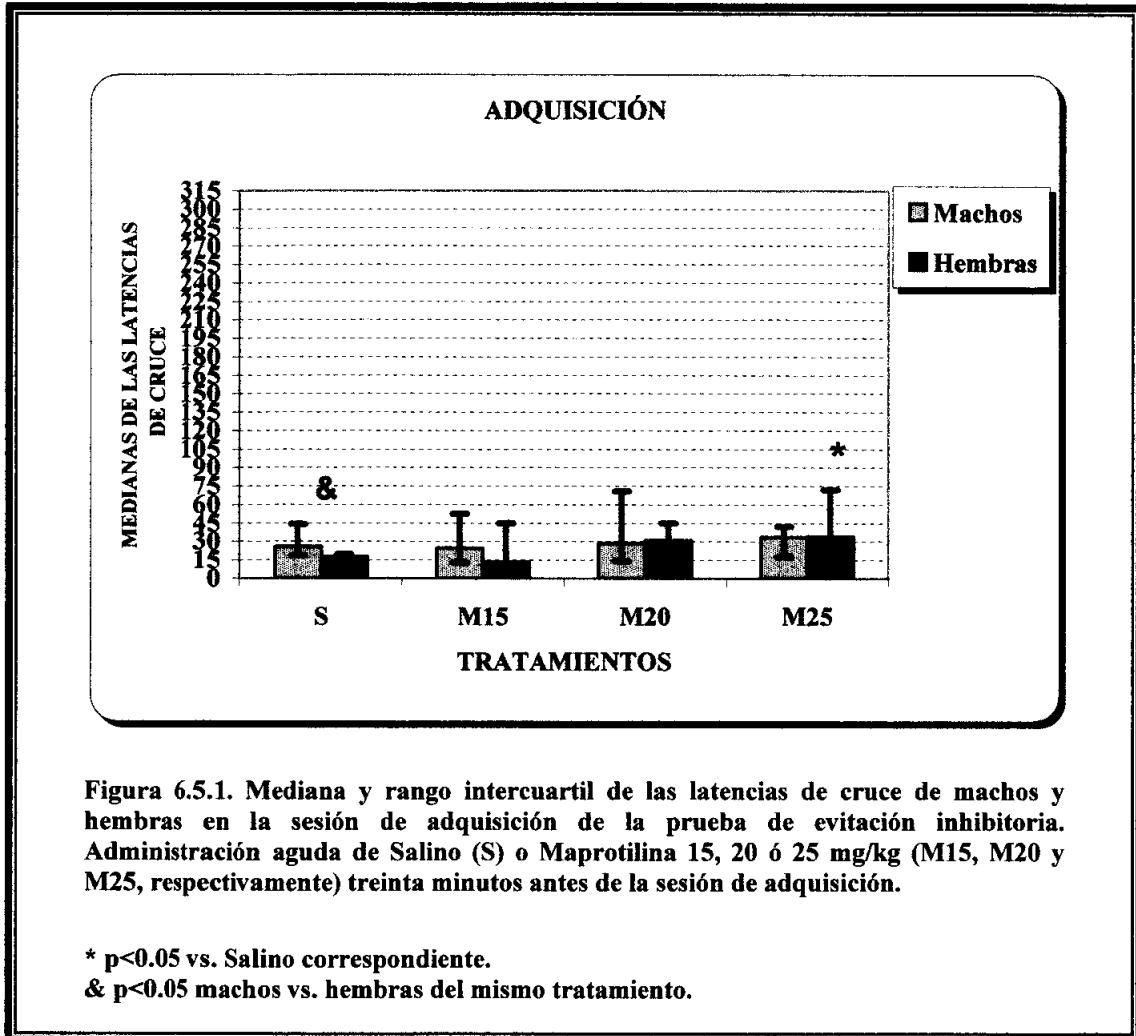
Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para la comparación de las diferencias de género en cada uno de los grupos de tratamiento, dentro de la sesión de adquisición, reflejaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron salino ($U=28, p<0.05$), presentando las hembras una latencia de cruce menor que los machos. Esto hace que el resto de comparaciones no tengan sentido realizarlas ya que si se encontraran diferencias entre géneros en el resto de grupos de tratamiento no tendríamos datos que nos permitieran discernir si estas diferencias se deberían a una diferencia de género en sí o a un diferente efecto del fármaco sobre los animales.

Las medianas y el rango intercuartil de las latencias de cruce en la sesión de adquisición, así como las significaciones entre grupos pueden verse en la Figura 6.5.1.

En la sesión de recuperación, la prueba Kruskal-Wallis realizada con la latencia de cruce de los ratones machos no resultó significativa ($H(3, N=45)=7.44, p>0.05$), aunque presentó unos valores cercanos a la significación ($p=0.06$). Las tres dosis estudiadas mostraron una tendencia a producir un deterioro en la memoria (ver Figura 6.5.2.)

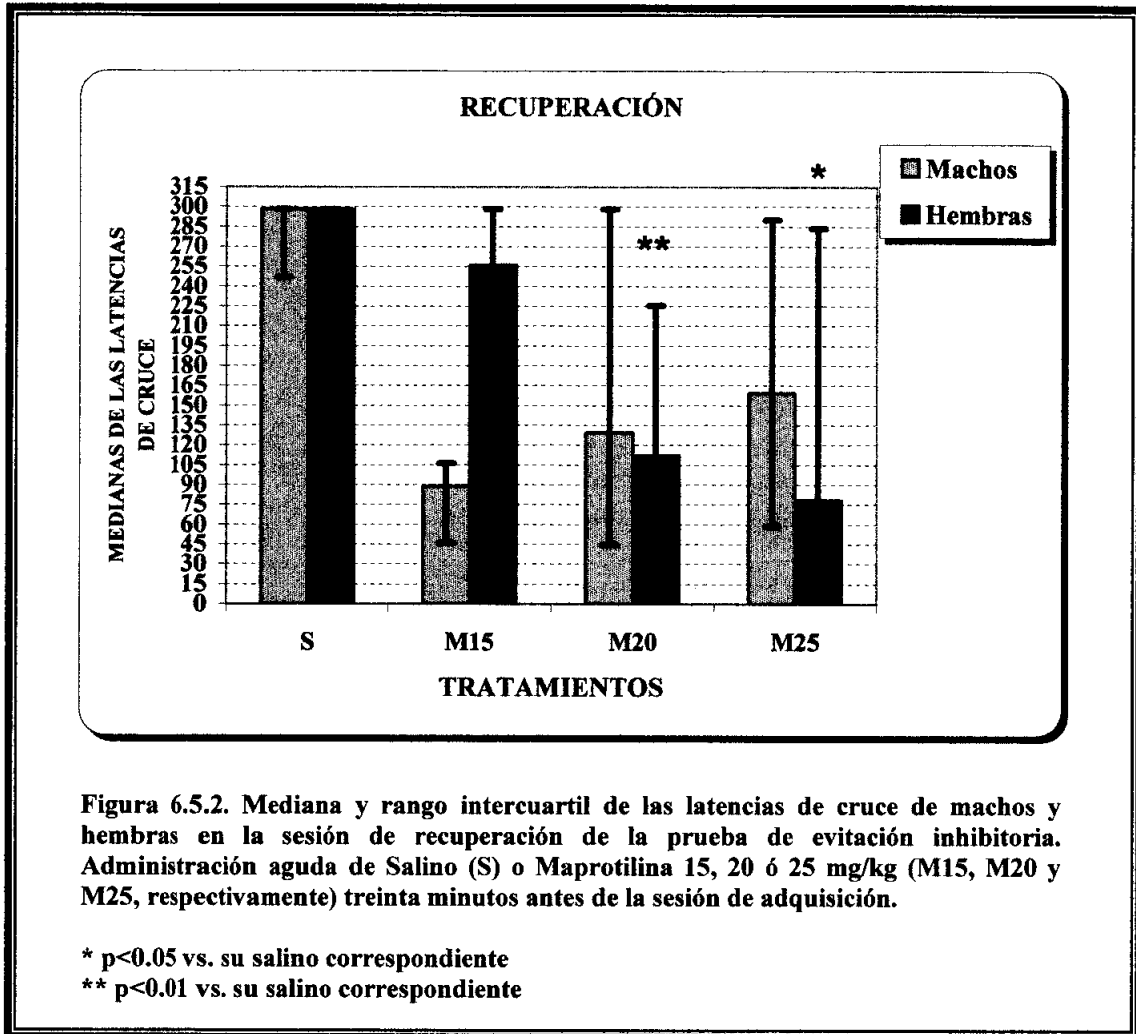
La prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce de las hembras en la sesión de recuperación mostró un resultado estadísticamente significativo ($H(3, N=45)=10.81, p<0.05$). Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas a posteriori reflejaron que las hembras tratadas con 20 ó 25 mg/kg de maprotilina presentaron una menor latencia de cruce que el grupo salino de las hembras ($U=17.5, p<0.01$ y $U=27.5, p<0.05$, respectivamente). Las hembras que recibieron la dosis de 15 mg/kg de

maprotilina no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo control ($U=40.5, p>0.05$).

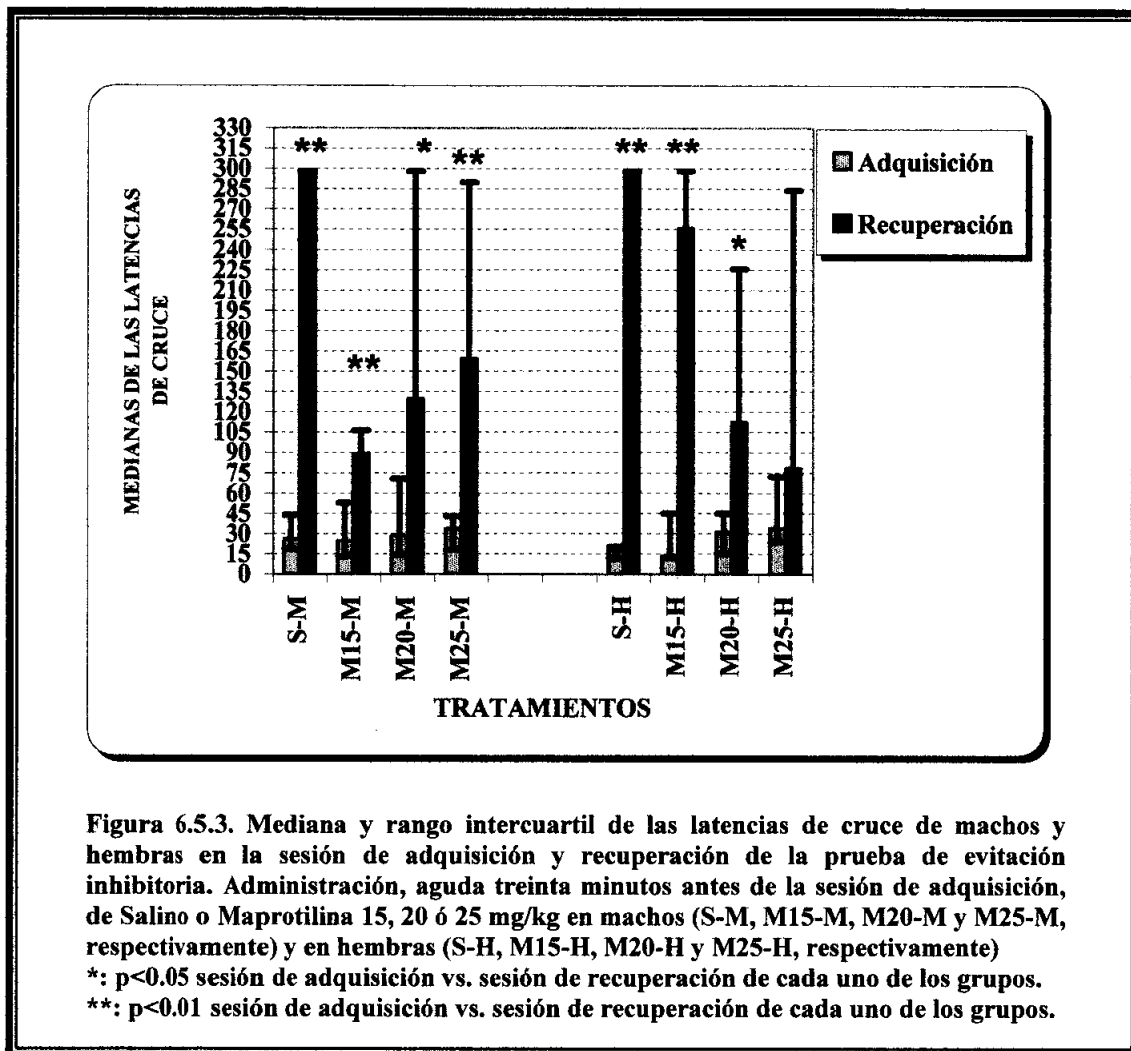


Las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para la comparación de las diferencias de género en cada uno de los grupos de tratamiento, dentro de la sesión de recuperación, no reflejaron diferencias significativas ($ps>0.05$).

En la Figura 6.5.2. aparecen reflejadas las medianas y el rango intercuartil de las latencias de cruce en la sesión de recuperación, así como las significaciones entre grupos.

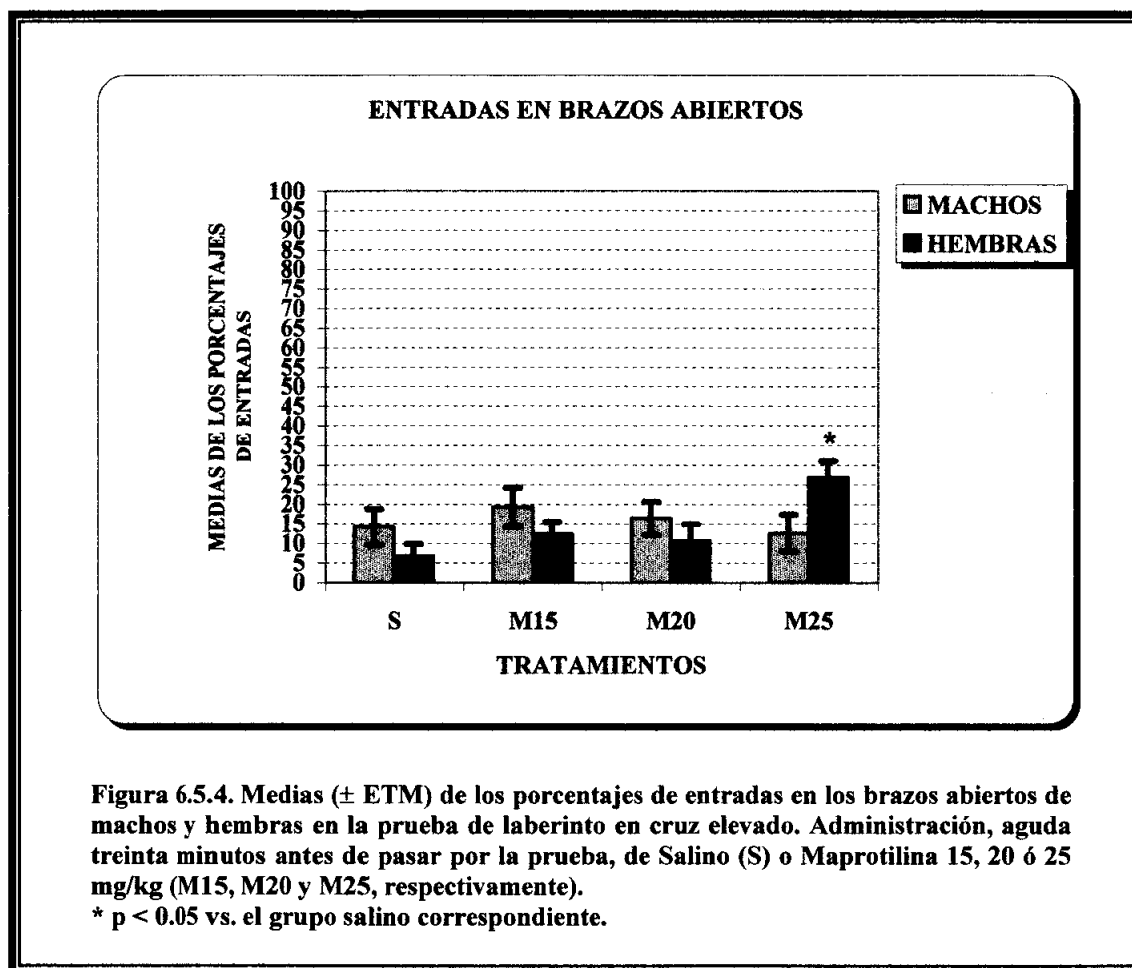


Las pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, realizadas con los ratones machos, reflejaron que todos los grupos de tratamiento presentaron latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo S-M: $T=0$, $p < 0.01$; Grupo M15-M: $T=0$, $p < 0.01$; Grupo M20-M: $T=6$, $p < 0.05$; Grupo M25-M: $T=4$, $p < 0.01$). Como ocurrió en el Experimento 4 en los machos, en este caso este análisis intragrupo no se llevó a cabo con el grupo de hembras que recibieron la dosis de 25 mg/kg de maprotilina debido a que las diferencias observadas en la sesión de adquisición entre este grupo de tratamiento y el grupo salino invalidó las latencias de dicha sesión como línea base. El resto de grupos de tratamiento compuesto por hembras presentaron latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo S-H: $T=0$, $p < 0.01$; Grupo M15-M: $T=0$, $p < 0.01$; Grupo M20-M: $T=5$, $p < 0.05$) (ver Figura 6.5.3.).



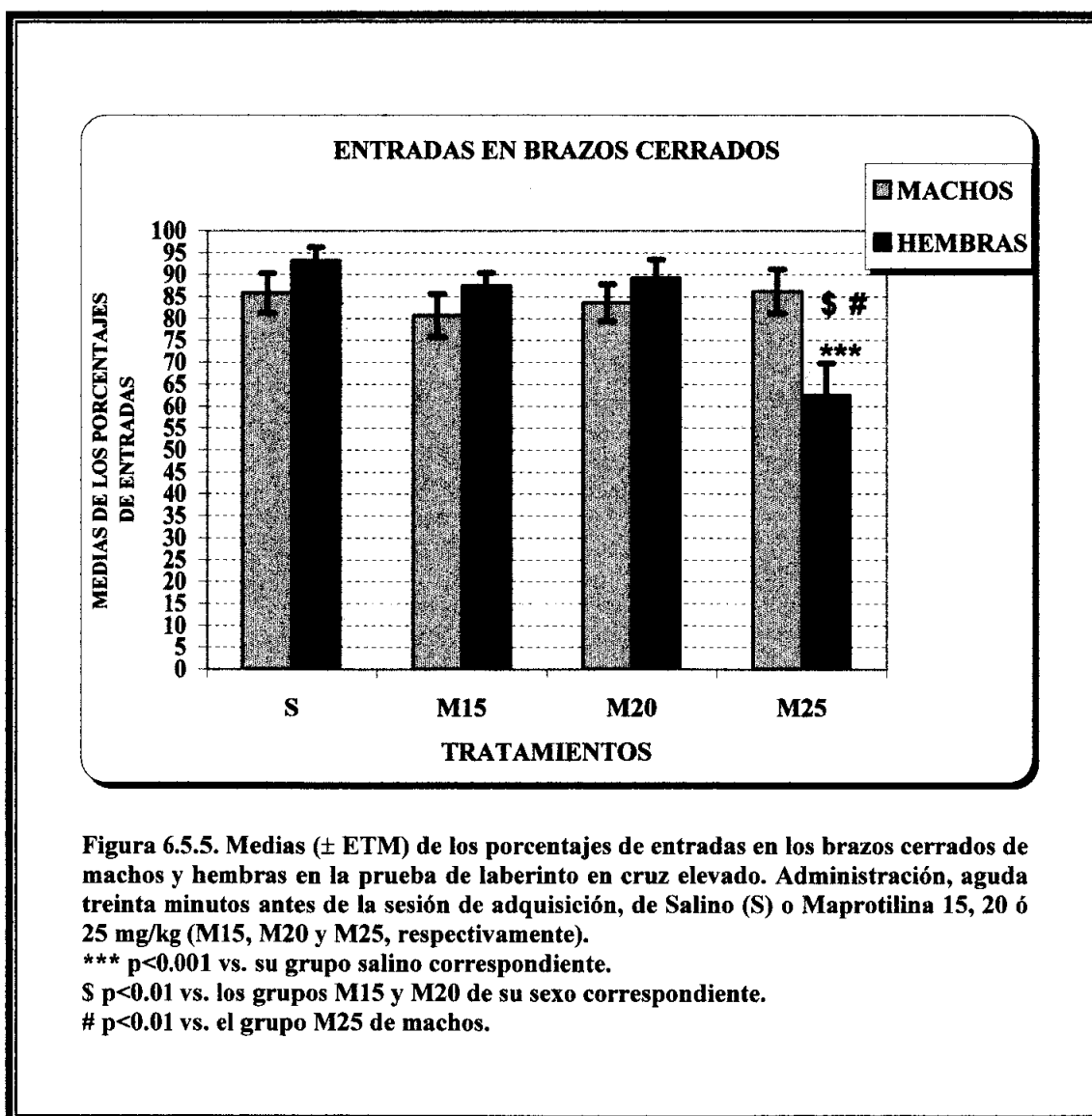
En cuanto al análisis de los datos obtenidos en el laberinto en cruz elevado observamos que el ANOVA realizado con los porcentajes del número de entradas a los brazos abiertos no reflejó efectos significativos ni en la variable Tratamiento [$F(3, 82) = 1.99, p > 0.05$], ni en la variable Sexo [$F(1, 82) = 0.25, p > 0.05$]. Sin embargo, la interacción Tratamiento x Sexo sí que resultó estadísticamente significativa [$F(3, 82) = 3.62, p < 0.05$]. Las pruebas Newman-Keuls realizadas con posterioridad reflejaron que las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encontraban entre los grupos S-H y M25-H, presentando este último grupo un mayor número de entradas en los brazos abiertos que las hembras del grupo control. Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos de tratamiento de los machos son: 14.19 (\pm 4.51) para el grupo Salino (S); 19.31 (\pm 4.87) para el grupo que recibió 15 mg/kg de maprotilina (M15); 16.41 (\pm 4.23) para el grupo que recibió 20 mg/kg de maprotilina (M20); y 12.67 (\pm 4.71) para el grupo tratado con

25 mg/kg de maprotilina (M25). En el caso de las hembras las medias son: 6.85 (\pm 3.12) para el grupo S; 12.5 (\pm 2.95) para el grupo M15; 10.72 (\pm 4.21) para el grupo M20; y 26.93 (\pm 4.13) para el grupo M25 (ver Figura 6.5.4.)

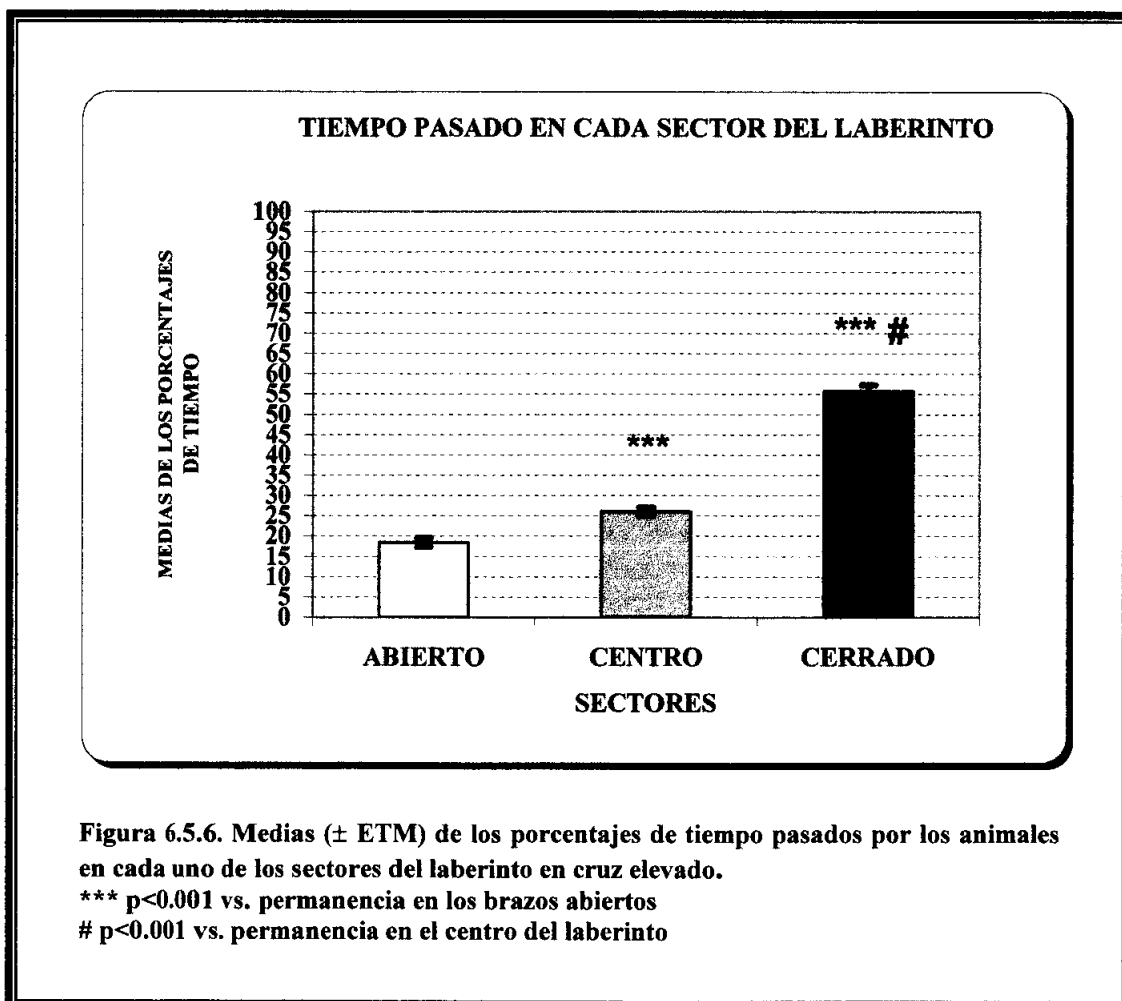


El resultado del ANOVA realizado con los porcentajes de entradas en los brazos cerrados mostró que la variable Sexo no produjo diferencias significativas [$F(1, 82) = 0.248, p > 0.05$]. La variable Tratamiento si que reflejó diferencias significativas [$F(3, 82) = 3.45, p < 0.05$]. Los análisis post-hoc realizados mediante la prueba Newman-Keuls mostraron que los animales que recibieron 25 mg/kg de maprotilina presentaban un menor número de entradas en estos brazos que los animales que recibieron salino ($p < 0.05$). Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos fueron: 84.48 (\pm 2.74) para el grupo S; 84.1 (\pm 2.81) para el grupo M15; 86.44 (\pm 2.91) para el grupo M20; y 76.04 (\pm 4.67) para el grupo M25.

En este ANOVA también resultó significativa la interacción Tratamiento x Sexo [F (3, 82)= 5.61, $p < 0.01$]. Los análisis post-hoc, realizados mediante la prueba Newman-Keuls, reflejaron que el grupo M25-H presentó un menor número de entradas en los brazos cerrados que los grupos S-H ($p < 0.001$), M15-H ($p < 0.01$), M20-H ($p < 0.01$) y M25-M ($p < 0.01$) (ver Figura 6.5.5.). Las medias obtenidas para cada grupo de tratamiento de los machos fueron: 85.81 (± 4.51) para el grupo S; 80.7 (± 4.87) para el grupo M15; 83.59 (± 4.23) para el grupo M20; y 86.18 (± 5) para el grupo M25. En el caso de las hembras las medias de cada grupo fueron: 93.15 (± 3.12) para el grupo S; 87.5 (± 2.95) para el grupo M15; 89.28 (± 4.21) para el grupo M20; y 62.55 (± 7.219) para el grupo M25.



En el ANOVA realizado con los porcentajes de los tiempos de permanencia de los animales en cada uno de los sectores del laberinto en cruz, los resultados mostraron que el factor Sector resultó estadísticamente significativo [F (2, 164)= 156.39, $p < 0.001$]. La prueba Newman-Keuls realizada con posterioridad reflejó que los animales mostraron una preferencia por los brazos cerrados, seguida por una mayor permanencia de los animales en el centro del laberinto y, por último, los animales pasaron la menor cantidad de tiempo en los brazos abiertos ($p < 0.001$). Las medias (\pm ETM) en cada uno de los sectores del laberinto fueron: 18.39 (\pm 1.13) para los brazos abiertos; 25.93 (\pm 1.01) para la permanencia en el centro del laberinto; y 55.68 (\pm 1.61) para la permanencia en los brazos cerrados (ver Figura 6.5.6.). Las interacciones Tratamiento x Sector [F (6, 164)= 0.63, $p > 0.05$], Sexo x Sector [F (2, 164)= 0.41, $p > 0.05$] y Tratamiento x Sexo x Sector [F (6, 164)= 0.81, $p > 0.05$] no resultaron estadísticamente significativas (ver Figuras 6.5.7, 6.5.8 y 6.5.9, respectivamente).



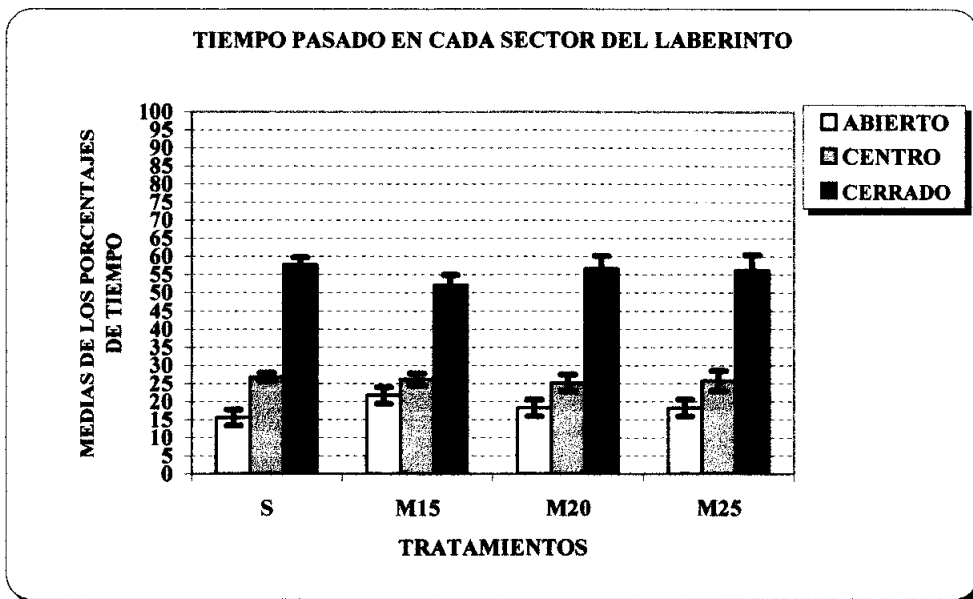


Figura 6.5.7. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los animales que recibieron cada tratamiento en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino (S) o Maprotilina 15, 20 ó 25 mg/kg (M15, M20 y M25, respectivamente).

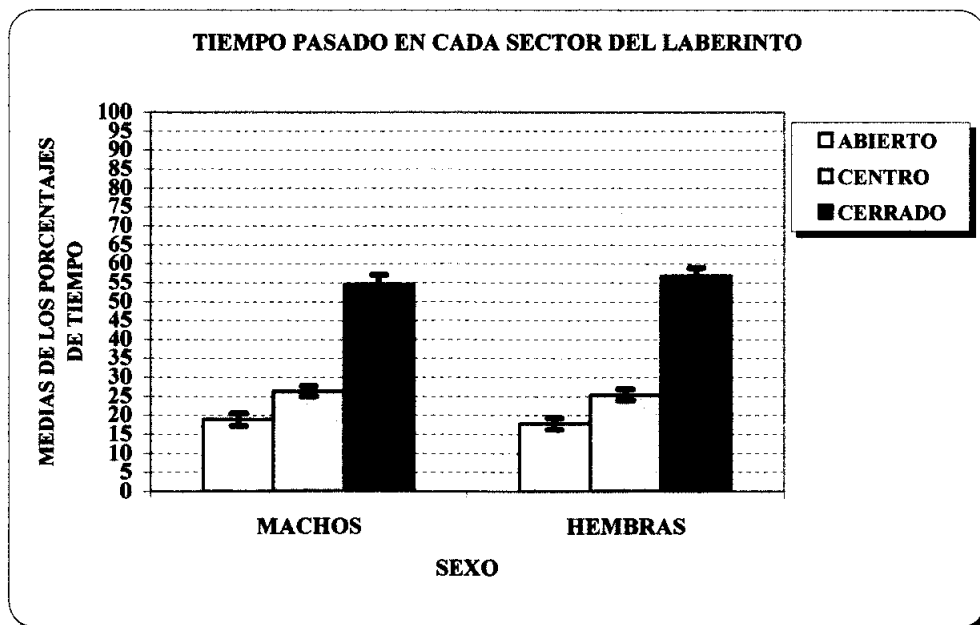
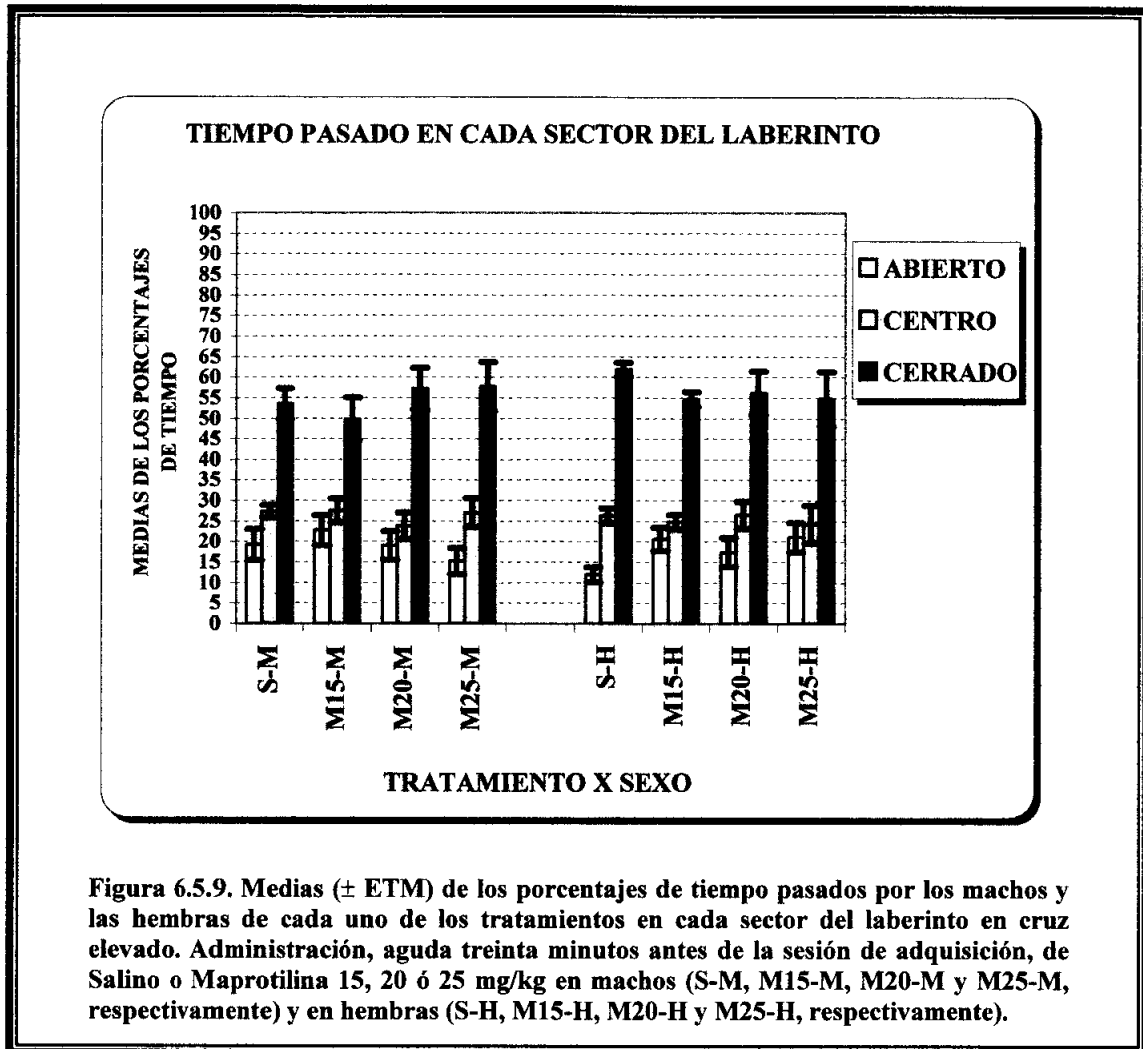


Figura 6.5.8. Medias (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los machos y por las hembras en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado.



Por último, el ANOVA realizado con el número de entradas totales de cada uno de los grupos de tratamiento mostró un efecto significativo de la variable Tratamiento [$F(3, 82) = 5.74, p < 0.01$]. El análisis post-hoc, realizado con la prueba Newman-Keuls, mostró que los grupos M20 y M25 mostraron un número de entradas significativamente menor que el grupo S ($ps < 0.01$). Las medias (\pm ETM) de cada uno de los grupos fueron: 14.64 (\pm 1.04) para el grupo S; 12.55 (\pm 1.15) para el grupo M15; 9.82 (\pm 1.13) en el grupo M20; y 8.92 (\pm 1.1) para el grupo M25 (ver Figura 6.5.10.).

En este ANOVA ni la variable Sexo [$F(1, 82) = 0.01, p > 0.05$], ni la interacción Tratamiento x Sexo [$F(3, 82) = 0.8, p > 0.05$] reflejaron efectos significativos.

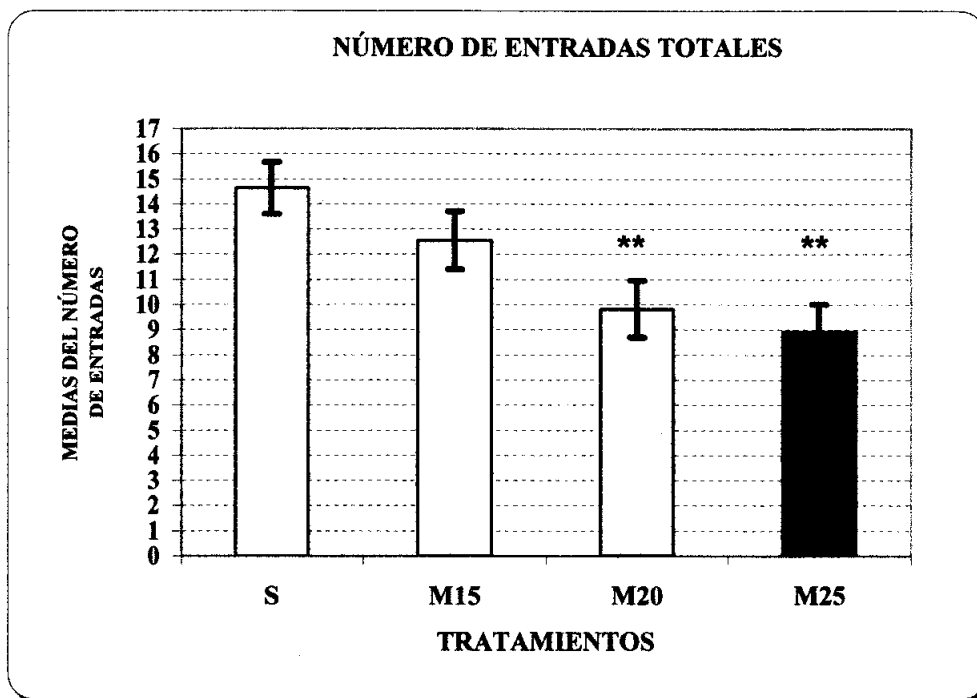


Figura 6.5.10. Medias (\pm ETM) del número de entradas totales de cada uno de los grupos de tratamiento en la prueba de laberinto en cruz elevado. Administración, aguda treinta minutos antes de la sesión de adquisición, de Salino (S) o Maprotilina 15, 20 ó 25 mg/kg (M15, M20 y M25, respectivamente).

** $p < 0.001$ vs. grupo salino (S).

6.5.3. Discusión.

En el presente experimento se ha estudiado el efecto que tiene sobre la memoria y sobre la ansiedad la administración aguda de 15, 20 ó 25 mg/kg de maprotilina. Teniendo en cuenta los resultados del Experimento 1, comprobamos que la dosis baja de maprotilina (5 mg/kg) y la dosis alta (20 mg/kg) eran las que producían un deterioro en los procesos de memoria. En el Experimento 4, donde se estudió el efecto sobre la memoria de las dosis bajas de maprotilina, obtuvimos que las dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg no afectaban a dichos procesos, señalando que posiblemente las diferencias observadas

este caso CD-1) o en el procedimiento (intensidad del shock o intervalo entre sesiones). En este quinto experimento, el propósito fue estudiar el efecto sobre la memoria de un rango superior de dosis de maprotilina.

Los resultados obtenidos en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria mostraron que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina producía un aumento de las latencias de cruce en esta sesión. Este efecto, que podría ser interpretado como una inhibición de la actividad locomotora, se observó solamente en las hembras. La dosis de 20 mg/kg de maprotilina también reflejó una tendencia a deteriorar la actividad locomotora de las hembras pero los datos no resultaron estadísticamente significativos aunque estuvieron cercanos a la significación. En los machos ninguna de las dosis de maprotilina estudiadas pareció afectar la actividad locomotora de estos animales ya que todos los grupos presentaron unas latencias de cruce similares a las del grupo control.

A pesar de que, como señalamos con anterioridad, las latencias de cruce en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejan el efecto que el fármaco estudiado tiene sobre la actividad locomotora (Bammer, 1982), este deterioro motor producido con la dosis de 25 mg/kg de maprotilina ha sido observado por otros autores (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000).

Esta reducción de la actividad locomotora, producida por la dosis de 25 mg/kg de maprotilina, se observó en las hembras y no en los machos. Esta diferencia de género es difícil de explicar debido a que, de entrada, ya existen diferencias en las latencias de cruce entre los machos y las hembras que recibieron salino. Las hembras salino presentaron menores latencias de cruce en la sesión de adquisición que los machos. Estas diferencias pueden tener su origen en el hecho de que los ratones hembra tiendan a ser más activas y exploradoras que los machos, como ocurre en las ratas (Joseph y cols., 1978; Shors y Wood, 1995, en Shors y cols., 2000). No obstante, en nuestro experimento se observó que la administración de 25 mg/kg de maprotilina producía un aumento de las latencias de las hembras, hasta el punto de que estas adquirieron latencias de cruce similares a las de los machos tratados con esta dosis. Es posible que

este resultado esté reflejando un dimorfismo sexual en cuanto al efecto de la maprotilina sobre la actividad locomotora.

Sin embargo, el análisis de la actividad locomotora llevado a cabo en la prueba de laberinto en cruz elevado no reflejó este dimorfismo sexual. De hecho, en esta prueba los resultados reflejaron que eran las dosis de 20 y 25 mg/kg las que producían una reducción de la actividad locomotora de los animales, tanto en los machos como en las hembras. Ambos grupos reducían el número de entradas totales en los brazos del laberinto. A pesar de que se ha puesto en tela de juicio la capacidad de esta prueba para medir la actividad locomotora, debido a que en algunos casos en esta prueba es difícil disociar el efecto producido por los fármacos sobre la ansiedad y sobre la actividad locomotora (Weiss y cols., 1998), este no es el caso. Esta distinción es difícil de realizar cuando el fármaco altera la preferencia del animal por los brazos abiertos y el número de entradas totales en la misma dirección. Es decir, la dificultad en la interpretación se podría producir en dos casos: cuando el fármaco estudiado tiene un efecto ansiógeno (reducción de entradas en el brazo abierto) y, además reduce la actividad locomotora (reducción del número de entradas totales); o bien cuando el fármaco tiene un efecto ansiolítico (aumento de entradas en los brazos abiertos) y, además aumenta la actividad locomotora (aumento del número de entradas totales). Sin embargo, como veremos más adelante, en nuestro caso la administración de 25 mg/kg de maprotilina produjo un aumento en la preferencia de los animales por los brazos abiertos, a pesar de que esta dosis redujo la actividad locomotora.

Por lo tanto, podemos concluir que las dosis de 20 y 25 mg/kg produjeron un efecto deteriorante sobre la actividad locomotora tanto en machos como en hembras. Este efecto se debió, posiblemente, a la acción bloqueante de este fármaco sobre los receptores H_1 (Jacques y Rüegg 1972; Richelson, 1987; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000), como se señaló en el apartado 6.4.4. de esta Tesis. Aunque no hay que descartar la posibilidad de que esta inhibición motora venga producida por la acción anticolinérgica de la maprotilina o por su acción bloqueadora de los receptores α_1 -adrenérgicos. El motivo por el que la dosis de 20 mg/kg no afectó a las latencias de cruce de los animales en la prueba de evitación inhibitoria pudo ser, como se apuntó con anterioridad, por el hecho de que las latencias de cruce en la sesión de

adquisición de esta prueba no siempre reflejan el efecto que el fármaco estudiado tiene sobre la actividad locomotora. Este también pudo ser el motivo por el cual el deterioro motor de las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina no se reflejó en los machos.

En lo referente a los resultados obtenidos en el análisis de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, podemos observar que los ratones machos no mostraron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento. Esto podría interpretarse como una ausencia de efecto de la maprotilina sobre las funciones de memoria. No obstante, hay que señalar que las pruebas estadísticas empleadas estaban muy cercanas a la significación y, como se puede observar en la Figura 6.5.2., las tres dosis de maprotilina presentaron una tendencia a reducir las latencias de cruce en la sesión de recuperación en comparación con el grupo control. Posiblemente el motivo por el que estas dosis de maprotilina no reflejaron un efecto deteriorante sobre la memoria sea el hecho de que existió una gran variabilidad en los sujetos experimentales.

Los resultados obtenidos con las hembras en esta sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria mostraron que la maprotilina si produjo un efecto deteriorante sobre la memoria. Fueron las dosis de 20 y 25 mg/kg las que produjeron una reducción en las latencias de cruce de los animales respecto al grupo control, mientras que la dosis de 15 mg/kg no reflejó este deterioro sobre los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria.

Hay que señalar también que, al igual que ocurría con la dosis de 5 mg/kg en el Experimento 4, en el presente experimento no se corroboró el efecto deteriorante que la dosis de 20 mg/kg produjo en los machos en el Experimento 1. Una vez más estas diferencias entre los resultados de ambos experimentos podrían venir determinadas por la diferente cepa utilizada en uno y otro experimento, o por la diferencia de parámetros utilizados. No obstante, en este caso, aunque el resultado no fue significativo, los machos si que presentaron una tendencia al deterioro con esta dosis de 20 mg/kg de maprotilina. Como hemos señalado con anterioridad esta falta de efecto pudo tener su origen en la amplia variabilidad entre los sujetos de este grupo experimental.

Cuando se realizaron comparaciones intragrupo, cada uno de los grupos presentaron una mayor latencia de cruce en la sesión de recuperación comparada con la

sesión de adquisición. Sin embargo, los grupos de ratones (machos o hembras) que recibieron la dosis de 20 mg/kg presentaron un aprendizaje menos claro que el resto de grupos experimentales. Es decir, los animales tratados con la dosis de 15 mg/kg y los machos tratados la dosis de 25 mg/kg de maprotilina parecen presentar un buen aprendizaje de la conducta de evitación, sin embargo, los animales (machos o hembras) que recibieron la dosis de 20 mg/kg, aunque aprendieron la conducta, este aprendizaje fue más débil. No obstante, hay que señalar que Archer y cols. (1984), trabajando con ratas macho, no observaron que la dosis de 20 mg/kg de maprotilina produjera efecto alguno sobre los procesos de memoria.

Estas comparaciones intragrupo no fueron realizadas en el caso del grupo de hembras que recibieron la dosis de 25 mg/kg de maprotilina. Como se ha señalado con anterioridad, el motivo fue que al producirse diferencias entre este grupo de tratamiento y el grupo salino en la sesión de adquisición esto invalidó las medidas tomadas en esa sesión para servir como línea base.

Por lo tanto, podemos concluir que las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina produjeron un deterioro de los procesos de memoria, pero solamente en las hembras. Los machos, aunque presentaron una tendencia a dicho deterioro, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Estos resultados parecen reflejar un dimorfismo sexual en el efecto de la maprotilina sobre los procesos de memoria. No obstante, las comparaciones entre géneros dentro de cada grupo de tratamiento en la sesión de recuperación no reflejaron diferencias significativas. Esto puede deberse a que la maprotilina este produciendo solamente un daño parcial en las hembras.

Como se ha señalado con anterioridad en la presente Tesis, se sabe que la maprotilina actúa como bloqueador de los receptores colinérgicos muscarínicos (Grüter y Pöldinger, 1982; Richelson y Nelson, 1984; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000). Por este motivo es posible que este efecto deteriorante de la maprotilina sobre los procesos de memoria implicados en la prueba de evitación inhibitoria pueda tener su origen en la acción anticolinérgica de este antidepresivo.

En cuanto al efecto de la maprotilina sobre la ansiedad, los resultados obtenidos en el laberinto en cruz elevado reflejaron que, en el caso de las hembras, la dosis de 25

mg/kg de maprotilina producía un efecto ansiolítico. Este efecto se reflejó con un mayor número de entradas en los brazos abiertos, aunque el tiempo de permanencia en los mismos no difirió de los presentados por los otros grupos de tratamiento. Las dosis de 15 y 20 mg/kg no afectaron la ansiedad de las hembras.

En el caso de los machos ninguna de las dosis de maprotilina estudiadas afectaba la ansiedad. Ninguno de los grupos experimentales presentó diferencias en el número de entradas en los brazos abiertos, el número de entradas en los brazos cerrados o el tiempo que permanecieron en cada uno de los sectores del laberinto en comparación con el grupo control.

Hay que señalar que estos resultados contradicen los obtenidos por otros autores. Hashimoto y cols. (1996), trabajando con ratas, observaron que la administración aguda de una dosis de maprotilina muy cercana a la empleada en nuestro experimento (30 mg/kg) mostraba una tendencia a producir un efecto ansiógeno, aunque los resultados no fueron significativos. No obstante, hay que señalar que el modelo animal de ansiedad empleado por estos autores es distinto (inmovilidad por miedo condicionado) al que se empleó en este experimento y, como señalamos en el apartado 4.3. de la presente Tesis, este puede ser un motivo para que un mismo fármaco pueda presentar efectos diferentes sobre la ansiedad. Por otro lado, también hay que señalar que Eguchi y cols. (2001), trabajando con ratas en una prueba de laberinto en cruz, no observaron que la administración aguda de 30 mg/kg de maprotilina produjera efecto alguno sobre la ansiedad. En este caso también existen diferencias con respecto al procedimiento que nosotros utilizamos. Estos autores, además de trabajar con ratas, la administración la llevaron a cabo por vía oral.

Pero también hay trabajos que han demostrado que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina produce un efecto ansiolítico. Así, Kaltwasser (1991), trabajando con ratas en una prueba de vocalización por estrés, observó que la administración aguda de 25 mg/kg (i.p.) de maprotilina redujo la ansiedad de los animales. Sin embargo, este autor también observó un efecto ansiolítico con la dosis de 15 mg/kg de maprotilina, efecto que no se observó en nuestro experimento.

En definitiva, podemos concluir que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina produjo un efecto ansiolítico en las hembras pero no en los machos. Al igual que ocurría en el caso de la memoria, parece que la maprotilina también produce un mayor efecto sobre la ansiedad de las hembras (reduciéndola) que sobre la de los machos.

Como se ha señalado con anterioridad en la presente Tesis, determinadas características (mecanismos de acción) de los antidepresivos hace que tengan una mayor eficacia en mujeres que en varones, o a la inversa, a la hora de reducir los síntomas depresivos (Kronstein y cols., 2000; Martényi y cols., 2001). Por este motivo, no sería de extrañar que estas diferencias también afectaran a los efectos secundarios de estos fármacos. Esto podría explicar el hecho de que la maprotilina tuviera un mayor efecto amnésico y ansiolítico en las hembras con respecto a los machos, más concretamente que afectara en las hembras mientras que en los machos no.

Sin embargo, Kronstein y cols. (2000) no observaron una diferencia en la eficacia terapéutica entre varones y mujeres cuando el fármaco estudiado fue la maprotilina. Martényi y cols. (2001), por su parte, observaron que la maprotilina tenía menor eficacia terapéutica entre las mujeres que otros antidepresivos con diferentes mecanismos de acción (p.e. la fluoxetina). Esto parece indicar que las mujeres se ven menos afectadas por fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico y, por lo tanto no apoyaría nuestro planteamiento.

De cualquier manera, el hecho de que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina produjese un efecto ansiolítico en las hembras dificulta la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de evitación inhibitoria. Como señala Bammer (1982), los fármacos que afectan las respuestas biológicas ante el estrés pueden dificultar la interpretación de los datos obtenidos en la prueba de evitación inhibitoria. Debido a que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina redujo la ansiedad de los ratones hembra, es posible que la reducción en los tiempos de latencia observados en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria se debiera a este efecto y no a un deterioro de la memoria. Es posible que la maprotilina, mediante su efecto ansiolítico, hiciera que los animales percibiesen la administración del shock como una situación menos estresante de lo que el resto de animales la percibieron. No obstante, la dosis de 20 mg/kg de

maprotilina también reducía las latencias de cruce de los ratones hembras en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Esta dosis, sin embargo, no mostró efecto alguno sobre la ansiedad en la prueba de laberinto en cruz. Estos datos nos permiten suponer que, lo mismo que ocurrió con la dosis de 20 mg/kg de maprotilina, la dosis de 25 mg/kg de este fármaco también estaría produciendo cierto deterioro sobre los procesos de memoria. No obstante, cabe la posibilidad de que solamente fuera la dosis de 20 mg/kg de maprotilina la que estuviera dañando la memoria de las hembras y que los efectos observados sobre la conducta de evitación inhibitoria con la dosis de 25 mg/kg fueran producidos por una reducción de la ansiedad.

Por otra parte, es posible que los resultados observados en las hembras en la prueba de evitación inhibitoria con las dosis de 20 y 25 mg/kg se debieran al efecto del antidepresivo sobre otros procesos, p.e. sobre la analgesia. Por este motivo el siguiente experimento estudió dicha posibilidad.



6.6. EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE MAPROTILINA (15, 20 Y 25 mg/kg) ADMINISTRADAS, DE MANERA AGUDA, TREINTA MINUTOS ANTES DE LA EXPOSICIÓN DE LOS ANIMALES A UN MODELO ANIMAL DE ANALGESIA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS (Experimento 6)

Como ya se señaló en el punto 6.3. de la presente Tesis, la maprotilina ha demostrado producir un efecto analgésico tanto en humanos (Bein, 1973; Eberhard y cols., 1988; Watson y cols., 1992; Vrethem y cols., 1997; Atkinson y cols., 1999) como en animales (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

En este experimento se pretende comprobar que las dosis administradas en el Experimento 5, antes de la prueba de evitación inhibitoria, no están produciendo un efecto analgésico. Con esto, pretendemos asegurar la interpretación de los resultados obtenidos en la evitación inhibitoria.

Si las dosis de maprotilina utilizadas en el Experimento 5 produjeran este efecto analgésico la reducción de las latencias de cruce, observadas en la sesión de recuperación con las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina en las hembras, podrían reflejar este efecto analgésico en lugar de un déficit de memoria. Como señalamos con anterioridad, los animales podrían presentar un aumento en el umbral del dolor de tal manera que percibiesen la descarga eléctrica, recibida durante la sesión de adquisición, menos intensa de lo que fue. Así, en la sesión de recuperación, los animales no podrían recordar (o lo harían de una manera menos potente) la descarga recibida en la sesión de adquisición, pero no por un déficit de memoria, sino porque no lo recuerdan debido a la baja intensidad con que lo percibieron.

La hipótesis de la que partimos en este experimento es la misma que la presentada en el apartado 6.3. de esta Tesis. Si alguna de las dosis de maprotilina utilizadas tiene un efecto analgésico, los animales que recibieran estas dosis presentarían un mayor umbral ante los estímulos aversivos (descarga eléctrica) que los animales controles. Este umbral será medido por la intensidad del shock en la que los animales empiezan a presentar sobresalto (flinch) y por la intensidad del shock en la que los animales intentan escapar de este mediante salto (jump).

En este experimento, al igual que señalamos en el Experimento 3, no se está hablando estrictamente de analgesia sino más bien de un proceso de sensibilidad al shock. Esta aclaración es necesaria debido a la baja intensidad de las descargas eléctricas que se utilizan.

6.6.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron cincuenta y dos ratones machos y cincuenta y un ratones hembras de la cepa CD-1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de cinco semanas de edad, con un peso comprendido entre 23-27 g en el caso de los machos y entre 18-22 g para las hembras a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cinco, siempre del mismo sexo, en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³). Las condiciones de temperatura y el ciclo de luz-oscuridad fueron las mismas que en los experimentos anteriores. El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de diecinueve ó veinte días.

FÁRMACO

Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 15, 20 ó 25 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó el prototipo descrito en el Experimento 3 (Cibertec, S.A., Madrid).

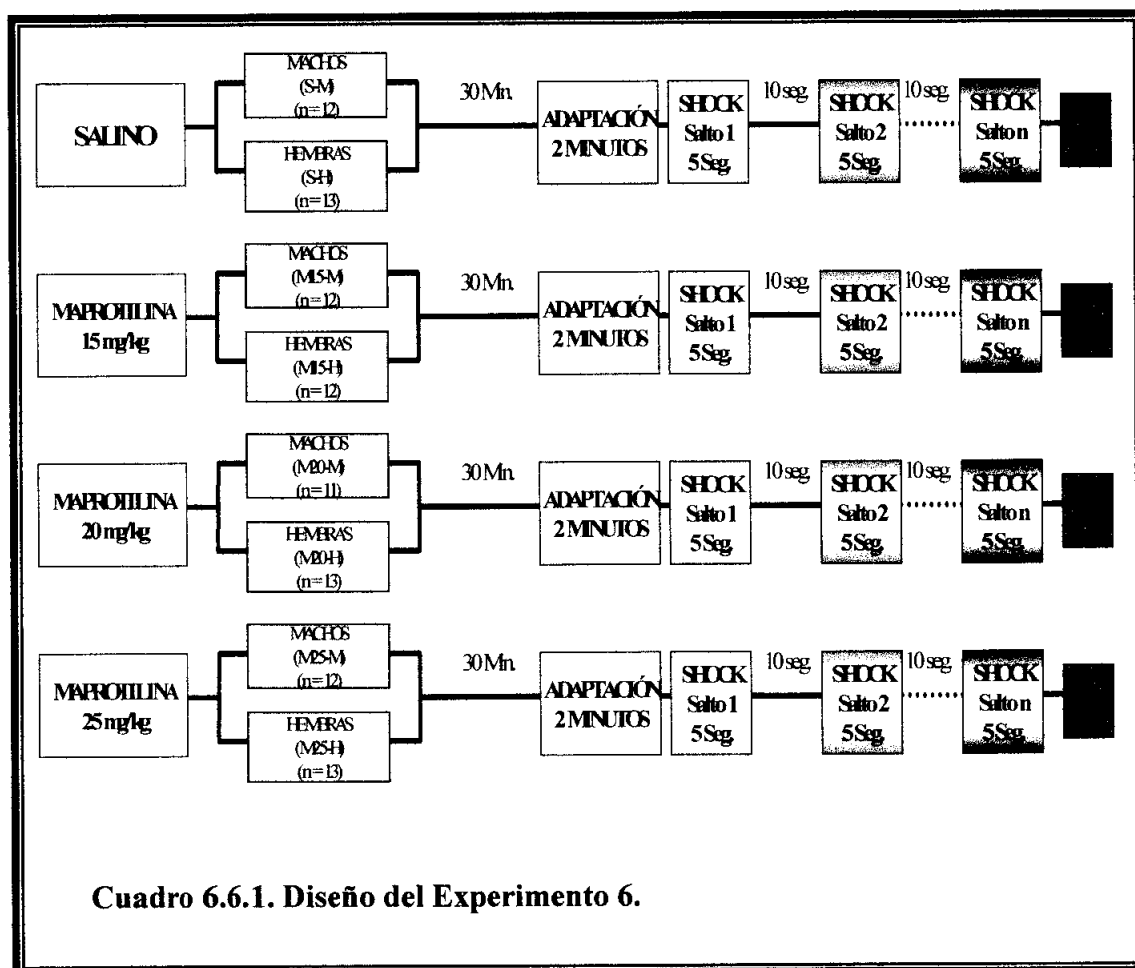
PROCEDIMIENTO

Los ciento tres ratones fueron divididos de forma aleatoria en cuatro grupos (n = 13), en función del tratamiento farmacológico que recibieron y del sexo. Los grupos fueron: Salino-Machos (S-M), Salino-Hembras (S-H), Maprotilina 15 mg/kg-Machos

(M15-M), Maprotilina 15 mg/kg-Hembras (M15-H), Maprotilina 20 mg/kg-Machos (M20-M), Maprotilina 20 mg/kg-Hembras (M20-H), Maprotilina 25 mg/kg-Machos (M25-M) y Maprotilina 25 mg/kg-Hembras (M25-H).

En una de las cajas de machos, tres de los animales de las cajas fallecieron al ser atacados por otro de los componentes de la misma, mientras que otro de los animales presentaba un gran deterioro. Por este motivo los animales supervivientes de esta caja fueron eliminados del experimento antes de su comienzo.

Los cuarenta y siete ratones machos restantes y las cincuenta y una hembras fueron expuestos al mismo procedimiento presentado en el Experimento 3. El procedimiento, así como el número de sujetos de cada uno de los grupos experimentales queda reflejado en el Cuadro 6.6.1.



Como en el Experimento 3, todo este proceso era grabado con una cámara de vídeo y analizado con posterioridad por la autora de esta Tesis, desconociendo qué tratamiento había recibido cada uno de los animales. En esta ocasión también se realizaron dos valoraciones con el fin de comprobar la fiabilidad test-retest, tomándose como medidas el umbral de sobresalto (el ratón sacudía el cuerpo como respuesta al shock) y el umbral de salto (el animal salta con al menos tres de las cuatro patas en el aire).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico llevado a cabo fue similar al realizado en el Experimento 3. Así, se realizó una correlación de Pearson con el fin de comprobar la fiabilidad test-retest tanto en el caso del umbral de sobresalto como en el caso del umbral de salto.

Se realizó un ANOVA factorial para cada una de las medidas realizadas (umbral de sobresalto y umbral de salto). La variable dependiente utilizada fueron los umbrales alcanzados por cada animal, operativizados como intensidad del shock en la que se mostraba cada una de las conductas, y las variables independientes fueron Tratamiento y Sexo. Las comparaciones a posteriori se llevaron a cabo mediante la prueba Newman-Keuls.

6.6.2. Resultados

Se observó una alta correlación test-retest entre las dos valoraciones realizadas, tanto en el caso del umbral de sobresalto ($r=0.87$, $p<0.05$), como en el caso del umbral de salto ($r=0.99$, $p<0.05$).

El ANOVA realizado con el umbral de sobresalto reflejó que ni la variable independiente Tratamiento [$F(3, 90)=1.79$, $p>0.05$] (Ver Figura 6.6.1.), ni la variable Sexo [$F(1, 90)=0.72$, $p>0.05$] (Ver Figura 6.6.2.) produjeron un efecto significativo. Tampoco la interacción Tratamiento x Sexo resultó significativa [$F(3, 90)=1.04$, $p>0.05$] (Ver Figura 6.6.3.). La media (\pm ETM) del umbral de sobresalto fue de 0.102 ± 0.005 .

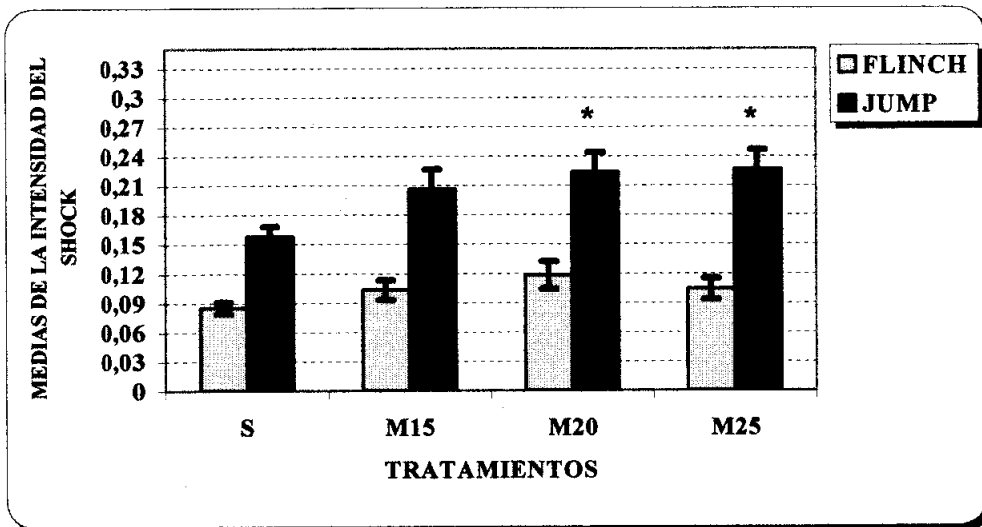


Figura 6.6.1. Medias (\pm ETM) de la intensidad de shock en mA para los umbrales de sobresalto (FLINCH) y de salto (JUMP) en un modelo animal de analgesia. Administración de Salino (S) o de Maprotilina 15, 20 ó 25 mg/kg (M5, M10 y M20, respectivamente) treinta minutos antes de la prueba.

* $p < 0.05$ vs. salino (S)

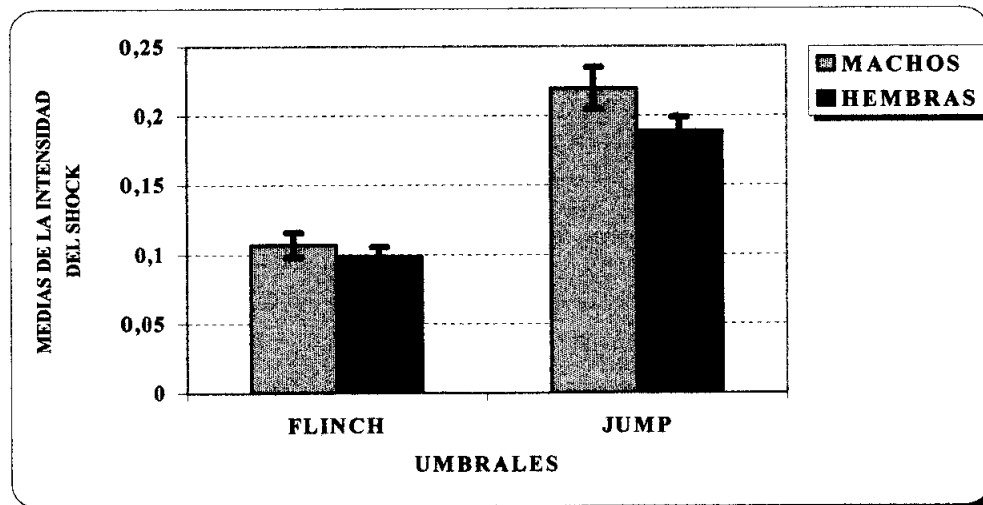
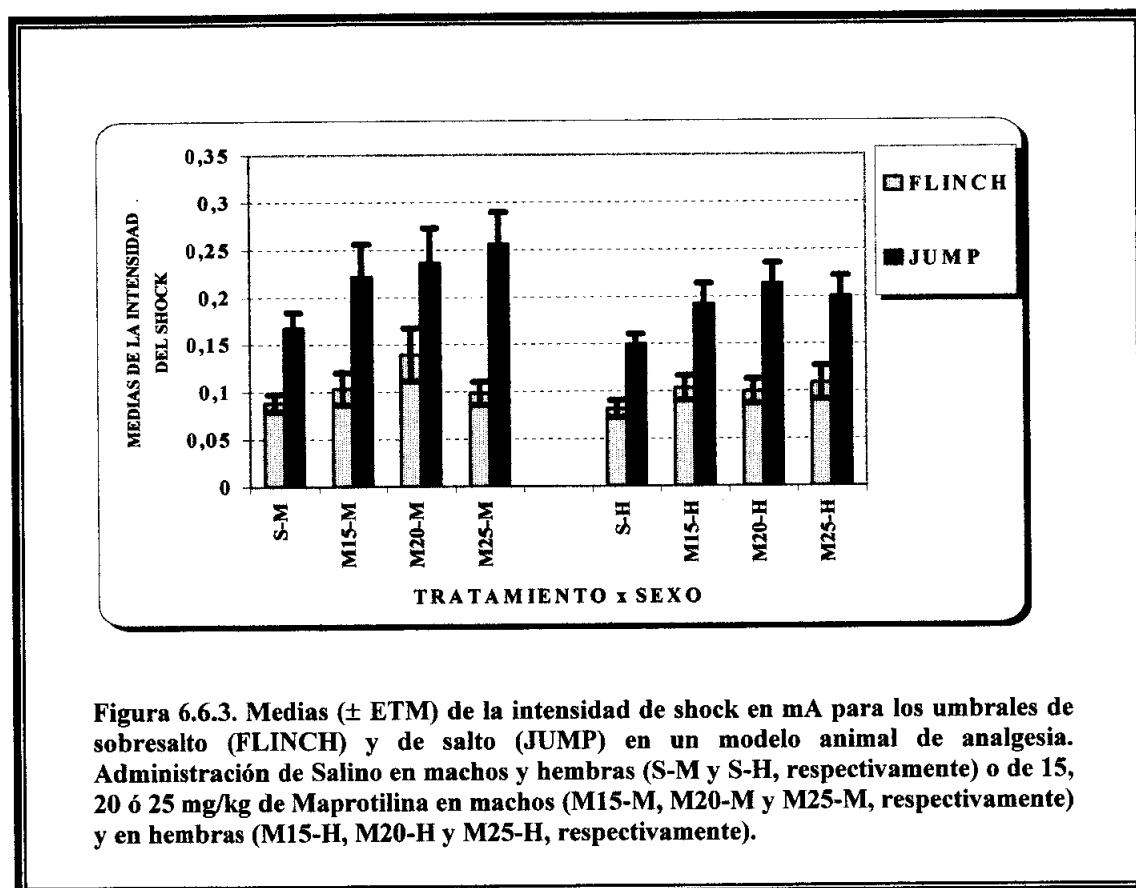


Figura 6.6.2. Medias (\pm ETM) de la intensidad de shock en mA para machos y hembras de los umbrales de sobresalto (FLINCH) y de salto (JUMP) en un modelo animal de analgesia.

Al analizar los valores obtenidos en el umbral de salto el ANOVA reflejó un efecto significativo de la variable Tratamiento [F (3, 90)=3.41, $p < 0.05$]. Las comparaciones a posteriori llevadas a cabo con la prueba Newman-Keuls, reflejaron que las dosis mayores de maprotilina (20 y 25 mg/kg) producen un aumento del umbral de salto comparadas con el grupo control salino (Ver Figura 6.6.1.). Ni la variable Sexo [F (1, 90)=3.24, $p > 0.05$] (ver Figura 6.6.2.), ni la interacción Tratamiento x Sexo [F (3, 90)=0.25, $p > 0.05$] (ver Figura 6.6.3.) resultaron estadísticamente significativas.



6.6.3. Discusión

En este experimento se analizó el posible efecto analgésico de la administración aguda de 15, 20 ó 25 mg/kg de maprotilina. El principal objetivo de este experimento fue permitir una interpretación más precisa de los resultados obtenidos en el Experimento 5.

Los análisis llevados a cabo mostraron que ninguna de las dosis de maprotilina estudiadas modificaban el umbral de sobresalto de los animales, independientemente de que fueran machos o hembras. No obstante, el umbral de salto sí que se vio modificado por las dosis de 20 y 25 mg/kg aumentándolo en comparación con los sujetos control. Este efecto se observó independientemente del sexo de los animales.

Los resultados parecen reflejar que en cierta medida las dosis superiores de maprotilina (20 y 25 mg/kg) produjeron un efecto analgésico.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros investigadores que también estudiaron el efecto analgésico de la maprotilina sobre estímulos eléctricos. Así, Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) trabajando con ratas comprobaron que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina, además de producir analgesia ante estímulos químicos y táctiles, producía analgesia ante estímulos eléctricos. Estos autores señalaron que el aumento producido por la maprotilina en los umbrales del dolor era pequeño. Este es también nuestro caso, la analgesia no es del todo clara ya que los umbrales de sobresalto no se ven influenciados por esta dosis de maprotilina, sin embargo los umbrales de salto sí que aumentan.

Una vez más nos encontramos con diferencias en los resultados al cambiar de una cepa de ratones a otra. En el punto 6.3. de la presente Tesis se comprobó que las dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina no poseían efecto analgésico cuando eran administradas 30 minutos antes de una prueba de analgesia ante estímulos eléctricos en ratones OF1. Sin embargo, en este experimento observamos que la administración de 20 mg/kg de maprotilina a ratones CD-1 sí que produjo cierto grado de analgesia. En este caso las diferencias encontradas con las dosis de 20 mg/kg de maprotilina, no produciendo efecto en los ratones de la cepa OF1 y produciendo analgesia en los ratones de la cepa CD-1, pueden tener su origen en las diferencias entre cepas ya que el protocolo llevado a cabo fue similar en ambos experimentos. De hecho, cuando se realizó la comparación entre la sensibilidad de ambas cepas (datos no presentados), se observó que la sensibilidad de ambas ante los estímulos eléctricos difiere en los animales salino tanto para el umbral de sobresalto [$F(1, 18)=4.77, p<0.05$] como para el umbral de salto [$F(1, 18)=14.17, p<0.01$]. Los animales CD-1 presentaron menores

umbrales para el sobresalto (0.098 ± 0.012) y para el salto (0.167 ± 0.017) que los animales OF1 (0.136 ± 0.009 y 0.342 ± 0.055 , respectivamente). El hecho de que los animales CD-1 presentaran una mayor sensibilidad ante los estímulos eléctrico podría explicar que cualquier modificación, por pequeña que sea, sobre los umbrales del dolor se viera reflejada con más facilidad. Esto podría explicar por qué el aumento en los umbrales del dolor con la dosis de 20 mg/kg de maprotilina se observó en los animales CD-1 y no en los OF1.

Los resultados obtenidos en este experimento dificultaron, en cierta manera, la interpretación de los resultados observados en el Experimento 5. Esta dificultad vendría determinada, como apuntamos con anterioridad, por el hecho de que la administración de fármacos que pueden aumentar o disminuir la sensibilidad a la descarga (aumentando o disminuyendo el umbral del dolor de los animales) podría influir en el nivel de aversión que puede producir la descarga eléctrica y podría reflejar resultados que enmascararían el verdadero efecto que el fármaco tiene sobre la memoria (Hiramatsu y cols., 1994; Cole y Jones, 1995; Sierralta y cols., 1995a; Parent y cols., 1999). Es posible que el efecto deteriorante que se observó sobre la memoria con las dosis de 20 y 25 mg/kg maprotilina en el Experimento 5 no se debiera a un efecto del fármaco sobre los procesos de memoria propiamente dichos. Es posible que el deterioro en la ejecución observado con estas dosis reflejara un efecto analgésico de la maprotilina. Los animales podrían no percibir la descarga eléctrica como un estímulo aversivo del que hay que huir, o podrían estar percibiéndola como menos aversiva, y esto es lo que hace que en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria los animales cruzaran más rápido al compartimento de shock que los animales controles. Estos últimos si que habrían percibido el shock con toda su intensidad nociva.

Como vimos, el efecto analgésico de las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina se producía tanto en machos como en hembras. Sin embargo, en el Experimento 5 se observó que el aumento en las latencias de cruce, en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, que producían estas dosis de maprotilina solamente se observaba en las hembras. Estos resultados no nos permitirían rechazar la posibilidad de que el efecto observado sobre las latencias de cruce se debiera a un efecto analgésico de

la maprotilina ya que es posible que la falta de efecto en los machos solamente se debiera a una alta variabilidad de los animales dentro de cada grupo.

Por tanto, haciendo un resumen de los datos obtenidos hasta este momento, podemos decir que fueron las dosis altas de maprotilina (20 y 25 mg/kg) las que parecían producir un efecto deteriorante sobre la memoria de los animales CD-1, especialmente en las hembras. No obstante, esta interpretación se vio dificultada por varios motivos. Como vimos en el Experimento 5 la dosis de 25 mg/kg de maprotilina producía un efecto ansiolítico también en las hembras. Este efecto hace posible que la reducción en los tiempos de latencia de la sesión de recuperación en la prueba de evitación inhibitoria se produjera por el hecho de que los animales no apreciaron la descarga del shock como una situación estresante y por tanto su recuerdo no produjo ansiedad. Además, en el presente experimento observamos que tanto la dosis de 20 mg/kg de maprotilina como la de 25 mg/kg producían un efecto analgésico. Estos resultados también podrían explicar la reducción de los tiempos de latencia en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Los animales, en concreto las hembras, podrían no recordar el shock administrado en la sesión de adquisición porque no lo apreciaron como algo aversivo, o al menos no tan aversivo, esto haría que cruzaran antes en la sesión de recuperación.

Otra posibilidad que explicaría la conducta de los animales en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria es que el fármaco produjera una dependencia del estado. Al realizar el aprendizaje de la conducta de evitación inhibitoria bajo los efectos de la maprotilina, si este fármaco produjese dependencia del estado la conducta de evitación solamente podría ser recordada cuando el animal estuviera bajo los efectos del mismo fármaco. En el estudio de esta posibilidad es donde centraremos el interés del próximo experimento.



6.7. MAPROTILINA Y DEPENDENCIA DEL ESTADO. RATONES MACHOS Y HEMBRAS (Experimento 7)

El término aprendizaje dependiente del estado hace referencia al efecto de algunos fármacos sobre el proceso de recuperación de la memoria. Cuando las respuestas conductuales son aprendidas mientras que el animal está bajo la influencia de un determinado fármaco, dichas conductas se ejecutan eficientemente sólo cuando se encuentra bajo las mismas condiciones farmacológicas. El proceso de recuperación se ve perjudicado cuando la sesión de recuperación se lleva a cabo sin fármaco, o cuando el animal está bajo la influencia de fármacos diferentes de aquel que fue administrado en la sesión de adquisición. De la misma manera, las respuestas que son aprendidas mientras que el animal está libre de fármaco no se ejecutan en la sesión de recuperación cuando el animal recibe fármaco en esta sesión. Cuando los efectos del aprendizaje dependiente del estado son fuertes, los efectos amnésicos de éste cambio en la situación farmacológica son completos y los animales son completamente incapaces de ejecutar la respuesta aprendida hasta que la condición presente durante el entrenamiento sea reconstruida. Sin embargo, es más frecuente que se dé sólo un aprendizaje dependiente del estado parcial, es decir, cuando la respuesta aprendida puede ser ejecutada bajo la misma condición farmacológica que se dio durante la situación de aprendizaje y también bajo estados farmacológicos diferentes, pero se ejecuta mejor cuando la condición durante el entrenamiento se repite (Overton, 1984; Polster, 1993).

El estudio de los efectos de la memoria dependientes del estado es de crucial importancia ya que los daños observados en la memoria con algunos fármacos pueden deberse, más bien, a una diferencia en el estado farmacológico entre el momento de adquisición del conocimiento y el momento de la recuperación del mismo (Altman y Normile, 1987; Elrod y Buccafusco, 1988; Polster, 1993). Hay que señalar que si se produce un aprendizaje dependiente del estado con fármacos que producen amnesia, esto puede dificultar la interpretación sobre si el daño observado en la memoria es debido a un déficit en los procesos cognitivos o se debe simplemente a la diferencia en el estado farmacológico existente entre la situación de adquisición del aprendizaje y la situación de recuperación del mismo. Estas dos opciones tienen diferentes implicaciones para las teorías de la memoria. En el primer caso significaría que no se han creado los

trazos de memoria, mientras que en el segundo caso los trazos de memoria pueden haberse establecido pero no se puede tener acceso a ellos como consecuencia del cambio en el estado farmacológico (Polster, 1993).

La literatura indica que el aprendizaje dependiente del estado es un fenómeno general que puede ser observado en una gran variedad de tareas, especies y con una gran cantidad de fármacos. Aunque la literatura también indica que este fenómeno no es muy fuerte. No obstante se ha comprobado que fármacos antidepresivos, ansiolíticos y fármacos estimulantes pueden producir un aprendizaje dependiente del estado (Overton, 1984).

Como señala Bammer (1982) el efecto de la dependencia del estado puede enmascarar los resultados de la prueba de evitación inhibitoria. En el caso de la evitación inhibitoria “step-through”, las latencias de cruce de la sesión de recuperación podrían deberse a un cambio en la condición farmacológica de los animales, más que a un efecto deteriorante del fármaco estudiado sobre los procesos de memoria.

El diseño experimental más usado para el estudio del aprendizaje dependiente del estado, según Overton (1974, 1984), es un diseño experimental 2 x 2. Este diseño fue propuesto por Auld (1951) y Miller (1957 en Overton, 1984) para diferenciar el aprendizaje dependiente del estado de otros efectos de los fármacos sobre el aprendizaje y la retención. En este diseño se crean cuatro situaciones experimentales diferentes en función del tratamiento que los animales reciben en la sesión de adquisición y de recuperación. El animal aprendería una respuesta en una determinada condición farmacológica y después se estudiaría la recuperación de esta respuesta bien en el mismo estado farmacológico en el que la adquirió, o bien en otro estado farmacológico (Overton, 1974, 1984). Estas cuatro situaciones serían:

GRUPO	TRATAMIENTO ADQUISICIÓN	TRATAMIENTO RECUPERACIÓN
S-S	SALINO	SALINO
S-F	SALINO	FÁRMACO
F-S	FÁRMACO	SALINO
F-F	FÁRMACO	FÁRMACO

En el caso de que el fármaco que se está estudiando produjera un aprendizaje dependiente del estado fuerte (aprendizaje dependiente del estado simétrico) solamente los grupos S-F y F-S presentarían daños en la ejecución de la prueba de memoria, mientras que los grupos S-S y F-F no presentarían dicho daño. Es decir, en aquellos casos en los que el estado farmacológico durante la sesión de recuperación difiere del estado farmacológico durante la sesión de adquisición. Estas diferencias entre los grupos de tratamiento se observarían solamente en la sesión de recuperación de la tarea de memoria ya que en la sesión de adquisición la ejecución de todos los grupos sería igual (Overton, 1974, 1984).

Si el efecto de aprendizaje dependiente del estado producido por un fármaco es sólo parcial (disociación asimétrica), entonces es solamente el grupo F-S el que presentaría daños en la ejecución de la tarea de memoria en la sesión de recuperación. Los grupos S-S, S-F y F-F ejecutarán bien la tarea. Esto es debido a que el aprendizaje de la tarea bajo el efecto del fármaco está disociado y no puede ser generalizado a la situación de no fármaco (es dependiente del estado), mientras que las respuestas aprendidas bajo el estado de no fármaco no son dependientes del estado y pueden ser generalizadas a la situación en la que el fármaco está presente. La ejecución en la sesión de adquisición de la tarea de memoria sería igual para todos los grupos (Overton, 1974, 1984).

El objetivo de este experimento fue comprobar si la maprotilina podía producir un aprendizaje dependiente del estado. Para ello se estudió la dosis de 25 mg/kg.

La hipótesis de trabajo en la que basamos este experimento fue:

- a) Si la maprotilina produjera aprendizaje dependiente del estado, los animales tratados con maprotilina en la sesión de adquisición y con salino en la sesión de recuperación, en esta segunda sesión no recordaran la conducta aprendida en la primera (sería la conducta observada en el Experimento 5). Es decir, presentarían latencias de cruce menores en la sesión de recuperación que los animales tratados con salino en ambas sesiones. Sin embargo, los animales que recibieran maprotilina en ambas sesiones sí que recordarían la

conducta aprendida en la sesión de adquisición, produciéndose un aprendizaje dependiente del estado. Este aprendizaje dependiente del estado se reflejará en el hecho de que las latencias de cruce, en la sesión de recuperación, de los animales tratados con maprotilina en ambas sesiones serán semejantes a aquellas presentadas por los sujetos tratados con salino en ambas sesiones. Por su parte, el grupo que recibiera salino en la adquisición y maprotilina en la recuperación podría presentar una reducción en las latencias de cruce de la sesión de recuperación (se estaría produciendo dependencia del estado simétrica); o bien, estas latencias de cruce podrían ser semejantes a las de los animales tratados con salino en ambas sesiones (disociación asimétrica).

- b) Por el contrario, si la maprotilina no produjese un aprendizaje dependiente del estado, los animales tratados con maprotilina en la sesión de adquisición presentarían un déficit de memoria en la sesión de recuperación, independientemente de que en esta sesión reciban salino o maprotilina. Produciéndose el perjuicio de la memoria que ya hemos observado en el Experimento 5. Este perjuicio se reflejaría en la menor latencia de cruce de estos animales en la sesión de recuperación en comparación con los animales que en la sesión de adquisición sean tratados con salino.

En este experimento solamente se estudió el posible efecto de dependencia del estado con la dosis de maprotilina de 25 mg/kg. Al utilizar machos y hembras, la inclusión de la dosis de 20 mg/kg de maprotilina implicaba la formación de 6 grupos de animales más y, debido a las reducidas dimensiones del laboratorio, el alojamiento de dichos ratones no resultó factible. Debido a que ha sido la dosis de 25 mg/kg de maprotilina la que más dificultades ha producido su interpretación y además reflejar efectos sobre la actividad locomotora, la ansiedad y sobre los umbrales del dolor, se optó por esta dosis.

Además, Overton (1984) señaló que la fuerza de un efecto de aprendizaje dependiente del estado aumenta conforme aumenta la dosis del fármaco estudiado. Debido a que, como hemos señalado con anterioridad, la literatura indica que este fenómeno no es muy fuerte se optó por la dosis más alta de maprotilina (25 mg/kg) para confirmar la presencia o no de este efecto con este fármaco.

6.7.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron cuarenta y ocho ratones machos y cuarenta y ocho ratones hembras de la cepa CD-1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de las mismas características que los descritos en el Experimento 4. Las condiciones de alojamiento, así como las condiciones de temperatura y el ciclo de luz-oscuridad fueron las mismas que en los experimentos anteriores. El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de siete días.

FÁRMACO

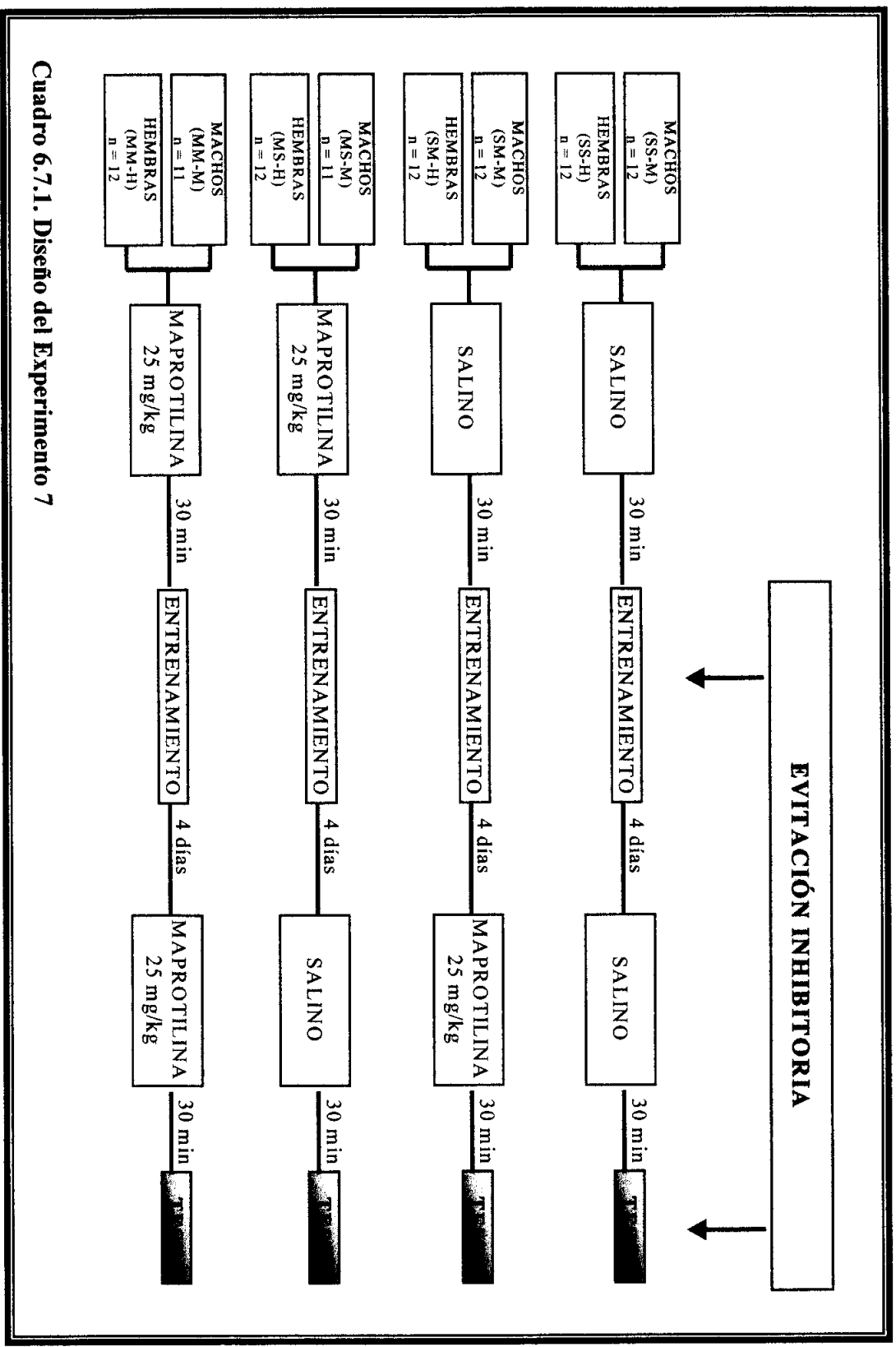
Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en la dosis de 25 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

PROCEDIMIENTO

Los noventa y seis ratones fueron divididos en ocho grupos, en función del tratamiento farmacológico que recibieron, así como del sexo (ver Cuadro 6.7.1.). Cada animal recibió una inyección de salino o de maprotilina (25 mg/kg), en función del grupo al que pertenecían, treinta minutos antes de cada una de las sesiones de una tarea



Cuadro 6.7.1. Diseño del Experimento 7

de evitación inhibitoria. Los grupos fueron: Salino-Salino Machos (SS-M), Salino-Salino Hembras (SS-H), Salino-Maprotilina Machos (SM-M), Salino-Maprotilina Hembras (SM-H), Maprotilina-Salino Machos (MS-M), Maprotilina-Salino Hembras (MS-H), Maprotilina-Maprotilina Machos (MM-M), y Maprotilina-Maprotilina Hembras (MM-H).

Treinta minutos después de recibir el tratamiento cada animal pasaba por la primera sesión de la tarea de evitación inhibitoria, de las mismas características que la descrita en el Experimento 4. Cuatro días después cada animal recibía otra inyección con uno de los tratamientos y treinta minutos después pasaban por la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, también con las mismas características que en el Experimento 4. En cada una de las sesiones se midió la latencia de cruce de cada animal al compartimento de shock.

Los animales que en la sesión de adquisición no pasaron al compartimento de shock o fueron pillados con la puerta se eliminaron del experimento. De esta manera el grupo MS-M y el MM-M vieron reducido en uno el número de sujetos experimentales. En el Cuadro 6.7.1. se refleja el procedimiento de este experimento, así como la constitución final de cada uno de los grupos de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al igual que en los Experimentos anteriores, los datos se evaluaron mediante métodos no paramétricos ya que no cumplieron dos de los supuestos básicos para el análisis de varianza, el de distribución normal de la muestra, ni el de homogeneidad de las varianzas.

En este caso el análisis de los datos en la sesión de adquisición se llevó a cabo mediante una hipótesis específica en la que se compararon las latencias de cruce de esta sesión entre los grupos que recibieron salino y los grupos que recibieron maprotilina. De esta manera, y siguiendo el estudio de Bracs y cols. (1984), comparamos los grupos salino-salino y salino-maprotilina contra los grupos maprotilina-salino y maprotilina-maprotilina para cada uno de los sexos. Consideramos que así quedaba mejor reflejado el grupo control salino, contra el grupo que recibió tratamiento farmacológico.

Este análisis se llevó a cabo mediante una prueba U de Mann-Whitney para machos y otra para hembras. En esta sesión se comprobó también la posible existencia de diferencias de género en ambas condiciones de tratamiento.

Para realizar el estudio de la dependencia del estado en la sesión de recuperación se analizaron las diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento con una prueba Kruskal-Wallis para machos y otra para hembras. Del mismo modo se realizaron pruebas post-hoc U de Mann-Whitney para comparar los diferentes tratamientos con el grupo control salino-salino, así como para analizar las diferencias de sexo dentro de un mismo tratamiento.

Al igual que en los experimentos anteriores se realizaron comparaciones intragrupo mediante pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, comparando la latencia de cruce en la sesión de adquisición, de cada uno de los grupos, con su propia latencia de cruce en la sesión de recuperación .

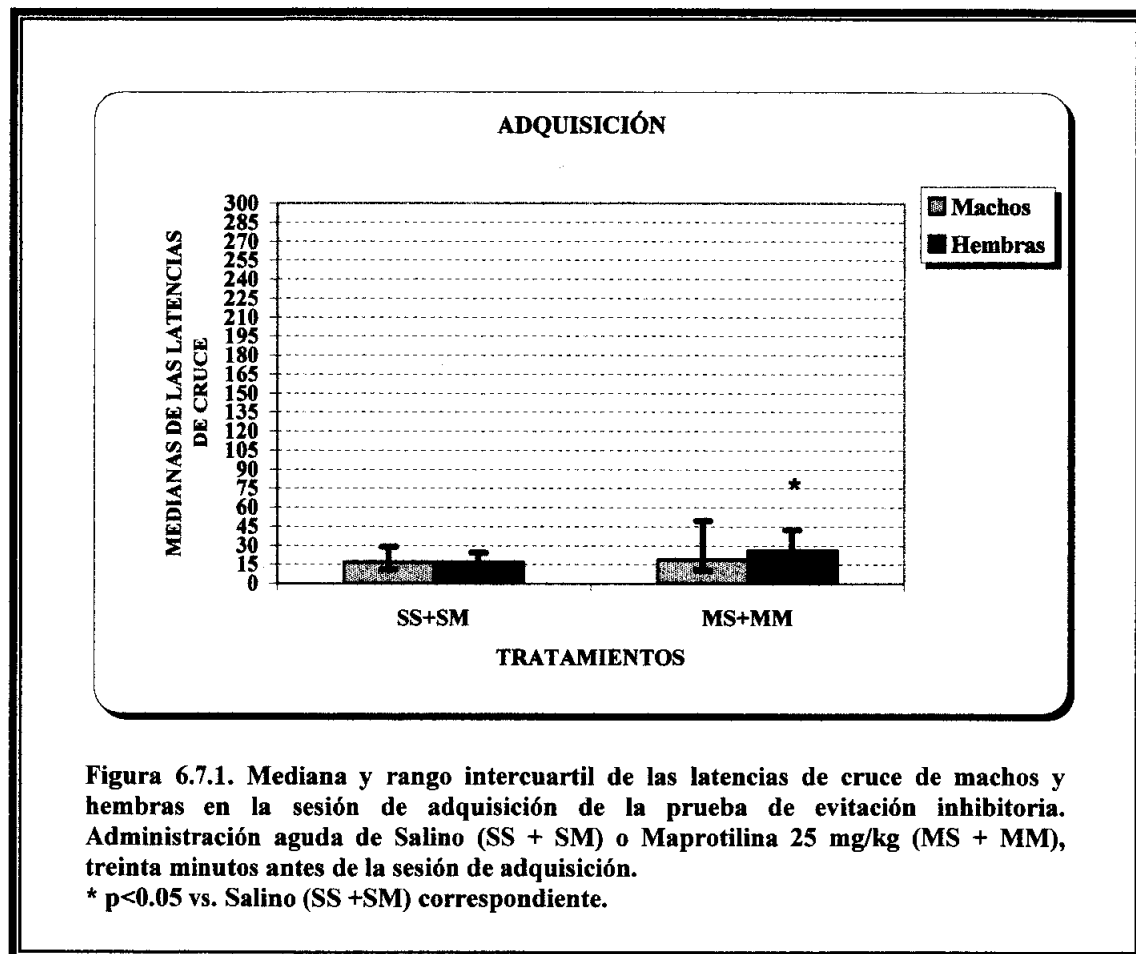
6.7.2. Resultados

En el caso de los machos, la prueba U de Mann-Whitney que se realizó con las latencias de cruce de la sesión de adquisición uniendo los dos grupos que recibieron salino y comparándolos con los grupos que recibieron maprotilina, no mostró diferencias significativas ($U=247.5$, $p>0.05$). En el caso de las hembras esta comparación si resultó significativa ($U=180$, $p<0.05$), presentando las hembras tratadas con maprotilina una mayor latencia de cruce que las hembras tratadas con salino (ver Figura 6.7.1.).

Las comparaciones entre sexos no resultaron significativas ni para los animales tratados con salino ($U=250$, $p>0.05$), ni para los animales tratados con maprotilina ($U=255.5$, $p>0.05$) (ver Figura 6.7.1.).

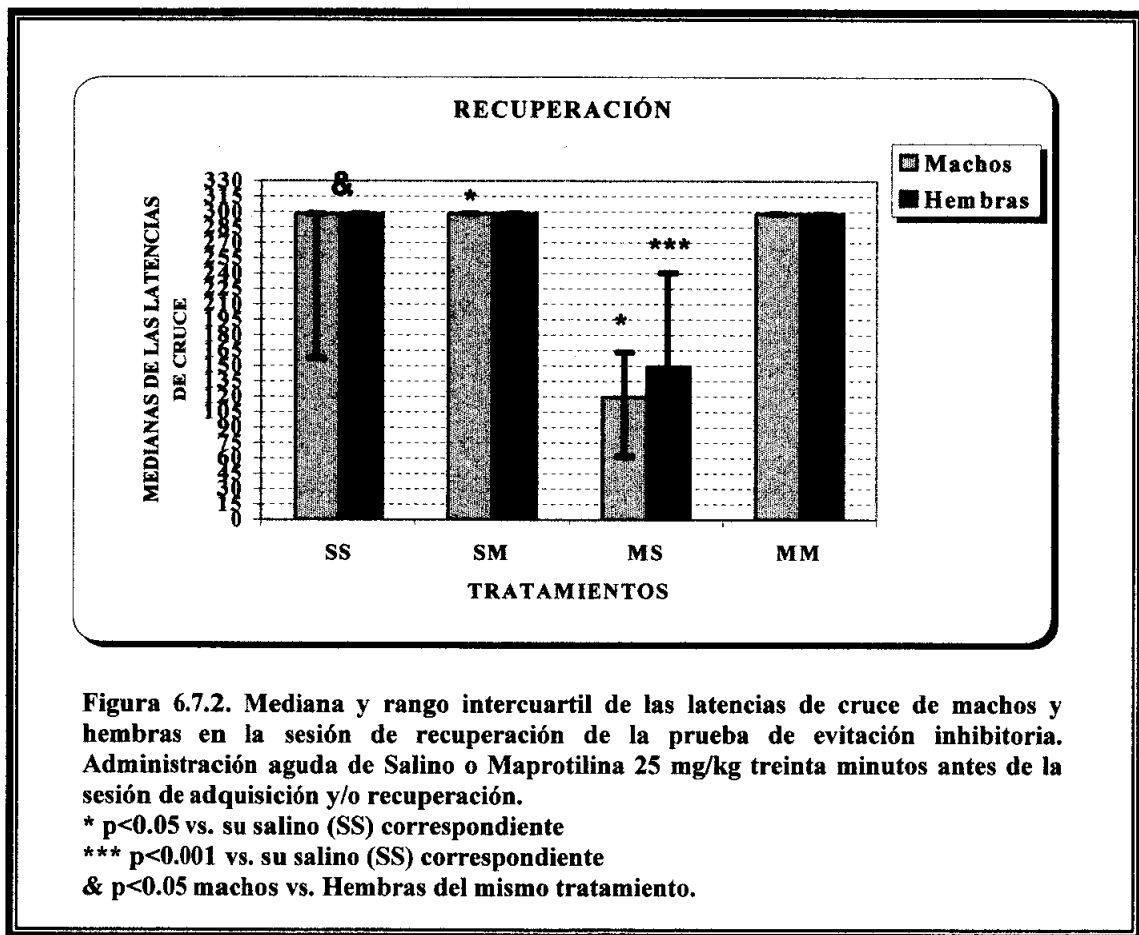
En el análisis realizado con las latencias de cruce de los machos en la sesión de recuperación se obtuvo un Kruskal-Wallis que reflejó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ($H(3, N=46)=24.95$, $p<0.001$). Las comparaciones a posteriori, realizadas en los machos con la prueba U de Mann-Whitney, reflejaron que el grupo

SM-M ($U = 48, p < 0.05$) mostró una mayor latencia de cruce que los animales del grupo control SS-M, el grupo MS-M ($U = 27, p < 0.05$) presentó una menor latencia de cruce que el grupo control SS-M y el grupo MM-M ($U = 51, p > 0.05$) no se diferenció de su grupo control SS-M (ver Figura 6.7.2.).



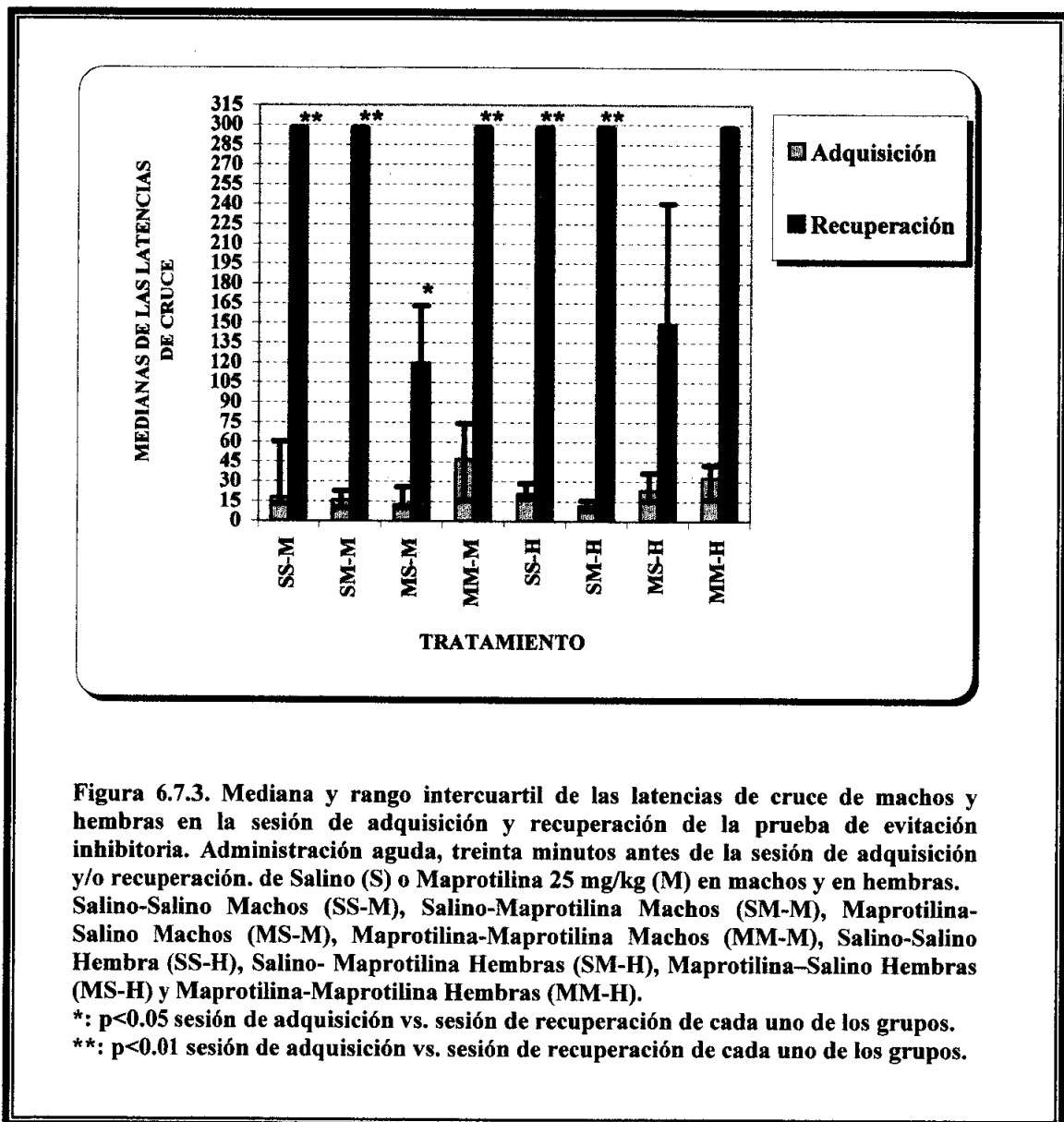
En el caso de las hembras la prueba Kruskal-Wallis realizada con las latencias de cruce de la sesión de recuperación también resultó significativa ($H(3, N=48) = 26.32, p < 0.001$). Las comparaciones a posteriori realizadas con pruebas U de Mann-Whitney reflejaron que ni el grupo SM-H ($U = 66, p > 0.05$), ni el grupo MM-H ($U = 66, p > 0.05$) mostraron diferencias significativas con respecto a su grupo control SS-H. El grupo MS-H ($U = 18, p > 0.001$) mostró menor latencia de cruce que los animales del grupo salino (SS-H) (ver Figura 6.7.2.).

Al realizar la comparación entre machos y hembras que recibieron salino antes de las dos sesiones observamos que las hembras (SS-H) presentaron una mayor latencia de cruce que los machos (SS-M) (ver Figura 6.7.2.). Este resultado hizo que el resto de comparaciones entre sexos dentro de cada uno de los tratamientos no se realizara. El motivo por el que no se realizaron dichas comparaciones fue porque que si se observaban diferencias entre sexos en el resto de grupos de tratamiento no tendríamos datos que nos permitieran discernir si estas diferencias se debían a una diferencia de sexo en sí o a un diferente efecto del fármaco sobre los animales.



Las pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, realizadas con los ratones macho, reflejaron que todos los grupos de tratamiento presentan latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo SS-M: $T=3$, $p < 0.01$; Grupo SM-M: $T=0$, $p < 0.01$; Grupo MS-M: $T=9$, $p < 0.05$; Grupo MM-M: $T=1$, $p < 0.01$). Las comparaciones intragrupo en el caso de las hembras

solamente fueron realizados en aquellos grupos que recibieron salino en la sesión de adquisición. En ambos casos las hembras presentan latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo SS-H: $T=0$, $p<0.01$; Grupo SM-H: $T=0$, $p<0.01$). Las comparaciones intragrupo de los grupos de hembras que recibieron maprotilina en la sesión de adquisición no fueron realizadas debido a que estos grupos presentaron mayores latencias de cruce en la sesión de adquisición comparados con los grupos que recibieron salino. Esto invalidaba a estos grupos para servir como línea base (ver Figura 6.7.3.).



6.7.3. Discusión

En este experimento se estudió la posibilidad de que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina produjera un aprendizaje dependiente del estado.

Los resultados obtenidos en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria con los machos reflejaron que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina (MS-M y MM-M) no afectaba los tiempos de latencia de estos animales, presentando valores similares a los animales que recibieron salino (SS-M y SM-M). En la sesión de recuperación de esta prueba los animales del grupo SM-M presentaron mayores latencias de cruce que los animales SS-M, mientras que los animales de los grupos MS-M presentaron menores latencias de cruce que los del grupo SS-M. Los animales que recibieron maprotilina en ambas sesiones (MM-M) presentaron latencias de cruce similares a los del grupo SS-M.

Por tanto, siguiendo la nomenclatura de Overton (1974, 1984), el patrón de resultados observados en los machos fue:

Grupos	Adquisición	Recuperación
SS-M	C	C
SM-M	C	D (+)
MS-M	C	D (-)
MM-M	C	C

Donde “C” = a la ejecución de los sujetos controles; “D” = diferencias con respecto a los sujetos controles; “+” = ejecución por encima de los controles y “-“ = ejecución por debajo de los sujetos controles.

Estos resultados no concuerdan con el patrón propuesto por Overton (1974, 1984) para considerar que los animales presentaron un aprendizaje dependiente del estado. Los resultados tampoco presentan el patrón de una disociación asimétrica (aprendizaje dependiente del estado parcial). Aunque guarda cierta similitud con ambos esquemas (ver Tabla 6.7.1.).

PATRONES DE LOS RESULTADOS OBSERVADOS EN LOS EXPERIMENTOS 2 X 2

1) DÉFICIT EN LA EJECUCIÓN (D.E.)			7) DISOCIACIÓN ASIMÉTRICA (D.A.)		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	D (+)	S-F	C	C
F-S	D (+)	C	F-S	C	D (-)
F-F	D (+)	D (+)	F-F	C	C
2) APRENDIZAJE DEPENDIENTE DEL ESTADO (A.D.E.)			8) D.M. + A.D.E.		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	D (-)	S-F	C	D (-)
F-S	C	D (-)	F-S	C ó D (-)	D (-)
F-F	C	C	F-F	C ó D (-)	D (-)
3) P.D. + A.D.E.			9) D.M. + A.D.E. + F.E.		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	D (+) + D (-) = C	S-F	C	C
F-S	D (+)	D (-)	F-S	D (-) ó C	D (-)
F-F	D (+)	D (+)	F-F	D (-) ó C	C
4) FACILITACIÓN DE LA EJECUCIÓN (F.E.)			10) SUPRESIÓN DE LA EXPLORACIÓN		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	D (-)	S-F	C	C
F-S	D (-)	C	F-S	D (-)	D (+)
F-F	D (-)	D (-)	F-F	D (-)	C
5) DEFICIT EN LA RECUPERACIÓN			11) TOLERANCIA AL D.E.		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	D (-)	S-F	C	D (+)
F-S	C	C	F-S	D (+)	C
F-F	C	D (-)	F-F	D (+)	C
6) DÉFICIT EN LA MEMORIZACIÓN (D.M.)			12) TOLERANCIA AL D.E. + D.A.		
Grupos	Adquisición	Recuperación	Grupos	Adquisición	Recuperación
S-S	C	C	S-S	C	C
S-F	C	C	S-F	C	D (+)
F-S	C	D (-)	F-S	D (+)	D (-)
F-F	C	D (-)	F-F	D (+)	C

Tabla 6.7.1. Patrones de los resultados observados en los experimentos 2 x 2. Modificado de Overton (1974) y adaptado a los posibles efectos observados en la prueba de evitación inhibitoria. S = Condición de no fármaco, F = condición de fármaco. C = ejecución a nivel de los sujetos controles, D (+) = mayor tiempo de latencia de cruce, D (-) = menor tiempo de latencias de cruce.

Overton (1974, 1984) señaló que los datos existentes sobre el aprendizaje dependiente del estado sugieren que este efecto generalmente ocurre en conjunción con otros efectos del fármaco como pueden ser déficit en la ejecución, facilitación en la ejecución, déficit en la recuperación, déficit en la memorización, supresión en la exploración, tolerancia al déficit en la ejecución o la combinación de estos efectos. Los patrones de estos efectos, así como algunas de las posibles combinaciones entre ellos se observan en la Tabla 6.7.1.

Comprobamos que los resultados observados en los machos no concuerdan exactamente con ninguno de los patrones presentados en la Tabla 6.7.1. No obstante estos resultados guardan cierta similitud con el patrón 7, el producido por los fármacos que producen una disociación asimétrica. No obstante, en este patrón no se observa un aumento en las latencias de cruce en el grupo que recibió salino en la sesión de adquisición y fármaco en la de recuperación. Sin embargo, nuestro grupo SM-M si que presentó ese aumento en la latencia de cruce.

Estos resultados parecen indicar que la maprotilina puede estar produciendo dependencia del estado. Por esta razón cuando el fármaco estaba presente también en la sesión de recuperación los animales presentaban un buen recuerdo. No obstante, si esto fuera así, esta dependencia del estado es sólo parcial (disociación asimétrica) ya que cuando los animales adquirían el aprendizaje de la conducta de evitación bajo la condición de no fármaco no parecían ver deteriorado su recuerdo cuando la recuperación del aprendizaje se producía bajo el efecto de la maprotilina (resultados del grupo SM-M). Es más, como hemos señalado, estos animales parecían incluso tener un mejor recuerdo ya que sus latencias de cruce eran superiores a las presentadas por los sujetos controles.

Cabe la posibilidad de que el aumento en las latencias de cruce observado en la sesión de recuperación de los animales del grupo SM-M viniera determinado por un daño en la ejecución, entendiendo esta como una dificultad para realizar la actividad de la tarea de memoria (patrón 1). No obstante, este último efecto implicaría un daño de la maprotilina sobre la actividad locomotora de los ratones machos de los grupos MS-M y MM-M en la sesión de adquisición. Sin embargo, este deterioro no fue observado en

dichos grupos sino que estos animales presentaban latencias de cruce similares a las de los grupos que recibieron salino (SS-M y SM-M). Es posible que, como ya hemos apuntado varias veces a lo largo de la Tesis, las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejen el efecto que el fármaco tiene sobre la actividad locomotora (Bammer, 1982) y produzca que unas veces aparezca una reducción de las latencias en los animales tratados con 25 mg/kg de maprotilina y otras veces no.

Son varios los autores que han demostrado que la administración aguda de la dosis de 25 mg/kg de maprotilina produce daños sobre la actividad locomotora (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000). Además, como también vimos en el Experimento 5, esta dosis de maprotilina mostró un deterioro en la actividad locomotora medida como el número total de entradas de los animales en los brazos del laberinto en cruz elevado. Esta reducción de la actividad se observó tanto en machos como en hembras. Por otra parte, aunque en la sesión de adquisición los grupos MS-M y MM-M no vieron aumentadas sus latencias de cruce con respecto a los machos que recibieron salino, tampoco difirieron de los grupos de hembras que recibieron maprotilina en la sesión de adquisición (MS-H y MM-H). Como veremos más adelante en este mismo apartado, estos grupos de hembras si que vieron aumentado el tiempo de latencia de cruce. Esto podría estar indicando que la maprotilina si que produce un cierto aumento en los tiempos de latencia de los machos aunque sea muy leve.

Por último, no hay que descartar la posibilidad de que la maprotilina esté produciendo un efecto deteriorante sobre la memoria. Como vimos en el Experimento 5, la dosis de 25 mg/kg no resultó estadísticamente significativa en los machos, en comparación con los demás grupos de tratamiento en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Sin embargo, los animales tratados con esta dosis presentaban una tendencia a producir menores latencias de cruce que los animales del grupo salino. Por tanto, es posible que esta dosis estuviera dañando los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria y que no resultara significativa debido a la gran variabilidad mostrada por los sujetos experimentales.

En este experimento, las comparaciones intragrupo realizadas con los machos reflejaron que todos los grupos de tratamiento presentaron mayores latencias de cruce

en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición. No obstante, el aumento en las latencias de cruce en la sesión de recuperación del grupo MS-M fue menos significativo. Este resultado reflejó que este grupo podría estar mostrando un daño sobre los procesos de memoria. Pero aunque así fuera, este daño solamente era parcial ya que si que presentaron cierto recuerdo de la conducta de evitación.

Teniendo en cuenta la posibilidad de que la maprotilina esté produciendo un cierto deterioro en la memoria de los ratones macho, existe una tercera explicación para los resultados observados. Es posible que la maprotilina esté produciendo un déficit en la memorización unido a un daño de este fármaco sobre la ejecución. De esta manera la reducción de las latencias de cruce, que produciría el efecto amnésico de la maprotilina, se vería compensado por el aumento en dichas latencias que produciría el efecto deteriorante de la maprotilina sobre la ejecución. Por este motivo el grupo MM-M no presentó diferencias en las latencias de cruce de la sesión de recuperación con respecto al grupo SS-M.

El hecho de que la maprotilina pudiera estar produciendo un efecto en todos estos procesos al mismo tiempo dificultó la interpretación de los resultados observados en este experimento. Overton (1974) señaló que los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central generalmente producen varios efectos sobre la conducta y que, excepto en casos muy simples, los resultados obtenidos con un diseño 2 x 2 no permiten determinar qué acciones del fármaco se están produciendo y la fuerza de cada una de ellas.

Respecto a los resultados observados en las hembras, estos mostraron que en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria la dosis de 25 mg/kg de maprotilina (MS-H y MM-H) producía un aumento de los tiempos de latencia de estos animales, en comparación con los que recibieron salino en esta sesión (SS-H y SM-H). En la sesión de recuperación de esta prueba los animales del grupo MS-H presentaron mayores latencias de cruce que los animales SS-H, mientras que los animales de los grupos SM-H y MM-H presentaron latencias de cruce similares a las del grupo SS-H.

Por tanto, siguiendo la nomenclatura de Overton (1974, 1984), el patrón de resultados observados en las hembras fue:

Grupos	Adquisición	Recuperación
SS-H	C	C
SM-H	C	C
MS-H	D (+)	D (-)
MM-H	D (+)	C

Estos resultados no concuerdan con ninguno de los patrones presentados en la Tabla 6.7.1. No obstante, guardan ciertas similitudes con algunos de ellos. Así, p.e. fue parecido al patrón 1, el de los fármacos que producían un déficit en la ejecución. En el Experimento 5 observamos como, tanto en la prueba de evitación inhibitoria como en la prueba de laberinto en cruz elevado, la dosis de 25 mg/kg de maprotilina producía un daño en la actividad locomotora de las hembras y, como señalamos con anterioridad, estos resultados corroboraban los obtenidos por otros estudios (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000). Este daño en la actividad locomotora era el que producía un aumento de las latencias de cruce en la sesión de adquisición en este Experimento 7. Los daños de la maprotilina sobre la actividad locomotora produjeron un deterioro en la ejecución de la prueba de evitación inhibitoria impidiendo que los animales cruzaran al compartimento de shock. No obstante, este efecto no se observó en la sesión de recuperación con el grupo SM-H. Supuestamente la administración de maprotilina en esta sesión también tendría que haber producido un aumento de las latencias de cruce, sin embargo las latencias del grupo SM-H son similares a las del grupo SS-H. El motivo por el que el deterioro en la ejecución no se observó en este caso es difícil de determinar. Quizás se debió, como hemos señalado con anterioridad, a que las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejan el efecto que el fármaco tiene sobre la actividad locomotora (Bammer, 1982). Tampoco las latencias del grupo MM-H en la sesión de recuperación difirieron de las del grupo SS-H.

El patrón de resultados obtenido con las hembras de este experimento guarda también cierta semejanza con el patrón 7 de la Tabla 6.7.1.. Es decir, puede ser que los animales presentaran una disociación asimétrica. Este sería el motivo por el que en el grupo MM-H, al realizarse la recuperación de la conducta aprendida bajo las mismas circunstancias que durante la adquisición (situación de fármaco), los animales presentaron un buen recuerdo. Se trata de un aprendizaje dependiente del estado parcial

ya que el grupo SM-H no mostró un deterioro en el recuerdo, a pesar de que la condición en la que tuvo lugar el aprendizaje (libre de fármaco) y la condición en la que tiene lugar el recuerdo (bajo los efectos del fármaco) difieren.

Por otra parte, como ocurría con los machos, es posible que la maprotilina esté produciendo un daño en la memoria unido a un deterioro sobre la ejecución. De esta manera la reducción de las latencias de cruce, que produciría el efecto amnésico de la maprotilina, se vería compensado por el aumento en dichas latencias que produciría el efecto deteriorante de la maprotilina sobre la ejecución. Por este motivo el grupo MM-H no presentó diferencias en las latencias de cruce de la sesión de recuperación con respecto al grupo SS-H.

Aunque a primera vista los resultados de los machos y de las hembras en la sesión de recuperación no son exactamente iguales, tampoco se observan grandes diferencias entre uno y otro. No obstante, no podemos determinar si estos resultados difieren significativamente ya que de entrada los grupos salinos (SS-M y SS-H) mostraron diferencias. Debido a la mismas, cualquier diferencia de género que pudiéramos haber encontrado con el resto de tratamientos no sabríamos si se debería a un diferente efecto de la maprotilina en los machos que en las hembras, o por el contrario se debería a diferencias propias de cada género.

Hay que señalar que las diferencias entre los grupos salinos mostraron que las hembras presentaron mayores latencias de cruce que los machos en la sesión de recuperación, es decir mostraban un mejor recuerdo. Estas diferencias de género en el aprendizaje de evitación inhibitoria han sido ya observadas en otros trabajos (Heinsbroek y cols., 1988a, 1988b; Berger-Sweeney y cols., 1995; Monleón y cols., 2001).

Por lo tanto, aunque los patrones obtenidos en machos y hembras difieren en algunos aspectos, parece ser que la maprotilina puede estar produciendo un déficit en la ejecución unido a un efecto de disociación asimétrica. Aunque no podemos descartar la posibilidad de que este patrón se debiera a la unión de un efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria y de un efecto deteriorante de este fármaco sobre las funciones motoras.

Como señala Overton (1974), aunque los diseños experimentales 2 x 2 sean los más empleados para el estudio de la dependencia del estado, es posible que otros tipos de diseños para el estudio de la dependencia del estado puedan otorgar resultados más claros. Este autor propone un diseño de tests repetidos, en el que se llevan a cabo varias sesiones de adquisición y de recuperación.

GRUPO	TRATAMIENTO ADQUISICIÓN			TRATAMIENTO RECUPERACIÓN			
1	N	N	N	N	N	D	N
2	N	N	N	N	D	N	D
3	D	D	D	D	N	D	N
4	D	D	D	D	D	N	D

Sin embargo, Overton (1974) señala que este tipo de diseño no puede ser utilizado con todas las pruebas de memoria. Este es nuestro caso en concreto, ya que al utilizar una prueba de evitación inhibitoria de un solo ensayo, no podemos realizar varias sesiones de adquisición. Además este autor también señala que incluso con este tipo de diseño todavía pueden aparecer combinaciones de efectos en un fármaco que hagan aparentar que se está produciendo un efecto de dependencia del estado.



6.8. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE 25 mg/kg DE MAPROTILINA, ANTES DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA, EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS. EFECTO DE ESTA MISMA DOSIS SOBRE LA CONDUCTA DE LOS ANIMALES EN UN LABERINTO EN CRUZ ELEVADO (EXPERIMENTO 8)

Como señalamos con anterioridad en la presente Tesis, los antidepresivos no muestran sus efectos terapéuticos hasta pasadas dos o tres semanas desde el comienzo de la administración (Montgomery, 1996; Frazer, 1997; Garattini y cols., 1998; Stahl, 1998a; D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000; Hébert, 2001) y las mayores mejorías clínicas, con cualquier tipo de fármaco antidepresivo, se consiguen después de un tratamiento continuado de semanas o incluso de meses (Thase, 1999b; Zajecka, 2000).

Está demostrado que el tratamiento crónico con antidepresivos afecta a un gran número de sistemas neurotransmisores y produce en el cerebro un gran número de cambios adaptativos (D'Aquila y cols., 2000). La adaptación de numerosos receptores (receptores 5-HT₂ postsinápticos, receptores α_2 presinápticos, β -receptores postsinápticos, receptores 5-HT_{1A}, receptores dopaminérgicos) es paralela a la eficacia clínica de los antidepresivos (Allain y cols., 1995; Costentin, 1996; Leonard, 1996; Miller y cols., 1996; Potter, 1996; Sambunaris y cols., 1997; Stahl, 1998a; Stahl, 1998c; Feighner, 1999; D'Aquila y cols., 2000; Vetulani y Nalepa, 2000). Por tanto, este efecto terapéutico retardado de los antidepresivos parece deberse a que la administración prolongada de estos fármacos produce una adaptación de los receptores (Hano y cols., 1981; Allain y cols., 1995; Stahl, 1998a).

Refiriéndonos concretamente a la maprotilina, se sabe que la administración aguda de la misma produce un aumento de la NA en el espacio sináptico debido a la inhibición que este fármaco produce sobre la recaptación de este neurotransmisor. Sin embargo, la administración prolongada de maprotilina hace que se produzca un cambio en el estado funcional de los receptores noradrenérgicos (Delini-Stula y cols., 1978). La administración crónica de este antidepresivo también produce una regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos (Frazer, 1997). Varios autores también observaron que

la administración repetida de este antidepresivo producía cambios en la actividad del sistema dopaminérgico (Delini-Stula y Vassout, 1979; Balsara y cols., 1982; Muscat y cols., 1992; Bezchlibasyk-Butler, 1994).

En este experimento se pretendió comprobar si el efecto observado sobre la conducta de evitación inhibitoria en el Experimento 5 con la dosis de 25 mg/kg de maprotilina, administrada de forma aguda, se replicaba cuando esta dosis era administrada de forma crónica. Como señalamos en el Experimento 2, con la administración crónica se pretendió hacer más homólogo nuestro estudio, asemejándolo a las condiciones normales en las que se encuentran los pacientes que son tratados con antidepresivos en la clínica.

La administración en este caso se llevó a cabo durante las tres semanas previas a la sesión de adquisición.

En este experimento también se pretendió comprobar si el efecto ansiolítico observado en el Experimento 5 con la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina se replicaba cuando la administración del antidepresivo se realizó de manera crónica.

Hipotetizamos, por tanto, que si la administración crónica de maprotilina tiene un efecto deteriorante sobre la memoria, este déficit será observado en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Como en el caso de la administración aguda, los animales que presenten problemas de memoria mostrarán una menor latencia de cruce en la sesión de recuperación en comparación con los ratones que recibieron salino.

También hipotetizamos que si la administración de 25 mg/kg de maprotilina posee un efecto ansiolítico, su efecto quedará reflejado en el laberinto en cruz elevado. Este efecto ansiolítico producirá un aumento en el número de entradas de los animales a los brazos abiertos y/o en el tiempo de permanencia en los mismos, en comparación con los animales control.

Los antecedentes bibliográficos sobre la maprotilina (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000), así como los resultados del Experimento 5, mostraron que

la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina producía un deterioro de la actividad locomotora. Por este motivo se estudió también si la administración crónica con esta dosis de maprotilina seguía reduciendo la actividad de los animales. Como en los Experimentos 4 y 5, se utilizaron las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria y el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado como medida del efecto de la maprotilina sobre la actividad locomotora.

En este caso la hipótesis de la que partimos es que si la administración crónica de maprotilina produce un deterioro sobre la actividad locomotora este deterioro quedará reflejado en una mayor latencia de cruce en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria, así como en una reducción en el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado.

6.8.1. Material y método

SUJETOS

Se utilizaron treinta ratones machos y treinta ratones hembras de la cepa CD-1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de cinco semanas de edad y con un peso comprendido entre 23-27 g en el caso de los machos y entre 18-22 g para las hembras a su llegada al laboratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cuatro, siempre del mismo sexo, en jaulas de plástico traslúcido (27 x 25 x 27 cm³). Las condiciones de temperatura y el ciclo de luz-oscuridad fueron las mismas que en los experimentos anteriores. El experimento se realizó durante el periodo de oscuridad y los animales tuvieron un periodo de adaptación al animalario de dieciocho días.

FÁRMACO

Clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy A.G., Basel, Suiza) en las dosis de 25 mg/kg. El fármaco fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente en un volumen de 0.01 ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero salino.

APARATOS

Para la realización de este experimento se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) de las mismas características que la descrita en el Experimento 1.

En este experimento también se utilizó un laberinto en cruz elevado (CIBERTEC, S.A., Madrid, España) de las mismas características que el descrito en el Experimento 4.

PROCEDIMIENTO

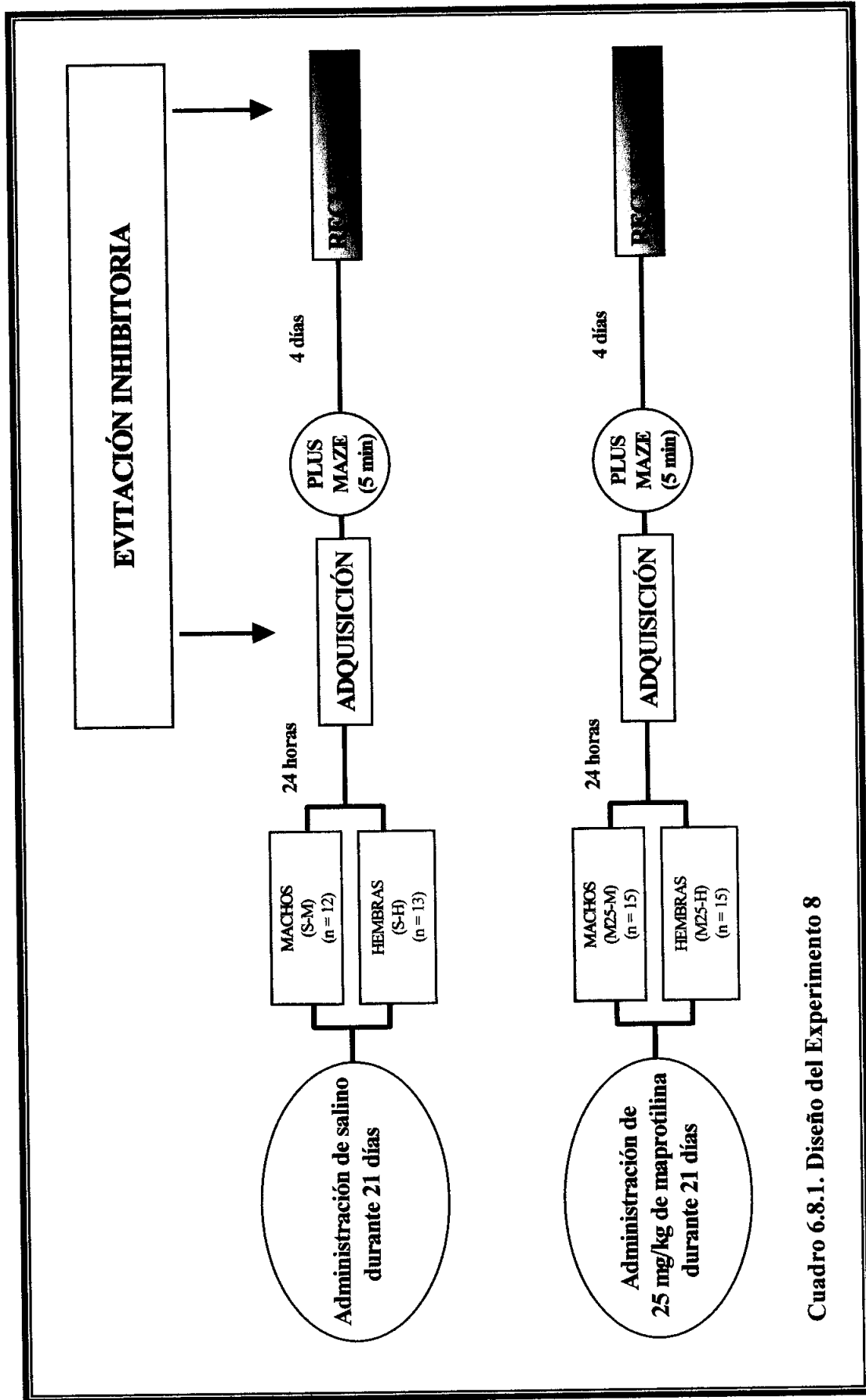
Los sesenta ratones fueron divididos de forma aleatoria en cuatro grupos ($n = 15$) en función del tratamiento farmacológico que recibieron, así como del sexo (ver Cuadro 6.8.1.). Cada animal recibió salino o 25 mg/kg de maprotilina, en función del grupo al que pertenecían, durante veintiún días antes de ser expuestos a la primera sesión de una tarea de evitación inhibitoria. Los grupos fueron: Salino-Machos (S-M), Salino-Hembras (S-H), Maprotilina 25 mg/kg-Machos (M25-M) y Maprotilina 25 mg/kg-Hembras (M25-H).

Transcurridas veinticuatro horas desde la última inyección, cada animal era expuesto a una sesión de adquisición en una tarea de evitación inhibitoria de las mismas características que la descrita en el Experimento 4.

Inmediatamente después de que los animales pasaran por la prueba de evitación inhibitoria, cada animal fue conducido a una habitación contigua e iluminada donde se le expuso a una prueba de laberinto en cruz de las mismas características que la descrita en el Experimento 4.

Transcurridos cuatro días desde la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria, los animales fueron expuestos a una sesión de recuperación en la que se evaluaba el recuerdo de la conducta aprendida durante la primera sesión.

Los animales que en la sesión de adquisición no cruzaron al compartimento de shock o que al cruzar quedaron atrapados en la puerta fueron eliminados del experimento. De esta manera, los grupos S-M y S-H vieron reducidos en dos el número



Cuadro 6.8.1. Diseño del Experimento 8

de sujetos experimentales ($n = 13$). El grupo S-M perdió otro de los animales que lo integraban debido a la defunción del mismo. En la prueba del laberinto en cruz se perdió un animal del grupo S-M y otro animal del grupo M25-M por fallos en el procedimiento.

El diseño del Experimento 8, así como la composición de cada uno de los grupos de tratamiento, queda reflejado en el Cuadro 6.8.1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos en la prueba de evitación inhibitoria, tanto en la sesión de adquisición como en la sesión de recuperación, se analizaron con una prueba U de Mann-Whitney para los machos y otra para las hembras.

Para cada una de las sesiones de la prueba se realizaron comparaciones entre sexos dentro de cada grupo de tratamiento. Para este fin también se emplearon pruebas U de Mann-Whitney.

También se realizaron comparaciones intragrupo entre las latencias de cruce de la sesión de adquisición y las latencias de cruce de la sesión de recuperación. En este caso la prueba utilizada fue Wilcoxon para muestras apareadas.

Para el análisis de los datos recogidos en el laberinto en cruz elevado se llevaron a cabo diferentes ANOVAs. Se realizó un ANOVA factorial entresujetos para el análisis del porcentaje de número de entradas en los brazos abiertos con dos factores: Tratamiento, con dos niveles (salino y 25 mg/kg de maprotilina) y Sexo, con dos niveles (machos y hembras). También se realizaron otros dos ANOVAs de características similares, uno para el análisis del porcentaje del número de entradas en los brazos cerrados y otro para el análisis del número total de entradas. Para trabajar los datos obtenidos sobre los porcentajes de los tiempos de permanencia en cada sector del laberinto se utilizó un ANOVA mixto con dos factores estresujetos: Tratamiento, con dos niveles (salino y 25 mg/kg de maprotilina) y Sexo, con dos niveles (machos y hembras) y un factor de medidas repetidas que fue denominado Sector con tres niveles (brazos abiertos, brazos cerrados y centro).

6.8.2. Resultados

La prueba U de Mann-Whitney que se realizó con las latencias de cruce presentadas por los ratones machos en la sesión de adquisición no mostró diferencias significativas entre los grupos S y M25 ($U=71.5, p>0.05$). La prueba U de Mann-Whitney llevada a cabo con las hembras en esta sesión tampoco reflejó diferencias significativas entre los grupos S y M25 ($U=78, p>0.05$) (ver Figura 6.8.1.).

Las comparaciones entre sexos, realizadas en esta sesión de adquisición mediante pruebas U de Mann-Whitney, tampoco reflejaron diferencias significativas para los animales tratados con salino ($U=61, p>0.05$) o los animales tratados con 25 mg/kg de maprotilina ($U=86, p>0.05$) (ver Figura 6.8.1.).

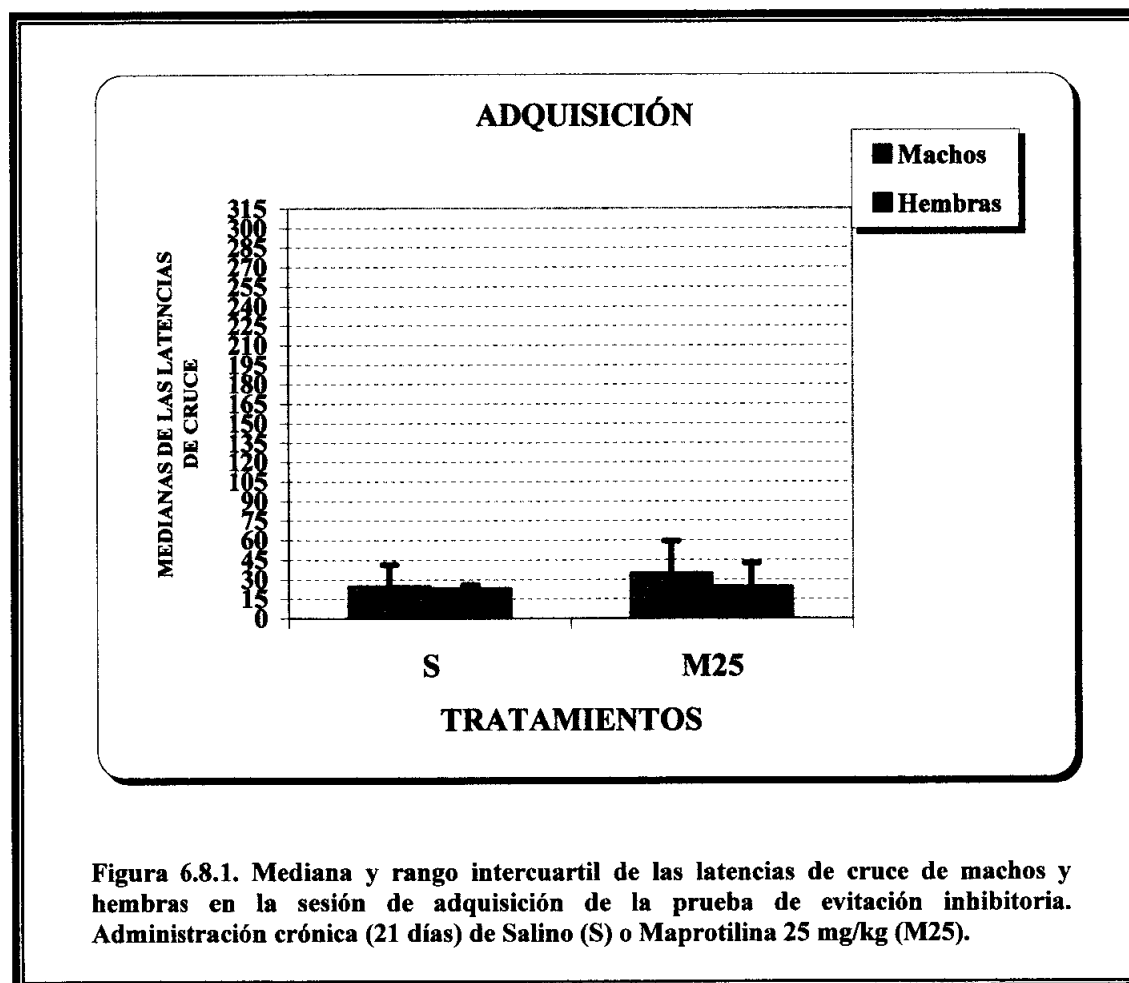
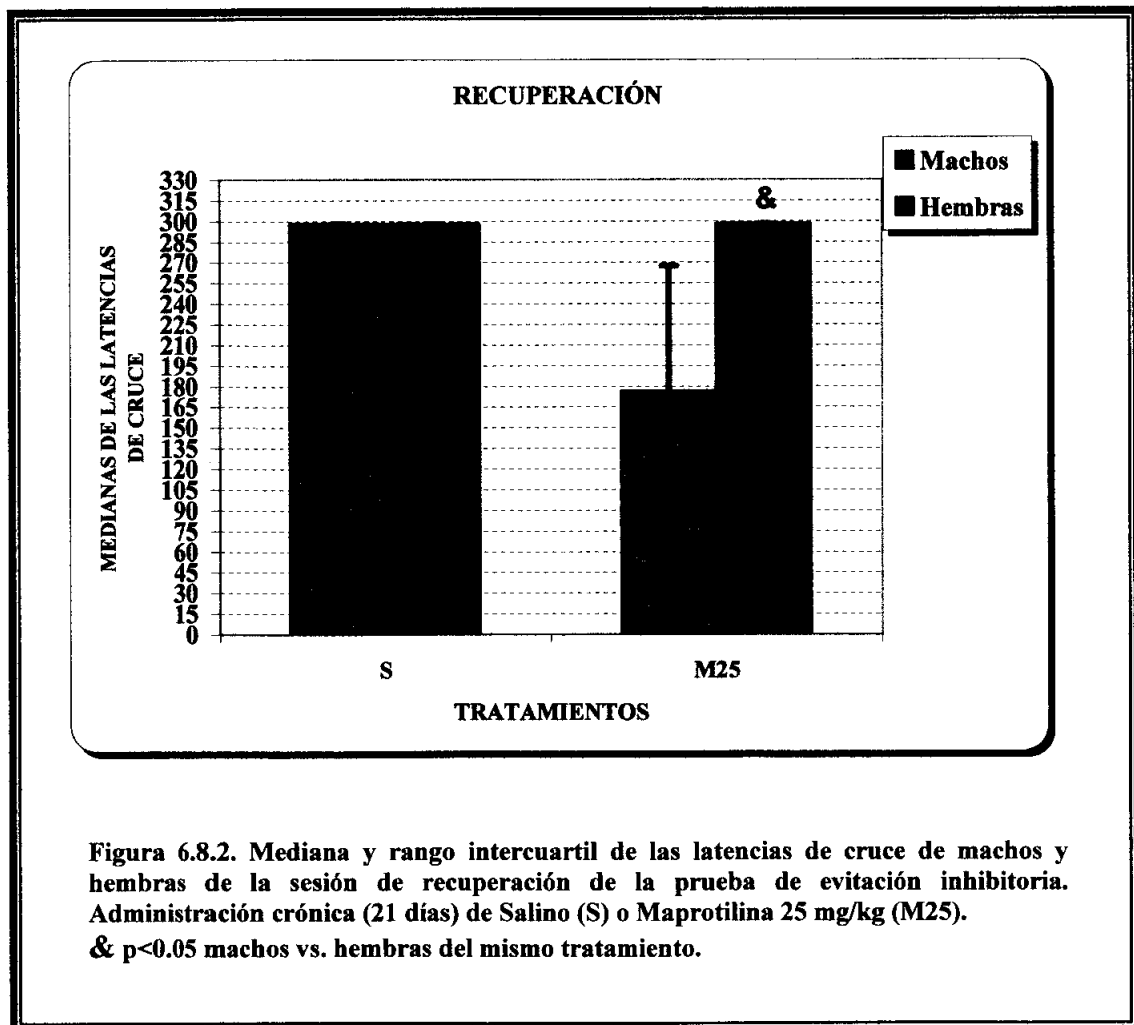


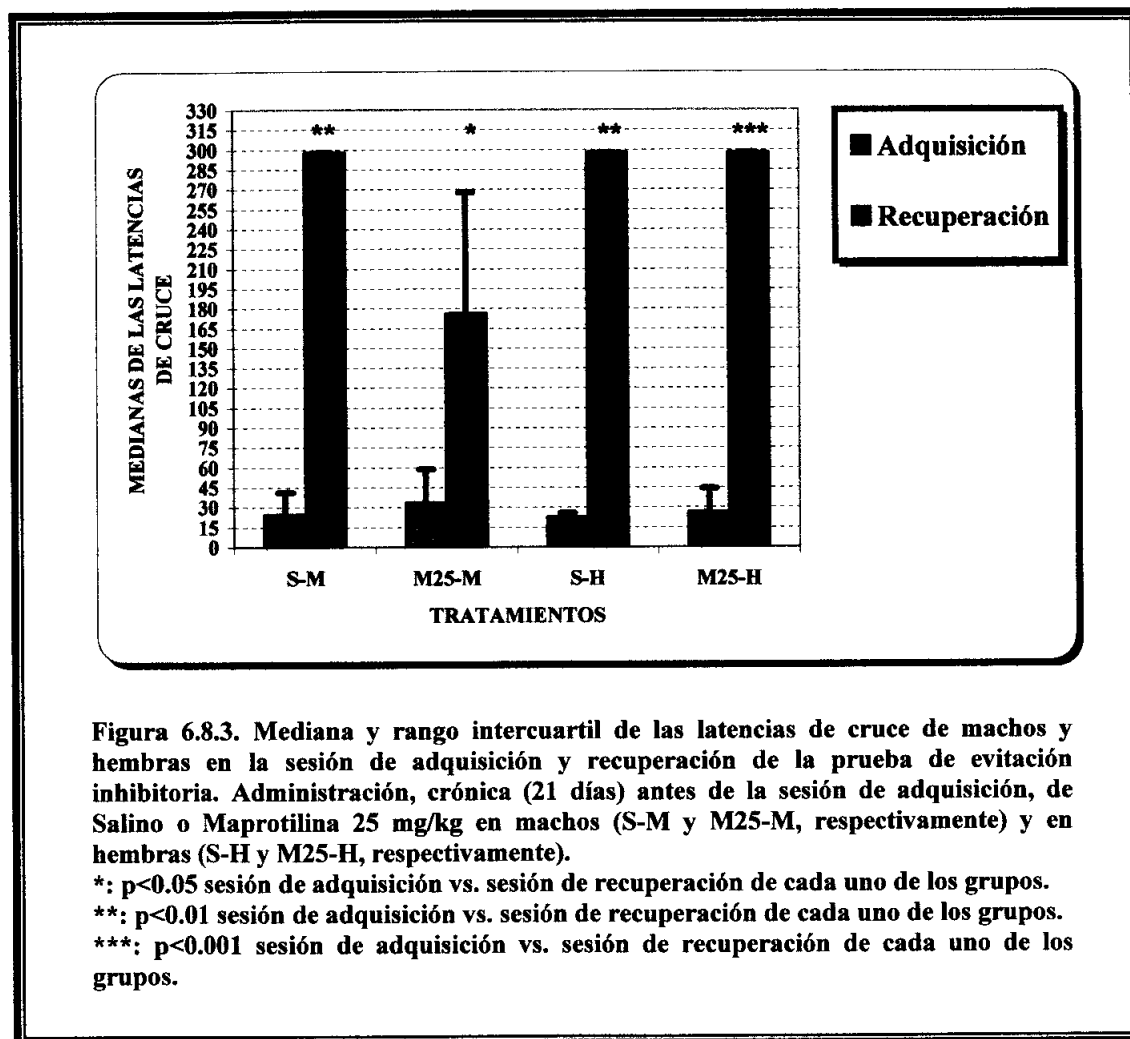
Figura 6.8.1. Mediana y rango intercuartil de las latencias de cruce de machos y hembras en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Administración crónica (21 días) de Salino (S) o Maprotilina 25 mg/kg (M25).

La prueba U de Mann-Whitney que se realizó con las latencias de cruce presentadas por los ratones machos en la sesión de recuperación no mostró diferencias significativas entre los grupos S y M25 ($U=57.5$, $p>0.05$). La prueba U de Mann-Whitney llevada a cabo con las hembras en esta sesión tampoco reflejó diferencias significativas entre los grupos S y M25 ($U=79$, $p>0.05$) (ver Figura 6.8.2.).

Las comparaciones entre sexos, realizadas en esta sesión de recuperación mediante pruebas U de Mann-Whitney, tampoco reflejaron diferencias significativas para los animales tratados con salino ($U=64$, $p>0.05$). Los animales tratados con 25 mg/kg de maprotilina si que presentaron diferencias de sexo, los machos mostraron menores latencias de cruce en la sesión de recuperación que las hembras ($U=63.5$, $p<0.05$) (ver Figura 6.8.2.).



Las pruebas Wilcoxon para muestras apareadas, realizadas con los ratones machos y hembras, reflejaron que todos los grupos de tratamiento presentan latencias de cruce significativamente mayores en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición (Grupo S-M: $T=3$, $p<0.01$; Grupo M25-M: $T=17$, $p<0.05$; Grupo S-H: $T=0$, $p<0.01$; Grupo M25-H: $T=2$, $p<0.001$) (ver Figura 6.8.3.).



En cuanto al análisis de los datos obtenidos en el laberinto en cruz elevado observamos que el ANOVA realizado con los porcentajes del número de entradas a los brazos abiertos mostró que la variable Sexo presentó diferencias significativas [$F(1, 49) = 4.35$, $p<0.05$]. Los machos presentaron un mayor número de entradas en los brazos abiertos (18.97 ± 2.18) que las hembras (12.24 ± 2.22) (ver Figura 6.8.4.).

Ni la variable Tratamiento [$F(1, 49) = 1.1, p > 0.05$], ni la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 49) = 0.4, p > 0.05$], resultaron estadísticamente significativas. Las medias de los porcentajes de entradas en los brazos abiertos de cada uno de los grupos experimentales se pueden observar en la Figura 6.8.5.

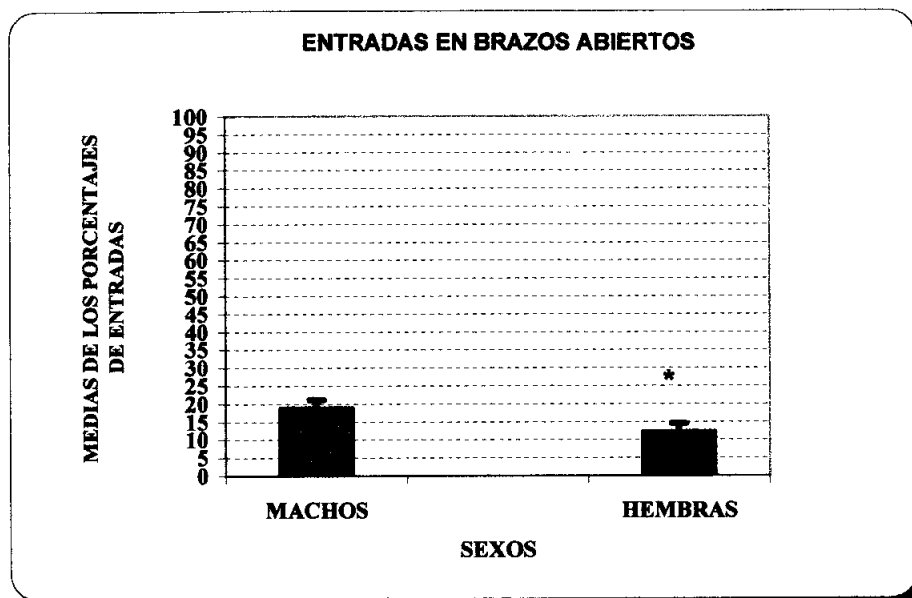


Figura 6.8.4. Media (\pm ETM) de los porcentajes de entradas en los brazos abiertos de machos y hembras en la prueba de laberinto en cruz elevado.

* $p < 0.05$ machos vs. hembras.

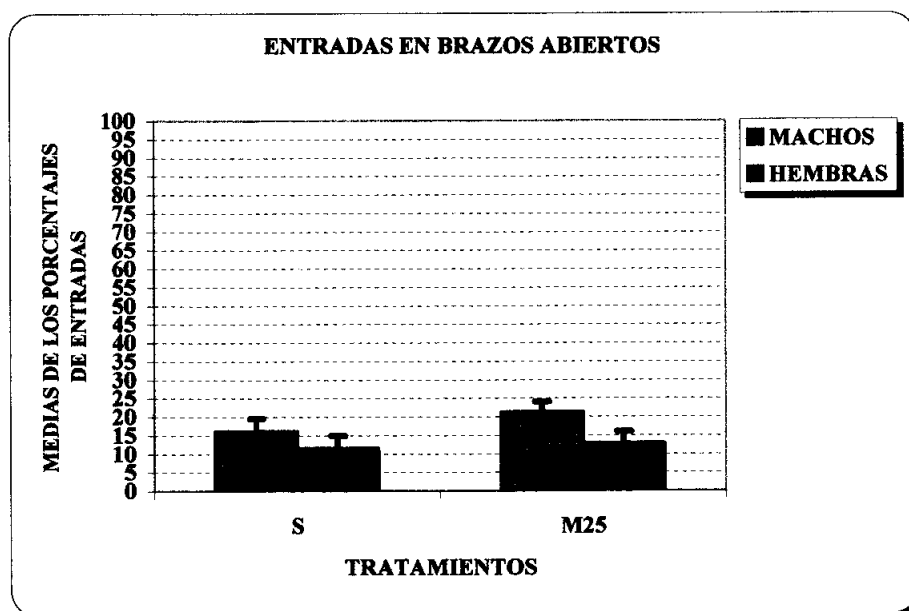
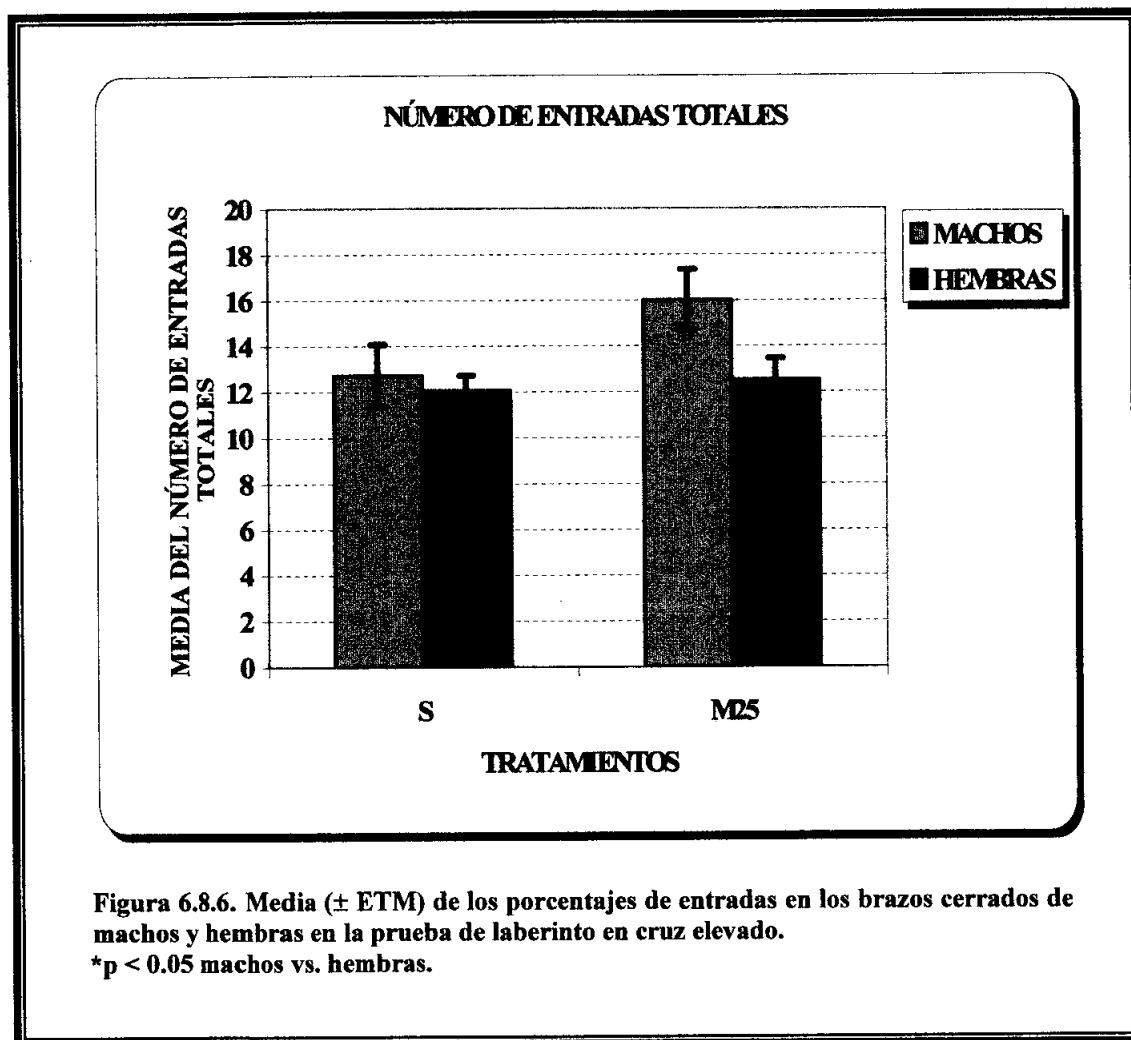
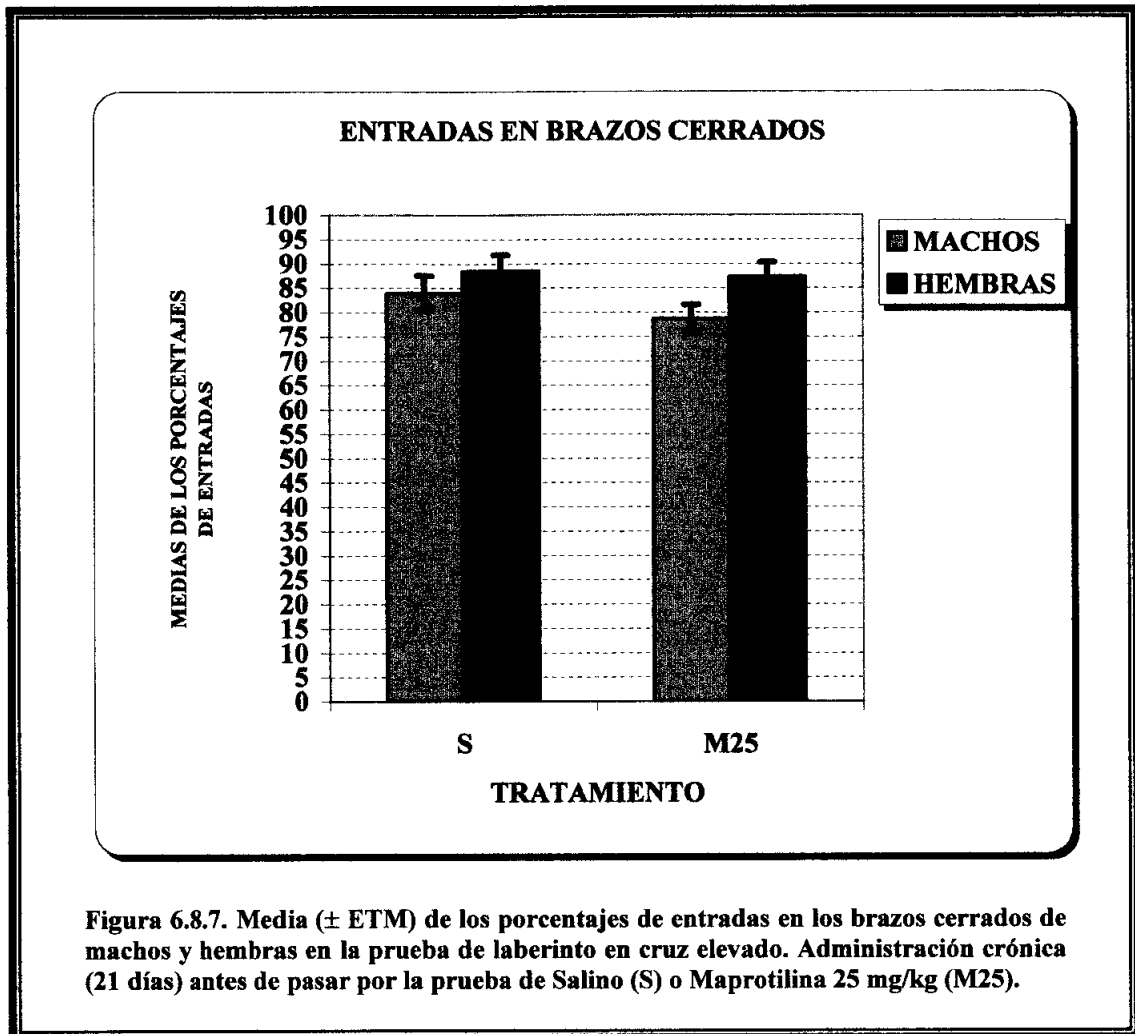


Figura 6.8.5. Media (\pm ETM) de los porcentajes de entradas en los brazos abiertos de machos y hembras en la prueba de laberinto en cruz elevado. Administración crónica (21 días) antes de pasar por la prueba de Salino (S) o Maprotilina 25 mg/kg (M25).

Los resultados del ANOVA realizado con los porcentajes de entradas en los brazos cerrados mostraron que la variable sexo también produjo en este caso diferencias significativas [F (1, 49)= 4.35, $p < 0.05$]. Los machos presentaron un menor número de entradas en los brazos cerrados (81.03 ± 2.18) que las hembras (87.76 ± 2.22) (ver Figura 6.8.6.).



Ni la variable Tratamiento [F (1, 49)= 1.1, $p > 0.05$], ni la interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 49)= 0.4, $p > 0.05$], resultaron estadísticamente significativas. Las medias de los porcentajes de entradas en los brazos cerrados de cada uno de los grupos de tratamiento se pueden observar en la Figura 6.8.7.



En el ANOVA realizado con los porcentajes de los tiempos de permanencia de los animales en cada uno de los sectores del laberinto en cruz, los resultados mostraron que solamente el factor Sector resultó estadísticamente significativo [$F(2, 98) = 78.34$, $p < 0.001$]. La prueba Newman-Keuls realizada con posterioridad reflejó que los animales mostraron una preferencia por los brazos cerrados, seguida de una mayor permanencia de los animales en el centro del laberinto y, por último, los animales pasaron la menor cantidad de tiempo en los brazos abiertos ($p < 0.001$). Las medias (± ETM) del tiempo pasado en cada uno de los sectores del laberinto fueron: 19.8 (± 1.4) para los brazos abiertos; 31.04 (± 1.11) para la permanencia en el centro del laberinto; y 49.16 (± 1.52) para la permanencia en los brazos cerrados (ver Figura 6.8.8.).

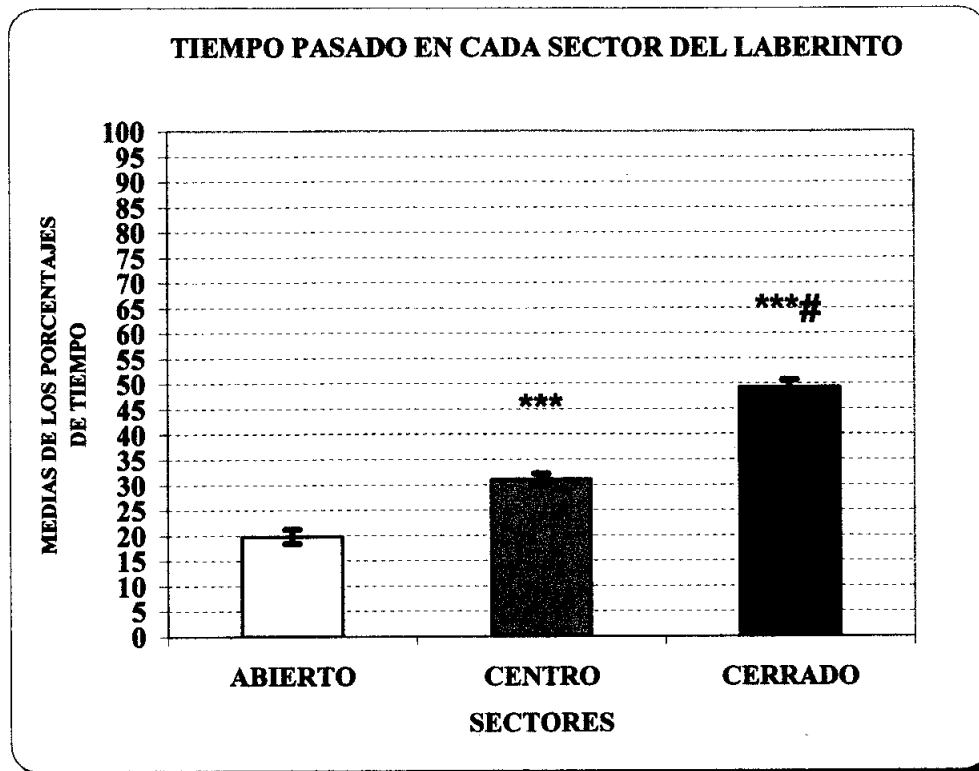


Figura 6.8.8. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los animales en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado.

*** $p < 0.001$ vs. permanencia en los brazos abiertos

$p < 0.001$ vs. permanencia en el centro del laberinto

Las interacciones Tratamiento x Sector [$F(2, 98) = 0.1, p > 0.05$], Sexo x Sector [$F(2, 98) = 1.24, p > 0.05$] y Tratamiento x Sexo x Sector [$F(2, 98) = 1.07, p > 0.05$] no resultaron estadísticamente significativas (ver Figuras 6.8.9, 6.8.10 y 6.8.11, respectivamente).

Por último, el ANOVA realizado con el número de entradas totales de cada uno de los grupos de tratamiento no mostró efecto significativo de la variable Tratamiento [$F(1, 49) = 3.12, p > 0.05$], de la variable Sexo [$F(1, 49) = 3.81, p > 0.05$], ni de la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 49) = 1.78, p > 0.05$]. En la Figura 6.8.12. se representan las medias del número de entradas totales de cada uno de los grupos de tratamiento.

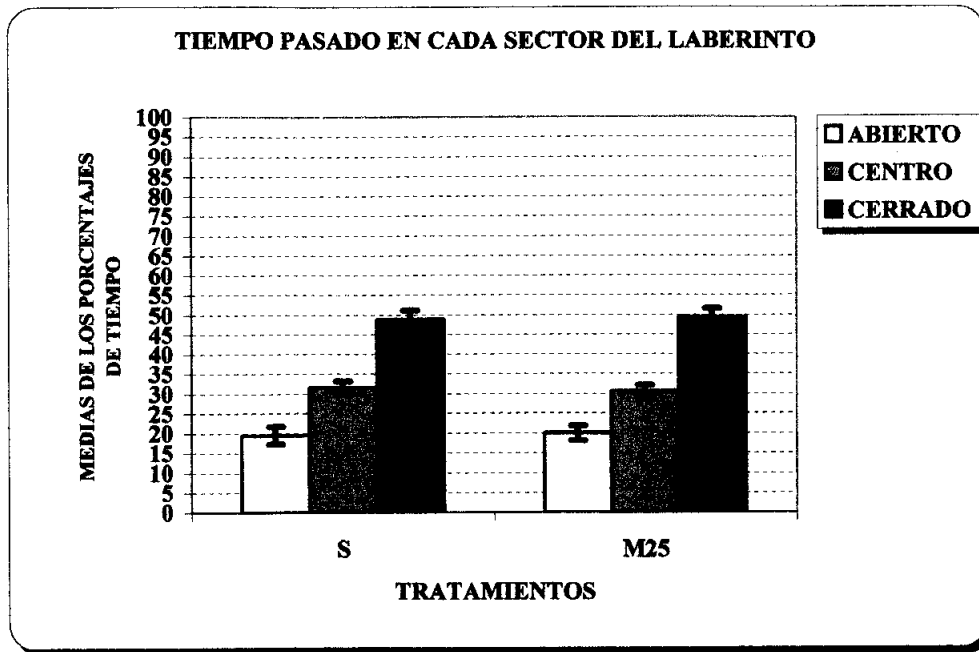


Figura 6.8.9. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los animales que recibieron cada tratamiento en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado. Administración crónica (21 días) antes de pasar por la prueba, de Salino (S) o Maprotilina 25 mg/kg (M25).

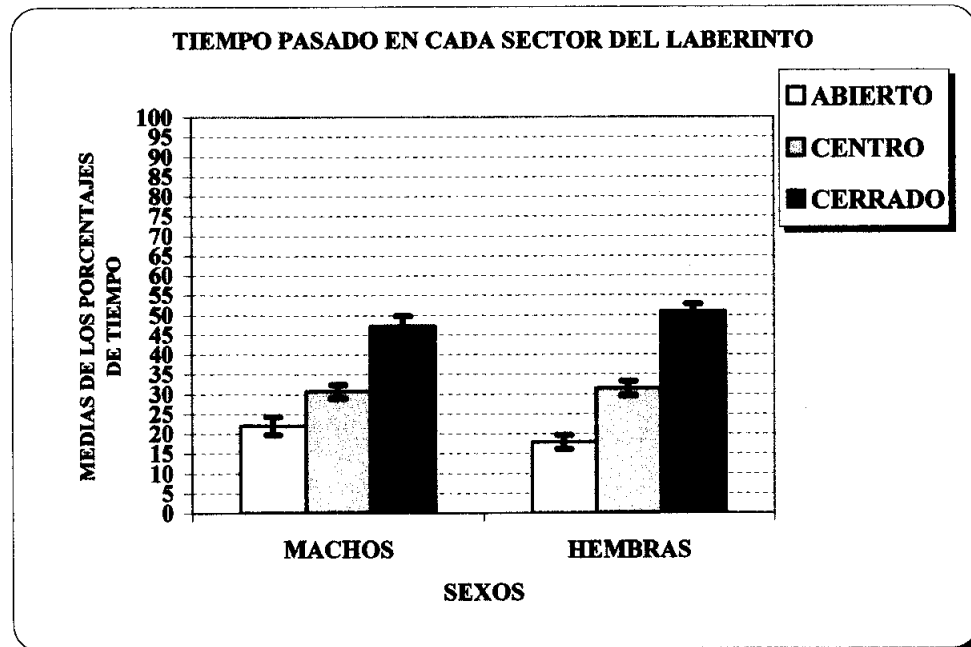


Figura 6.8.10. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los machos y por las hembras en cada uno de los sectores del laberinto en cruz elevado.

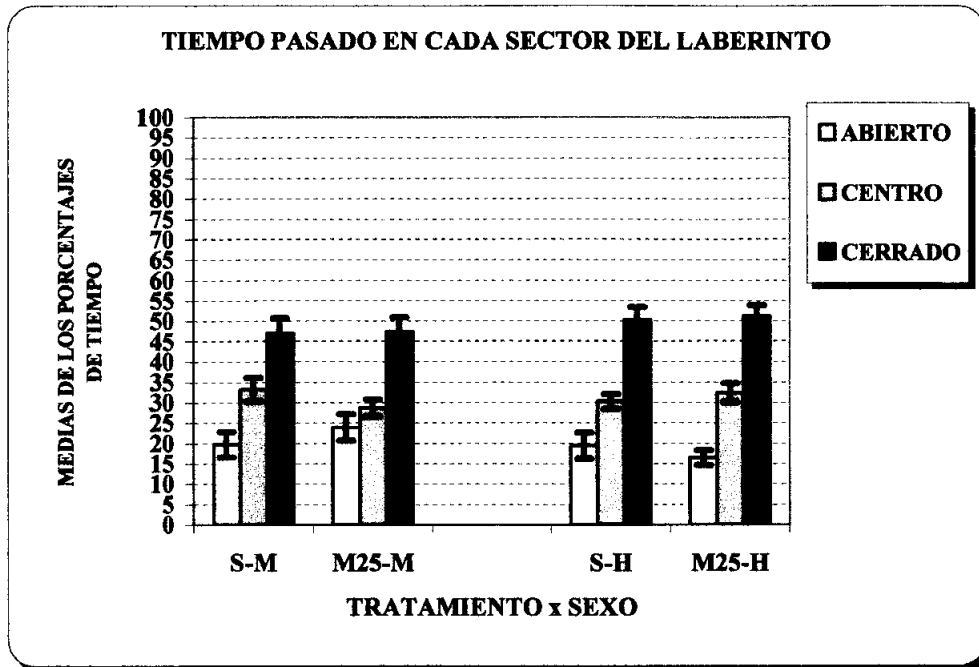


Figura 6.8.11. Media (\pm ETM) de los porcentajes de tiempo pasados por los machos y las hembras de cada uno de los tratamiento en cada sector del laberinto en cruz elevado. Administración crónica (21 días) antes de la exposición a la prueba de Salino o Maprotilina 25 mg/kg en machos (S-M y M25-M, respectivamente) y en hembras (S-H y M25-H, respectivamente).

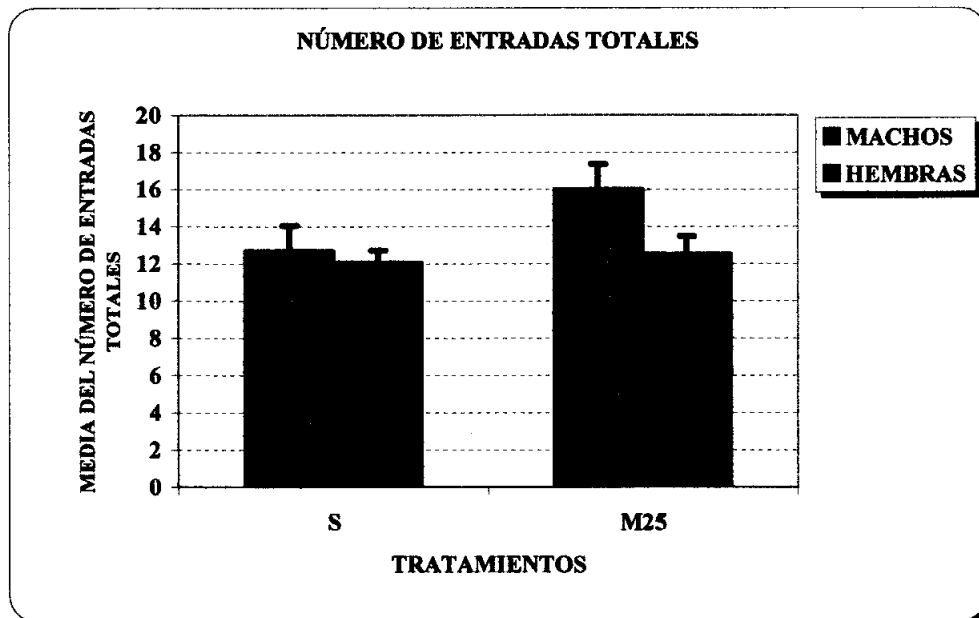


Figura 6.8.12. Media (\pm ETM) del número de entradas totales de machos y hembras en la prueba de laberinto en cruz elevado. Administración crónica (21 días) antes de la sesión de adquisición de Salino (S) o Maprotilina 25 mg/kg (M25).

6.8.3. Discusión

Como señalan algunos autores (Hano y cols., 1981), aunque la investigación de la administración aguda de los fármacos es interesante ya que nos aporta información sobre la acción de estos fármacos, los estudios en los cuales los antidepresivos son administrados una sola vez son insuficientes. Por este motivo, en este octavo experimento se estudió el efecto que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina producía sobre la memoria y sobre la ansiedad.

En este caso se seleccionó la dosis de 25 mg/kg de maprotilina ya que fue la dosis mayor que, en el Experimento 5, mostró efecto en la pruebas de evitación inhibitoria cuando se administró de manera aguda. En ese caso esta dosis produjo una reducción de los tiempos de latencia en la sesión de recuperación, pero solamente en las hembras. Además, consideramos que un estudio más exhaustivo de esta dosis era necesario ya que, como observamos en los Experimentos 5 y 6, el hecho de que causara un efecto ansiolítico y analgésico dificultó la interpretación de los resultados.

Como se señaló en los Experimentos 4 y 5, tanto la prueba de evitación inhibitoria (aunque con ciertas limitaciones) como la prueba de laberinto en cruz elevado, permiten también el estudio del efecto de los fármacos sobre la actividad locomotora. Este análisis también fue realizado en este experimento.

Los datos obtenidos en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria reflejaron que la administración crónica, durante veintiún días, de 25 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora ni en machos ni en hembras. Es decir, los machos y las hembras tratados durante veintiún días con 25 mg/kg de maprotilina mostraron las mismas latencias de cruce que los animales tratados con salino en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria.

Debido a las limitaciones que en algunas ocasiones muestra la prueba de evitación inhibitoria para detectar los efectos de los fármacos sobre la actividad locomotora, y que ya hemos señalado con anterioridad en reiteradas ocasiones, también se utilizó para corroborar este efecto el análisis del número total de entradas en el laberinto en cruz elevado. Este análisis tampoco reflejó efecto alguno de la maprotilina sobre la actividad

locomotora. En el ANOVA realizado con estas medidas ni la variable Tratamiento, ni la interacción Tratamiento x Sexo, resultaron significativas. Es decir, los animales que recibieron 25 mg/kg de maprotilina, tanto machos como hembras, presentaron un número similar de entradas en los brazos que los animales que recibieron salino.

No obstante, Ferrer (2000) observó que la administración subcrónica de esta dosis de maprotilina producía un deterioro de la actividad locomotora, tanto en ratones machos como en hembras. Estos resultados son contradictorios con los observados en este experimento. Una posible explicación para estas diferencias podría radicar en el hecho de que en nuestro experimento los animales tratados con maprotilina pasaron por la prueba de evitación inhibitoria y por el laberinto en cruz elevado veinticuatro horas después de la última administración del antidepresivo. Como señalan Riedel y van Praag (1995) el deterioro sobre la ejecución de la mayoría de los ATC aparece minutos u horas después de la administración de estos fármacos. Es posible que el hecho de que las pruebas se realizasen veinticuatro horas después de la administración del fármaco hiciera que estos efectos deteriorantes sobre las funciones motoras ya no fueran observados.

No obstante, según Hano y cols. (1981), hay que señalar que los resultados obtenidos con una sola administración de antidepresivos pueden a veces sugerir que estos fármacos producen efectos colaterales indeseados, sin embargo, en la clínica estos efectos no se observan. Esta ausencia de efectos indeseados en la clínica podría deberse a que durante la administración crónica, que se lleva a cabo en la práctica, puede haberse desarrollado una tolerancia a tales efectos. En humanos se ha comprobado que el efecto sedante observado en muchos antidepresivos (principalmente por ATC) dañaba las funciones psicomotoras después de una única administración, pero que este efecto se veía reducido tras una administración prolongada (Riedel y van Praag, 1995).

Por tanto, es posible que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina si que deteriore la actividad locomotora de los animales (como se observó en el Experimento 5), sin embargo, la administración crónica de esta misma dosis hizo que se desarrollara tolerancia a esta inhibición de la actividad locomotora. El hecho de que en el experimento de Ferrer (2000) la administración de 25 mg/kg de maprotilina se

realizara de manera subcrónica pudo hacer que esta tolerancia aún no se hubiera desarrollado. Esto podría explicar las diferencias entre los resultados de su experimento y los observados en el nuestro.

Por lo tanto podemos concluir que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no deterioró la actividad locomotora de los ratones machos y hembras. Aunque la administración aguda de esta dosis produjo un deterioro de la actividad locomotora, la administración crónica hizo que se desarrollara tolerancia a este efecto deteriorante del antidepresivo sobre la actividad.

En lo referente a los resultados obtenidos en el análisis de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, podemos observar que tampoco se observaron diferencias en las latencias de cruce de los animales tratados con 25 mg/kg de maprotilina con respecto a los animales que recibieron salino. Ni los machos ni las hembras presentaron signos de que la administración crónica de maprotilina dañara la memoria. No obstante, en la comparación entre géneros se observó que la latencia de cruce de los machos tratados con 25 mg/kg de maprotilina era menor que la de las hembras que recibieron el mismo tratamiento. Esto podría interpretarse como una cierta tendencia de la maprotilina a producir un deterioro en la memoria de los machos. No obstante, como se ha señalado, las latencias de cruce de los machos que recibieron la administración crónica de maprotilina no fueron significativamente diferentes a la de los machos que fueron tratados con salino, aunque estuvieron cercanas a la significación ($p < 0.09$).

Las comparaciones intragrupo también reflejaron que los animales presentaban un recuerdo de la conducta de evitación en la sesión de recuperación. Las latencias de cruce de cada uno de los grupos fueron superiores en la sesión de recuperación en comparación con la sesión de adquisición. No obstante aquí también se observó una cierta tendencia del grupo M25-M a presentar un deterioro en la memoria. Los machos tratados de forma crónica con 25 mg/kg de maprotilina recordaban la conducta de evitación pero de peor manera que el resto de los grupos experimentales.

Por lo tanto podemos concluir que la administración crónica (durante veintiún días) de 25 mg/kg de maprotilina no produjo daños sobre los procesos de memoria de

los animales machos y hembras. A pesar de que en los machos se observó una cierta tendencia al deterioro, este resultado no fue significativo.

Aunque, como vimos en el Experimento 5, la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina producía un deterioro en la memoria (en concreto en las hembras), la administración crónica de esta misma dosis no afectó a los procesos cognitivos. Estas diferencias entre los efectos de la administración aguda y crónica de la maprotilina podrían deberse a una tolerancia en el efecto deteriorante que la maprotilina produciría sobre la memoria.

Thompson (1991) advirtió que los individuos pueden desarrollar una adaptación a los efectos deteriorantes que un antidepresivo pueda producir sobre la memoria. Esta adaptación se produciría por cambios bioquímicos que se llevarían a cabo tras la administración prolongada del antidepresivo. Danion (1993) señaló que, antidepresivos que producían un efecto deteriorante sobre los procesos cognitivos tras una administración aguda, tras la administración prolongada de antidepresivos (entre una y tres semanas de tratamiento) los efectos deteriorantes sobre la cognición tendían a desaparecer. Esto se debía a una tolerancia de los efectos deteriorantes del antidepresivo sobre la cognición. Riedel y van Praag (1995) señalaron que, en humanos sanos, mientras que la administración aguda de algunos antidepresivos (especialmente los ATC) producía un deterioro cognitivo, la administración repetida del fármaco no presentaba dicho deterioro.

No obstante, el hecho de que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectara los procesos de memoria también puede venir relacionado con la ausencia de efectos sobre la actividad locomotora que presentó este fármaco. Como señalaron Riedel y van Praag (1995), la sedación producida por algunos antidepresivos puede deteriorar toda la ejecución psicológica, desde los procesos sensomotores básicos a procesos cognitivos más complejos como la memoria. De esta manera el desarrollo de tolerancia a la sedación provoca, de manera indirecta, una tolerancia a los daños producidos por el fármaco sobre la memoria.

En cuanto al efecto de la maprotilina sobre la ansiedad, los resultados obtenidos en el laberinto en cruz elevado reflejaron que la administración crónica de 25 mg/kg de

maprotilina no afectaba la ansiedad de los animales, ni de los machos ni de las hembras. Los animales que recibieron maprotilina mostraron un número similar de entradas, en los brazos abiertos y en los brazos cerrados, que los animales que recibieron salino. Los animales tratados con 25 mg/kg de maprotilina durante veintiún días también mostraron tiempos de permanencia en cada uno de los sectores del laberinto semejantes a los animales que recibieron salino.

Las únicas diferencias encontradas en esta prueba fueron entre sexos. Las hembras, independientemente del tratamiento que recibieron, mostraron un menor número de entradas en los brazos abiertos que los machos. También se observó un mayor número de entradas de las hembras en los brazos cerrados en comparación con los machos. Estos resultados únicamente nos permitieron concluir que las hembras de esta cepa de ratones parecían ser más ansiosas que los machos, por este motivo entraban más en los brazos cerrados y evitaban las entradas en los brazos abiertos en comparación con los machos.

No obstante, estas diferencias de género no fueron observadas en el tiempo de permanencia de los animales en cada uno de los sectores del laberinto. En este caso, todos los animales, independientemente del tratamiento que recibían y del sexo al que pertenecían, presentaron una preferencia por los brazos cerrados, seguido por una preferencia por el centro del laberinto y evitando la permanencia en los brazos abiertos. Estos resultados, como señalamos en el Experimento 4, son coherentes con la lógica de la prueba ya que los animales tienden a evitar los espacios abiertos y novedosos refugiándose en los brazos cerrados (Belotti y Galey, 1996, Silva y Brandão, 2000).

Estos resultados concuerdan con los encontrados por otros autores, donde se observó que la administración crónica (entre tres y ocho semanas) de maprotilina (4 a 16 mg/kg) no afectaba la ansiedad de los roedores (Beaufour y cols., 1999).

Por lo tanto se puede decir que a pesar de que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina produjo un efecto ansiolítico en las hembras, como vimos en el Experimento 5, la administración crónica de esta dosis de maprotilina no afectó la ansiedad de las hembras o de los machos.

Estos resultados, a pesar de concordar con otros observados en la literatura, no concuerdan con los resultados clínicos. Existen evidencias sobre pacientes con depresión ansiógena que responden bien al tratamiento con maprotilina (Kielholz, 1986; Nystrow y Halstrom, 1987; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997) donde generalmente la administración de este fármaco se realiza de forma prolongada.

Hay que señalar que la literatura recogida refleja que al comienzo del tratamiento con antidepresivos (especialmente los ATC y la fluoxetina), con dosis empleadas para el tratamiento de la depresión, aparece una exacerbación de los síntomas, generalmente en forma de aumento del número de ataques de pánico espontáneos. Generalmente, después de unas seis semanas de tratamiento estos ataques ocurren rara vez (Rodgers y cols., 1997b; Blier y Montigny, 1999). Esto sugiere que ocurren cambios adaptativos, similares a los que median la respuesta antidepressiva, que permiten la acción antipánico de estos antidepresivos (Blier y Montigny, 1999).

Los resultados del Experimento 5 y del presente experimento reflejan un patrón totalmente diferente de los efectos de la maprotilina sobre la ansiedad, la administración aguda de la maprotilina producía un efecto ansiolítico mientras que la administración crónica no afectaba la ansiedad.

Como dijimos en el apartado 4.3. de la presente Tesis, los resultados de un mismo fármaco sobre la ansiedad puede variar en función del tipo de prueba de ansiedad utilizada. Esto es debido a que cada prueba puede producir un tipo de ansiedad diferente, que sea comparable con los diferentes trastornos de pánico observados en humanos. En concreto, el laberinto en cruz elevado se piensa que produce miedo no condicionado (clínicamente compatible con la ansiedad por pánico) por su exposición a espacios abiertos (Graeff y cols., 1996). No obstante, también se conoce que la maprotilina no es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico (Den Boer y Westenberg, 1988; Westenberg y Den Boer, 1989, 1990; Den Boer y cols., 1995). Este podría ser el motivo por el cual la administración crónica de maprotilina no reflejó efecto alguno sobre la ansiedad producida en la prueba de laberinto en cruz elevado. Es posible que, a diferencia de lo observado con otros antidepresivos, la administración aguda de maprotilina produzca una reducción en la ansiedad de los ataques de pánico,

sin embargo, como hemos señalado, la administración crónica de este antidepresivo no afecta dicha ansiedad.

En cualquiera de los casos nuestros resultados reflejaron que la administración prolongada de maprotilina no afectó la ansiedad. Esto nos llevó a plantearnos si esta ausencia de efecto también podría ser la razón por la cual este fármaco no produjo efecto en la prueba de evitación inhibitoria. Como ya se mencionó, la prueba de evitación inhibitoria está basada en el recuerdo de una situación desagradable, lo cual podría producir un aumento en la ansiedad. Como se observó en el Experimento 4, la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina produjo un efecto ansiolítico que pudo hacer que los animales apreciaran la situación como menos estresante y, por este motivo, su recuerdo de la misma fue peor en la sesión de recuperación. Sin embargo, en este caso (cuando la administración de la maprotilina se realizó de manera crónica) el fármaco no produjo efecto sobre la ansiedad y, por tanto, la apreciación del shock fue totalmente aversivo. Por este motivo los animales tuvieron un buen recuerdo en la sesión de recuperación.

En definitiva, este experimento nos permitió comprobar que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectaba ni a los procesos de memoria, ni a la ansiedad de los ratones machos y hembras. Esta dosis tampoco tuvo ningún efecto sobre la actividad locomotora cuando su administración fue crónica.





7. DISCUSIÓN GENERAL

7. DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo principal de la presente Tesis fue comprobar si la maprotilina, antidepressivo tetracíclico, afectaba los procesos de memoria implicados en la prueba de evitación inhibitoria en ratones.

El motivo de nuestro interés radica en el hecho de que la maprotilina, al igual que otros muchos ATC, tienen un efecto anticolinérgico (Delini-Stula, 1980; Grüter y Pöldinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gareri y cols., 2000). Como ya hemos señalado, existen una gran cantidad de trabajos que apuntan que el sistema colinérgico está implicado en una gran cantidad de conductas, incluidas las relacionadas con los procesos cognitivos tales como el aprendizaje y la memoria. Estos trabajos señalan la necesidad de que los mecanismos colinérgicos se conserven intactos para conseguir un buen funcionamiento de la memoria (Drachman, 1982; Bartus y cols., 1987; Hock, 1987; Karczmar, 1990, 1993a, 1993b, 1995; Snyder, 1992). También existen trabajos llevados a cabo con animales que han demostrado que los fármacos con propiedades anticolinérgicas producen un deterioro sobre los procesos de memoria. Este efecto deteriorante se observó tanto con aquellos fármacos con propiedades antimuscarínicas (Ambrogio-Lorenzini y cols., 1992; Holley y cols., 1992; Ogasawara y cols., 1999; Rush y Streit, 1992; Dennes y Barnes, 1993; Grauer y Kapon, 1993; Andrews y cols., 1994; Cole y Jones, 1995; Kobayashi y cols., 1995; Meneses y Hong, 1995; M'Harzi y cols., 1995; Castellano y cols., 1996; Vinader-Caerols y cols., 1996; Senda y cols., 1997; Ballard y McAllister, 1999; Ghi y cols., 1999; Molinengo y cols., 1999; Tanabe y cols., 1999; Farr y cols., 2000; Kikusui y cols., 2000; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Schildein y cols., 2000; Barros y cols., 2001; Li y cols., 2001; Meneses, 2001b; Meneses y Terron, 2001; Roldan y cols., 2001), como con aquellos que presentan propiedades antinicotínicas (Rush y Streit, 1992; Andrews y cols., 1994; Farr y cols., 2000).

También hay que señalar que la maprotilina, además de su acción anticolinérgica, también produce un efecto bloqueante de los receptores α -adrenérgicos que también podría producir un efecto amnésico. Existen trabajos en los que se ha comprobado que

la administración de antagonistas α -adrenérgicos producen un deterioro de la memoria (Nielson y cols., 1999; Barros y cols., 2001).

Dentro de la escasa literatura encontrada sobre la maprotilina, en comparación con otros antidepresivos, existen trabajos en los que se llevó a cabo un estudio del efecto de la maprotilina sobre los procesos cognitivos. Los resultados de estos trabajos reflejaron efectos contradictorios. En los trabajos realizados con humanos, mientras que algunos de estos estudios mostraron un efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria (Liljequist y cols., 1981; Warot y cols., 1989; Knegtering y cols., 1994), otros trabajos no mostraron efecto de este fármaco sobre los procesos mnésicos (Allain y cols., 1992; Fuchs y cols., 1993) y otros observaron una mejora en los procesos de memoria (Hobi y cols., 1982; Siegfried y O'Connolly, 1986).

Los trabajos realizados con animales en los que se estudió el efecto de la maprotilina sobre la memoria son más escasos aún. De hecho, el único encontrado reflejó que la administración aguda de este antidepresivo, antes de la adquisición de la conducta a aprender, no afectó los procesos de memoria (Archer y cols., 1984).

Basándonos en la acción anticolinérgica y en la bloqueadora de los receptores α -adrenérgicos hipotetizamos que la maprotilina tendría un efecto amnésico sobre la evitación inhibitoria, el test elegido para el presente trabajo. El primer objetivo que nos propusimos fue delimitar si la maprotilina afectaba a la adquisición de la memoria, a la consolidación de la misma o a ambos procesos.

En el Experimento 1 pudimos comprobar que la administración aguda de maprotilina parece tener un efecto deteriorante sobre la memoria. Sin embargo, este deterioro solamente se observó con la dosis menor de maprotilina estudiada (5 mg/kg) y con la dosis mayor (20 mg/kg). Este deterioro se observó cuando la administración del fármaco se realizó antes de la adquisición de la conducta de evitación, no afectando cuando la administración se realizó inmediatamente después de la adquisición de la misma. Por este motivo, en el resto de los experimentos que se llevaron a cabo en la presente Tesis la administración se realizó siempre antes de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria.

En este primer experimento se observó que las dosis de maprotilina que afectaron la memoria de los animales, lo hacían de la misma manera que la escopolamina, la cual se había incluido como grupo control activo por sus conocidos efectos amnésicos.

Estos resultados nos hacen pensar que la maprotilina afectó la adquisición y/o los primeros momentos de la consolidación de la memoria. Además, basándonos en la similitud de los efectos de la maprotilina con aquellos producidos por la escopolamina (potente bloqueador muscarínico), se podría pensar que este efecto deteriorante de la maprotilina vino determinado por la acción anticolinérgica de este fármaco.

Además, este efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria parece ser sólo parcial, ya que todos los grupos tratados, al igual que los controles, mostraron que habían aprendido. Es decir, todos presentaron mayores latencias de cruce en la sesión de recuperación que en la sesión de adquisición en la prueba de evitación inhibitoria.

Hay que señalar que este tipo de resultados no son muy comunes en la literatura, es decir, el hecho de que fueran las dosis menor y mayor de maprotilina las que produjeran un efecto deteriorante sobre la memoria. Existe la posibilidad de que la maprotilina produzca un efecto bifásico sobre la memoria, donde serían las dosis bajas y altas de este fármaco las que dañarían la memoria, mientras que las dosis intermedias no la afectarían.

Con el fin de estudiar esta posibilidad se llevaron a cabo dos experimentos: uno en el que se estudió el efecto de dosis bajas de maprotilina sobre la memoria, que eran cercanas o iguales a la de 5 mg/kg (el Experimento 4); y otro en el que se estudió el efecto de dosis altas de maprotilina sobre la memoria, que eran cercanas o iguales a la de 20 mg/kg (el Experimento 5).

En estos experimentos, así como en los Experimento 6, 7 y 8, se utilizó una cepa diferente de animales. Mientras que en el Experimento 1, así como en los Experimentos 2 y 3, la cepa empleado fue la OF 1, en los experimento restantes fue la cepa CD-1. Como se señaló en su momento, el motivo de dicho cambio se debió a la excesiva agresividad que presentaban los ratones OF-1 al ser alojados en grupos, lo que hacía que

algunos de los animales falleciesen en el estabulario (animalario) en el transcurso del experimento y que los animales supervivientes presentaran un gran deterioro que hacía que, en algunas ocasiones, estos animales también tuvieran que ser eliminados del experimento.

También en los Experimento 4, 5, 6, 7 y 8 se incluyeron machos y hembras. Como también se explico en su momento, el motivo por el que se incluyeron hembras en los experimentos es por que nos pareció que la muestra resultante era más representativa de la naturaleza. Además, como también se señaló, también se conoce que determinados antidepressivos presentan una eficacia mayor, a la hora de reducir los síntomas depresivos, en función del género de los pacientes (Kronstein y cols., 2000; Martényi y cols., 2001). Por lo que sería interesante comprobar si la maprotilina afecta los procesos de memoria (o a la actividad locomotora, la ansiedad, la analgesia o la dependencia del estado) de manera diferente en cada género.

Los resultados del Experimento 4 nos mostraron que la administración aguda de 2.5, 5 ó 10 mg/kg de maprotilina no afectaron la latencia de los animales, machos o hembras, en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Es decir, no afectaron la memoria de los animales cuando se les comparó con los controles.

Esta falta de efecto de las dosis bajas de maprotilina sobre los procesos mnésicos nos hizo abandonar la idea de un efecto bifásico de la maprotilina sobre los mismos. Por ese motivo, en el Experimento 5 de la presente Tesis nuestro interés recayó sobre el posible efecto amnésico de las dosis altas de maprotilina (15, 20 ó 25 mg/kg).

Los resultados del Experimento 5 reflejaron que las dosis de 20 y de 25 mg/kg de maprotilina produjeron una reducción de las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. No obstante, este efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria se observó solamente en las hembras. En los ratones machos se observó una tendencia al deterioro de la memoria con la tres dosis de maprotilina, pero los resultados no fueron significativos. Sin embargo, las comparaciones entre géneros que recibieron el mismo tratamiento no mostraron diferencias entre los machos y las hembras en las latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Es posible que los machos también

vieran deteriorados sus procesos mnésicos tras la administración aguda de maprotilina, pero que debido a la gran variabilidad existente en estos grupos de tratamiento estas diferencias con el grupo control no resultasen significativas.

También hay que señalar que las comparaciones intragrupo reflejaron que todos los grupos de machos y algunos grupos de hembras (M15-H ó M20-H) mostraron aprendizaje en la sesión de recuperación. Es posible que las hembras que recibieron 25 mg/kg de maprotilina también lo mostraran, ya que no presentaban diferencias con los machos que recibieron esta dosis. No obstante esta comparación no se realizó al quedar las latencias de cruce de la sesión de adquisición de este grupo de hembras invalidadas como línea base. Esto podría indicar que las dosis de 20 y 25 mg/kg maprotilina produjeron solamente un deterioro parcial en los procesos de memoria.

Los datos presentados hasta el momento parecen reflejar que son las dosis altas de maprotilina (20 y 25 mg/kg) las que produjeron un efecto deteriorante sobre la memoria. No obstante este deterioro fue significativo solamente en las hembras.

Estas diferencias de género en el efecto de la administración aguda de maprotilina sobre la memoria son difíciles de explicar. Como ya hemos señalado se sabe que, en función de los mecanismos de acción a través de los cuales operan, unos antidepresivos son más eficaces en las mujeres y otros en los varones a la hora de reducir los síntomas depresivos (Kronstein y cols., 2000; Martényi y cols., 2001). No sería de extrañar que estas diferencias también afectaran a los efectos secundarios de estos fármacos. Por tanto, este podría ser el motivo por el cual la maprotilina tuviera un efecto amnésico mayor en las hembras. No obstante, Martényi y cols. (2001) comprobaron que las mujeres presentan una menor respuesta a los fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico, en comparación con los varones. Estos resultados no apoyarían nuestro planteamiento.

Debido a la escasez de trabajos en los que se estudia el efecto de la maprotilina sobre la memoria de los animales, es difícil contrastar nuestros resultados con otros ya existentes. No obstante, como ya se señaló, Archer y cols (1984) observaron que la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina, antes de la adquisición de una prueba de evitación activa, no afectó la memoria de las ratas.

Por otra parte, si consideramos la Prueba de Natación Forzada (P.N.F.) como una prueba de memoria (en la que en la primera sesión de la prueba los animales aprenden que la situación es inescapable y en la segunda lo recuerdan y se quedan inmóviles; De Pablo y cols., 1989; Parra y cols., 1999b; Martos y cols., 1999), disponemos de una mayor cantidad de datos para contrastar nuestros resultados. En estos casos se observó que la administración aguda de dosis de maprotilina que oscilaban entre los 4 y los 10 mg/kg no afectaron la natación de los animales en la segunda sesión de la prueba (Nixon y cols., 1994; Guo y cols., 1995, 1996; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Es decir, según la interpretación de la “inmovilidad aprendida”, no afectaron a la memoria de los animales. Sin embargo la administración de dosis de maprotilina que oscilaban entre los 15 y los 32 mg/kg redujeron la conducta de inmovilidad de los animales en la segunda sesión de la prueba (Pal y Dandiya, 1994; Sunal y cols., 1994; Borin y cols., 1996; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Clenet y cols., 2001). Es decir, según la interpretación de la “inmovilidad aprendida”, la maprotilina hizo que los animales olvidaran que la situación era inescapable y por eso intentaban huir.

Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos en la presente Tesis, ya que eran las dosis altas de maprotilina las que parecían dañar la memoria, al igual que en nuestro caso, mientras que las dosis bajas no la afectaron. Sin embargo hay discrepancias en las dosis empleadas, pues los mencionados autores observaron un posible efecto deteriorante sobre la memoria con dosis iguales o muy cercanas a los 15 mg/kg de maprotilina, mientras que nosotros no observamos dicho efecto con esta dosis.

Hay que señalar que unas mismas dosis produjeron resultados diferentes en el Experimento 1 por un lado y en los Experimentos 4 y 5 por otro.

Mientras que en el Experimento 1 la administración aguda de 5 mg/kg de maprotilina produjo un efecto deteriorante sobre la memoria, este efecto no fue observado en el Experimento 4 (ni en los machos, ni en las hembras). También se observó que mientras que en el Experimento 1 la administración aguda de 20 mg/kg de maprotilina produjo un deterioro sobre la memoria, en el Experimento 5 esta misma dosis no afectó la memoria de los machos (aunque si la de las hembras).

Estas diferencias entre experimentos pueden tener su origen en varias causas. Puede que se deba a que el efecto de la dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina sobre la memoria sea muy leve y que por esta razón en unas ocasiones se observe dicho deterioro y en otras no. No obstante Archer y cols. (1984) no observaron efecto alguno de estas dosis sobre los procesos de memoria.

Otra posible causa puede ser el cambio de cepa, ya que en el Experimento 1 se utilizaron ratones OF1, mientras que en los Experimento 4 y 5 la cepa seleccionada fue la CD-1. Es posible que el fármaco pueda actuar de forma diferente en una u otra cepa. Otra posibilidad, aunque relacionada con la anterior, podría venir determinada por el cambio en la intensidad de la descarga eléctrica, siendo mayor en los casos de los Experimentos 4 y 5. Este aumento en la descarga tuvo su origen en el hecho de que los estudios piloto realizados reflejaron que los ratones CD-1, no tratados, eran incapaces de recordar la conducta de evitación a las veinticuatro horas de la adquisición cuando la descarga utilizada fue de 0.5 mA. Estos estudios reflejaron que la intensidad de la descarga eléctrica idónea para estos animales era la de 0.7 mA durante cinco segundos. Al ser el shock más intenso en este experimento los animales podrían haber tenido un aprendizaje más fuerte, que los animales del Experimento 1, y por este motivo seguían recordando la conducta de evitación aprendida en la sesión de adquisición a pesar de que la sesión de recuperación se lleve a cabo cuatro días después.

Por último, otra posibilidad para explicar las diferencias podría ser la modificación en el intervalo de tiempo que se dejó entre la sesión de adquisición y la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Mientras que en el Experimento 1 el intervalo fue de veinticuatro horas, en los Experimentos 4 y 5 este intervalo fue de cuatro días. El hecho de que la vida media de la maprotilina sea de cuarenta y ocho horas (Riess y cols., 1975; Well y Gelenberg, 1981; Gareri y cols., 2000), pudo hacer que el fármaco aún estuviera presente en el organismo cuando se llevó a cabo la sesión de recuperación en el Experimento 1. Esto hace pensar que el efecto observado con la maprotilina en esta sesión de recuperación pudiera también reflejar otros efectos del fármaco sobre el sistema nervioso que pudieran enmascarar los efectos de la maprotilina sobre la memoria. Este enmascaramiento ya no ocurriría

cuando la sesión de recuperación tuvo lugar cuatro días después de la administración del fármaco, permitiendo una interpretación más clara de los resultados.

Hay que señalar que en el Experimento 5, aunque la dosis de 20 mg/kg de maprotilina no afectó la latencia de cruce de los machos en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, hubo una tendencia a este deterioro. En realidad, en el caso de los machos las tres dosis de maprotilina estudiadas (15, 20 y 25 mg/kg) tendieron a reducir las latencias de cruce de los animales, pero los resultados no fueron significativos.

Por otra parte, el hecho de que Ulrich y cols. (1994) señalaran que los efectos de la maprotilina sobre la atención parecen ser contrarios en función de si es administrada de manera aguda o crónica, también nos hizo centrar la atención sobre la posibilidad de que este fármaco produjera efectos diferentes sobre los procesos de memoria según se administrara de una u otra manera.

En el Experimento 2, se llevó a cabo la administración crónica (durante veintiún días) de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina en ratones machos OF1. En este caso se observaron los mismos resultados que en el Experimento 1, donde estas dosis fueron administradas de manera aguda. Es decir, la dosis menor (5 mg/kg) y la dosis mayor (20 mg/kg) fueron las que redujeron las latencias de cruce de los animales en la sesión de recuperación (produjeron un deterioro sobre la memoria).

Para finalizar nos centramos en el estudio del efecto que tenía la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina en ratones machos y hembras de la cepa CD1. El objetivo fue comprobar si la administración de esta dosis durante veintiún días seguía afectando la conducta de los animales en la prueba de evitación inhibitoria, como en el caso de la administración aguda en hembras, o por el contrario aparecía tolerancia.

Los resultados del Experimento 8 mostraron que la administración crónica de esta dosis de maprotilina no afectó las latencias de cruce de la sesión de recuperación en ninguno de los grupos de tratamiento, tanto en machos como en hembras. Es decir, esta dosis no afectó la memoria de los animales machos o hembras.

Es posible que la ausencia de efecto de la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina en la prueba de evitación inhibitoria tuviera su origen en el desarrollo de una tolerancia hacia los efectos adversos de la maprotilina sobre los procesos de memoria. Son varios los autores que ha señalado que la administración repetida de antidepresivos puede llevar a una adaptación a los efectos deteriorantes que estos fármacos producen sobre la memoria. Esta adaptación vendría determinada por cambios bioquímicos que se producen tras la administración prolongada del antidepresivo (Thompson, 1991; Danion, 1993).

A pesar de no disponer de trabajos en los que se estudiara el efecto de la administración crónica de maprotilina sobre la memoria, nos tomaremos de nuevo la licencia de usar los resultados obtenidos en la P.N.F e interpretarlos como una “inmovilidad aprendida”. En este caso se observó que la administración crónica de 5 ó 10 mg/kg de maprotilina, durante veintiún días, no afectó la natación de los animales en la segunda sesión de la P.N.F. (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). Es decir, según la interpretación de la “inmovilidad aprendida”, estas dosis no afectaron la memoria. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el Experimento 2 tras la administración crónica de 10 mg/kg, pero no con los obtenidos tras la administración crónica de 5 mg/kg.

De hecho, los resultados obtenidos en el Experimento 2 y en el Experimento 8 de la presente Tesis también difieren. Mientras que el Experimento 8 parece reflejar que la administración crónica de maprotilina produjo una tolerancia a los efectos adversos de este fármaco sobre la memoria, en el Experimento 2 esta tolerancia no se observó.

Estas diferencias pudieron tener su origen en los diferentes parámetros empleados en uno u otro experimento o bien en la diferente cepa empleada. Si nos centramos en esta última opción, existe la posibilidad de que los animales CD-1 (empleados en el Experimento 8) tras una administración crónica con maprotilina desarrollen una adaptación de los receptores (posiblemente de los colinérgicos) que les haga desarrollar tolerancia a los efectos adversos de la maprotilina sobre la memoria. Mientras que en los animales de la cepa OF1 (usados en el Experimento 2) no produzca esta adaptación de los receptores (al menos a los veintiún días de la administración de la maprotilina) y

que, por tanto, no aparezca tolerancia a los efectos adversos de este fármaco sobre la memoria. No obstante, esta posibilidad requiere de un estudio más detallado.

Por tanto, los resultados obtenidos hasta el momento parecen reflejar que la administración aguda de dosis altas de maprotilina producen un deterioro sobre la memoria, mientras que la administración crónica puede producir una tolerancia a este efecto adverso de la maprotilina sobre la cognición. No obstante estos resultados parecen ser más fuertes en las hembras que en los machos y, además, parece variar también en función de la cepa de animales empleada.

Efectos motores. A pesar de que la prueba de evitación inhibitoria es una de las pruebas más empleadas para el análisis de los efectos de los fármacos sobre la memoria, esta prueba tiene ciertas limitaciones (Bammer, 1982). Así, por ejemplo, se sabe que los fármacos que afectan a la actividad locomotora enmascaran los resultados observados en esta prueba. Los fármacos que afectan la actividad podrían afectar también la habilidad de los animales a la hora de adquirir la respuesta de evitación inhibitoria (Bammer, 1982; Polster, 1993).

Además se sabe que la maprotilina posee un efecto inhibitorio sobre la actividad locomotora (Delini-Stula, 1972; Baltzer y cols., 1973; Maitre y cols., 1975; Delini-Stula y cols., 1978; Balsara y cols., 1982; Grüter y Pöldinger, 1982; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Darcy y cols., 1999; Ferrer, 2000; Szymczyk y Zebrowska-Lupina, 2000).

Este efecto inhibitorio de la locomoción que presenta la maprotilina parece venir mediado por la acción anticolinérgica de este fármaco a nivel central (Well y Gelenberg, 1981; Gerner, 1985; Gachoud y cols., 1994; Frazer, 1997; Szegedi y cols., 1997; Gareri y cols., 2000). No obstante, este efecto también podría venir determinado por la acción de la maprotilina como bloqueador de los receptores histaminérgicos H₁, o también por su acción bloqueadora sobre los receptores α_1 -adrenérgicos (Frazer, 1997).

Por todos estos motivos nuestro interés se centró también en comprobar si las dosis de maprotilina empleadas en los experimentos afectaban la actividad locomotora de los animales. La adquisición de estos datos nos permitiría conseguir una

interpretación más adecuada de los datos observados en la prueba de evitación inhibitoria.

Para el análisis del efecto de la maprotilina sobre la actividad locomotora se emplearon las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria (Experimentos 1, 2, 4, 5 y 8).

Los resultados obtenidos en los Experimentos 1 y 2 de la presente Tesis mostraron que las dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg, administradas de manera aguda o crónica, no afectaron la actividad locomotora de los animales. La latencias de cruce de estos animales en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria fueron similares a las de sus grupos controles correspondientes.

Los trabajos que estudiaron el efecto de la administración aguda de 5 mg/kg de maprotilina sobre la actividad locomotora han reflejado resultados contradictorios. Así, Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) observaron que ni la administración aguda de esta dosis, ni la administración crónica, afectó la actividad locomotora de los animales. Sin embargo, Balsara y cols. (1982) observaron una reducción de la actividad locomotora con la administración aguda de esta misma dosis de maprotilina.

Los estudios sobre la administración aguda de 10 mg/kg también reflejaron efectos contradictorios de esta dosis sobre la actividad locomotora. Mientras que Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) observaron una reducción de la actividad locomotora de los animales tratados con esta dosis de maprotilina, Cai y cols. (1993) no observaron efecto alguno de la misma sobre la locomoción. Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998) también observaron que la administración de 10 mg/kg de maprotilina durante veintiún días produjo un efecto deteriorante sobre la actividad locomotora.

No obstante, en base a nuestros resultados podemos concluir que tanto la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina, así como la administración crónica, no afectó la actividad locomotora. Por este motivo, los resultado observados en la sesión de recuperación de los Experimentos 1 y 2 (reducción en las latencias de cruce de los grupos tratados con 5 ó 20 mg/kg de maprotilina) podríamos decir que no están enmascarados por los efectos del fármaco sobre la actividad locomotora. Es decir, que

el deterioro observado en la sesión de recuperación se debió a un efecto deteriorante de estas dosis de maprotilina sobre la memoria.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejan el efecto de los fármacos sobre la actividad (Bammer, 1982). Por este motivo, y pese a nuestros resultados, no se puede descartar la posibilidad de que la maprotilina ejerza un efecto deteriorante sobre la actividad locomotora. Es posible que debido a las escasas dimensiones de los compartimentos de la caja de evitación inhibitoria este efecto deteriorante sobre la actividad no se observara. Si esto fuese así, puede ser que la reducción de las latencias de cruce en la sesión de recuperación, observadas con las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina, tendrían otra explicación diferente a la que le hemos venido dando (deterioro de estas dosis sobre los procesos de memoria). Los animales, al tener afectada su actividad locomotora en la sesión de adquisición, pudieron tener un mal aprendizaje sobre la conducta de evitación. Siendo este el motivo por el que recuerdan mal en la sesión de recuperación y no por un efecto de la maprotilina sobre los procesos de memoria.

Debido a estas limitaciones de la prueba de evitación inhibitoria para detectar los efectos de los fármacos sobre la actividad locomotora, en los Experimentos 4, 5 y 8, además de tener en cuenta las latencias de cruce de la sesión de adquisición de esta prueba se tomó otra medida de actividad, el número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado.

Los resultados observados en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria del Experimento 4 mostraron que la administración aguda de 2.5 ó 10 mg/kg de maprotilina no produjeron efecto ni en los machos, ni en las hembras. Es decir, estas dosis no afectaron la actividad locomotora de los animales. En cambio, la dosis de 5 mg/kg sí que aumentó los tiempos de latencia de cruce en esta sesión de adquisición, aunque solamente en el caso de los machos.

Sin embargo, si tenemos en cuenta el número de entradas totales de los animales en los brazos del laberinto en cruz elevado (otra manera de medir el efecto del fármaco sobre la actividad locomotora), ninguna de las dosis de maprotilina estudiadas pareció afectar la actividad locomotora en machos o en hembras. Es posible que la reducción de

los tiempos de latencia observada con la dosis de 5 mg/kg de maprotilina en la prueba de evitación inhibitoria se deba a un efecto aleatorio ya que, como se señaló, las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejan el efecto que los fármacos tienen sobre la actividad locomotora. Además, como también hemos señalado, existen resultados previos (incluidos los resultados que nosotros mismos obtuvimos en el Experimento 1), que han demostrado que la administración aguda de 5 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora de los animales (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Los datos existentes sobre el efecto de la administración aguda de 2.5 mg/kg de maprotilina sobre la actividad locomotora concuerdan con los nuestros, ya que no se observó efecto alguno de esta dosis sobre la locomoción (Balsara y cols., 1982).

Por tanto, estos resultados nos llevaron a concluir que la administración aguda de 2.5, 5 y 10 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora de los ratones machos y hembras.

En el Experimento 5, las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria reflejaron que la administración aguda de 15 ó 20 mg/kg de maprotilina no afectaron la actividad locomotora de los machos ni de las hembras. Tan sólo la dosis de 25 mg/kg de maprotilina produjo un aumento significativo en las latencias de cruce, y solamente en el caso de las hembras. Sin embargo, cuando analizamos el número de entradas totales de los animales a los brazos del laberinto en cruz elevado, observamos que las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina redujeron la actividad locomotora de los animales, tanto machos como hembras, ya que ambas dosis reducían el número de entradas totales de los animales a los brazos del laberinto. Como dijimos con anterioridad, estas diferencias entre ambas pruebas pueden deberse a que la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria no siempre detecta el efecto de los fármacos sobre la locomoción (Bammer, 1982).

Los trabajos encontrados en la literatura, reflejaron que la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina produjo un efecto deteriorante sobre la locomoción de los animales (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Ferrer, 2000). También la dosis de 20 mg/kg de maprotilina mostró producir una inhibición de la actividad locomotora

(Ferrer, 2000). Los resultados observados en este Experimento coincidían con estos datos.

Sin embargo, los trabajos que estudiaron el efecto de la dosis de 15 mg/kg de maprotilina (o cercanas a ella) sobre la actividad locomotora mostró resultados contradictorios. Pal y Dandiya (1994) observaron que la dosis de 16 mg/kg de maprotilina aumentó la actividad locomotora de ratones a los cuales se les había inducido un estado depresivo. Sin embargo, Ferrer (2000) observó que la administración de 15 mg/kg de maprotilina redujo la actividad locomotora en ratones treinta minutos después de la administración del fármaco. Nuestros resultados no concuerdan con ninguno de estos resultados, ya que en nuestro caso no se observó efecto de esta dosis sobre la actividad locomotora.

El hecho de que las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina inhiban la actividad locomotora podría ser la causa por la que estas mismas dosis redujeron las latencias de cruce de las hembras en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Este posible efecto no se debió a que el fármaco afectara la actividad de los animales en la sesión de recuperación ya que, en ese momento, el fármaco ya no estaba presente en el organismo de los animales. Además, como podemos observar, las dosis que produjeron inhibición de la actividad locomotora en la prueba del laberinto en cruz, redujeron las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, es decir, los animales cruzaban antes. Sin embargo, como señalamos antes, este efecto sobre la actividad locomotora puede estar afectando la habilidad de los animales a la hora de adquirir la respuesta de evitación inhibitoria. Aún no se conoce muy bien la relación entre el efecto sedante que puede producir un fármaco y la posible implicación de esta sedación en los procesos de memoria (Polster, 1993). Existe la posibilidad de que esta inhibición de la actividad locomotora hiciera que el aprendizaje fuera defectuoso y por ese motivo no lo recordaran en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria (o bien este recuerdo fuera peor que el de los animales control).

Sin embargo, hay que señalar que aunque estas dosis también dañaron la locomoción de los machos, los tiempos de latencia de estos no se vieron afectados de

manera significativa en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, aunque tendieron a hacerlo.

Estas diferencias son difíciles de explicar. El hecho de que este efecto se observe en las hembras, pero no en los machos, podría tener su origen en la mayor propensión de estas a ser más activas y exploradoras, haciendo que crucen antes al compartimento en el que recibieron el shock. Hay muchos trabajos que han demostrado una tendencia mayor de las ratas hembras a ser más activas y exploradoras que los machos (Joseph y cols., 1978; Shors y Wood, 1995), sin embargo en ratones, los resultados son contradictorios (Beatty, 1979). En nuestro laboratorio, en muchos experimentos no se han observado diferencias entre machos y hembras pero cuando estas se observan, los machos han resultado ser más activos que las hembras

Por último, en el Experimento 8, se observó que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora ni en los machos, ni en las hembras. Esta ausencia de efecto se reflejó tanto en las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria, como en el número de entradas de los animales a los brazos del laberinto en cruz elevado.

Estos resultados podrían venir producidos por el hecho de que los animales desarrollaran una tolerancia a los efectos secundarios de este antidepresivo. Hano y cols. (1981) señalaron que los datos clínicos muestran que la mayoría de los efectos secundarios de los antidepresivos desaparecen tras una administración crónica con los mismos. Este hecho se debe a que se desarrolla una tolerancia a tales efectos.

Estos resultados plantean la posibilidad de que la ausencia de efecto de la administración crónica de maprotilina sobre la memoria (Experimento 8) no se deba a una tolerancia hacia los efectos adversos de este fármaco sobre los procesos de memoria propiamente dichos. Es posible que el hecho de que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina ya no inhiba la actividad locomotora permitiera que los animales tuvieran un mejor aprendizaje de la conducta de evitación. Siendo este el motivo por el cual presentaron un buen recuerdo en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria.

Resumiendo los hallazgos obtenidos hasta el momento, el hecho de que la administración aguda de 20 ó 25 mg/kg de maprotilina dañe la actividad locomotora complica la interpretación de los resultados observados con estas dosis en la prueba de evitación inhibitoria. Es posible que la acción sedante de estas dosis hiciera que los animales no aprendieran bien la conducta de evitación, siendo este déficit del aprendizaje lo que se observara en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, más que un efecto directo de la maprotilina sobre los mecanismos implicados en los procesos de memoria. Aunque los dos géneros vieron afectada su actividad locomotora con las dosis de 20 y 25 mg/k de maprotilina, puede ser que el deterioro en la sesión de recuperación se observara solamente en las hembras debido a la mayor propensión de las mismas a la exploración. Recordar también que este deterioro fue sólo parcial ya que todos los grupos de animales parecían presentar un cierto grado de aprendizaje en la sesión de recuperación.

Este deterioro en el aprendizaje producido por la inhibición de la actividad locomotora podría ser también el causante de los resultados observados en el Experimento 1 de la presente Tesis con la dosis de 20 mg/kg. Aunque esta dosis no afectó las latencias de cruce en la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria, dijimos que esta medida no siempre reflejaba el efecto del fármaco sobre la actividad locomotora. Es posible que al igual que se observó con los animales CD-1, los OF1 tratados con 20 mg/kg de maprotilina de manera aguda también mostraran un deterioro en la actividad locomotora si esta se hubiera medido en otro modelo animal de actividad. No obstante, hay que ser cuidadosos al hacer esta afirmación ya que por el momento es una mera hipótesis.

Por otro lado, la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora de los animales. Esto pudo deberse al desarrollo de tolerancia hacia los efectos adversos del fármaco sobre la actividad locomotora. Y, es posible que este fuera el motivo por el cual los animales tampoco reflejaran diferencias con el grupo control en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, ya que es posible que la ausencia de inhibición locomotora les permitiera tener un buen aprendizaje de la conducta de evitación.

En cambio, en el Experimento 2 se observó que la administración crónica de 5 ó 20 mg/kg de maprotilina siguió reduciendo las latencias de cruce de los animales en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Esto podría deberse a que la maprotilina no afectó la actividad locomotora en la cepa empleada en este Experimento (OF1) y, por tanto, cualquier efecto observado en la prueba de evitación inhibitoria reflejó un deterioro de la memoria. Además, como vimos con anterioridad, existe la posibilidad de que esta cepa no desarrolle tolerancia a los efectos adversos de la maprotilina sobre la memoria.

Otra posibilidad podría ser que la administración crónica de estas dosis de maprotilina también estuvieran dañando la actividad locomotora, aunque este efecto no se observara en las latencias de cruce de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Esto impediría que los animales aprendieran bien la conducta de evitación. Si esto fuera así, significaría que la administración crónica de maprotilina no desarrollo tolerancia hacia los efectos adversos de este fármaco sobre la actividad locomotora en esta cepa de animales. No obstante, esta segunda interpretación de los resultados del Experimento 2 requeriría de un mayor estudio con otros modelos animales de actividad, ya que basándonos en los resultados obtenidos en esta Tesis no se puede realizar dicha afirmación.

Por otra parte, no hay que descartar la posibilidad de que la administración aguda de maprotilina afectara tanto a la memoria como a la actividad locomotora al mismo tiempo, al menos en el Experimento 5. Hay que recordar que ambos procesos están mediados por el buen funcionamiento de sistemas neurotransmisores comunes, tales como el colinérgico y el noradrenérgico y que tales mecanismos son afectados tras la administración de maprotilina (Delini-Stula, 1980; Well y Gelenberg, 1981; Grüter y Pöldinger, 1982; Gerner, 1985; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Gachoud y cols., 1994; Frazer, 1997; Szegedi y cols., 1997; Gareri y cols., 2000). Es posible que la administración aguda de maprotilina produzca alteraciones en estos sistemas neurotransmisores en un primer momento, lo que hace que ambos procesos se deterioren. Sin embargo, la administración crónica de maprotilina puede que produzca una adaptación en los sistemas neurotransmisores, pudiendo hacer que tanto la memoria como la locomoción de los animales deje de estar afectada.

Sin embargo, la inhibición que la maprotilina produce sobre la actividad locomotora no es el único efecto de este fármaco que puede hacer que los resultados observados en la evitación inhibitoria se vean enmascarados.

Efectos sobre la ansiedad. Se sabe que la maprotilina tiene un efecto ansiolítico (Delini-Stula y cols., 1978; Grüter y Pöldinger, 1982; Kielholz, 1986; Nystrow y Halstrom, 1987; Gachoud y cols., 1994; Delini-Stula y cols., 1995; Szegedi y cols., 1997). Y, aunque los estudios realizados con animales dan resultados contradictorios, existen trabajos que han demostrado que la maprotilina reduce la ansiedad (Kaltwasser, 1991; Molewijk y cols., 1996, Rodgers y cols., 1997a).

Como se señaló con anterioridad en la presente Tesis, el hecho de que la prueba de evitación inhibitoria implique el recuerdo de una situación desagradable hace considerar que fármacos que afecten la ansiedad pueden, también, estar afectando la conducta que el animal presente sobre la evitación inhibitoria y, por tanto, interfiriendo en una interpretación correcta de los resultados de esta prueba (Bammer 1982). Es decir, si las dosis de maprotilina empleadas en nuestros Experimentos produjeran un efecto ansiolítico, existe la posibilidad de que los animales tratados con estas dosis percibieran la situación de shock de la prueba de evitación inhibitoria como menos aversiva. Esto podría hacer que los animales no aprendieran la conducta de evitación (o tuvieran un mal aprendizaje). Esto podría quedar reflejado en una reducción de las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Sin embargo, aquellas dosis que no afectaran la ansiedad permitirían que los animales tuvieran un buen aprendizaje.

El análisis de esta posibilidad se llevó a cabo en los Experimentos 4, 5 y 8, mediante la prueba de laberinto en cruz elevado.

Los resultados del Experimento 4 mostraron que ninguna de las dosis de maprotilina estudiadas (2.5, 5 ó 10 mg/kg) afectaron la ansiedad de los ratones machos o hembras.

Los resultados recogidos de la literatura reflejaron resultados contradictorios sobre el efecto de estas dosis sobre la ansiedad. Existen trabajos en los que se observó

que la administración aguda de dosis de maprotilina cercanas a la de 2.5 mg/kg no afectaron la ansiedad (Molewijk y cols., 1995; Hascoët y cols., 2000a; Eguchi y cols., 2001). Estos resultados coincidirían con los observados en este cuarto experimento. Sin embargo, Hashimoto y cols. (1996), trabajando con una dosis de 3 mg/kg de maprotilina, observaron un efecto ansiógeno, aunque los resultados no fueron significativos.

Los autores que estudiaron dosis cercanas a los 5 mg/kg de maprotilina no observaron efecto alguno de estas dosis sobre la ansiedad (Hascoët y cols., 2000a). Datos que también avalarían nuestros resultados.

Sin embargo, los trabajos que estudiaron el efecto sobre la ansiedad de la administración aguda de 10 mg/kg de maprotilina (o dosis muy cercanas) también obtuvieron resultados contradictorios. Mientras que algunos autores no observaron efecto alguno de esta dosis de maprotilina sobre la ansiedad, coincidiendo así con nosotros (Molewijk y cols., 1995; Hascoët y cols., 2000a; Eguchi y cols., 2001); otros autores observaron un efecto ansiolítico de esta dosis (Kaltwasser, 1991; Molewijk y cols., 1996); y otros observaron una tendencia a producir un efecto ansiógeno (Hashimoto y cols., 1996).

Por otra parte, los resultados obtenidos en la prueba de laberinto en cruz elevado del Experimento 5, reflejaron que la administración aguda de 15 ó 20 mg/kg de maprotilina no afectaron la ansiedad de los animales machos o hembras. Sin embargo, la dosis de 25 mg/kg produjo un efecto ansiolítico en las hembras. Este efecto se reflejó en el mayor número de entradas de las hembras en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado. Sin embargo, el tiempo de permanencia en los mismos no se vio afectado en este grupo. Los machos, en cambio, no vieron afectada su ansiedad con ninguna de las dosis de maprotilina.

Los estudios previos que estudiaron el efecto de la administración aguda de 15 mg/kg de maprotilina (o dosis cercanas) sobre la ansiedad también reflejaron resultados contradictorios. Mientras que Kaltwasser (1991) observó que esta dosis produjo un efecto ansiolítico, Hascoët y cols. (2000a) observaron que el efecto fue ansiógeno.

Ninguno de estos resultados coincide con el obtenido en nuestro Experimento. No obstante, hay que señalar que estas diferencias se pueden deber a los diferentes modelos de ansiedad empleados en cada uno de los trabajos.

En cuanto a las dosis de 20 y 25 mg/kg, solamente se localizó un estudio en el cual se estudió su efecto sobre la ansiedad tras una administración aguda. Los resultados mostraron que ambas dosis producían un efecto ansiolítico (Kaltwasser, 1991). Nosotros, sin embargo, no observamos efecto alguno de la dosis de 20 mg/kg sobre la ansiedad. Como se ha señalado estas diferencias pueden venir marcadas por los diferentes modelos animales empleados, ya que este autor uso un modelo de vocalización por estrés. Sin embargo, nuestros resultados coincidieron con los suyos en el efecto ansiolítico producido por la dosis de 25 mg/kg, aunque en nuestro caso el efecto no fue observado en los machos.

El hecho de que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina redujera la ansiedad en la hembras hacen pensar en la posibilidad de que esta dosis de maprotilina hiciera que las hembras percibieran el shock de la prueba de evitación inhibitoria como una situación menos estresante en comparación con el resto de los grupos experimentales. Esto pudo haber provocado que las hembras que recibieron esta dosis tuvieran un peor aprendizaje de la conducta de evitación y que por este motivo se observara una reducción en los tiempos de latencia de las hembras de este grupo en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria.

No obstante, hay que señalar la posibilidad de que el efecto ansiolítico producido por la maprotilina (25 mg/kg) en las hembras fuera leve. Este efecto se observó simplemente en el aumento del número de entradas de las hembras en los brazos abiertos del laberinto, pero no en el tiempo que pasaban los animales en ellos. Son varios los autores que señalan que esta última medida es más sensible al efecto del fármaco sobre la ansiedad (File, 1991; Cruz y cols., 1994; Ramos y cols., 1997; Olausson y cols., 2000; Pollier y cols., 2000).

Por último, teniendo en cuenta el hecho de que la maprotilina produjo un efecto ansiolítico cuando se administró de manera aguda, también estudiamos como afectaba a la ansiedad la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina.

El análisis de los datos obtenidos en el laberinto en cruz elevado del Experimento 8 mostró que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectó a ninguna de las medidas recogidas en esta prueba (entradas en los brazos abiertos, en los brazos cerrados, o en el tiempo pasado por los animales en cada sector del laberinto). Es decir, la maprotilina no afectó la ansiedad de los ratones machos y hembras.

Esta ausencia de efecto sobre la ansiedad pudo tener su origen en una tolerancia hacia los efectos ansiolíticos que parecía producir la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina en las hembras.

Si consideramos esta posibilidad, la ausencia de efecto de la administración crónica de maprotilina sobre la memoria (Experimento 8) puede que no se deba a una tolerancia hacia los efectos adversos de este fármaco sobre los procesos de memoria propiamente dichos. Es posible que la desaparición de los efectos ansiolíticos de la maprotilina, tras una administración crónica, esté haciendo que no se observe un efecto del fármaco sobre la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. El hecho de que la administración crónica de maprotilina ya no redujese la ansiedad pudo hacer que los animales percibieran la situación de shock tan aversiva como es en realidad. Esto hizo que los animales tuvieran un buen aprendizaje y, por este motivo presentaran un buen recuerdo de la conducta de evitación en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria.

Es posible que la administración aguda de maprotilina estuviera produciendo su efecto ansiolítico a través de una mayor activación de los receptores noradrenérgicos. Se sabe que fármacos que actúan como bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos producen un aumento de la ansiedad en la prueba de laberinto en cruz elevado tras una administración aguda (Gorman y Dunn, 1993; Graeff y cols., 1993). De esta manera, la maprotilina al tener un efecto contrario podría provocar un efecto ansiolítico. Sin embargo, esta explicación no concuerda con los resultados observados tras la administración crónica de la dosis de 25 mg/kg de maprotilina.

No obstante, no hay que olvidar que la ansiedad también está relacionada con un aumento de la ACh cerebral (Gray, 1982, Gray, 1987). Esto podría explicar que la

administración aguda de maprotilina, un antagonista colinérgico, produjera un efecto ansiolítico. No obstante existen estudios que han demostrado que la escopolamina (bloqueador colinérgico muscarínico no específico) produjo un efecto ansiógeno en la prueba de laberinto en cruz elevado (Currant y cols., 1991; Rodgers y Cole, 1995; Wall y cols., 2001), mientras que los agonistas de los receptores nicotínicos produjeron un efecto ansiolítico (Brioni y cols., 1993). Sin embargo, también se ha observado que la administración de pirenzapina (antagonista muscarínico de los receptores M_1) produjo un efecto ansiolítico en la prueba de evitación inhibitoria, mientras que un agonista de estos receptores (el McN-A-343) produjo un efecto ansiógeno (Wall y cols., 2001).

Teniendo en cuenta estos datos, existe la posibilidad de que la administración aguda de maprotilina estuviera ejerciendo su acción ansiolítica a través de un antagonismo de los receptores muscarínicos M_1 . En cambio, la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina pudo provocar una adaptación en estos receptores, haciendo que este antidepresivo no afectara la ansiedad.

Basándonos en esta posibilidad, también sería posible que la maprotilina afectara tanto a la ansiedad, como a la memoria a través del bloqueo de los receptores muscarínicos M_1 . Y que en la administración crónica se hubiera producido una tolerancia a ambos efectos (amnésico y ansiolítico) debido a una adaptación de dichos receptores.

De cualquier manera, no podemos olvidar que el efecto ansiolítico producido por la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina fue muy leve. Es posible que incluso no llegara a afectar la percepción del shock eléctrico como una situación aversiva y, por tanto, no deteriorara el aprendizaje de la conducta de evitación. Siendo, por tanto, el efecto observado en la prueba de evitación inhibitoria resultado de un efecto amnésico de la maprotilina.

Otra posible explicación es que la reducción en las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, que se observaron en los Experimentos 1 y 5 tras la administración aguda de maprotilina, se debiera a un efecto analgésico de este fármaco y no a un efecto amnésico del mismo.

Se sabe que los fármacos que pueden aumentar o disminuir la sensibilidad a la descarga, aumentando o disminuyendo el umbral del dolor de los animales, pueden influir en el nivel de aversión que pueda producir la descarga eléctrica y podrían reflejar resultados que enmascararían el verdadero efecto que el fármaco tiene sobre la memoria (Hiramatsu y cols., 1994; Cole y Jones, 1995; Sierralta y cols., 1995a; Parent y cols., 1999). Este hecho es importante cuando la administración del fármaco en estudio se realiza antes de que los animales pasen por la prueba de evitación inhibitoria, como es nuestro caso, ya que el fármaco se encuentra activo cuando los animales reciben la descarga eléctrica. Si la maprotilina aumentara los umbrales del dolor de los animales, esto haría que los ratones percibieran el shock como menos intenso (y por tanto menos aversivo) y, por eso, no lo recordarían en la sesión de recuperación. De ahí sus menores latencias de cruce.

Efectos analgésicos. Basándonos en los trabajos de otros autores, se puede decir que la maprotilina ejerce una acción analgésica tanto en humanos (Bein, 1973; Eberhard y cols., 1988; Watson y cols., 1992; Vrethem y cols., 1997; Atkinson y cols., 1999) como en animales (Sierralta y cols., 1995a; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998). En estudios animales, se ha observado que generalmente son las dosis altas de este fármaco las que aumentan el umbral del dolor (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Por este motivo, se estudió la posibilidad de que aquellas dosis de maprotilina que redujeron las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria de los Experimentos 1 y 5 estuvieran produciendo un aumento de los umbrales del dolor.

Para este fin se llevaron a cabo los Experimentos 3 y 6. En ambos se utilizó un modelo de analgesia ante estímulos eléctricos denominado "Flinch-Jump Test". Este modelo animal ya ha sido empleado por varios autores para comprobar si los resultados observados con diferentes fármacos en una prueba de evitación inhibitoria podrían haber sido debidos a un efecto analgésico, más que a un efecto del fármaco sobre la memoria (Puglisi-Allegra y cols., 1994b; Nelson y cols., 1997; Nielson y cols., 1999; Parent y cols., 1999).

Los resultados del Experimento 3 mostraron que la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de maprotilina no afectaron la nocicepción de los animales ante los estímulos eléctricos.

Hay que señalar que Sierralta y cols. (1995a) observaron que dosis de maprotilina inferiores a las empleadas en nuestro estudio produjeron un efecto analgésico en ratones. No obstante este efecto antinociceptivo de la maprotilina se observó ante estímulos químicos aversivos, mientras que nosotros estamos estudiando la nocicepción ante estímulos eléctricos que es la que nos interesa para interpretar los resultados de la prueba de evitación inhibitoria. Esta diferencia en el efecto analgésico de la maprotilina en función del estímulo aversivo que se empleó fue observada por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik (1998). Estos autores observaron que mientras que la administración aguda de 5 mg/kg de maprotilina aumentaba los umbrales del dolor ante estímulos táctiles, no afectó los umbrales del dolor ante estímulos químicos, térmicos o eléctricos. Estos autores también observaron que la administración aguda de 10 mg/kg de maprotilina produjo analgesia ante estímulos químicos y táctiles, aunque no afectaron los umbrales del dolor ante estímulos térmicos o eléctricos. Esta ausencia de efecto de la maprotilina (5 y 10 mg/kg) ante estímulos eléctricos, observada por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, (1998), corrobora los resultados observados en nuestro Experimento.

Este resultado nos permite decir que la reducción de las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, observadas en el Experimento de la presente Tesis con las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina, no se pueden atribuir a un efecto analgésico que impidieran la adecuada adquisición de la conducta de evitación.

Los resultados obtenidos en el Experimento 6, mostraron que las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina produjeron un efecto analgésico, mientras que la dosis de 15 mg/kg no afectó los umbrales del dolor de los animales. No obstante, más que hablar de efecto analgésico de la maprotilina, tendríamos que hablar de una reducción de la sensibilidad al shock debido a la baja intensidad de las descargas empleadas. Hay que señalar que este efecto se observó tanto en machos como en hembras y solamente en el umbral de salto. El umbral de sobresalto no se modificó con ninguna de las dosis.

Este efecto analgésico, ante estímulos eléctricos, que produjo la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina también fue observado por Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, (1998). Sin embargo, estos autores no observaron efecto alguno con la administración aguda de 20 mg/kg de maprotilina sobre los umbrales del dolor ante estímulos eléctricos.

Como se indicó en su momento, el diferente efecto sobre la analgesia observado con la administración aguda de 20 mg/kg de maprotilina en los Experimento 3 y 6, parece venir determinado por la utilización de cepas diferentes. Ya que en este caso el protocolo fue exactamente igual en ambos experimentos, cambiando únicamente la cepa de los animales.

Parece ser que los efectos analgésicos producidos por la maprotilina tienen lugar a nivel supraespinal (Sierralta y cols., 1995b; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 2000). Hay autores que consideran que este efecto viene mediado por la acción de este antidepresivo sobre los receptores opiáceos (Reichenberg y cols., 1985; Sierralta y cols., 1995a). No obstante, esta acción analgésica no vendría mediada únicamente por la acción de la maprotilina sobre estos receptores, ya que también es de gran importancia la existencia de unos niveles críticos de NA libre en los lugares de recepción de este neurotransmisor en el sistema nervioso central (Sierralta y cols., 1995a, 1995b).

Estos resultados plantean la posibilidad de que la reducción de las latencias de cruce en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria, producida por las dosis de 20 y 25 mg/kg de maprotilina en las hembras, no se debiera a un efecto del fármaco sobre los procesos de memoria propiamente dichos. Es posible que esta reducción tuviera su origen en un efecto analgésico de la maprotilina que hizo que los animales no percibieran el shock de la prueba de evitación inhibitoria como un estímulo aversivo (o hizo que lo apreciaran como menos aversivo que el resto de animales). Esto pudo provocar que los animales no aprendieran, o aprendieran de una manera menos fuerte, la conducta de evitación.

Hay que señalar que la maprotilina (20 y 25 mg/kg) aumentó los umbrales del dolor tanto en los machos como en las hembras y, sin embargo, la reducción de las

latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria se produjo solamente en las hembras que recibieron estos tratamientos. No obstante, hay que señalar también que los machos presentaron una tendencia a la reducción en dichas latencias. Por tanto, es posible que este efecto analgésico de la maprotilina (20 y 25 mg/kg) también hiciera que los machos tuvieran un mal aprendizaje de la conducta de evitación, pero que este efecto no se observara en la sesión de recuperación debido a la alta variabilidad dentro de estos grupos.

En la presente Tesis no se estudió el efecto que tenía la administración crónica de maprotilina sobre la nocicepción. El motivo de que este análisis no se llevara a cabo fue por el hecho de que existen trabajos que han demostrado que tras la administración crónica con antidepresivos (incluida la maprotilina) aparecía una tendencia a que los efectos analgésicos, en el caso de que los hubiese, o bien disminuyeran o bien desaparecieran (Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998).

Esta tolerancia hacia los efectos analgésicos de la maprotilina podría explicar la ausencia de efecto de la administración crónica de 25 mg/kg maprotilina sobre la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria en el Experimento 8. Es posible que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectara los umbrales del dolor de los animales y, por tanto, estos percibieron el shock de la prueba de evitación inhibitoria en todo su potencial aversivo. Esto podría haber permitido un mejor aprendizaje de la conducta de evitación por parte de los animales y, por ende, un mejor recuerdo de la misma en la sesión de recuperación.

También podría ser que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina produjese una tolerancia tanto a los efectos analgésicos del fármaco, como a los efectos amnésicos del mismo. Por lo cual, aunque ambos procesos pudieran estar implicados en la reducción de las latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria tras la administración aguda del fármaco, tras una administración crónica estos efectos no se observarían.

Aprendizaje dependiente del estado. Por último, aunque no por ello de menor importancia, también se estudió la posibilidad de que los resultados observados en la prueba de evitación inhibitoria del Experimento 5 (con la dosis de 25 mg/kg de

maprotilina) se debieran a una modificación del estado farmacológico de los animales entre la sesión de adquisición y la sesión de recuperación. Es decir, existe la posibilidad de que se estuviera produciendo una dependencia del estado que hiciera que los animales que recibieron maprotilina en la sesión de adquisición no recordaran en la sesión de recuperación, debido a que el fármaco no estaba presente en su organismo en este momento.

Debido a que Overton (1984) señaló que la fuerza del aprendizaje dependiente del estado aumenta conforme aumenta la dosis del fármaco estudiado. Por este motivo en el Experimento 7 se seleccionó la dosis de 25 mg/kg para confirmar la presencia o no de este efecto con la maprotilina, utilizando para ello un diseño experimental 2 x 2.

Overton (1974) señaló que el análisis detallado de los resultados de un diseño 2 x 2 puede dar más información sobre el fármaco que simplemente la relacionada con la condición de dependencia del estado. Es decir, estos datos pueden reflejar procesos tales como: deterioro en la ejecución, facilitación de la misma, deterioro en la recuperación, deterioro en la memorización, disociación asimétrica, supresión de la exploración, etc. Estos datos también pueden reflejar la combinación entre estos efectos.

Los resultados obtenidos en el Experimento 7 mostraron que ni los machos, ni las hembras, presentaron un patrón de conducta que fuera similar a cualquiera de los presentados por Overton (1974) (ver Tabla 6.7.1.). En el caso de los machos, ninguno de los grupos de tratamiento vio modificada su latencia de cruce en la sesión de adquisición con respecto al grupo control salino. Sin embargo, en la sesión de recuperación sí que se observaron diferencias con respecto al grupo control. Así, por ejemplo, los machos que recibieron salino en la adquisición y maprotilina en la recuperación (S-M) presentaron mayores latencias de cruce en esta última que los animales controles. Por otra parte, los machos que recibieron maprotilina en la adquisición y salino en la recuperación (M-S), presentaron menores latencias de cruce que los controles. Por último, los machos que recibieron maprotilina en ambas sesiones (M-M) de la prueba de evitación inhibitoria no mostraron diferencias con el grupo control cuando se midieron sus latencias en la sesión de recuperación.

Por su parte, las hembras también presentaron un patrón de conducta diferente a cualquiera de los expuestos en la Tabla 6.7.1. En este caso, los resultados de la sesión de adquisición mostraron que las hembras que recibieron maprotilina en esta sesión vieron aumentadas sus latencias de cruce con respecto a los animales que recibieron salino. Por otra parte, los resultados de la sesión de recuperación mostraron que las hembras del grupo de tratamiento S-M mostraron latencias de cruce similares a las del grupo control. Por su parte, las hembras del grupo M-S vieron reducidas sus latencias en esta sesión con respecto a los controles. Por último las hembras del grupo M-M presentaron latencias de cruce similares a las de las hembras del grupo S-S.

Una vez más nos encontramos con dificultades a la hora de interpretar los resultados observados, tanto en machos como en hembras. Estos resultados podrían tener varias explicaciones.

Una posible explicación es que los resultados reflejaron un deterioro en la ejecución (patrón 1 de la Tabla 6.7.1.). En el caso de los machos esto explicaría las mayores latencias de cruce en la sesión de recuperación presentadas por el grupo S-M. Sin embargo, si la maprotilina dañara la ejecución, también se esperaría que las latencias de cruce de la sesión de adquisición de los grupos M-S y M-M se vieran aumentadas. También se esperaría que el grupo M-M viera aumentadas sus latencias de cruce en la sesión de recuperación. Sin embargo, esto no ocurre. En el caso de las hembras, si la maprotilina dañara la ejecución, quedaría explicado el aumento de las latencias de cruce observadas en los grupos M-S y M-M en la sesión de adquisición. Sin embargo, si la maprotilina deteriorara la actividad locomotora, también se esperaría que se produjera un aumento en las latencias de cruce de la sesión de recuperación en los grupos S-M y M-M. Sin embargo, esto tampoco ocurre.

Como hemos señalado varias veces a lo largo de la presente Tesis, las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria no siempre reflejan el efecto de los fármacos sobre la actividad locomotora (Bammer, 1982). Este puede ser el motivo por el cual en algunas ocasiones se observaría el deterioro en la ejecución y en otras no (tanto en machos como en hembras). Además, tal y como comprobamos en el Experimento 5,

estas dosis han demostrado reducir la actividad locomotora en machos y en hembras en la prueba del laberinto en cruz elevado.

Otra posibilidad para la interpretación de los resultados del Experimento 7 sería que se estuviera produciendo una disociación asimétrica (patrón 7 de la Tabla 6.7.1.). Es decir, una dependencia del estado parcial. En este caso se esperaría que, tanto en machos como en hembras, todos los grupos experimentales presentaran latencias de cruce similares a los controles en la sesión de adquisición. En la sesión de recuperación se esperaría que solamente los grupos M-S presentaran diferentes latencias de cruce que sus respectivos controles, en concreto se esperaría una reducción de dichas latencias. Centrándonos en los resultados de los machos, este patrón cuadra bastante bien a excepción del aumento de latencias que presentaron los animales del grupos S-M en la sesión de recuperación. En el caso de las hembras, los datos encontrados difieren más con los esperados en el patrón de disociación asimétrica. En este caso el aumento de latencias observado en la sesión de adquisición en los grupos M-S y M-M quedaría sin explicación.

Por último hay que señalar que los patrones presentados en la Tabla 6.7.1. no son los únicos que se pueden encontrar en un diseño 2 x 2, ya que pueden existir un mayor número de combinaciones de efectos (Overton, 1974). De esta manera nos planteamos la posibilidad de que los resultados observados en el Experimento 7, tanto en machos como en hembras, pudieran deberse a la combinación de un efecto amnésico de la maprotilina unido a un efecto inhibitor de la actividad locomotora producido por este fármaco. Así, la ausencia de efecto observada en la sesión de recuperación en los grupos M-M de machos y hembras podría tener su origen en la combinación de estos efectos. Es decir, el efecto amnésico de la maprotilina produciría una reducción de las latencias de cruce de la sesión de recuperación. Sin embargo, al unirse al aumento en las latencias que produciría el efecto inhibitor de la maprotilina sobre la actividad locomotora, la suma de los dos efectos hizo que los grupos M-M presentaran latencias de cruce similares a las de los grupos controles respectivos.

DISCUSIÓN GENERAL

Grupos	Déficit en la memorización (DM)		+	Déficit en la ejecución (DE)		=	DM + DE	
	Adquisición	Recuperación		Adquisición	Recuperación		Adquisición	Recuperación
SS-M	C	C		C	C		C	C
SM-M	C	C		C	D (+)		C	D (+)
MS-M	C	D (-)		D (+)	C		D (+)	D (-)
MM-M	C	D (-)		D (+)	D (+)		D (+)	C

Sin embargo, siguiendo esta explicación se esperaría que los grupos M-S y M-M de los machos vieran aumentadas sus latencias de cruce en la sesión de adquisición, cosa que no ocurre. También se esperaría que el grupo de hembras S-M presentara un aumento de las latencias de cruce en la sesión de recuperación, cosa que tampoco ocurre. Pero como hemos señalado antes, la ausencia de efecto en estos grupos podría venir determinada por las fallas que tiene la prueba de evitación inhibitoria para detectar los efectos de los fármacos sobre la actividad locomotora.

En definitiva, esta última interpretación parece la más plausible ya que en el Experimento 5, se comprobó que la dosis de 25 mg/kg produjo un deterioro en la actividad locomotora de los animales. Además, como también señalamos con anterioridad el hecho de que tanto la actividad locomotora, como la memoria estén sustentadas por los mismos sistemas neurotransmisores (colinérgico y noradrenérgico) hace pensar en la posibilidad de que la maprotilina (antagonista colinérgico y bloqueador de los receptores α -adrenérgicos) afectó a ambos procesos a la vez.

Considerando el conjunto de los resultados obtenidos en la presente Tesis, nos encontramos con que es difícil realizar una interpretación exacta del efecto de la maprotilina sobre la memoria.

Parece ser que la administración, aguda o crónica de 5 ó 20 mg/kg de maprotilina daño los procesos de adquisición y/o recuperación de la memoria en los ratones machos OF1. Estos resultados parece que no pueden atribuirse al efecto de la maprotilina sobre otros proceso tales como la analgesia o la actividad locomotora. No obstante, el hecho de haber usado las latencias de cruce de la prueba de evitación inhibitoria para medir la actividad locomotora no permite asegurar a ciencia cierta que no existe efecto sobre la

misma. Como hemos señalado en repetidas ocasiones, esta prueba no siempre refleja el efecto de los fármacos sobre la actividad. Sería conveniente comprobar si estas dosis de maprotilina (5 ó 20 mg/kg) afectan o no la actividad locomotora en otros modelos animales de actividad. Además, también habría que estudiar si estas dosis afectan a la ansiedad de los animales OF1.

Por otra parte, parece que la administración aguda de 20 ó 25 mg/kg de maprotilina dañaron la adquisición y/o consolidación de la memoria en las hembras CD-1, y mostraron una tendencia hacia el deterioro en los machos. No obstante, el hecho de que estas dosis redujeran la actividad locomotora y produjeran analgesia ante estímulos químicos dificultó la interpretación de los resultados. El hecho de que redujeran la actividad locomotora hace pensar en la posibilidad de que sea esta sedación la que impidió que se produjera un buen aprendizaje de la conducta de evitación, explicando así el deterioro a la hora de recordar la conducta. Por otro lado, este deterioro también podría deberse a que el efecto analgésico inducido por estas dosis de maprotilina hiciera que no apreciaran el shock eléctrico de la prueba de evitación inhibitoria como un estímulo aversivo (o al menos no tan aversivo). Esto pudo hacer que los animales tuvieran un mal aprendizaje de la conducta de evitación.

Además, el hecho de que la dosis de 25 mg/kg de maprotilina redujese la ansiedad en las hembras, también hace pensar en la posibilidad de que este sea el motivo del deterioro observado con esta dosis en la prueba de evitación inhibitoria en las hembras. Es decir, es posible que estas percibieran la situación de shock de la prueba de evitación inhibitoria como menos estresante y, por eso, no se produjese un buen aprendizaje. De todas formas hay que señalar que el efecto ansiolítico observado con esta dosis fue muy leve.

De todas formas no se puede descartar la posibilidad de que todos estos efectos de la maprotilina se estén produciendo al mismo tiempo. Es decir, es posible que la administración aguda de maprotilina produzca un efecto amnésico, ansiolítico, analgésico e inhibidor de la actividad locomotora al mismo tiempo. Es posible que todo ello este contribuyendo a producir un deterioro en la prueba de evitación inhibitoria.

Por otra parte, la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectó la conducta de los animales en la prueba de evitación inhibitoria. Este efecto podría venir determinado por el desarrollo de una tolerancia hacia los efectos deteriorantes de la maprotilina sobre la memoria, posiblemente debido a una adaptación de los receptores colinérgicos. No obstante, también existe la posibilidad de que esta ausencia de efecto de la maprotilina en la prueba de evitación inhibitoria tuviera su origen en el desarrollo de tolerancia a otros efectos secundarios del fármaco. Así, se observó que la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina no afectó la actividad locomotora o la ansiedad. Es posible que la tolerancia a estos efectos secundarios permitiera un buen aprendizaje de la conducta de evitación y, de ahí, el buen recuerdo en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria.

Sería recomendable que futuras investigaciones estudiaran que efecto tienen estas dosis de maprotilina sobre otros modelos animales de memoria en los que estuvieran implicados menos procesos psicológicos. Esto permitiría un esclarecimiento más concreto del efecto de la maprotilina sobre la cognición.





8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos a lo largo de los experimentos realizados en la presente Tesis doctoral, podemos concluir:

1. La administración aguda de maprotilina produjo una reducción en las latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. Es decir, produce un efecto de tipo amnésico.
2. Este efecto se produjo solamente cuando la administración del fármaco se llevó a cabo antes de la adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Es decir, afectó al proceso de adquisición de la memoria y/o a los primeros momentos de la consolidación de la misma.
3. Este efecto fue similar al producido tras la administración aguda de 1 mg/kg de escopolamina (bloqueador colinérgico muscarínico) antes de la sesión de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria. Esto parece indicar que la maprotilina está produciendo un deterioro en los procesos de adquisición y/o consolidación de la memoria a través de su acción anticolinérgica.
4. El cambio de la cepa de los animales experimentales podría explicar las diferencias en los efectos de la administración aguda de maprotilina sobre la memoria observadas en distintos experimentos. Las dosis que produjeron un efecto amnésico en los machos OF1 fueron las dosis de 5 y 20 mg/kg (Experimento 1); mientras que las que produjeron un deterioro de la memoria en la cepa CD-1 fueron las dosis de 20 y 25 mg/kg (Experimento 5). En este último caso la maprotilina afectó más a las hembras que a los machos ya que solamente estas presentaron una reducción significativa de las latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria. La administración aguda de las dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de maprotilina no afectó la memoria de los animales CD-1, machos o hembras (Experimento 4).
5. En todos los casos en los que la administración aguda de maprotilina mostró un efecto de tipo amnésico éste efecto fue sólo parcial. Todos los animales

presentaron cierto aprendizaje cuando se compararon las latencias de cruce de la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria con sus propias latencias de cruce en la sesión de adquisición. No obstante su aprendizaje fue peor que el de los animales controles.

6. También fueron diferentes los resultados obtenidos en una y otra cepa cuando se estudió el efecto que tenía la administración crónica de maprotilina sobre los procesos de memoria. Mientras que los ratones machos de la cepa OF1 mostraron un deterioro en la memoria tras la administración crónica de 5 y 20 mg/kg de maprotilina (Experimento 2); los animales de la cepa CD-1 (machos o hembras) no mostraron cambios en su conducta de evitación tras la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina (Experimento 8). Estos últimos resultados se atribuyeron al hecho de que estos animales habían desarrollado una tolerancia a los efectos adversos de la maprotilina sobre la memoria.
7. Las dosis de 5 y 20 mg/kg de maprotilina, que mostraron un efecto amnésico en los animales OF1 tras su administración aguda o crónica, no afectaron la actividad locomotora de los mismos (medida en base a los tiempos de latencia de la sesión de la prueba de evitación inhibitoria). La administración aguda de estas dosis de maprotilina tampoco afectaron los umbrales de dolor de los animales ante estímulos eléctricos aversivos, lo que hace pensar que la administración crónica de estas dosis tampoco los afectarían. Por tanto, parece ser que el efecto amnésico observado en la sesión de recuperación de la prueba de evitación inhibitoria (Experimentos 1 y 2) con la administración aguda y crónica de 5 y 20 mg/kg de maprotilina no se vio enmascarado por el efecto de este fármaco sobre otros procesos psicológicos. No obstante esto requiere un mayor estudio.
8. En cambio, la administración aguda de 20 ó 25 mg/kg de maprotilina, que mostró un efecto amnésico en las hembras CD-1 y una tendencia al deterioro en los machos, produjo una reducción en la actividad locomotora (medida como número de entradas totales en los brazos del laberinto en cruz elevado)

tanto en machos como en hembras (Experimento 5); así como un efecto analgésico en ambos géneros (Experimento 6). Además la administración aguda de 25 mg/kg de maprotilina redujo la ansiedad de las hembras en el laberinto en cruz elevado, aunque de manera muy leve. Estos resultados pudieron enmascarar los resultados observados en la prueba de evitación inhibitoria, haciendo que la reducción en los tiempos de latencia de la sesión de recuperación no se debiera a un efecto deteriorante de la maprotilina sobre la memoria propiamente dicha, sino a un mal aprendizaje de la sesión de adquisición debido al efecto de este fármaco sobre otros procesos psicológicos.

9. Por su parte, la administración crónica de 25 mg/kg de maprotilina tampoco afectó la ansiedad de los animales en la prueba de laberinto en cruz elevado ni la actividad locomotora. Además, se podría pensar, considerando los resultados de otros estudios, que la administración crónica de esta dosis también dejara de producir un efecto analgésico. Esto hace replantearse si la ausencia de efecto con la administración crónica de esta dosis en la prueba de evitación inhibitoria se debió a una tolerancia hacia los efectos adversos de la maprotilina sobre la memoria, o más bien se debió a una tolerancia hacia los efectos adversos de la maprotilina sobre otros procesos psicológicos que permitió que los animales tuvieran un buen aprendizaje de la conducta de evitación.
10. La maprotilina no parece producir una dependencia del estado. De hecho, en el Experimento 8 se observó que la dosis mayor de maprotilina utilizada en esta Tesis (25 mg/kg) mostró, más bien, un patrón que parece reflejar el efecto conjunto de esta dosis sobre la actividad locomotora (reduciéndola) y sobre la memoria (deteriorándola). El hecho de que la maprotilina pueda estar afectando al mismo tiempo estos dos procesos psicológicos (posiblemente actuando sobre los mismos neurotransmisores), hace pensar en la posibilidad de que la maprotilina pueda estar afectando al mismo tiempo la memoria, la actividad, la ansiedad y la analgesia de los animales.

Los resultados nos permiten decir que la maprotilina, además de su efecto antidepresivo, produce un efecto sobre la memoria así como sobre otros procesos psicológicos. Es recomendable tener en cuenta todos estos efectos secundarios de la maprotilina a la hora de usarla en la clínica. Es posible que, aunque algunos de estos efectos secundarios puedan llevar a un mejor cumplimiento del tratamiento (efecto ansiolítico o analgésico) debido a un aumento en la mejoría de determinados síntomas, otros efectos secundarios podrían llevar al abandono del mismo (inhibidor de la actividad locomotora o su efecto amnésico) debido a que el individuo que los consume ve reducida su calidad de vida.

Se sabe que la maprotilina es uno de los antidepresivos más recetados entre los ancianos españoles (Alonso y cols., 1996) y de otros países (Schnyder y Koller-Leiser, 1996; Gareri y cols., 2000). Es posible que la selección de este antidepresivo para esta población venga determinada por la menor cantidad de efectos cardiovasculares de la maprotilina con respecto a otros ATC (Wells y Gelenberg, 1981; Grüter y Pölinger, 1982; Bezchlibasyk-Butler, 1994; Frazer, 1997; Gareri y cols., 2000). Sin embargo esta preferencia también puede venir determinada por el efecto ansiolítico y/o analgésico de la maprotilina, que hace que este fármaco también mejore los molestos síntomas de ansiedad y síntomas somáticos que en ocasiones acompañan a la depresión.

Sin embargo, el deterioro que la maprotilina parece producir sobre la actividad locomotora y los procesos de memoria puede hacer que los pacientes abandonen el tratamiento. Estos efectos secundarios hay que tenerlos en cuenta, sobre todo, cuando el fármaco se va a recetar a los ancianos. Se sabe que esta población ya posee de antemano un deterioro en las funciones cognitivas o motoras y la administración de antidepresivos que produzcan un deterioro sobre las mismas pueden exacerbar estos daños. Además, se sabe que los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y la farmacodinámica pueden producir un aumento de las reacciones adversas de los fármacos en los ancianos (Fairweather y cols., 1993; Gareri y cols., 2000). De esta manera, es posible que el deterioro de la maprotilina sobre las funciones cognitivas y motoras se vea intensificado en los ancianos.

Por otro lado, como se vio en los apartados 2.1. y 4.1. de la presente Tesis, la depresión produce (tanto en ancianos como en jóvenes) un enlentecimiento motor, así como dificultades en los procesos cognitivos. De esta manera, la administración de maprotilina podría, al menos en los primeros días de la administración, producir una exacerbación de estos síntomas. Esto podría hacer que los pacientes deprimidos experimentaran un empeoramiento de su cuadro depresivo que los podría llevar al abandono del tratamiento.

Por todos estos motivos, sería recomendable que futuras investigaciones estuvieran destinadas a esclarecer un poco más el efecto de la maprotilina sobre la memoria. Sería recomendable realizar, en la medida de lo posible, un estudio más detallado del efecto de la maprotilina sobre la memoria separándolo de su efecto sobre otros procesos psicológicos. También sería recomendable ahondar más en el estudio de la posibilidad de un desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios del fármaco tras una administración crónica, así como realizar un estudio sobre las posibles diferencias individuales, las diferencias de género y las diferencias de edad en los efectos secundarios de la maprotilina. Esto nos permitiría tener un mayor conocimiento de este fármaco y, de esta manera realizar una administración más razonada del mismo tanto en ancianos como en jóvenes.



9. REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

- ABDELMAWLA, A.H., LANGLEY, R.W., SZABADI, E. y BRADSHAW, C.M. (1999): Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline – and methoxamine – evoked constriction of the dorsal hand vein. British Journal of Clinical Pharmacology, **48**: 345-354.
- ALBUS, M., HUBMANN, W., WAHLHEIM, C., SOBIZACK, N., FRANZ, U. y MOHR, F. (1996): Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, **94**: 87-93.
- ALESIO-LAUTIER, B., PABAN, V., y SOUMIREU-MOURAT, B. (2000): Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin. European Journal of Pharmacology, **405**: 63-72.
- ALKON, D.L., AMARAL, D.G., BEAR, M.F., BLACK, J., CAREW, T.J., COHEN, N.J., DISTERHOFT, J.F., EICHENBAUM, H., GOLSKI, S., GORMAN, L.K., LYNCH, G., McNAUGHTON, B.L., MISHKIN, M., MOYER, J.R., OLDS, J.L., OLTON, D.S., OTTO, T., SQUIRE, L.R., STAUBLI, U., THOMPSON, L.T. y WIBLE, C. (1991): Learning and memory. Brain Research Reviews, **16**: 193-220.
- ALLAIN, H., LIEURY, A., BRUNET-BOURGIN, F., MIRABAUD, C., TREBON, P., LE COZ, F. y GANDON, J.M. (1992): Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. Psychopharmacology, **106**: S56-S61.
- ALLAIN, H., MASSON, V., BENTUE-FERRER, D., TOULOUSE, P. y LECOZ, F. (1995): Le délai d'action des antidépresseurs: L'approche pharmacologique. L'Encéphale, (Suppl. II): 9-15.
- ALLGULANDER, C., HACKETT, D. y SALINAS (2001): Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. British Journal of Psychiatry, **179**: 15-22.
- ALONSO, M.P., DE ABAJO, F.J., MARTÍNEZ, J.J., MONTERO, D., MARTÍN-SERRANO, G. y MADURGA, M. (1997): Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Medicina Clínica, **108**: 161-166.

- ALTAMURA, A.C., PIOLI, R., VITTO, M. y MANNU, P. (1999): Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. International Clinical Psychopharmacology, 14: 239-245.
- ALTMAN, H.J. y NORMILLE, H.J. (1987): Different temporal effects of serotonergic antagonists on passive avoidance retention. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 28: 353-359.
- ALVAREZ, P. y SQUIRE, L.R. (1994): Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 91: 7041-7045.
- ALVAREZ, P., ZOLA-MORGAN, S. y SQUIRE, L.R. (1994): The animal model of human amnesia: Long-term memory impaired and short-term memory intact. . Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 91: 5637-5641.
- AMADO-BOCCARA, I., GOUGOULIS, N., POIRIER-LITTRÉ, M.F., GALINOWSKI, A. y LOO, H. (1994): Incidence des antidépresseurs sur les fonctions cognitives. L'Encéphale, XX: 65-77.
- AMADO-BOCCARA, I., GOUGOULIS, N., POIRIER-LITTRÉ, M.F., GALINOWSKI, A. y LOO, H. (1995): Effects of antidépresseurs on cognitive functions: A review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 19: 479-493.
- AMBROGI-LORENZINI, C., BALDI, E., BUCHERELLI, C. y TASSONI, G. (1993): Minaprine facilitates acquisition and retrieval of an active avoidance response in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 481-485.
- AMBROGI-LORENZINI, C., BUCHERELLI, C. y TASSONI, G. (1992): Minaprine cancels scopolamine effects on the rat's acquisition of passive avoidance response in two multitrial paradigms. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 41: 715-718.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (A.P.A.) (1995). DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial: Masson, Barcelona.
- AMIN, M., KHAN, P. y LEHMANN, H.E. (1980): The differential effects of viloxazine and imipramine on performance tests, their relationship to behavioral toxicity. Psychopharmacology Bulletin, 16: 57-60.

- ANDERBERG, U.M., MARTEINSDOTTIR, I. y VON KNORRING, L. (2000): Citalopram in patients with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. European Journal of Pain, 4: 27-35.
- ANDERSON, I.M. (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. Journal of Affective Disorders, 58: 19-36.
- ANDERSON-YANG, J. y REHM, L. P. (1993): A study of autobiographical memories in depressed and nondepressed elderly individuals. International Journal of Aging and Human Development, 36: 39-55.
- ANDREWS, J.S., JANSEN, J.H.M., LINDERS, S. y PRINCEN, A. (1994): Effects of disrupting the cholinergic system on short-term spatial memory in rats. Psychopharmacology, 115: 485-494.
- ANTIKAINEN, R., HANNINEN, T., HONKALAMPI, K., HINTIKKA, J., KOIVUMAA-HONKANEN, H., TANSKANEN, A. y VLINAMAKI, H. (2001): Mood improvement reduces memory complaints in depressed patients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 251: 6-11.
- ANTONIADIS, E.A. y McDONALD, R.J. (2000): Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. Behavioural Brain Research, 108: 1-19.
- ANTTILA, S.A. y LEINONEN, E.V. (2001): A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drugs, 7: 249-264.
- ARCHER, T., ÖGREN, S.O., JOHANSSON, G. y ROSS, S.B. (1984): The effect of acute zimelidine and alaproclate administration on acquisition of two-way active avoidance: Comparison with other antidepressant agents, test of selectivity and sub-chronic studies. Psychopharmacology, 84: 188-195.
- ARENAS, M.C., PARRA, A. y SIMÓN, V.M. (1993): Gender differences in escape-avoidance behavior of mice after haloperidol administration. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 44: 233-236.
- ARENAS, M.C., PARRA, A. y SIMÓN, V.M. (1995): Gender differences in the effects of haloperidol on avoidance conditioning in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51: 601-609.

- ARRANZ, B., BLENNOW, K., ERIKSSON, A., MANSSON, J.E. y MARCUSSON, J. (1997): Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains. Biological Psychiatry, 41: 1000-1009.
- ASCHER, J.A., COLE, J.O., COLIN, N.J. y cols. (1995): Bupropion. A review of its mechanism of antidepressant activity. Journal of Clinical Psychiatry, 56: 395-401.
- ASNIS, G.M., CHAKRABURTTY, A., DUBOFF, E.A., KRYSTAL, A., LONDBORG, P.D., ROSENBERG, R., ROTH-SCHECHTER, B., SCHARF, M.B. y WALSH, J.K. (1999): Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 668-676.
- ASNIS, G.M., HAMEEDI, F.A., GODDARD, A.W., POTKIN, S.G., BLACK, D., JAMEEL, M., DESAGANI, K. y WOODS, S.W.. (2001): Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: A multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. Psychiatry Research, 103: 1-14.
- ASSI, A.A. (2001): N⁶-Cyclohexyladenosine and 3-(2-Carboxypiperazine-4-yl)-1-propenyl-1-phosphonic acid enhance the effect of antiepileptic drugs against induced seizures in mice. Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences, 4: 42-51.
- ATKINSON, J.H., SLATER, M.A., WAHLGREN, D.R., WILLIAMS, R.A., ZISOOK, S., PRUITT, S.D., EPPING-JORDAN, J.E., PATTERSON, T.L., GRANT, I., ABRAMSON, I. y GARFIN, S.R. (1999): Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain, 83: 137-145.
- ATKINSON, R.C. y SHIFFRIN, R.M. (1968). The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory. Spence, K.W. (Ed). Academic, New York. Vol. 2. pp. 89-195.
- ATTAWAY, C.M., OMPTON, D.M. y TURNER, M.D. (1999): The effects of nicotine on learning and memory: A neuropsychological assessment in young and senescent Fisher 344 rats. Physiology and Behavior, 67: 421-431.
- AULD, F. (1951): The effects of tetraethylammonium on habit motivated fear. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 44: 565-574.
- BADDELEY, A. (1992): Working memory. Science, 255: 556-559.
- BADDELEY, A. (1994): Las memorias humanas. Mundo Científico, 150: 802-807.

- BADDELEY, A. (1996): the fractionation of working memory. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13468-13472.
- BADDELEY, A., BUENO, O., CAHILL, I., FUSTER, J.M., IZQUIERDO, I., McGAUGH, J.L., MORRIS, R.G.M., NADEL, I., ROUTTENBERG, A., XAVIER, G. y DA CUNHA, C. (2000): The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 33: 993-1002.
- BADDELEY, A.D. (1998): Recent development in working memory. Current Opinion in Neurobiology, 8: 234-238.
- BADDELEY, A.D. y HITCH, G. (1974). The Psychology of Learning and Motivation. Bower, G.A (Ed). Academic, New York. Vol. 8. pp. 47-89.
- BAILEY, C.H., BARTSCH, D. y KANDEL E.R. (1996): Toward a molecular definition of long-term memory storage. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13445-13452.
- BAKKER, A., VAN DYCK, R., SPINHOVEN, P. y VAN BALKOM (1999): Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 831-838.
- BALLARD, T.M. Y McALLISTER, K.H. (1999): The acetylcholinesterase inhibitor, ENA 713 (Exelon), attenuates the working memory impairment induced by scopolamine in an operant DNMTTP task in rats. Psychopharmacology, 146: 10-18.
- BALLARD, T.M. y McALLISTER, K.H. (2000): The NMDA agonist EAA 494 does not impair working memory in an operant DNMTTP task in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 725-730.
- BALSARA, J.J., NANDAL, N.V., MANE, V.R. y CHANDORKAR, A.G. (1982): Experimental evaluation of the antidepressant and neuroleptic activity of maprotiline. Indian Journal of Physiological Pharmacology, 26: 183-195.
- BALTZER, V., DELINI-STULA, A. y BEIN, H.J. (1973): Pharmacological research on maprotiline a new drug with antidepressive effects. Bollettino Chimico Farmaceutico, 112: 601-619.

- BAMMER, G. (1982): Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 6: 247-296.
- BANCHELLI, G., GHELARDINI, C., RAIMONDI, L., GALEOTTI, N. y PIRISIMO, R. (2001): Selective inhibition of amine oxidase differently potentiate the hypophagic effect of benzylamine in mice. European Journal of Pharmacology, 413: 91-99.
- BARBELIVIEN, A. NYMAN, L., HAAPALINNA, A., SIRVIO, J. (2001): Inhibition of MAO-A activity enhances behavioural activity of rats assessed using water maze and open arena tasks. Pharmacology and Toxicology, 88: 304-312.
- BARROS, D.M., MELLO e SOUZA, T., DE DAVID, T., CHOI, H., AGUZZOLI, A., MADCHE, C., ARDENGHI, P., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (2001): Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D₁, β -noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. Behavioural Brain Research, 124: 1-7.
- BARTUS, R.T., DEAN, F.L. y FLICKER, C. (1987): Cholinergic psychopharmacology: An integration of human and animal research on memory. En: Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. Herbet y Meltzer (Eds.). Raven Press, New York. pp.1043-1050.
- BAZARGAN, M. y BARBRE, A.R. (1994): The effects of depression, health status, and stressful life-events on self-reported memory problems among aged blacks. International Journal of Aging and Human Development, 38: 351-362.
- BEAR, M.F. (1996): A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13453-13459.
- BEATO, M.S. y FERNÁNDEZ, A. (1998): Depresión y memoria: Pruebas explícitas e implícitas. Escritos de Psicología, 2: 35-51.
- BEATTY, W.W. (1979): Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors in rodents: Organizational and activational influences. Hormones and Behavior, 12: 112-163.
- BEAUFOUR, C.C., BALLOM, N., LE BIHAN, C., HAMON, M. y THIÉBOT, M.H. (1999): Effects of chronic antidepressants in an operant conflict procedure of anxiety in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 62: 591-599.

- BEIN (1973): Contribution to discussions. En: Masked Depression. Kielholz (Ed.). Huber, Bern. p. 275.
- BELOTTI, M. y GALEY, D. (1996): Consequences of selective blockade of septal noradrenergic afferents on anxiety and spatial working memory performance in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 53: 541-547.
- BELZUNG, C., HAGE, W.E., MOINDROT, N. y GRIEBEL, G. (2001): Behavioral and neurochemical changes following predatory stress in mice. Neuropharmacology, 41: 400-408.
- BENDTSEN, L. y JENSEN, R. (2000): Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patient with chronic tension-type headache. Cephalalgia, 20: 603-610.
- BENEDICTIS, E. (2000): Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. Journal of Psychopharmacology, 14: 61-66.
- BENJAMIN, J., BEN-ZION, I.Z., KARBOFSKY, E. y DANNON, P. (2000): Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. Psychopharmacology, 149: 194-196.
- BENKERT, O., SZGEDI, A. y KOHNEN, R. (2000): Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 656-663.
- BERGER-SWEENEY, J., ARNOLD, A., GABEAU, D. y MILLS, J. (1995): Sex differences in learning and memory in mice: Effects of sequence of testing and cholinergic blockade. Behavioral Neuroscience, 109: 859-873.
- BERNABEU, R., BEVILAQUA, L., ARDENGHI, P., BROMBERG, E., SCHMITZ, P., BIANCHIN, M., IAQUIERDO, I. y MEDINA, J.H. (1997): Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 94: 7041-7046.
- BEZCHLIBASYK-BUTLER, K.Z. (1994). Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. Bezchlibasyk-Butler, K.Z. y Jeffries, J.J. (Eds.). Hogrefe and Huber Publishers. Toronto. pp. 1-7, 14-27.
- BHARGARA, V.K. y SAHA, L. (2001): Serotonergic mechanism in imipramine induced antinociception in rat tail flick. Indian Journal of Physiological Pharmacology, 45: 107-110.

- BIANCHIN, M., WALZ, R., RUSCHEL, A., ZANATTA, M.S., DA SILVA, R.C., BUENO e SILVA, M., PACZKO, N., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (1998): Memory expression is blocked by CNQX infused into the hippocampus and/or amygdala up to 20 days after training. Behavioral and Neural Biology, 59: 83-86.
- BIRKMAYER, W., NEUMAYER, E. y RIEDERER, P (1973): Masked depression in old age. En: Masked Depression. Kielholz (Ed.). Huber, Bern. p. 158.
- BITE, A. y GYORGY, L. (1974): Studies on the potentiation of antinociceptive effect of oxotremorine by tetrabenzamine in mice. Psychopharmacologia, 34. 63-70.
- BLANCHARD, R.J., SHEPHERD, J.K., RODGERS, R.J., MAGGE, L. y BLANCHARD, D.C. (1993): Attenuation of antipredator defensive behavior in rats following chronic treatment with imipramine. Psychopharmacology, 110: 245-253.
- BLIER, P. y ABBOTT, F.V. (2001): Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 26: 37-43.
- BLIER, P. y MONTIGNY, C. (1999): Serotonin and drug-induced therapeutic response in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. Neuropsychopharmacology, 21: 91S-98S.
- BLIN, O., SIMON, N., JOUVE, E., HABIB, M., GAYRAUD, D., DURAND, A., BRUGUEROLLE, B. y PISANO, P. (2001): Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. Clinical Neuropharmacology, 24: 71-81.
- BLISS, T.V.P. y COLLINGRIDGE, G.L. (1993): A synaptic model of memory: Long-term potentiation in hippocampus. Nature, 361: 31-39.
- BOROWICZ, K.K., KLEINROK, Z. y CZUCZWAR, S.J. (2001): Glutamate receptor antagonists differentially affect the protective activity of conventional antiepileptics against amygdala-kindled seizure in rats. European Neuropsychopharmacology, 11: 61-68.
- BORSINI, F., LECCI, A., SESSAREGO, A., FRASSINE, R. y MELI, A. (1989): Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to stressful situation. Psychopharmacology, 97: 183-188.

- BOSTWICK, J.M. y JAFFE, M.S. (1999): Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 857-860.
- BOURIN, M., REDROBE, J.P., HASCOËT, M., BAKER, G.B. y COLOMBEL, M.C. (1996): A schematic representation of the psychopharmacological profile of antidepressants. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 20: 1389-1402.
- BOUYER, J.J., MONTARON, M.F. y ROUGEUL, A. (1981): Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: Cortical and thalamic localization. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 51: 244-252.
- BOWER, G.H. (1981): Mood and memory. American Psychologist, 36: 129-148.
- BOWER, G.H. (1983): Affect and cognition. En: Functional Aspects of Human Memory. Broadbent, D.E. (Ed.). The Royal Society London. pp. 387-402.
- BOYER, P., TASSIN, J.P., FALISSART, B. y TROY, S. (2000): Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. Journal of Pharmacy and Therapeutics, 25: 363-371.
- BRACS, P.V., GREGORY, P. y JACKSON, D.M. (1984): Passive avoidance in rats: Disruption by dopamine applied to the nucleus accumbens. Psychopharmacology, 83: 70-75.
- BRADLEY, B.P., MOGG, K. y WILLIAMS, R. (1995): Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. Behaviour Research and Therapy, 33: 755-770.
- BRAIDA, D., OTTONELLO, F. y SALA, M. (2000): Eptastigmine improves eight-arm radial maze performance in aged rats. Pharmacology Research, 42: 299-304.
- BRASZKO, J.J., WLASIENKO, J., KOZIOLKIEWICZ, W., JANECKA, A. y WISNIEWSKI, K. (1991): 3-7 fragment of angiotensin II is probably responsible for its psychotropic activity. Brain Research, 542: 49-54.
- BRAUN, J.S., GEIGER, R., WEHNER, H., SCHAFFER, S. y BERGER, M. (1998): Hepatitis caused by antidepressive therapy with maprotiline and opipramol. Pharmacopsychiatry, 31: 152-155.

- BRIONI, J.D. (1993): Role of GABA during the multiple consolidation of memory. Drug Development Research, 28: 3-27.
- BRIONI, J.D., O'NEILL, A.B., KIM, D.J. y DECKER, M.W. (1993): Nicotinic receptor agonists exhibit anxiolytic-like effects on the elevated plus-maze test. European Journal of Pharmacology, 238: 1-8.
- BROADHEAD, W.E., LARSON, D.B., YARNALL, K.S.H., BLAZER, D.G. y TSC, C.K.J. (1991): Tricyclic antidepressants prescribing for non-psychiatric disorder. An analysis based on data from National Ambulatory Medical Care Survey. Journal of Family Practice, 33: 24-32.
- BROMM, B., MEIER, W. y SCHAREIN, W. (1986): Imipramine reduces experimental pain. Pain: 25: 245-257.
- BROWN, J. (1958). Quarterly Journal of Experimental Psychology, 10: 12-21.
- BROWN, R.G., SCOTT, L.C., BENCH, C.J. y DOLAN, R.J. (1994): Cognitive function in depression: Its relationship to the presence and severity of intellectual decline. Psychopharmacology Medicine, 24: 829-847.
- BRUNELLO, N., DEN BOER, J.A., JUDD, L.L., KASPER, S., KELSEY, J.E., LADER, M., LECRUBIER, Y., LEPINE, J.P., LYDIARD, R.B., MENDLEWICZ, J., MONTGOMERY, S.A., RACAGNI, G., STEIN, M.B. y WITTCHEN, H.U. (2000): Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. Journal of Affective Disorders, 60: 61-74.
- BURES, J., BURESOVÁ, C. y HUSTON, J.P. (1983). Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior. Elsevier, Amsterdam. pp. 148-161.
- BURT, D.B., NIEDEREHE, G. y ZEMBAR, M.J. (1995): Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. Psychological Bulletin, 117: 285-305.
- BURT, T., PRUDIC, J., PEYSER, S., CLARK, J. y SACKEIM, H.A. (2000): Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: Effects of aging. Neuropsychiatry and Neuropsychological Behavioural Neurology, 13: 246-253.
- BUTTERS, M.A., BECKER, J.T., NEBES, R.D., ZMUDA, M.D., MULSANT, B.H., POLLOCK, B.G. y REYNOLDS, C.F. (2000): Changes in cognitive functioning

- following treatment of late-life depression. American Journal of Psychiatry, 157: 1949-1954.
- CABIB, S. y CASTELLANO, C. (1997): Impairment produced by amphetamine and stress on memory storage are reduced following a chronic stressful experience. Psychopharmacology, 129: 161-167.
- CACCIAS, A.M., CODEGONI, A., FRACASSO, C. y GARATTINI, S. (1993): The effects of single and repeated anorectic doses of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors on indole levels in rat brain. British Journal of Pharmacology, 110: 355-359.
- CAI, B., MATSUMOTO, K., OHTA, H. y WATANABE, H. (1993): Biphasic effects of typical antidepressants and mianserin, an atypical antidepressant, on aggressive behavior in socially isolated mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 44: 519-525.
- CALEV, A. (1996): Affect and memory in depression: Evidence of better delayed recall of positive than negative affect words. Psychopathology, 29: 71-76.
- CALEV, A. y ERWIN, P.G. (1985): Recall and recognition in depressives: Use of Matched tasks. British Journal of Clinical Psychology, 24: 127-128.
- CALEV, A., KORIN, Y., KUGELMASS, S., SHAPIRA, B. y LERER, B. (1986): Verbal and non-verbal recall by depressed and euthymic affective patients. Psychological Medicine, 16: 789-798.
- CARLSON, N.R. (1999): Aprendizaje y memoria: Mecanismos básicos. En: Fisiología de la Conducta. Ariel, Barcelona. pp. 493-540.
- CARPENTER, L.L., JOCIC, Z., HALL, J.M., RASMUSSEN, S.A. y PRICE, L.H. (1999): Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 45-49.
- CARRASCO, J.L., DÍAZ-MARSÁ, M y SÁIZ-RUIZ, J. (2000): Sertraline in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. Journal of Affective Disorders, 59: 67-69.
- CASTELLANO, C., MELE, A. y OLIVERIO, A. (1996): Glutamatergic-cholinergic interaction on memory consolidation in mice. Psychobiology, 24: 57-61.

- CASTROGIOVANNI, P., MAREMMANI, I., DI MURO, A., ROTONDO, A. y MARAZZITI, D. (1992): Personality features and platelet 3H-imipramine binding. Neuropsychobiology, 25: 11-13.
- CATALANO, G., CATALANO, M.C. y TUMARKIN, N.B. (1999): Nefazodone overdose: a case report. Clinical Neuropharmacology, 22: 63-65.
- CATALANO, G., HAKALA, S.M. y CATALANO, M.C. (2000): Sertraline-induced panic attacks. Clinical Neuropharmacology, 23: 164-168.
- CHAPUT, Y., DE MONTIGNY, C. y BLIER, P. (1986): Effects of a selective 5-HT reuptake blocker citalopram on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: Electrophysiological studies in the rat. Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 33: 342-349.
- CHARNEY, D.S. (1998): Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 59 (Suppl 14): 11-14.
- CHRISTENSEN, H.D., RAYBURN, W.F. y GONZALEZ, C.L. (2000): Chronic prenatal exposure to paroxetine (Paxil) and cognitive development of mice offspring. Neurotoxicology and Teratology, 22: 733-739.
- CIAMEI, A., AVERSANO, M., CESTARI, V. y CASTELLANO, C. (2001): Effects of MK-801 and nicotine combinations on memory consolidation in CD1 mice. Psychopharmacology, 154: 126-130.
- CLAPHAM, J. y KILPATRICK, G.J. (1992): Histamine H₃ receptors modulate the release of [³H]-acetylcholine from slices of rat entorhinal cortex: Evidence for the possible existence of H₃ receptor subtypes. British Journal of Pharmacology, 107: 919-923.
- CLEMENTS, M.P. y BOURNE, R.C. (1996): Passive avoidance learning in the day-old chick is modulated by GABAergic agents. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 53: 629-634.
- CLENET, F., DE VOS, A. y BOURIN, M. (2001): Involvement of 5-HT_{2C} receptors in the anti-immobility effects of antidepressants in forced swimming test in mice. European Neuropsychopharmacology, 11: 145-152.
- COCCARO, E.F., KAVOUSSI, R.J. y HAUGER, R.L. (1997): Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: A pilot study. Biological Psychiatry, 42: 546-552.

- COCCARO, E.F. y KAVAUSSI, R.J. (1997): Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. Archives of General Psychiatry, 54: 1081-1088.
- COHEN, R.M., WEINGARTNER, H., SMALLBERG, S.A., PICKAR, D. y MURPHY, D.L. (1982): Effort and cognition in depression. Archives of General Psychiatry, 39: 593-597.
- COLE, B.J. y JONES, G.H. (1995): Double dissociation between the effects of muscarinic antagonists and benzodiazepine receptor agonists on the acquisition and retention of passive avoidance. Psychopharmacology, 118: 37-41.
- COLEMAN, F.H., CHRISTENSEN, H.D., GONZALEZ, C.L. y RAYBURN, W.F. (1999): Behavioral changes in developing mice after prenatal exposure to paroxetine (Paxil). American Journal of Obstetrics and Gynecology; 181: 1166-1171.
- COLL, M. y MORGADO, I. (1992): Modulación hormonal del aprendizaje y la memoria. Psicothema, 4: 221-235.
- COMIJS, H.C., JONKER, C., BEEKMAN, A.T. y DEEG, D.J. (2001): The association between depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling elderly persons. International Journal of Geriatric Psychiatry, 16: 361-367.
- COQUOZ, D., PORCHET, H. y DAYER, P. (1993): Central analgesic effects of desipramine, fluvoxamine, and moclobemide after single oral dosing: a study in healthy volunteers. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 54: 339-344.
- CORBIT, L.H. y BALLEINE, B.W. (2000): The role of the hippocampus in instrumental conditioning. The Journal of Neuroscience, 20: 4233-4239.
- COSTA, D., PORTELL, I., MARTÍ, M. y MORGADO, I. (1995): La adrenalina: Un sistema endógeno de modulación de la memoria. Psicothema, 7: 113-128.
- COSTENTIN, J. (1996): Los antidepresivos o los analgésicos del alma. En: Los Medicamentos del Cerebro. J. Costentin (Ed.). Debate, Madrid. pp. 115-140.
- COUDORE-CIVIALE, M.A., COURTEIX, C., BOUCHER, M., MEEN, M., FIALIP, J., ESCHALIER, A. y ARDID, D. (2000): Potentiation of morphine and clomipramine analgesic by cholecystokinin-b antagonist CI-988 in diabetic rats. Neuroscience Letters, 26: 37-40.

- COX, B.J., SWINSON, R.P., MORRISON, B. y LEE, P.S. (1993): Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 24: 149-153.
- CRAFT, S., PESKIND, E., SCHWARTZ, M.W., SCHELLENBERG, G.D., RASKIND, M. y POTER, D.Jr. (1998): Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. Neurology, 50: 164-168.
- CROFT, H., SETTLE, E. Jr., HOUSER, T., BATEY, S.R., DONAHUE, R.M. y ASCHER, J.A. (1999): A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. Clinical Therapeutics, 21: 643-658.
- CROSET, G., NIJSEN, M.J.M.A. y KAMPHUIS, P.J.G.H. (2000): Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and autonomic nervous system in learning and memory. European Journal of Pharmacology, 405: 225-234.
- CRUZ, A.P.M., FREI, F. y GRAEFF, F.G. (1994): Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 49: 171-176.
- CRYAN, J.F. y LEONARD, B.E. (2000): 5-HT_{1A} and beyond: The role of serotonin and its receptors in depression and the antidepressant response. Human Psychopharmacology, 15: 113-135.
- CULBERTSON, F.M. (1997): Depression and gender. American Psychologist, 52: 25-31.
- CURRENT, H.V., SCHIFANO, F. y LADER, M. (1991): Models of memory dysfunction? A comparison of the effects of scopolamine and lorazepam on memory, psychomotor performance and mood. Psychopharmacology, 103: 83-90.
- CUTLER, M.G., RODGERS, R.J. y JACKSON, J.E. (1997a): Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondasetron and tianeptine. I. Social interactions. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 56: 287-293.
- CUTLER, M.G., RODGERS, R.J. y JACKSON, J.E. (1997b): Behavioural effects in mice of subchronic chlordiazepoxide, maprotiline, and fluvoxamine. I. Social Interactions. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 57: 119-125.

- CYRANOWSKI, J.M., FRANK, E., YOUNG, E. y SHEAR, M.K. (2000): Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression. Archives of General Psychiatry, *57*: 21-27.
- D'AQUILA, P.S., COLLU, M., GESSA, G.L. y SERRA, G. (2000): The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. European Journal of Pharmacology, *405*: 365-373.
- DAM, M., TONIN, P., DE BONI, A., PIZZOLATO, G., CASSON, S., ERMANI, M., FREO, U., PIRON, L. y BATTISTIN, L. (1996): Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. Stroke, *27*: 1211-1214.
- DANION, J.M. (1993): Antidépresseurs et mémoire. L'Encephale, *19*: 417-422.
- DANION, J.M., KAUFFMANN-MULLER, F., GRANGÉ, D., ZIMMERMANN, M.A. y GRETH, P. (1995): Affective valence of words, explicit and implicit memory in clinical depression. Clinical of Affective Disorders, *34*: 227-234.
- DANION, J.M., WILLARD-SCHROEDER, D., ZIMMERMANN, M.A., GRANGÉ, D., SCHLIENGER, J.L. y SINGER, L. (1991): Explicit memory and repetition priming in depression. Archives of General Psychiatry, *48*: 707-711.
- DANION, J.M., ZIMMERMANN, M.A., WILLARD-SCHROEDER, D., GRANGÉ, D., WELSCH, M., IMBS, J.L. y SINGER, L. (1990): Effects of scopolamine, trimipramine and diazepam on explicit memory and repetition priming in healthy volunteers. Psychopharmacology, *102*: 422-424.
- DARCY, P., DREDGE, K., KELLEHIR, P., KELLY, J.P., LEONARD, B.E. y CHAMBERS, P.L. (1999): Acute toxicity profile of maprotiline in the rat. Pharmacology and Toxicology, *85*: 276-281.
- DAVIDSON, J.R., DuPONT, R.L., HEDGES, D. y HASKINS, J.T. (1999): Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry, *60*: 528-535.
- DAVIS, L.L., NUGENT, A.L., MURRAY, J., KRAMER, G.L. y PETTY, F. (2000): Nefazodone treatment for chronic posttraumatic stress disorder: An open trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, *20*: 159-164.

- DAWSON, G.R., HEYES, C.M. e IVERSEN, S.D. (1992): Pharmacological mechanisms and animal models of cognition. Behavioural Pharmacology, 3: 285-297.
- DE ALMEIDA, M.A. e IZQUIERDO, I. (1986): Memory facilitation by histamine. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 283: 193-198.
- DE ANGELIS, L. (1991): Memory storage and effect of repeated treatment with a new antidepressant drug: Rubidium chloride. Journal of International Medical Research, 19: 395-402.
- DE ANGELIS, L. y FURLAN, C. (2000): The anxiolytic-like properties of two selective MAOIs, moclobemide and selergine, in a standard and an enhanced light/dark aversion test. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 649-653.
- DE CASTRO, R.M., BARRETO, J.M., MENDES de SILVA, C., FERREIRA, L.M.P., GUEDES, R.C.A., CABRAL, J.E. y COSTA, J.A. (2001): Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. Brazilian Journal of Medical and Biologic Research, 34: 121-124.
- DE JONGHE, F., SWINKELS, J. y TUYNMAN-QUA, H. (1991): Randomized double-blind study of fluvoxamine and maprotiline in treatment of depression. Pharmacopsychiatry, 24: 21-27.
- DE MARCHI, N., DANIELE, F. y RAGONE, M.A. (2001): Fluoxetine in the treatment of Huntington's disease. Psychopharmacology, 153: 264-266.
- DE MONTIGNY, C., SILVERSTONE, P.H., DEBONNEL, G., BLIER, P. y BAKISH, D. (1999): Venlafaxine in treatment-resistant major depression: A Canadian multicenter, open-label trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 19: 401-406.
- DE PABLO, J.M., PARRA, A., SEGOVIA, S., y GUILLAMÓN, A. (1989): Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. Physiology and Behavior, 46: 229-237.
- DEGROOT, A. y PARENT, M.B. (2000): Increasing acetylcholine levels in the hippocampus or entorhinal cortex reverses the impairing effects of septal GABA receptor activation on spontaneous alternation. Learning and Memory, 7: 293-302.

- DEKKER, A.J.A.M. y CONNOR, D.J. y THAL, L.J. (1991): The role of cholinergic projections from the nucleus basalis in memory. Neuroscience and Behavioral Reviews, 15: 299-317.
- DELGADO, P.L. (2000): Depression: The case for a monoamine deficiency. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 6): 7-11.
- DELINI-STULA, A. (1972): The pharmacology of Ludiomil. En: Depressive Illnes. International Symposium ST. Moritz. Kielholz (Ed.). Hans Huber Verlag, Bern. pp. 113-124.
- DELINI-STULA, A. (1980): Depression and antidepressants – new aspects and hypotheses. British Journal of Clinical Practice, 7 (Supl.): 3
- DELINI-STULA, A. y VASSOUT, A. (1979): Modulation of dopamine-mediated behavioural responses by antidepressants: effects of single and repeated treatment. European Journal of Pharmacology, 58: 443-451.
- DELINI-STULA, A., MIKKELSEN, H. y ANGST, J. (1995): Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression: A meta-analysis of moclobemide studies. Journal of Affective Disorders, 35: 21-30.
- DELINI-STULA, A., RADEKE, E. y VASSOUT, A. (1978): Some aspects of the psychopharmacological activity of maprotiline (Ludiomil): Effects of single and repeated treatments. Journal of International Medical Research, 6: 421-429.
- DeLUCA, J., JOHNSON, S.K., BELDOWICZ, D. y NATELSON, B.H. (1995): Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 58: 38-43.
- DEN BOER, J.A. y WESTENBERG, G.G. (1988): Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. International Clinical Psychopharmacology, 3: 59-74.
- DEN BOER, J.A., WESTENBERG, H.G., DE LEEUW, A.S. y VAN VLIET, I.M. (1995): Biological dissection of anxiety disorders: The clinical role of selective serotonin reuptake inhibitors with particular reference to fluoxetine. International Clinical Psychopharmacology, 9 (Suppl. 4): 47-52.

- DENNES, R.P. y BARNES, J.C. (1993): Attenuation of scopolamine-induced spatial memory deficits in the rat by cholinomimetic and non-cholinomimetic drugs using a novel task in the 12-arm radial maze. Psychopharmacology, **111**: 435-441.
- DeNOBLE, V.J., SCHRACK, L.M., REIGEL, A.L. y DeNOBLE, K.F. (1991): Visual recognition memory in squirrel monkeys: Effects of serotonin antagonists on baseline and hypoxia-induced performance deficits. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **39**: 991-996.
- DETKE, M.J., RICKELS, M. y LUCKI, I. (1995): Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology, **121**: 66-72.
- DEUTSCH, J.A.(1983): The cholinergic synapse and the site of memory. En: The Physiological Basis of Memory. Academic Press. New York. pp. 367-386.
- DeWIED, D. (1976): Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments. Life Science, **19**: 685-690.
- DI MASCIO, A., HENINGER, H. y KLERMAN, G.L. (1964): Psychopharmacology of imipramine and desipramine: A comparative study of their effects in normal males. Psychopharmacologia, **5**: 361-371.
- DICKENS, C., JAYSON, M., SYTTON, C. y CREED, F. (2000): The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. Psychosomatics, **41**: 490-499.
- DIETRICH, D.E., EMRICH, H.M., WALLER, C., WICRINGA, B.M., JOHANNES, S. y MÜNTE, T. (2000): Emotion/cognition-coupling in word recognition memory of depressive patients: An event-related potential study. Psychiatry Research, **96**: 15-29.
- DOYLE, K.M., FEERICK, S., KIRKBY, D.L., EDDLESTON, A. y HIGGINS, G.A. (1998): Comparison of various N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a model of short-term memory and on overt behaviour. Behavioural Pharmacology, **9**: 671-681.
- DRACHMAN, D.A. y LEAVITT, J. (1974): Human memory and cholinergic system. A relationship to aging?. Archives of Neurology, **30**: 113-121.

- DRACHMAN, D.A. (1982): Sistema colinérgico central y memoria. En: Psicofarmacología. M.A. Lipton; A. DiMascio y K.F. Killam (Eds.). Espaxs, Barcelona, pp. 735-746.
- DUKA, T., CURRAN, H.V., RUSTED, J.M. y WEINGARTNER (1996): Perspectives on cognitive psychopharmacology research. Behavioural Pharmacology, 7: 401-410.
- DUXON, M.S., STARR, K.R. y UPTON, N. (2000): Latency to paroxetine-induced anxiolysis in the rat is reduced by co-administration of the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY100635. British Journal of Pharmacology, 130: 1713-1719.
- DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, M., ROGOZ, Z., MARGAS, W., DLABOGA, D. y GORALSKA, M. (2001): Some behavioural effects of antidepressant drugs are time-dependent. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 25: 273-293.
- EBERHARD, G., VON KNORRING, L., NILSSON, H.L., SUNDEQUIST, U., BJORLING, G., LINDER, H., SVARD, K.O. y TYSK, L. (1988): A double-blind randomized study of clomipramine versus maprotiline in patients with idiopathic pain syndromes. Neuropsychobiology; 19: 25-34.
- ECCLES, J.C., FATT, P. y KOKETSU, K. (1953): Cholinergic and inhibitory synapses in a central nervous pathway. Australian Journal of Science, 16: 50-54.
- EGASHIRA, T., TAKAYAMA, F. y YAMANAKA, Y. (1996): Effects of long-term treatment with dicyclic, tricyclic, tetracyclic, and noncyclic antidepressant drugs on monoamino oxidase activity in mouse brain. General Pharmacology, 27: 773-778.
- EGUCHI, J. INOMATA, Y., YUASA, T., EGAWA, M. y SAITO, K.I. (1997): Pharmacological profile of the novel antidepressant 4-(2-fluorophenyl)-6-methyl-2-(1-piperazinyl)thieno-[2,3-*d*] pyrimidine monohydrate hydrochloride. Arzneimittelforschung, 47: 1337-1347.
- EGUCHI, J., INOMATA, Y. y SAITO, K.I. (2001): The anxiolytic-like effect of MCI-225, a selective NA reuptake inhibitor with 5-HT₃ receptor antagonism. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 68: 677-683.

- EICHELMAN, B. y BARCHAS, J. (1975): Facilitated shock-induced aggression following antidepressive medication in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 3: 601-604.
- EICHENBAUM, H. (1997): Declarative memory: Insights from cognitive neurobiology. Annual Review of Psychology, 48: 547-572.
- EICHENBAUM, H. (1999): The hippocampus and mechanisms of declarative memory. Behavioural Brain Research, 103: 123-133.
- EICHENBAUM, H., SCHOENBAUM, G., YOUNG, B. y BUNSEY, M. (1996): Functional organization of the hippocampal memory system. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13500-13507.
- EINARSON, T.R., ARIKIAN, S.R., CASCIANO, J. y DOYLE, J.J. (1999): Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Therapeutics, 21: 296-308.
- ELLIOTT, R., SAHAKIAN, B.J., MCKAY, A.P., HERROD, J.J., ROBBINS, T.W. y PAYKEL, E.S. (1996): Neuropsychological impairments in unipolar depression: The influence of perceived failure on subsequent performance. Psychological Medicine, 26: 975-989.
- ELROD, K. y BUCCAFUSCO, J.J. (1988): An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29: 15-21.
- ENGGAARD, T.P.M. POULSEN, L., ARENDT-NIELSEN, L., HANSEN, S.H., BJORNSDOTTIR, I., GRAM, L.F. y SINDRUP, S.H. (2001): The analgesic effect of codeine as compared to imipramine in different human experimental pain models. Pain, 92: 277-282.
- ERBER, J.T., SZUCHMAN, L.T. y ROTHBERG, S.T. (1992): Dimensions of self-report about everyday memory in young and older adults. International Journal of Aging and Human Development, 34: 311-323.
- ERNST, M., MATOHIK, J.A., HEISHMAN, S.J., VAN HORN, J.D., JONS, P.H., HENNINGFIELD, J.E. y LONDON, E.D. (2001): Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 98: 4728-4733.

- EVERITT, B.J. y ROBBINS, T.W. (1997): Central cholinergic systems and cognition. Annual Reviews of Psychology, **48**: 649-684.
- EVERSS, E., ARENAS, M.C., VINADER-CAEROLS, C., MONLEÓN, S. y PARRA, A. (1999): Effects of amitriptyline on memory consolidation in male and female mice. Medical Science Research, **27**: 237-239.
- FAGIOLI, S., ROSSI-ARNAUD, C. y CASTELLANO, C. (1992): Dose-dependent effect of GM1 ganglioside during development on inhibitory avoidance behaviour in mice: influence of the period of administration. Psychopharmacology, **109**: 457-460.
- FAIRBANKS, L.A., MELEGA, W.P., JORGENSEN, M.J., KAPLAN, J.R. y McGUIRE, M.T. (2001): Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. Neuropsychopharmacology, **24**: 370-378.
- FAIRWEATHER, D.B., ASHFORD, J. y HINDMARCH, I. (1996): Effects of fluvoxamine and dothiepin on psychomotor abilities in healthy volunteers. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **53**: 265-269.
- FAIRWEATHER, D.B., KERR, J.S., HILTON, S. y HINDMARCH, I. (1993): A placebo controlled double-blind evaluation of the pharmacodynamics of fengabine vs amitriptyline following single and multiple doses in elderly volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology, **35**: 278-283.
- FANN, J.R., UOMOTO, J.M. y KATON, W.J. (2001): Cognitive improvement with treatment of depression following mild traumatic brain injury. Psychosomatics, **42**: 48-54.
- FARAH, M.J. (1988): Is visual imagery really visual? Overlooked evidence from neuropsychology. Psychological Review, **95**: 307-317.
- FARKAS, L. y CROWE, S.F. (2000): The role of the benzodiazepine-GABA system in the memory processes of the day-old chick. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **65**: 223-231.
- FARR, S.A., UEZU, K., CREONTE, T.A., FLOOD, J.F. y MORLEY, J.E. (2000): Modulation of memory processing in the cingulate cortex of mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **65**: 363-368.

- FAVA, M (2000a): Management of nonresponse and intolerance: Switching strategies. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 2): 10-12.
- FAVA, M. (2000b): New approaches to the treatment of refractory depression. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 1): 26-32.
- FAVA, M., ROSENBAUM, J.E., HOOG, S.L., TEPNER, R.G., KOPP, J.B. y NILSSON, M.E. (2000c): Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: Tolerability and efficacy in anxious depression. Journal of Affective Disorders, 59: 119-126.
- FAVA, M., ROSENBAUM, J.F., PAVA, J.A., McCARTHY, M.K., STEINGARD, R.J. y BOUFFIDES, E. (1993): Anger attacks in unipolar depression, Part I: Clinical correlates and response to fluoxetine treatment. American Journal of Psychiatry, 150: 1158-1163.
- FEEHAN, M., McGEE, R., STANTON, W.R. y SILVA, P.A. (1991): Strict and inconsistent discipline in childhood: Consequences for adolescent mental health. British Journal of Clinical Psychology, 30: 325-331.
- FEHM, H.L., PERRAS, B., SMOLNIK, R., KERN, W. y BORN, J. (2000): Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: A novel approach to neuropharmacology? European Journal of Pharmacology, 405: 43-54.
- FEIGHNER, J.P.(1999): Mechanism of action of antidepressant Medications. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 4): 4-11.
- FERNANDEZ, M., PISSIOTA, A., FRANS, Ö., VON KNORRING, L., FISCHER, H. y FREDRIKSON, M. (2001): Brain function in patients with torture post-traumatic stress disorders before and after fluoxetine treatment: A positron emission tomography provocation study. Neuroscience Letters, 297: 101-104.
- FERREIRA, A., PICAZO, O., URIARTE, N., PEREIRA, M. y FERNÁNDEZ-GUASTI, A. (2000): Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-OH-DPAT, on maternal behavior and aggression. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66: 389-396.
- FERRER, A. (2000): Efecto de la maprotilina en la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial en ratones: Piscina de Morris. Tesis de Licenciatura, Universidad de Valencia.

- FIGGITT, D.P. y McCLELLAN, K.J. (2000): Fluvoxamine: An update review of its use in the management of adults with anxiety disorders. Drugs, 60: 925-954.
- FILE, S.E. (1991): The biological basis of anxiety. En: Current Practice and Future Developments in the Pharmacology of Mental Disorders. Meltzer, H.Y. y Nerozzi, D. (Eds.). Elsevier, Amsterdam, Netherlands. pp.: 159-165.
- FITTON, A., FAULDS, D. y GOA, K.L. (1992): Moclobemide: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. Drugs, 43: 561-596.
- FLICKER, C., SERBY, M. y FERRIS, S.M. (1990): Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. Psychopharmacology, 100: 243-250.
- FLOOD, J.F. Y CHERKIN, A. (1987): Fluoxetine enhances memory processing in mice. Psychopharmacology, 93: 36-43.
- FLOOD, J.F., SMITH, G.E. y CHERKIN, A. (1988): Memory enhancement in mice: Role of drug dose and training-testing interval. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29: 635-639.
- FONTANA, D.J., McMILLER, L.V. y COMMISSARIS, R.L. (1999): Depletion of brain norepinephrine: differential influence on anxiolytic treatment effects. Psychopharmacology, 143: 197-208.
- FORREST, W.A. (1975): A comparison between daily and nightly dose regimens of amitriptyline and Ludiomil in the treatment of reactive depression in general practice. Journal of International Medical Research, 3 (Supl. 2): 120.
- FRANK, M. y BRASZKO, J.J. (1999): Moclobemide enhances aversively motivated learning and memory in rats. Polish Journal of Pharmacology, 51: 497-503.
- FRAZER, A. (1997): Antidepressants. Journal of Clinical Psychiatry, 58 (Suppl. 6): 9-25.
- FREEDMAN, M. (1994): Frontal and parietal lobe dysfunction in depression: Delayed alternation and tactile learning deficits. Neuropsychologia, 32: 1015-1025.
- FREWER, L.J. y LADER, M. (1993): The effects of nefazodone, imipramine and placebo, alone and combined with alcohol, in normal subjects. International Clinical Psychopharmacology, 8: 13-20.

- FRIED, I., WILSON, J.L., MORROW, J.W., CAMERON, K.A., BEHNKE, E.D., ACKERSON, L.C. y MAIDMENT, N.T. (2001): Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive task. Nature Neuroscience, 4: 201-206.
- FROMMER, E.A. (1978): The depressed child: Diagnosis and treatment of affective disorders in children. En: The Role of Drugs in the Treatment of Behavioural Disorders in Children. Nissen (Ed.). Huber, Bern. pp. 29.
- FUCHS, A., HEHNKE, U., ERHART, C., SCHELL, C., PRAMSHOHLER, B., DANNINGER, B. Y SCHAUTZER, F. (1993): Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and depression. Pharmacopsychiatry, 26: 37-41.
- FUDGE, J.L., PERRY, P.L., GARVEV, M.J. y KELLY, M.W. (1990): A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. Journal of Affective Disorders, 18: 275-280.
- FULLER, R.W. (1996): The influence of fluoxetine on aggressive behavior. Neuropsychopharmacology, 14. 77-81.
- FUNDERBURG, W.H. y CASE, T.J. (1947): Effect of parasympathetic drugs on the conditioned responses. Journal of Neurophysiology, 10: 179-188.
- FUSTER, J.M. (1997): Redes de memoria. Investigación y Ciencia, julio: 74-83.
- GABRIELI, J.D.E. (1996): Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13534-13540.
- GABRIELI, J.D.E. (1998): Cognitive neuroscience of human memory. Annual Review of Psychology, 49: 87-115.
- GABRIELI, J.D.E., BREWER, J.B., DESMOND, J.E. y GLOVER, G.H. (1997): Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. Science, 276: 264-266.
- GACHOUD, J.P., DICK, P. y KOHLER, M. (1994): Comparison of the efficacy and tolerability of moclobemide and maprotiline in depressed patients treated by general practitioners. Clinical Neuropharmacology, 17 (Suppl. 1): 29-37

- GALEOTTI, N., GHELARDINI, C. y BARTOLINI, A. (2001): Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia. Neuropharmacology, 40: 75-84.
- GALL, F.J. (1825): Sur les fonction du cerveau et sur celles de chacune des ses parties. Bailliere, Paris, Vol. 6, pp. 1822-1825.
- GAO, B y CUTLER, M.G. (1994): Effects of acute and chronic administration of the antidepressants, imipramine, phenelzine and mianserin, on the social behaviour of mice. Neuropharmacology, 33: 813-824.
- GAO, B. y CUTLER, M.G. (1992): Effects of sub-chronic treatment with chlordiazepoxide, buspirone and the 5-HT₃ receptor antagonist, BRL 46470, on the social behaviour of mice. Neuropharmacology, 31: 207-213.
- GAO, B. y CUTLER, M.G. (1993): Buspirone increases social investigation in pair-housed male mice; comparison with the effects of chlordiazepoxide. Neuropharmacology, 32: 429-437.
- GAO, W.J., KRIMER, L.S., y GOLDMAN-RAKIC, P.S. (2001): Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 98: 295-300.
- GARATTINI, S., BARBUI, C. y SARACENO, B. (1998): Antidepressant agents: from tricyclics to serotonin uptake inhibitors. Psychological Medicine, 28: 1169-1178.
- GARERI, P., FALCONI, U., DE FAZIO, P. y DE SARRO, G. (2000): Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. Progress in Neurobiology, 61: 353-396.
- GARRIGOU, D., BROEKKAMP, C.L. y LLOYD, K.G. (1981): Involvement of the amygdala in the effect of antidepressants on the passive avoidance deficit in bulbectomised rats. Psychopharmacology, 74: 66-70.
- GATCH, M.B., NEGUS, S.S. y MELLO, N.K. (1998): Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid in rhesus monkeys. Psychopharmacology, 135: 99-106.
- GELENBERG, A.J., LAUKES, C., McGAHUEY, C., OKAYLI, G., MORENO, F., ZENTNER, L. y DELGADO, P. (2000): Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 356-360.

- GELENBERG, A.J., LYDIARD, R.B., RUDOLPH, R.L., AGUILAR, L., HASKINS, J.T. y SALINAS, E. (2000b): Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA, 283: 3082-3088.
- GEORGOTAS, A., REISBERG, B. y FERRIS, S. (1983): First results on the effects of MAO inhibition on cognitive functioning in elderly depressed patients. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2: 249-254.
- GERNER, R.H. (1985): Present status of drugs therapy of depression in late life. Journal of Affective Disorders, Suppl. 1: 23-31.
- GERSHON, E.S. y RIEDER, R.O. (1992): Trastornos principales de la mente y del cerebro. Investigación y Ciencia, noviembre: 87-94.
- GERSHON, S. (1984): Comparative side effect profile of trazodone and imipramine: Special reference to geriatric population. Psychopathology, 17 (Suppl. 2): 39-50.
- GHI, P., ORSETTI, M., GAMALERO, S.R. y FERRETTI, C. (1999): Sex differences in memory performance in the object recognition test. Possible role of histamine receptors. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 64: 761-766.
- GILLIS, J.S. (1981): Effects of tricyclic antidepressants on interpersonal learning. Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behaviour, 6: 49-62.
- GIRARD, T.A., XING, H.C., WARD, G.R., NGUYEN, H. y WAINWRIGHT, P.E. (2001): Exposure to ethanol and nicotine during the brain growth spurt spatial DMP performance in male rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 68: 515-523.
- GLUCK, M.A. y MYERS, C.E. (1997): Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. Annual Review of Psychology, 48: 481-514.
- GOAD, D.L., DAVIS, C.M., LIEM, P., FUSELIER, C.C., McCORMARCK, J.R. y OLSEN, K.M. (1991): The use of selergine in Alzheimer's patients with behavior problems. Journal of Clinical Psychiatry, 52: 342-345.
- GOLDBERG, H.L., FINNERTY, R.L. y COLE, J. (1975): The effects of doxepin in the aged; interim report on memory changes and electrocardiographic findings. Excerpta Medica ICS, 385: 65-69.

- GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1991): Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. En: Psychopathology and the Brain. Carroll, B.J. y Barrett, J.E. (Eds.). Raven Press, New York. pp. 1-23.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1992): La memoria funcional y la mente. Investigación y Ciencia, noviembre: 69-75.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1996): Memory: Recording experience in cells and circuits: Diversity in memory research. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13435-13437.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1998): The cortical dopamine system: Role in memory and cognition. Advances in Pharmacology, 42, 707-711.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S., MULY, E.C. y WILLIAMS, G.V. (2000): D₁ receptors in prefrontal cells and circuits. Brain Research Reviews, 31: 295-301.
- GONZÁLEZ-BURGOS, I., PÉREZ-VEGA, M.I., DEL ANGEL-MEZA, A.R. y FERIA-VELASCO, A. (1998): Effect of tryptophan restriction on short-term memory. Physiology and Behavior, 63: 165-169.
- GOODNICK, P.J., PUIG, A., DeVANE, C.L. y FREUND, B.V. (1999): Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 446-448.
- GORENSTEIN, C., GENTIL, V., MELO, M., LOTUFO F. y LAURIANO, V. (1998): Mood improvement in "normal" volunteers. Journal of Psychopharmacology, 12: 246-251.
- GORMAN, A.L. y DUNN, A.J. (1993): β -adrenergic receptors are involved in stress-related behavioral changes. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 1-7.
- GORMAN, J.M. y PAPP, L.A. (2000): Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states. Depression and Anxiety, 12 (Suppl. 1): 77-80.
- GORMAN, J.M. y SULLIVAN, G. (2000): Noradrenergic approaches to antidepressant therapy. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 1): 13-16.
- GRAEFF, F.G., GUIMARÃES, F.S., DE ANDRADE, T.G.C.S. y DEAKIN, J.F.W. (1996): Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 54: 129-141.
- GRAEFF, F.G., SILVEIRA, M.C.L., NOGUEIRA, R.L., AUDI, E.A. y cols (1993): Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic. International

- Symposium on Emotion and Memory (1992, Itatiaia, Brazil). Behavioural Brain Research, 58: 123-131.
- GRANT, M.M., THASE, M.E. y SWEENEY, J.A. (2001): Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. Biological Psychiatry, 50: 35-43.
- GRAUER, E. y KAPON, Y. (1993): Visual and spatial trials paired in a new behavioral procedure: effects of benactyzine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 639-645.
- GRAY, A.M., PACHE, D.M. y SEWELL, R.D.E. (1999): Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds?. European Journal of Pharmacology, 378: 161-168.
- GRAY, A.M., SPENCER, P.S. y SEWELL, R.D. (1998): The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. British Journal of Pharmacology, 124: 669-674.
- GRAY, J.A. (1982). The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System. Oxford, Oxford University Press.
- GRAY, J.A. (1987): The neuropsychology of emotion and personality. En: Cognitive Neurochemistry. Stahl, S.M., Iversen, S.D. y Goodman, E.C. (Eds.). Oxford, Oxford University Press.
- GRIEBEL, G., BLANCHARD, D.C., JUNG, A., MASUDA, C.K. y BLANCHARD, R.J. (1995): 5-HT_{1A} agonists modulate mouse antipredator defensive behavior differently from the 5-HT_{2A} antagonists pirenperone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51: 235-244.
- GRIEBEL, G., PERRAULT, G. y SANGER (1997): Behavioural profile of the reversible monoamino-oxidase-A inhibitors befloxatone and moclobemide in an animal model for screening anxiolytic and anti-panic drugs. Psychopharmacology, 131: 180-186.
- GRÜTER, W. y PÖLDINGER, W. (1982): Maprotiline. Modern Problems in Pharmacopsychiatry, 18: 17-48.
- GUNASEKARA, N.S., NOBLE, S. y BENFIELD, P. (1998): Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and review of its use in other disorders. Drugs, 55: 85-120.

- GUO, W., TODD, K., BOURIN, M., HASCOËT, M. y KOUADIO, F. (1996): Additive effects of glyburide and antidepressants in the forced swimming test: Evidence for the involvement of potassium channel blockade. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 54: 725-730.
- GUO, W.Y., TODD, K.G., BOURIN, M. y HASCOËT, M. (1995): The additive effects of quinine on antidepressant drugs in the forced swimming test in mice. Psychopharmacology, 121: 173-179.
- HANLEY, J.R., YOUNG, A.W. y PEARSON, N.A. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketch pad. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 43A: 101-126.
- HANNONEN, P., MALMINIEMI, K., YLI-KERTTULA, U., ISOMERI, R. y ROPONEN, P. (1998): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. British Journal of Rheumatology, 37: 1279-1286.
- HANO, J., VETULANI, J., SANSONE, M. y OLIVEIRO, A. (1981): Changes in action of tricyclic and tetracyclic antidepressants: Desipramine and mianserin, on avoidance behavior in the course of the chronic treatment. Psychopharmacology, 73: 265-268.
- HANSSON, E. y CASSANO, G.B. (1967): Distribution and metabolism of antidepressant drugs. Excerpta Med. Int. Congr. Ser., 122: 10.
- HARDY, J.A., MANN, D.M., WESTER, P. y WINDBLAD, B. (1985): An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 7: 489-502.
- HARVEY, A.T., RUDOLPH, R.L. y PRESKORN, S.H. (2000): Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Archives of General Psychiatry, 57: 503-509.
- HASCOËT, M., BOURIN, M., COLOMBEL, M.C., FIOCCO, A.J. y BAKER, G.B. (2000a): Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 339- 344.
- HASCOËT, M., BOURIN, M., y DHONNCHADHA, B.A.N. (2000b): The influence of buspirone, and its metabolite 1-PP, on the activity of paroxetine in the mouse light/dark paradigm and four plates test. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 67: 45-53.

- GELENBERG, A.J., LYDIARD, R.B., RUDOLPH, R.L., AGUILAR, L., HASKINS, J.T. y SALINAS, E. (2000b): Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA, 283: 3082-3088.
- GEORGOTAS, A., REISBERG, B. y FERRIS, S. (1983): First results on the effects of MAO inhibition on cognitive functioning in elderly depressed patients. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2: 249-254.
- GERNER, R.H. (1985): Present status of drugs therapy of depression in late life. Journal of Affective Disorders, Suppl. 1: 23-31.
- GERSHON, E.S. y RIEDER, R.O. (1992): Trastornos principales de la mente y del cerebro. Investigación y Ciencia, noviembre: 87-94.
- GERSHON, S. (1984): Comparative side effect profile of trazodone and imipramine: Special reference to geriatric population. Psychopathology, 17 (Suppl. 2): 39-50.
- GHI, P., ORSETTI, M., GAMALERO, S.R. y FERRETTI, C. (1999): Sex differences in memory performance in the object recognition test. Possible role of histamine receptors. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 64: 761-766.
- GILLIS, J.S. (1981): Effects of tricyclic antidepressants on interpersonal learning. Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behaviour, 6: 49-62.
- GIRARD, T.A., XING, H.C., WARD, G.R., NGUYEN, H. y WAINWRIGHT, P.E. (2001): Exposure to ethanol and nicotine during the brain growth spurt spatial DMP performance in male rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 68: 515-523.
- GLUCK, M.A. y MYERS, C.E. (1997): Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. Annual Review of Psychology, 48: 481-514.
- GOAD, D.L., DAVIS, C.M., LIEM, P., FUSELIER, C.C., McCORMARCK, J.R. y OLSEN, K.M. (1991): The use of selergine in Alzheimer's patients with behavior problems. Journal of Clinical Psychiatry, 52: 342-345.
- GOLDBERG, H.L., FINNERTY, R.L. y COLE, J. (1975): The effects of doxepin in the aged; interim report on memory changes and electrocardiographic findings. Excerpta Medica ICS, 385: 65-69.

- Symposium on Emotion and Memory (1992, Itatiaia, Brazil). Behavioural Brain Research, 58: 123-131.
- GRANT, M.M., THASE, M.E. y SWEENEY, J.A. (2001): Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. Biological Psychiatry, 50: 35-43.
- GRAUER, E. y KAPON, Y. (1993): Visual and spatial trials paired in a new behavioral procedure: effects of benactyzine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 639-645.
- GRAY, A.M., PACHE, D.M. y SEWELL, R.D.E. (1999): Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds?. European Journal of Pharmacology, 378: 161-168.
- GRAY, A.M., SPENCER, P.S. y SEWELL, R.D. (1998): The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. British Journal of Pharmacology, 124: 669-674.
- GRAY, J.A. (1982). The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System. Oxford, Oxford University Press.
- GRAY, J.A. (1987): The neuropsychology of emotion and personality. En: Cognitive Neurochemistry. Stahl, S.M., Iversen, S.D. y Goodman, E.C. (Eds.). Oxford, Oxford University Press.
- GRIEBEL, G., BLANCHARD, D.C., JUNG, A., MASUDA, C.K. y BLANCHARD, R.J. (1995): 5-HT_{1A} agonists modulate mouse antipredator defensive behavior differently from the 5-HT_{2A} antagonists pirenperone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51: 235-244.
- GRIEBEL, G., PERRAULT, G. y SANGER (1997): Behavioural profile of the reversible monoamino-oxidase-A inhibitors befloxatone and moclobemide in an model for screening anxiolytic and anti-panic drugs. Psychopharmacology, 131: 180-186.
- GRÜTER, W. y PÖLDINGER, W. (1982): Maprotiline. Modern Problems in Pharmacopsychiatry, 18: 17-48.
- GUNASEKARA, N.S., NOBLE, S. y BENFIELD, P. (1998): Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and review of its use in other disorders. Drugs, 55: 85-120.

- GUO, W., TODD, K., BOURIN, M., HASCOËT, M. y KOUADIO, F. (1996): Additive effects of glyburide and antidepressants in the forced swimming test: Evidence for the involvement of potassium channel blockade. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *54*: 725-730.
- GUO, W.Y., TODD, K.G., BOURIN, M. y HASCOËT, M. (1995): The additive effects of quinine on antidepressant drugs in the forced swimming test in mice. Psychopharmacology, *121*: 173-179.
- HANLEY, J.R., YOUNG, A.W. y PEARSON, N.A. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketch pad. Quarterly Journal of Experimental Psychology, *43A*: 101-126.
- HANNONEN, P., MALMINIEMI, K., YLI-KERTTULA, U., ISOMERI, R. y ROPONEN, P. (1998): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. British Journal of Rheumatology, *37*: 1279-1286.
- HANO, J., VETULANI, J., SANSONE, M. y OLIVEIRO, A. (1981): Changes in action of tricyclic and tetracyclic antidepressants: Desipramine and mianserin, on avoidance behavior in the course of the chronic treatment. Psychopharmacology, *73*: 265-268.
- HANSSON, E. y CASSANO, G.B. (1967): Distribution and metabolism of antidepressant drugs. Excerpta Medica International Congress Series, *122*: 10.
- HARDY, J.A., MANN, D.M., WESTER, P. y WINDBLAD, B. (1985): An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, *7*: 489-502.
- HARVEY, A.T., RUDOLPH, R.L. y PRESKORN, S.H. (2000): Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Archives of General Psychiatry, *57*: 503-509.
- HASCOËT, M., BOURIN, M., COLOMBEL, M.C., FIOCCO, A.J. y BAKER, G.B. (2000a): Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *65*: 339- 344.
- HASCOËT, M., BOURIN, M., y DHONNCHADHA, B.A.N. (2000b): The influence of buspirone, and its metabolite 1-PP, on the activity of paroxetine in the mouse light/dark paradigm and four plates test. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *67*: 45-53.

- HASHIMOTO, S., INOUE, T. y KOYAMA, T. (1996): Serotonin reuptake inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats. Psychopharmacology, 123: 182-186.
- HAWKINS, J., HICKS, R.A., PHILLIPS, N. y MOORE, J.D. (1978): Swimming rats and human depression. Nature, 274: 514.
- HEBB, D.O. (1949). Organization of Behavior. Wiley, New York.
- HÉBERT, C., HABIMANA, A., ÉLIE, R. y READER, T.A. (2001): Effects of chronic antidepressant treatments on 5-HT and NA transporters in rat brain: An autoradiographic study. Neurochemistry International, 38: 63-74.
- HEINSBROEK, R., FEENSTRA, M., BOON, P., VAN HAAREN, F. y VAN DE POLL, N. (1988a): Sex differences in passive avoidance depend on the integrity of the central serotonergic system. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 31: 499-503.
- HEINSBROEK, R., VAN HAAREN, F. y VAN DE POLL, N. (1988b): Sex differences in passive avoidance behavior of rats: Sex-dependent susceptibility to shock induced behavioral depression. Physiology and Behavior, 43: 201-206.
- HEISE, G.A. (1981): Learning and memory facilitators: Experimental definition and current status. Trends in Pharmacological Sciences, June: 158-160.
- HEISE, G.A. (1987): Facilitation of memory and cognition by drugs. Trends in Pharmacological Sciences, 8: 65-68.
- HELLINGS, J.A., KELLEY, L.A., GABRIELLI, W.F., KILGORE, E. y SHAH, P. (1996): Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 57: 333-336.
- HIEMKE, C y HARTTER, S. (2000): Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology and Therapeutics, 85: 11-28.
- HILAKIVI, L.A. y LISTER, R.G. (1990): Correlations between behavior of mice in Porsolt's swim test and in tests of anxiety, locomotion, and exploration. Behavioral and Neural Biology, 53: 153-159.
- HILAKIVI-CLARKE, L.A. y GOLDBERG, R. (1993): Effects of tryptophan and serotonin uptake inhibitors on behavior in male transgenic transforming growth factor alpha mice. European Journal of Pharmacology, 237: 101-108.

- HINDMARCH, I. y BHATTI, J.Z. (1988): Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. European Journal of Clinical Pharmacology, 35: 221-223.
- HINDMARCH, I. y KERR, J. (1992): Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. Psychopharmacology, 106: S49-S55.
- HINDMARCH, I., RIGNEY, U., STANLEY, N. y BRILEY, M. (2000): Pharmacodynamics of milnacipran in young and elderly volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology, 49: 118-125.
- HINDMARCH, I., SHILLINGFORD, J. y SHILLINGFORD, C. (1990): The effects of sertraline on psychomotor performance in elderly volunteers. Journal of Clinical Psychiatry, 51 (Suppl. B): 34-36.
- HIRAMATSU, M., SATOH, H., KAMEYAMA, T. y NABESHIMA, T. (1994): Nootropic effect of nicotine on carbon monoxide (CO)-induced delayed amnesia in mice. Psychopharmacology, 116: 33-39.
- HIRSCHFELD, R.M. (1999): Management of sexual side effects of antidepressant therapy. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 14): 27-35.
- HIRSCHFELD, R.M. (2000): History and evolution of monoamine hypothesis of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 6): 4-6.
- HIRSCHMANN, S., DANNON, P.N., IANCU, I., DOLBERG, O.T., ZOHAR, J. y GRUNHAUS, L. (2000): Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 20: 556-559.
- HO, H.P., OLSSON, M., WESTBERG, L., MELKE, J. y ERIKSSON, E. (2001): The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: An animal model of premenstrual irritability?. Neuropsychopharmacology, 24: 502-509.
- HOBİ, V., GASTPAR, M., GASTPAR, G., GILSDORF, U., KIELHOLZ, P. y SCHWARTZ, E. (1982): Driving ability of depressive patients under antidepressants. Journal of International Medical Research, 10: 65-81.
- HOCK, F.J. (1987): Drug influences on learning and memory in aged animals and humans. Neuropsychobiology, 17: 145-160.

- HOEHN-SARIC, R. y McLEOD, D.R. (1994): Depression and anxiety: Is there a common etiology?. En: Handbook of Depression and Anxiety. Den Boer, J.A., Sitsen, J.M. (Eds.). New York: Marcel Dekker. pp.: 119-158.
- HOLLAND, P.C. y BOUTON, M.E. (1999): Hippocampus and context in classical conditioning. Current Opinion in Neurobiology, 9: 195-202.
- HOLLEY, L.A., DUDCHENKO, P. y SARTER, M. (1992): Attenuation of muscarinic receptors blockade-induced impairment of spatial delayed alternation performance by the triazole MDL 26,479. Psychopharmacology, 109: 223-230.
- HOLM, K.J. y MARKHAM, A. (1999): Mirtazapine: a review of its use in major depression. Drugs, 57: 607-631.
- HOLSBOER, F. (1999): The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. Journal of Psychiatry Research, 33: 181-214.
- HOLSBOER, F. (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology, 23: 477-501.
- HOTSENPILLER, G. y WILLIAMS, J.L. (1996): Conditioned fear and analgesia to conspecific odor: Benzodiazepine and 5-HT_{1A} agonists. Psychobiology, 24: 118-126.
- HULTEN, B.A. (1990): TCA poisoning treated in the intensive care unit. Pharmacopsychiatry, 23 (Suppl. 1): 14-16.
- ICHIHARA, K., NABESHIMA, T. y KAMEYAMA, T. (1988): Opposite effects induced by low and high doses of apomorphine on single-trial passive avoidance learning in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 30: 107-113.
- IKARASHI, Y., KURIBARA, H., SHIOBARA, T., TAKAHASHI, A., ISHIMARU, H. y MARUYAMA, Y. (2000): Learning and memory in mice treated with choline oxidase, a hydrolytic enzyme for choline. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 519-522.
- INTROINI-COLLISON, I.B., TO, S. y McGAUGH, J.L. (1992): Fluoxetine effects on retention of inhibitory avoidance: Enhancement by systemic but not intra-amygdala injections. Psychobiology, 20: 28-32.
- INVERNIZZI, G., AGUGLIA, E., BERTOLINO, A., CASACCHIA, M., CIANI, N., MARCHESI, G.F., NARDINI, M. y RAPISARDA, V. (1994): The efficacy and

- safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder. Results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline. Neuropsychobiology, 30: 85-93.
- IZQUIERDO, I. (1989): Different forms of post-training memory processing. Behavioral and Neural Biology, 51: 171-202.
- IZQUIERDO, I. y MEDINA, J.H. (1997): The biochemistry of memory formation and its regulation by hormones and neuromodulators. Psychobiology, 25: 1-9.
- IZQUIERDO, I., BARROS, D.M., IZQUIERDO, L.A., MELLO y SOUZA, T., SOUZA, M.M. y MEDINA, J.H. (1998a): Mechanisms for memory types differ. Nature, 393: 635-636.
- IZQUIERDO, I., CUNHA, C. y MEDINA, J.H. (1990): Endogenous benzodiazepine modulation of memory processes. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 14: 419-424.
- IZQUIERDO, I., IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., MELLO e SOUZA, T., de SOUZA, M.M., QUEVEDO, J., RODRIGUEZ, C., SANT'ANNA, M.K., MADRUGA, M. y MEDINA, J.H. (1998b): Different involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-term and long-term memory. Behavioral Pharmacology, 9: 421-427.
- IZQUIERDO, I., MEDINA, J.H., IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., DE SOUZA, M. y MELLO E SOUZA, T. (1998c): Short- and long-term memory are differentially regulated by mono-aminergic systems in the rat brain. Neurobiology of Learning and Memory, 69: 219-224.
- IZQUIERDO, I., MEDINA, J.H., VIANNA, M.R.M., IZQUIERDO, L.A. y BARROS, D.M. (1999): Separate mechanisms for short- and long-term memory. Behavioural Brain Research, 103: 1-11.
- IZQUIERDO, I., QUILLFELDT, J.A., ZANATTA, M.S., QUEVEDO, J., SCHAEFFER, E., SCHMITZ, P.K. y MEDINA, J.H. (1997): Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rats. European Journal of Neuroscience, 9: 786-793.
- IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., ARDENGHI, P.G., PEREIRA, P., RODRIGUES, C., CHOI, H., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (2000a): Different hippocampal

- molecular requirements for short- and long-term retrieval of one-trial avoidance learning. Behavioural Brain Research, 111: 93-98.
- IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (2000b): Novelty enhances retrieval of one-trial avoidance learning in rats 1 and 31 days after training unless the hippocampus is inactivated by different receptor antagonists and enzyme inhibitors. Behavioural Brain Research, 117: 215-220.
- JACKSON, H.C., CHEETHAM, S.C., LUSCOMBE, G.P., MAZURKIEWICZ, S.F., VIGGERS, J.A. y HEAL, D.J. (1995): The anxiolytics effects of selective 5-HT reuptake inhibitors in the elevated plus-maze are not explained by reuptake inhibition or affinity for 5-HT_{1A}, 2A, 2C, 3 receptor subtypes. British Journal of Pharmacology, 114: 391.
- JACQUES, R. y RÜEGG, M. (1972): The pharmacology of Ludiomil. En: Depressive Illness. Kielholz (Ed.). Huber, Bern. p. 120.
- JAFFARD, R., MOCAËR, E., POIGNANT, J.C., MICHEAU, J., MARIGHETTO, A., MEUNIER, M. y BERACOCHEA, D. (1991): Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. Behavioural Pharmacology, 2: 37-46.
- JANOWSKY, D.S., RISCH, S.S.C. y GILLIN, J.C. (1983): Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders. Progress in Neuropsychopharmacology Biology and Psychiatry, 7: 297-307.
- JENDEN, D.J. (1987): Chemistry and biochemical pharmacology of cholinergic neurons. En: Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. Herbet y Meltzer (Eds.). Raven Press, New York. pp. 233-239.
- JENIKE, M.A. (1993): Obsesive-compulsive disorder: efficacy of specific treatments as assessed by controlled trials. Psychopharmacology, 29: 487-499.
- JONIDES, J., SMITH, E.E., KOEPPE, R.A., AWH, E., MINOSHIMA, S., y MINTUN, M.A. (1993): Spatial working memory in humans as revealed by PET. Nature, 363: 623-625.
- JOSEPH, R., HESS, S. y BIRECREE, E. (1978): Effect of hormonal manipulations and exploration on sex differences in maze learning. Behavioral Biology, 24: 364-377.

- KAHN, R.J., McNAIR, D.H., LIPMAN, R.S., COVI, L., RICKELS, K., DOWNING, R., FISHER, S. y FRANKENTHELER, L.M. (1986): Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious out patients. Archives of General Psychiatry, 43: 79-85.
- KALIVAS, P.W., JACKSON, D., ROMANIDIES, A., WYNDHAM, L. y DUFFY, P. (2001): Involvement of pallidothalamic circuitry in working memory. Neuroscience, 104: 129-136.
- KALSKA, H., PUNAMAEMI, R.L., MAEKINEN-PELLI, T. y SAARINEN, M. (1999): Memory and metamemory functioning among depressed patients. Applied Neuropsychology, 6: 96-107.
- KALTWASSER, M.T. (1991): Acoustic startle induced ultrasonic vocalization in the rat: A novel animal model of anxiety?. Behavioural Brain Research, 15: 133-137.
- KAMEI, J., HITOSUGI, H., MASAWA, M., NAGASE, H. y KASUYA, Y. (1993): Delta-opioid receptor-mediated forced swimming stress-induced antinociception in the formalin test. Psychopharmacology, 113: 15-18.
- KANDEL, E.R. y HAWKINS, R.D. (1992): Bases biológicas del aprendizaje y de la individualidad. Investigación y Ciencia, noviembre: 49-57.
- KARCZMAR, A.G. (1990): Physiological cholinergic functions in the CNS. En: Cholinergic Neurotransmission: Functional and clinical Aspects. Aquilonius, S.M. y Gillberg, P.G. (Eds.). Elsevier, Amsterdam. pp. 437-466.
- KARCZMAR, A.G. (1993a): Brief presentation of the story and present status of studies of the vertebrate cholinergic system. Neuropsychopharmacology, 9: 181-199.
- KARCZMAR, A.G. (1993b): Comments to session on electrophysiological aspects of cholinergic mechanisms. En: Cholinergic Function and Dysfunction. Cuello, A.C. (Ed.). Elsevier, Amsterdam. pp. 279-284.
- KARCZMAR, A.G. (1995): Cholinergic substrates of cognition and organism-environment interaction. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 19: 187-211.
- KAVOUSSI, R.J., LIU, J. y COCCARO, E.F. (1994): An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. Journal of Clinical Psychiatry, 55: 137-141.

- KAWAGUCHI, Y. y SHINDOU, T. (1998): Noradrenergic excitation and inhibition of GABAergic cell types in rat frontal cortex. Journal of Neuroscience, 18: 6963-6976.
- KEHNE, J.H., COVERDALE, S., McCLOSKEY, T.C., HOFFMAN, D.C. y CASSELLA, J.V. (2000): Effects of CRF₁ receptor antagonist, CP 154,526, in the separation-induced vocalization anxiolytic test in rat pups. Neuropharmacology, 39: 1357-1367.
- KELLER, M.B. (1999): The long-term treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 17): 41-48.
- KENNEDY, S.H., EISFELD, B.S., DICKENS, S.E., BACCHIOCHI, J.R. y BAGBY, R.M.. (2000): Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 276-281.
- KENT, J.M. (2000): SnRIs, NaSSAs, and NaRIs: New agents for the treatment of depression. Lancet, 355: 911-918.
- KHAN, A., COHEN, S., DAGER, S., AVERY, D.H. y DUNNER, D.L. (1989): Onset of response in relation to outcome in depressed outpatients with placebo and imipramine. Journal of Affective Disorders, 17: 33-38.
- KIELHOLZ, P. (1986): Treatment for therapy-resistant depression. Psychopathology, 19 (Suppl. 2): 194-200.
- KIKUSUI, T., TAKEUCHI, Y. y MORI, Y. (2001): Pharmacological manipulations of the extinction process of fear-induced ultrasonic vocalization in rats. Journal of Veterinary Medicine Science, 63: 591-595.
- KIKUSUI, T., TONOHIRO, T. y KANEKO, T. (2000): The allocentric place discrimination task is selectively and highly dependent on the central muscarinic system in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 131-139.
- KIMBERG, D.Y., AGUIRRE, G.K., LEASE, J. y D'ESPOSITO, M. (2001): Cortical effects of bromocriptine, a D₂ dopamine agonist, in human subjects, revealed by fMRI. Human Brain Mapping, 12: 246-257.
- KINDERMANN, S.S. y BROWN, G.G. (1997): Depression and memory in the elderly: A meta-analysis. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19: 625-642.

- KLEIN, D.F. (1964): Delineation of two drug-response anxiety syndromes. Psychopharmacologia, 5: 397-408.
- KLEIN, S.B. (1994): El almacenamiento de nuestras experiencias. En: Aprendizaje, Principios y Aplicaciones. Mc Graw-Hill, Madrid. pp. 395-446.
- KNEGTERING, H., EJICK, M y HUSIJSMAN, A. (1994): Effects of antidepressants functioning of elderly patients. A review. Drugs and Aging, 5: 192-199.
- KNOWLTON, B.J. y FANSELOW, M.S. (1998): The hippocampus, consolidation and on-line memory. Current Opinion in Neurobiology, 8: 293-296.
- KNOWLTON, B.J., MANGELS, J.A. y SQUIRE, L.R. (1996): A neostriatal habit learning system in humans. Science, 273: 1399-1401.
- KNUTSON, B., WOLKOWITZ, O.M., COLE, S.W., KHAN, T., MOORE, E.A., JOHNSON, R.C., TERPSTRA, J., TURNER, R.A. y REUS, V.I. (1999): Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. American Journal of Psychiatry, 155: 373-379.
- KOBAYASHI, M., OHNO, M., YAMAMOTO, T. y WATANABE, S. (1995): Concurrent blockade of β -adrenergic and muscarinic receptors disrupts working memory but not reference memory in rats. Physiology and Behavior, 58: 307-314.
- KOKS, S., BELJAJEV, S., KOOVIT, I., ABRAMOV, U., BOURIN, M. y VASAR, E. (2001): 8-OH-DPAT, but not deramciclane, antagonizes the anxiogenic-like action of paroxetine in elevated plus maze. Psychopharmacology, 153: 365-372.
- KOPF, S. R., BUCHHOLZER, M.L., HILGERT, M., LÖFFELHOLZ, K. y KLEIN, J. (2001): Glucose plus choline improve passive avoidance behaviour and increase hippocampal acetylcholine release in mice. Neuroscience, 103: 365-371.
- KORZENIEWSKA-RYBICKA, I. y PLAZNIK, A. (1998): Analgesic effects of antidepressant drugs. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 59: 331-338.
- KORZENIEWSKA-RYBICKA, I. y PLAZNIK, A. (2000): Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. Polish Journal of Pharmacology, 52: 93-99.
- KRAZEM, A., BORDE, N. y BERACOCHEA, D. (2001): Effects of diazepam and β -CCM on working memory in mice: Relationships with emotional reactivity. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 68: 235-244.

- KRETSCHMER, B.D. y FICK, S. (1999): Spatial learning deficit after NMDA receptor blockade and state-dependency. Behavioural Pharmacology, 10: 423-428.
- KROBOTH , P.D., FOLAN, M.M, LUSH, R.M., CHAIKIN, P.C., SHUKLA, U.S., BARBHAIYA, R. y SALAZAR, D.E. (1995): Coadministration of nefazodone and benzodiazepines: I. Pharmacodynamic assessment. Journal of Clinical Psychopharmacology, 15: 306-319.
- KRONSTEIN, S.G., SCHATZBERG, A.F., THASE, M.A., YONKERS, K.A., McCULLOGH, J.P., KEITNER, G.I., GELENBERG, A.J., DAVIS, S.D., HARRISON, W.M. y KELLER, M.B. (2000): Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. American Journal of Psychiatry, 157: 1445-1452.
- KUHM-GEBHARDT, V. (1972): Results obtained with a new antidepressant in children. En: Depressive illness. Kielholz (Ed.). Huber, Bern. p. 229.
- KUMAR, S. y KULKARNI, S.K: (1996): Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice. Indian Journal of Experimental Biology, 34: 431-435.
- KUPFERMAN, I. y KANDEL, E.R. (1997): Aprendizaje y Memoria. En: Neurociencia y Conducta. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, J.H. (Eds.). Prentice Hall, Madrid. pp. 695-713.
- KUZIEMKA-LESKA, M., CAR, H. Y WISNIEWSKI, K. (1999): Baclofen and AII 3-7 on learning and memory processes in rats chronically treated with ethanol. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 62: 39-43.
- LABRID, C., MOCAËR, E. y KAMOUN, A. (1992): Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine. A novel antidepressant. British Journal of Psychiatry, 160 (Suppl. 15): 56-60.
- LAMPING, D.L., SPRING, B. y GELENBERG, A.J. (1984): Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: A double-blind study. Psychopharmacology, 84: 254-261.
- LANGE, J.T., LANGE, .L. y CABALTICA, R.B. (2000): Primary care treatment of post-traumatic stress disorder. American Family Physician, 62: 1035-1040.
- LeDOUX, J.E. (1994): Emotion, memory and the brain. Scientific American, junio: 32-39.

- LeDOUX, J.E. (2000): Emotion circuits in the brain. Annual Review of Neuroscience, 23: 155-184.
- LeDOUX, J.E., CICCHETTI, P., XAGORARIS, A. y ROMANSKI, L.M. (1990): The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. Journal of Neuroscience, 10: 1062-1069.
- LEE, E.H.Y., LIN, W.R., CHEN, H.Y., SHIU, W.H. y LIANG, K.C. (1992): Fluoxetine and 8-OH-DPAT in the lateral septum enhances and impairs retention of an inhibitory avoidance response in rats. Physiology and Behavior, 51: 681-688.
- LEE, H.J., BERGER, S.Y., STIEDL, O., SPIESS, J. y KIM, J.J. (2001): Post-training injections of catecholaminergic drugs do not modulate fear conditioning in rats and mice. Neuroscience Letters, 303: 123-126.
- LEHTINEN, V. y JOUKAMAA, M. (1994): Epidemiology of depression: Prevalence, risk factors and treatment situation. Acta Psychiatrica Scandinavica, 377 (Suppl. 377): 7-10.
- LEINONEN, E., SKARSTEIN, J., BEHNKE, K., AGREN, H. y HELSDINGEN, J.T. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: A double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. International Clinical Psychopharmacology, 14: 329-337.
- LEONARD, B.E. (1996): New approaches to the treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 57 (Suppl 4): 26-33.
- LEONARD, B.E. (2000): Evidence for a biochemical lesion in depression. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 6): 12-17.
- LEVEY, A. I. (1996): Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: Implications for treatment of Alzheimer disease. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13541-13546.
- LEVIN, E.D. (1992): Nicotinic systems and cognitive function. Psychopharmacology, 108: 417-431.
- LI, Z., WU, C.F., PEI, G. y XU, N.J. (2001): Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze. Possible implication of cholinergic system. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 68: 507-513.

- LILJEQUIST, R., MATTILA, M.J. y LINNOILA, M. (1981): Alterations in human memory following acute maprotiline, diazepam and codeine administration. Acta Pharmacologica et Toxicologica, **48**: 190-192.
- LINDSAY, P.G. y OLSEN, R.B. (1985): Maprotiline in pain-depression. Journal of Clinical Psychiatry, **46**: 226-228.
- LOGIE, R.H. (1995): Visuo-spatial processing in working memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology, **38A**: 229-247.
- LONGO, V.G. y LOIZZO, A. (1973): Effects of drugs on hippocampal O-rhythms. Possible relationships to learning and memory processes. En: Brain, Nerves and Synapses. Bloom, F.E. y Acheson, G.H. (Eds.). Karger, Basel. pp. 45-54.
- LOO, H., SAIZ-RUIZ, J., COSTA e SILVA, J.A.C.E., ANSSEAU, M., HERRINGTON, R., VAZ-SERRA, A., DILLING, H. y DE RISIO, S. (1999): Efficacy and safety of tianeptine in the treatment o depressive disorders in comparison with fluoxetine. Journal of Affective Disorders, **56**: 109-118.
- LÓPEZ, J.C., BROGLIO, C., RODRÍGUEZ, F., THINUS-BLANC, C. y SALAS, C. (2000): Reversal learning deficit in a spatial task but not in a cued one after telencephalic ablation in goldfish. Behavioural Brain Research, **109**: 91-98.
- LOPEZ-MENDOZA, D., AGUILAR-BRAVO, H. y SWANSON, H.H. (1998): Combined effects of gepirone and (+) WAY 100635 on territorial aggression in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **61**: 1-8.
- LOPEZ-MENDOZA, D.L., AGUILAR-BRAVO, H.A. y SWANSON, H.H. (1999): Antiaggressive and anxiolytic effects of gepirone in mice, and their attenuation by WAY 100635. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **62**: 499-509.
- LORENZINI, C.A., BALDI, E., BUCHERELLI, C. y TASSONI, G. (1992): Minaprine cancels scopolamine effects on the rats's acquisition of passive avoidance response in two multitrial paradigms. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **41**: 715-718.
- LUISELLI, J.K., BLEW, P. y THIBADEAU, S. (2001): Therapeutic affects and long-term efficacy of antidepressant medication for persons with development disabilities. Behavioral assessment in two cases of treatment-resistant aggression and self-injury. Behavior Modification, **25**: 62-78.

- LUND, A., TJOLSEN, A. y HOLE, K. (1990): Antinociceptive effect of intrathecally-administered desipramine and zimelidine in rats. Neuropharmacology, 29: 819-823.
- LYDIARD, R.B. y BOBES, J. (2000): Therapeutic advances: Paroxetine for the treatment of social anxiety disorder. Depression and Anxiety, 11: 99-104.
- LYNCH, M.E. (2001): Antidepressants as analgesics: A review of randomized controlled trials. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 26: 30-36.
- LYONS, W.E., MAMOUNAS, L.A., RICAURTE, G.A., COPPOLA, V., REID, S.W., BORA, S.H., WIHLER, C., KOLIATSON, V.E. y TESSAROLLO, L. (1999): Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 96: 15239-15244.
- M'HARZI, M., PALOU, A.M., OBERLANDER, C. y BARZAGHI, F. (1995): Antagonism of scopolamine-induced memory impairments in rats by the muscarinic agonist RU 35,926 (CI-979). Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51: 119-124.
- MAGNI, G. (1991): The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. Drugs, 42: 730-748.
- MAITRE, L., STAEHELIN, M. y BEIN, H.J. (1971): Blockade of noradrenaline uptake by Ciba 34,276-Ba, a new antidepressant drug. Biochemical Pharmacology, 20: 2169-2186.
- MAITRE, L., WALDMEIER, P.C., BAUMANN, P.A. y STAEHELIN, M. (1974): Effect of maprotiline, a new antidepressant drug, on serotonin uptake. Advances in Biochemical Psychopharmacology, 10: 297-304.
- MAITRE, L., WALDMEIER, P.C., GREENGRASS, P.M., JAEKEL, J., SEDLACEK, S. y DELINI-STULA, A. (1975): Maprotiline- its position as an antidepressant in the light of recent neuropharmacological and neurobiochemical findings. Journal of International Medical Research, 3 (Supl. 2): 2.
- MAKI, Y., INOUE, T., IZUMI, T., MURAKI, I., ITO, K., KITAICHI, Y., LI, X. y KOYAMA, T. (2000): Monoamine oxidase inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats. European Journal of Pharmacology, 106: 411-418.

- MALKANI, S. y ROSEN, J.B. (2001): N-methyl-D-aspartate receptor antagonism blocks contextual fear conditioning and differentially regulates early growth response-1 messenger RNA expression in the amygdala: Implications for functional amygdaloid circuit of fear. Neuroscience, 102: 853-861.
- MALMBERG-AIELLO, P., IPPONI, A., BARTOLINI, A. y SCHUNACK, W. (2000): Antiamnesic effect of metoprine and of selective histamine H₁ receptor agonists in a modified mouse passive avoidance test. Neuroscience Letters, 288: 1-4.
- MAR, A., SPREELMEESTER, E. y ROCHFORD, J. (2000): Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. Psychopharmacology, 150: 52-60.
- MARAZZITI, D., PALEGO, L., SILVESTRI, S., PRESTA, S., BALESTRI, C., BATISTINI, A. y CONTI, L. (1996): Platelet abnormalities in aggressive subjects with mental deficiency. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 21: 109-113.
- MARCOURAKIS, T., GORENSTEIN, C., RAMOS, R.T. y DA MOTTA SINGER, J. (1999): Serum levels of clomipramine and desmethylclomipramine and clinical improvement in panic disorder. Journal of Psychopharmacology, 13: 40-44.
- MARKOWITZ, P.I. (1992): Effect of fluoxetine on self-injurious behavior in the developmentally disabled: A preliminary study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 12: 27-31.
- MARTÉNYI, F., DOSSENBACH, M., MRAZ, K. y METCALFE, S. (2001): Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: A double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. European Neuropsychopharmacology, 11: 227-232.
- MARTIN DEL CAMPO, A.F., DOWSON, J.H., HERBERT, J y PAYKEL, E.S. (2000): Diurnal variations in endocrine and psychological response to 0.2 mg/kg naloxone administration in patients with major depressive disorder and matched controls. Journal of Affective Disorders, 57: 37-47.
- MARTIN, P.R., ADINOFF, B., ECKHARDT, M.J., STAPLETON, J.M., BONE, G.A.A., RUBINOW, D.R., LANE, E. y LINNOILA, M. (1989): Effective pharmacotherapy on alcoholic amnesic disorder with fluvoxamine. Archives of General Psychiatry, 46: 617-621.

- MARTÍNEZ-MOTA, L., ESTRADA-CAMARENA, E., LÓPEZ-RUBALCAVA, C., CONTRERAS, C.M. y FERNÁNDEZ-GUASTI, A. (2000): Interaction of desipramine with steroid hormones on experimental anxiety. Psychoneuroendocrinology, 25: 109-120.
- MARTOS, A.J., VINADER-CAEROLS, C., MONLEÓN, S., ARENAS, M.C. y PARRA, A. (1999): Efectos de la fisostigmina y de la nicotina sobre la inmovilidad aprendida en la prueba de natación forzada. Psicothema, 11: 631-639.
- MATEO, Y., RUIZ-ORTEGA, A., PINEDA, J., UGEDO, L. y MEANA, J.J. (2000): Inhibition of 5-hydroxytryptamine reuptake by the antidepressant citalopram in the locus coeruleus modulates the rat brain noradrenergic transmission in vivo. Neuropharmacology, 39: 2036-2043.
- MATHIS, C., PAUL, S.M. y CRAWLEY, J.N. (1994): The neurosteroid pregnenolone sulfate blocks NMDA antagonist-induced deficits in a passive avoidance memory task. Psychopharmacology, 116: 201-206.
- MATSUMOTO, K., CAI, B., SATOH, T., OHTA, H. y WATANABE, H. (1991): Desipramine enhances isolation-induced aggressive behavior in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 39: 167-170.
- MATSUMOTO, K., OJIMA, K. y WATANABE, H. (1995): Noradrenergic denervation attenuates desipramine enhancement of aggressive behavior in isolated mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 50: 481-484.
- MATSUMOTO, K., OJIMA, K., OHTA, H. y WATANABE, H. (1994): Beta 2- but not beta 1-adrenoceptors are involved in desipramine enhancement of aggressive behavior in long-term isolated mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 49: 13-18.
- MATTHIES, H. (1980): Pharmacology of learning and memory. TIPS, agosto: 333-336.
- MATTO, V., ALLIKMETS, L. y SKREBUHHOVA, T. (1998): Apomorphine-induced aggressiveness and [3H] citalopram binding after antidepressant treatment in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 59: 747-752.
- MAURI, M.C., BOSCATI, L., VOLONTERI, L.S., SCALVINI, M.E., STEINHILBER, C.P., LAINI, V. y ZAMBERLAN, F. (2001): Predictive value of amino acids in the treatment of major depression with fluvoxamine. Neuropsychobiology, 44: 134-138.

- MAVISSAKALIAN, M.R., PEREL, J.M., TALBOTT-GREEN, M. y SLOAN, C. (1998): Gauging the effectiveness of extended imipramine treatment for panic disorder with agoraphobia. Biological Psychiatry, 43: 848-854.
- MAX, M.B., LYNCH, S.A., MUIR, J., SHOAF, S.E., SMOLLER, B. y DUBNER, R. (1992): Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. New England Journal of Medicine, 326: 1250-1256.
- McCARTAN, D., BELL, R., GREEN, J.F., CAMPBELL, C., TRIMBLE, K., PICKERING, A. y KING, D.J. (2001): The differential effects of chlorpromazine and haloperidos on latent inhibition in healthy volunteers. Journal of Psychopharmacology, 15: 96-104.
- McDONOUGH, L., MANDLER, J.M., McKEB, R.D. y SQUIRE, L.R. (1995): The deferred imitation task as a nonverbal measure of declarative memory. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 92: 7580-7584.
- McDOUGLE, J., KRESCH, L.E. y POSEY, D.J. (2000): Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: Treatment with serotonin reuptake inhibitors. Journal of Autism and Developmental Disorders, 30: 427-435.
- McELROY, J.F., DuPONT, A.F. y FELDMAN, R.S. (1982): The effects of fenfluramine and fluoxetine on acquisition of a conditioned avoidance response in rats. Psychopharmacology, 77: 356-359.
- McENTEE, W.J. y COOK, T.H. (1991): Serotonin, memory, and aging brain. Psychopharmacology, 103: 143-149.
- McGAUGH, J.L. (2000): Memory: A century of consolidation. Science, 287: 248-251
- McGAUGH, J.L. y GOLD, P.E. (1989): Hormonal modulation of memory. En: Psychoendocrinology. Brush, F.R. y Levine, S. (Eds.). Academic Press. New York. pp. 305-340.
- McGAUGH, J.L., CAHILL, L. y ROOZENDAAL, B. (1996): Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13508-13514.
- McGAUGH, J.L., CAHILL, L., PARENT, M.B., MESCHES, M.H., COLEMAN-MESCHES, K. y SALINAS, J.A. (1995). Plasticity in the Central Nervous System: Learning and Memory. McGaugh, J.L., Bermudez-Rattoni, F. y Prado-Alcala, R.A. (Eds.). Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ. pp. 17-40.

- McMAHON, L.R. y CUNNINGHAM, K.A. (2001): Role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B/2C} receptors in the behavioral interactions between serotonin and catecholamine reuptake inhibitors. Neuropsychopharmacology, 24: 319-329.
- McMAHON, T.F., WEINER, M., LESKO, L. y EMM, T. (1987): Effects of age on antidepressant kinetics and memory in Fischer 344 rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 26: 313-319.
- McQUEEN, G., BORN, L. y STEINER, M. (2001): The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: Its profile and use in psychiatric disorders. CNS Drugs Review, 7: 1-24.
- MEGURO, K., YANAI, K., SAKAI, N., SAKURAI, E., MAEYAMA, K., SASAKI, H. y WATANABE, T. (1995): Effects of thioperamide, a histamine H₃ antagonist, on step-through passive avoidance response and histamine decarboxylase activity in senescence-accelerated mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 50: 321-325.
- MEHTONEN, O.P., SOGAARD, J., ROPONEN, P. y BEHNKE, K. (2000): Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 study group. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 95-100.
- MENESES, A. (1999): 5-HT system and cognition. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 23: 1111-1125.
- MENESES, A. (2001a): Effects of the 5-HT₆ receptors antagonist Ro 04-6790 on learning consolidation. Behavioural Brain Research, 118: 107-110.
- MENESES, A. (2001b): Could the 5-HT_{1B} receptors inverse agonism affect learning consolidation? Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 25: 193-201.
- MENESES, A. y HONG, E. (1995): Effects of fluoxetine on learning and memory involved multiple 5-HT systems. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 52: 341-346.
- MENESES, A. y HONG, E. (1997): Effects of 5-HT₄ receptor agonists and antagonists in learning. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 56: 347-351.
- MENESES, A. y TERRÓN, J.A. (2001): Role of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in the facilitatory response induced by 8-OH-DPAT on learning consolidation. Behavioural Brain Research, 21: 21-28.

- MENKES, D.B., FAWCETT, J.P., BUSH, A.F. y JONES, D. (1995): Moclobemide in chronic neuropathic pain: Preliminary case report. Clinical Journal of Pain, 11: 134-138.
- MENZA, M.A., KAUFMAN, K.R. y CASTELLANOS, A. (2000): Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 378-381.
- MICHELSON, D., FAVA, M., AMSTERDAM, J., APTER, J., LONGBORG, P., TAMURA, R. y TEPNER, S.G. (2000): Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. British Journal of Psychiatry, 176: 363-368.
- MIDDLETON, R.S.W., RAHMAN, A.F.M.M. y LLOYD, A.H. (1978): Maprotilina vs. imipramine in depression of old age. British Journal of Clinical Practice, 2 (Supl.): 56.
- MILLAN, M.J., GOBERT, A., RIVET, J.M., ADHUMEAU-AUCLAIR, A., CUSSAC, D., NEWMAN-TANCREDI, A., DEKEYNE, A., NICOLAS, J.P. y LEJEUNE, F. (2000): Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha2-adrenergic and serotonergic2C receptors: A comparison with citalopram. European Journal of Neuroscience, 12: 1079-1095.
- MILLER, H.L., DELGADO, P.L., SALOMON, R.M., BERMAN, R., KRYSTAL, J.H., HENINGER, G.R. y CHARNEY, D.S. (1996): Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. Archives of General Psychiatry, 53: 117-128.
- MILLER, N.E. (1957): Objective techniques for studying motivational effects of drugs on animal. En: Psychotropic Drugs. Proc. Int. Symposium on Psychotropic Drugs. Garattini, S. y Ghetti, V. (Eds.). Elsevier, Amsterdam. pp.: 83-103.
- MIS, F.W., GORMEZANO, I. y HARVEY, J.A. (1979): Stimulation of abducens nucleus supports classical conditioning of the nictitating membrane response. Science, 206: 473-475.
- MIYAMOTO, J., TSUJI, M., TAKEDA, H., NAWA, H. y MATSUMIYA, T. (2000): Pretreatment with diazepam suppresses the reduction in defensive freezing

- behavior induced by fluvoxamine in the conditioned fear stress paradigm in mice. European Journal of Pharmacology, 409: 81-84.
- MIYAZAKI, S., IMAIZUMI, M. y ONODERA, K. (1995): Ameliorating effects of histidine on scopolamine-induced learning deficits using an elevated plus-maze test in mice. Life Science, 56: 1563-1570.
- MOGILNICKA, E., BOISSARD, C.G., WALDMEIER, P.C. y DELINI-STULA, A. (1983): The effects of single and repeated doses of maprotiline, oxaprotiline and its enantiomers on foot-shock induced fighting in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 19: 719-723.
- MOLEWIJK, H.E., HARTOG, K., VEN DER POEL, A.M., MOS, J. y OLIVIER, B. (1996): Reduction of guinea pig pup isolation calls by anxiolytic and antidepressant drugs. Psychopharmacology, 128: 31-38.
- MOLEWIJK, H.E., VEN DER POEL, A.M., MOS, J., VAN DER HAYDEN, J.A.M. y OLIVIER, B. (1995): Conditioned ultrasonic distress vocalizations in adult male rats as a behavioural paradigms for screening anti-panic drugs. Psychopharmacology, 117: 32-40.
- MOLINA-HERNÁNDEZ, M. y TÉLLEZ-ALCÁNTARA, N.P. (2001): Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. Psychoneuroendocrinology, 26: 479-491.
- MOLINENGO, L., DI CARLO, G. y GHI, P. (1999): Combined action of thiperamide plus scopolamine, diphenhydramine, or methysergide on memory in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 63: 221-227.
- MOLLER, H.J. (2000): Are all antidepressants the same?. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 6): 24-28.
- MONGEAU, R. y MARSDEN, C.A. (1997): Effect of imipramine treatments on the 5-HT_{1A}-receptor-mediated inhibition of panic-like behaviours in rats. Psychopharmacology, 131: 321-328.
- MONLEÓN, S. y PARRA, A. (1997): Sex differences in escape-avoidance behaviour in BALB/c mice after haloperidol administration. Medical Science Research, 25: 565-567.

- MONLEÓN, S. y PARRA, A. (1998): The higher the dose, the greater the sex differences in escape-avoidance response in mice after acute administration of haloperidol. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **60**: 279-284.
- MONLEÓN, S., CASINO, A., VINADER-CAEROLS, C. y ARENAS, M.C. (2001): Acute effects of fluoxetine on inhibitory avoidance consolidation in male and female OF1 mice. Neuroscience Research Communications, **28**: 123-130.
- MONLEÓN, S., VINADER-CAEROLS, C. y PARRA, A. (1998): Sex differences in escape-avoidance response in mice after acute administration of raclopride, clazapine, and SCH 23390. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **60**: 489-497.
- MONTGOMERY, S.A. (1995): Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression. En: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom, F. E. y Kupfer, D.J. (Eds.). Raven Press, New York. pp.1043-1050.
- MONTGOMERY, S.A. (1996): Efficacy in long-term treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, **57** (Suppl. 2): 24-30.
- MONTGOMERY, S.A., MONTGOMERY, D.B., GREEN, M., BULLOCK, T. y BALDWIN, D. (1992): Pharmacotherapy in the prevention of suicidal behavior. Journal of Clinical Psychopharmacology, **12** (Suppl. 2): 27-31.
- MORGADO, I. (1998): Aprendizaje y memoria: Conceptos, categorías y sistemas neuronales. En: Manual de Neurociencia. J.M. Delgado, A. Ferrús, F. Mora y F.J. Rubia (Eds.). Síntesis, Madrid. pp. 825-854.
- MORRIS, R.G.M. y GOLDMAN-RAKIC, P. (2000): Cognitive neuroscience. Current Opinion in Neurobiology, **10**: 167-171.
- MOSCOVITCH, M. y NADEL, L. (1998): Consolidation and the hippocampal complex revised: In defense of the multiple-trace model. Current Opinion in Neurobiology, **8**: 297-300.
- MULLINS, M.E. y HOROWITZ, B.Z. (1999): Serotonin syndrome after a single dose of fluvoxamine. Annals of Emergency Medicine, **34**: 806-807.
- MURRAY, J.B. (2000): Cardiac disorders and antidepressant medications. Journal of Psychology, **134**: 162-168.

- MUSCAT, R., PAPP, M. y WILLNER, P. (1992): Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. Psychopharmacology, 109: 433-438.
- NADER, K., SCHAFE, G.E. y LeDOUX, J.E. (2000): Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature, 406: 722-726.
- NAKAGAWA, Y., ISHIBASHI, Y., YOSHII, T. y TAGASHIRA, E. (1995): Involvement of cholinergic systems in the deficit of place learning in Morris water maze task induced by baclofen in rats. Brain Research, 683: 209-214.
- NAKAMURA, K. y KURASAWA, M. (2001): Anxiolytic effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and underlying mechanism. European Journal of Pharmacology, 420: 33-43.
- NARDI, A.E. (2001): Antidepressants in social anxiety disorder. Archivos de Neuropsiquiatria, 59: 637-642.
- NAYEBI, A.R., HASSANPOUR, M. y REZAZADEH, H. (2001): Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural response in the formalin test in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 53: 219-225.
- NEBES, R.D., BUTTERS, M.A., HOUCK, P.R., ZMUDA, M.D., AIZENSTEIN, H., POLLOCK, B.G., MULSANT, B.H. y REYNOLDS, C.F. (2001): Dual-task performance in depressed geriatric patients. Psychiatry Research, 102: 139-151.
- NELSON, C.J., JORDAN, W.P. y BOHAN, R.T. (1997): Daily fluoxetine administration impairs avoidance learning in the rat without altering sensory thresholds. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 21: 1043-1057.
- NELSON, J.C. (2000): Augmentation strategies in depression 2000. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 2): 13-19.
- NEMMANI, K.V., GULLAPALLI, S. y RAMARAO, P. (2001): Potentiation of kappa-opioid receptor agonist-induced analgesia and hypothermia by fluoxetine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 69: 189-193.

- NESHAT-DOOST, H.T., TAGHAVI, M.R., MORADI, A.R., YULE, W. y DALGLEISH, T. (1998): Memory for emotional trait adjectives in clinically depressed youth. Journal of Abnormal Psychology, 107: 642-650.
- NIELSON, K.A., CZECH, D.A. y LAUBMEIER, K.K. (1999): Chronic administration of propranolol impairs inhibitory avoidance retention in mice. Neurobiology of Learning and Memory, 71: 248-257.
- NIXON, M.K., HASCOËT, M., BOURIN, M. y COLOMBEL, M.C. (1994): Additive effects of lithium and antidepressants in the forced swimming test: further evidence for involvement of the serotonergic system. Psychopharmacology, 115: 59-64.
- NOWAKOWSKA, E., KUS, K., CHODERA, A. y RYBAKOWSKI, J. (2000): Behavioural effects of fluoxetine and tianeptine, two antidepressants with opposite action mechanisms, in rats. Arzneimittelforschung, 50: 5-10.
- NUTT, D. (2000): Treatment of depression and concomitant anxiety. European Neuropsychopharmacology, 10 (Suppl. 4): 433-437.
- NYSTROW, C. y HALSTROM, T. (1987): Comparison between a serotonin and noradrenaline reuptake blocker in the treatment of depressed outpatients. A cross-over study. Acta Psychiatrica Scandinavica, 75: 377-382.
- OGASAWARA, T., ITOH, Y., TAMURA, M., MUSHIROI, T., UKAI, Y., KISE, M. y KIMURA, K. (1999): Involvement of cholinergic and GABAergic systems in the reversal of memory disruption by NS-105, a cognition enhancer. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 64: 41-52.
- OLAUSSON, P., ENGEL, J.A. y SÖDERPALM, B. (2000): Effect of serotonergic manipulations on the behavioral sensitization and disinhibition associated with repeated amphetamine treatment. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66: 211-220.
- OLIVIER, B. (1992): Animal models in obsessive-compulsive disorder. International Clinical Psychopharmacology, 7 (Suppl. 1): 27-29.
- OVERSTREET, D.H. y REZVANI, A.H. (1996): Behavioral differences between two inbred strains of Fawn-Hooded rat: A model of serotonin dysfunction. Psychopharmacology, 128: 328-330.

- OVERSTREET, D.H., PUCILOWSKI, O., REZVANI, A.H. y JANOWSKY, D.S. (1995): Administration of antidepressants, diazepam and psychomotor stimulants further confirms the utility of Flinders Sensitive Line rats as an animal model of depression. Psychopharmacology, 121: 27-37.
- OVERTON, D.A. (1974): Experimental methods for the study of state-dependent learning. Federation Proceedings, 33: 1800-1813.
- OVERTON, D.A. (1984): State dependent learning and drug discriminations. En: Drugs, Neurotransmitters and Behavior. Iversen, L.L., Iversen, S.D. y Snyder, S.H. (Eds.). Plenum Press, New York. pp. 59-127.
- OVERTON, D.A. (1991): Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. Behavioural Pharmacology, 2: 253-264.
- OWEN, D., DU, L., BAKISH, D., LAPIERRE, Y.D. y HRDINA, P.D. (1999): Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. Psychiatry Research, 87: 1-5.
- OXMAN, T.E. (1994): Delayed recall: demented, depressed, or treated?. Lancet, 344: 213-214.
- OXMAN, T.E. (1996): Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. Journal of Clinical Psychiatry, 57 (Suppl. 5): 38-44.
- PÄHKLA, R., KASK, A. y RÄGO, L. (2000): Differential effects of beta-carbolines and antidepressants on rat exploratory activity in the elevated zero-maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 737-742.
- PAL, S.N. y DANDIYA, P.C. (1994): Glutathione as a cerebral substrate in depressive Behavior. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 48: 845-851.
- PALATNIK, A., FROLOV, K., FUX, M. y BENJAMIN, J. (2001): Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology, 21: 335-339.
- PALFAI, T. y WALSH, T.J. (1980): Comparisons of the effects of guanethidine, 6-hydroxydipamine and diethyldithiocarbamate on regulation of passive avoidance. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 13: 805-809.
- PALFAI, T., BROWN, O.M. y WALSH, T.J. (1978): Catecholamine levels in the whole brain and the probability of memory formation are not related. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 8: 717-721.

- PALFAI, T., WALSH, T.J., ALBALA, B.J. y BROWN, O.M. (1977): Effects of l-dihydroxyphenylalanine (L-Dopa) and d,l,5-hydroxytryptophan (d,l,5-HTP) on reserpine-induced amnesia. Psychopharmacology, 53: 269-276.
- PAPPAS, B.A., MURTHA, S.J.E., PARK, G.A.S., CONDON, K.T., SZIRTES, R.M., LAVENTURE, S.I. y ALLY, A. (1992): Neonatal brain dopamine depletion and the cortical and behavioral consequences of enriched postweaning environment. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 42: 741-748.
- PARATCHA, G., FURMAN, M., BEVILAQUA, L., CAMMAROTA, M., VIANNA, M., LEVI de STEIN, M., IZQUIERDO, I. y MEDINA, J. (2000): Involvement of hippocampal PKC β I isoform in the early phase of memory formation of an inhibitory avoidance learning. Brain Research, 855: 199-205.
- PARENT, M.B., HABIB, M.K. y BAKER, G. B. (1999): Task-dependent effects of the antidepressant/antipanic drug phenelzine on memory. Psychopharmacology, 142: 280-288.
- PARRA, A. (1997): Antidepresivos. En: Farmacología de la Conducta. Gómez-Jarabo, G. (Ed.). Síntesis, Madrid. pp. 173-187.
- PARRA, A., ARENAS, M.C., MONLEÓN, S., VINADER-CAEROLS, C. y SIMÓN, V.M. (1999a): Sex differences in the effects of neuroleptics on escape-avoidance behavior in mice: A review. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 64: 813-820.
- PARRA, A., VINADER-CAEROLS, C., MONLEÓN, S. y SIMÓN, V.M. (1999b): Learning immobility is also involved in the forced swimming test in mice. Psicothema, 11: 239-246.
- PASCUAL, L.F., FERNÁNDEZ, T., SANZ, P., LOBO, A. y MORALES, F. (2000): Exploración de la memoria de trabajo con el miniexamen cognoscitivo. Revista de Neurología, 30: 1-4.
- PAULESU, E., FRITH, C.D. y FRACKOWIAK, R.S.J. (1993): The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature, 362: 342-345.
- PAVONE, F., FAGIOLI, S., CASTELLANO, C. (1993): Effects of oxotremotina on inhibitory avoidance behavior in two inbred strains of mice: interaction with 5-methoxy-NN-dimethyltryptamine. Psychopharmacology, 112: 249-252.

- PELOSI, L., SLADE, T., BLUMHARDT, L.D. y SHARMA, V.K. (2000): Working memory dysfunction in major depression: An event-related potential study. Clinical Neurophysiology, 111: 1531-1543.
- PERNA, G., BERTANI, A., CARDIROLA, D., SMERALDI, E. y BELLODI, L. (2001): A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. Pharmacopsychiatry, 34: 85-90.
- PETERSONS, L.R., L.R. y PETERSON, M.J. (1959). Journal of Experimental Psychology, 58: 193-198.
- PINDER, R.M. (1997): The pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants. Journal of Clinical Psychiatry, 58: 501-508.
- PINDER, R.M., BROGDEN, R.N., SPEIGHT, T.M. y AVERY, B.S. (1977): Maprotiline: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. Drugs, 13: 321-352.
- PISANI, F., SPINA, E. y OTERI, G. (1999): Antidepressant drugs and seizure susceptibility: From in vitro data to clinical practice. Epilepsia, 40 (Suppl. 10): 48-56.
- PODHORNA, J. y BROWN, R.E. (2000): Flibanserin has anxiolytic effects without locomotor side effects in the infant rat ultrasonic vocalization model of anxiety. British Journal of Pharmacology, 130: 739-746.
- POLDRACK, R.A., DESMOND, J.E., GLOVER, G.H. y GABRIELI, J.D.E. (1996): The neural bases of visual skill: An fMRI study of mirror reading. Social Neuroscience, 22: 719.
- POLLACK, M.H., ZANINELLI, R., GODDARD, A., McCAFFERTY, J.P., BELLEW, K.M., BURNHAM, D.B. y IYERGAR, M.K. (2001): Paroxetine in the treatment of the generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. Journal of Clinical Psychiatry, 62: 350-357.
- POLLIER, F., SARRE, S., AGUERRE, S., EBINGER, G., MORMÈDE, P., MICHOTTE, Y. y CHAOULOFF, F. (2000): Serotonin reuptake inhibition by citalopram in rat strains differing for their emotionality. Neuropsychopharmacology, 22: 64-76.

- POLSTER, M.R. (1993): Drug-induced amnesia: Implication for cognitive neuropsychological investigations of memory. Psychological Bulletin, 114: 477-493.
- POPKIN, S.J., GALLGHER, D., THOMPSON, L.W. y MOORE (1982): Memory complaint and performance in normal and depressed older adults. Experimental Aging Research, 8: 141-145.
- POPOLI, M., BRUNELLO, N., PEREZ, J. y RACAGNI, G. (2000): Second messenger-regulated protein kinases in the brain: Their functional role and the action of antidepressant drugs. Journal of Neurochemistry, 74: 21-33.
- POPOVA, N.K., VISHNIVETSKAYA, G.B., IVANOVA, E.A., SKRINSKAYA, J.A. y SEIF, I. (2000): Altered behavior and alcohol tolerance in transgenic mice lacking MAO A: A comparison with effects of MAO A inhibitor clorgyline. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 67: 719-727.
- POREMBA, A. y GABRIEL, M. (2001): Amygdalar efferents initiate auditory thalamic discriminative training-induced neuronal activity. The Journal of Neuroscience, 21: 270-278.
- PORSOLT R. D., BERTIN, A, BLAVET, N., DENIEL, M. y JALFRE, M. (1979): Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. European Journal of Pharmacology. 57: 201-210.
- PORSOLT, R. D., BERTIN, A. y JALFRE, M. (1977b): Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Archives internationales of Pharmacodynamie. 229: 327-336.
- PORSOLT, R. D., LE PICHON, M. y JALFRE, M. (1977a): Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 266: 730-732.
- PORSOLT, R., ROUX, S. y LENÈGRE, A. (1994): Critical issues in cognition enhancing drug research. En: Schizophrenia, Movement Disorders and Age Related Cognitive Disorders. Palomo, T. Archer T. y Beninger R. (Eds.). Complutense, Madrid y Farrand, Londres. pp. 285-297.
- PORTER, R.J., McALLISTER-WILLIAMS, R.H. y YOUNG, A.H. (1999): Acute effects of venlafaxine and paroxetine on serotonergic transmission in human volunteers. Psychopharmacology, 146: 194-198.

- POTTER, A., CARWIN, J., LANG, J., PIASECKI, M., LENOX, R. y NEWHOUSE, P.A. (1999): Acute effects of the selective cholinergic channel activator (nicotine agonist) ABT-418 in Alzheimer's disease. Psychopharmacology, 142: 334-342.
- POTTER, W.Z. (1996): Adrenoceptors and serotonin receptor function: Relevance to antidepressant mechanisms of action. Journal of Clinical Psychiatry, 57 (Suppl. 4): 4-8.
- POULSEN, L., ARENDT-NIELSEN, L., BROESEN, K., NIELSEN, K.K., GRAM, L.F. y SINDRUP, H.S. (1995): The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. Pain, 60: 287-293.
- POWELL, K.B. y MIKLOWITZ, D.J. (1994): Frontal lobe dysfunction in the affective disorders. Clinical Psychology Review, 14: 525-546.
- PRATHIBA, J., KUMAR, K.B. y KARANTH, K.S. (1995): Effects of neonatal clomipramine on cholinergic receptor sensitivity and passive avoidance behavior in adult rats. Journal of Neural Transmission. General Section, 100: 93-99.
- PRIEST, R.G., GIMBRETT, R., ROBERTS, M. y STEINERT, J. (1995): Reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in mental and other disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, 386: 40-43.
- PRUUS, K., SKREBUHHOVA-MALMROS, T., RUDISSAAR, R., MATTO, V. y ALLIKMETS, L. (2000): 5-HT_{1A} receptor agonists buspirone and gepirone attenuate apomorphine-induced aggressive behaviour in adult male Wistar rats. Journal of Physiology and Pharmacology, 51: 833-846.
- PUGLISI-ALLEGRA, S, CABIB, S., CESTARI, V. y CASTELLANO, C. (1994a): Post-training minaprine enhances memory storage in mice: Involvement of D₁ and D₂ dopamine receptors. Psychopharmacology, 113: 476-480.
- PUGLISI-ALLEGRA, S, CESTARI, V., CABIB, S. y CASTELLANO, C. (1994b): Strain-dependent effects of post-training cocaine or nomifensine on memory storage involve both D₁ and D₂ dopamine receptors. Psychopharmacology, 115: 157-162.
- PURCELL, R., MARUFF, P., KYRIOS, M. y PANTELIS, C. (1997): Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. Psychological Medicine, 27: 1277-1285.

- QUARTERMAIN, D., NUYGEN, T., SHEU, J. y HERTING, R.L. (1991): Milacemide enhances memory storage and alleviates spontaneous forgetting in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 39: 31-35.
- QUATERMAIN, D., JUGGE, M.E. y LEO, P. (1988): Attenuation of forgetting by pharmacological stimulation of aminergic neurotransmitter systems. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 30: 77-81.
- QUEVEDO, J., VIANNA, M., ZANATTA, M.S., ROESLER, R., IZQUIERDO, I., JERUSALINSKY, D. y QUILLFELDT, J.A. (1997): Involvement of mechanisms dependent on NMDA receptors, nitric oxide and protein kinase A in the hippocampus but not in the caudate nucleus in memory. Behavioural Pharmacology, 8: 713-717.
- RADRUP, A. y BRAESTRUP, C. (1977): Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: Relevance to the dopamine hypothesis of depression. Psychopharmacology, 53: 309- 314.
- RAFIEIAN-KOPAEI, M y SEWELL, R.D.E. (1994): Newer antidepressants: Analgesia and relative monoamine reuptake inhibitory potency. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 46 (Suppl.2): 1088-.
- RAMAEKERS, J.G., MUNTJEWERFF, N.D. y O'HANLON, J.F. (1995): A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. British Journal of Clinical Pharmacology, 39: 397-404.
- RÁMOS, A., BERTON, O., MORMÉDE, P. y CHAOULOFF, F. (1997): A multiple test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. Behavioural Brain Research, 85: 57-69.
- REBER, P.J., KNOWLTON, B.J. y SQUIRE, L.R. (1996): Dissociable properties of memory systems: Differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. Behavioral Neuroscience, 110: 861-871.
- REDDY, D.S. y KULKARNI, S.K. (1999): Sex and estrous cycle-dependent changes in neurosteroid and benzodiazepine effects on food consumption and plus-maze learning behaviors in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 62: 53-60.

- REDROBE, J.P. y BURIN, M. (1997): Partial role of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors in the activity of antidepressants in the mouse forced swimming test. European Journal of Pharmacology, 325: 129-135.
- REICHENBERG, K., GAILLARD-PLAZA, G. y MONTASTRUC, J.L. (1985): Influence of naloxone on antinociceptive effects of some antidepressant drugs. Archives of International Pharmacodynamic Therapy, 275: 78-85.
- RIBEIRO, L., BUSNELLO, J.V., KAUER-SANT'ANNA, M., MADRUGA, M., QUEVEDI, J., BUSNELLO, E.A.D. y KAOZINSKI, F. (2001): Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 34: 1303-1307.
- RICHELSON, E. (1987): Pharmacology of antidepressants. Psychopathology, 20 (Suppl. 1): 1-12.
- RICHELSON, E. y NELSON, A. (1984): Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 230: 94-102.
- RICKELS, K., DOWNING, R., SCHWEIZER, E. y HASSMAN, H. (1993): Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. Archives of General Psychiatry, 50: 884-895.
- RICKELS, K., POLLACK, M.H., SHEEHAN, D.V. y HASKINS, J.T. (2000): Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry, 157: 968-974.
- RICKELS, K., SCHWEIZER, E., GARCIA ESPAÑA, F., CASE, G., DeMARTINIS, N. y GREENBLATT, D. (1999): Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal symptoms and taper outcome. Psychopharmacology, 141: 1-5.
- RIDLEY, R.M. y BAKER, H.F. (1991): A critical evaluation of monkey models of amnesia and dementia. Brain Research Reviews, 16: 15-37.
- RIEDEL, W. J. y VAN PRAAG, H.M.(1995): Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. CNS Drugs, 3: 245-259.
- RIESS, W., DUBEY, L., FÜNFELD, E.W., IMHOF, P., HÜRZELER, H., MATUSSEK, N., RAJAGOPALAN, T.G., RASCHDORF, F. y SEHMID, K.

- (1975): The pharmacokinetic properties of maprotiline (Ludiomil) in man. Journal of International Medical Research, 3 (Suppl. 2): 16-41.
- RILKE, O., WILL, K., JAHKEL, M. y OEHLER, J. (2001): Behavioral and neurochemical effects of anpirtoline and citalopram in isolated and group house mice. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 25: 1125-1144.
- ROBBE, H.W.J. y O'HANLON, J.F. (1995): Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on acute driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. European Neuropsychopharmacology, 5: 35-42.
- RODGERS, R.J. y COLE, J.C. (1995): Effects of scopolamine and its quaternary analogue in the elevated plus-maze test of anxiety. Behavioural Pharmacology, 6: 283-289.
- RODGERS, R.J., CUTLER, M.G. y JACKSON, J.E. (1997a): Behavioural effects in mice of subchronic chlordiazepoxide, maprotiline and fluvoxamine. II. The elevated plus-maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 57: 127-136.
- RODGERS, R.J., CUTLER, M.G. y JACKSON, J.E. (1997b): Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. II. The elevated plus-maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 56: 295-303.
- RODRIGUES-FILHO, R. y TAKAHASHI, R.N. (1999): Antinociceptive effects induced by desipramine and fluoxetine are dissociated from their antidepressant or anxiolytic action in mice. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2: 263-269.
- ROGOZ, Z. y DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, M. (2000): Antidepressant drugs attenuate 7-OH-DPAT-induced hypoactivity in rats. Polish Journal of Pharmacology, 52: 331-336.
- ROLDAN, G., COBOS-ZAPIAÍN, G., QUIRARTE, G.L. y PRADO-ALCALÁ, R.A. (2001): Dose- and time-dependent scopolamine-induced recovery of an inhibitory avoidance response after its extinction in rats. Behavioural Brain Research, 121: 173-179.
- ROOSE, S.P. (1999): Tolerability and patient compliance. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 17): 14-17.

- ROOSE, S.P. y SPATZ, E. (1999): Treatment of depression in patients with heart disease. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 20): 34-37.
- ROSEBOOM, P.H. y KALIN, N.H. (2000): Neuropharmacology of venlafaxine. Depression and Anxiety, 12 (Suppl. 1): 20-29.
- ROSEN, R.C., LANE, R.M. y MENZA, M. (1999): Effects of SSRIs on sexual function: A critical review. Journal of Clinical Psychopharmacology, 19: 67-85.
- ROSENBLATT, R.M., REICH, J. y DEHRING, D. (1984): Tricyclic antidepressants in treatment of depression and chronic pain. Analysis of the supporting evidence. Anesthesia and Analgesia, 63: 1025-1032.
- ROSENZWEIG, M.R., BENNETT, E.L., COLOMBO, P.J., LEE, D.W. y SERRANO, P.A. (1993): Short-term, intermediate-term, and long-term memories. Behavioural Brain Research, 57: 193-198.
- ROUILLON, F., PHILLIPS, R., SERRURIER, D et al. (1989): Rechutes de depression unipolaire et efficacite de lamaprotiline. Encephale, 15: 527-534.
- ROUILLON, F., SERRURIER, D., MILLER, H.D. y GERARD, M.J. (1991): Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. Journal of Clinical Psychiatry, 52: 423-431.
- ROY-BYRNE, P.P., WEINGARTNER, H., BIERER, L.M., THOMPSON, K. y POST, R.M. (1986): Effortful and automatic cognitive processes in depression. Archives of General Psychiatry, 43: 265-267.
- RUBIN, M.A., BOEMO, R.L., JURACH, A., ROJAS, D.B., ZANOLLA, G.R., OBREGON, A.D.C., SOUZA, D.O. y MELLO, C.F. (2000): Intrahippocampal spermidine administration improves inhibitory avoidance performance in rats. Behavioural Pharmacology, 11: 57-61.
- RUBIN, M.A., STIEGEMEIER, J.A., VOLKWEIS, M.A., OLIVEIRA, D.M., FENILI, A.C., BOEMO, R.L., JURACH, A. y MELLO, C.F. (2001): Intra-amygdala spermidine administration improves inhibitory avoidance performance in rats. European Journal of Pharmacology, 423: 35-39.
- RUBIO FERNÁNDEZ, S. (2000): El sistema histaminérgico central: Su relación con los procesos de memoria espacial y de condicionamiento de evitación. Tesis doctoral, Universidad de Oviedo, Oviedo.

- RUDOLPH, R.L. y FEIGER, A.D. (1999): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. Journal of Affective Disorders, 56: 171-181.
- RUDOLPH, R.L., ENTSUAH, R. y CHITRA, R. (1998): A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. Journal of Clinical Psychopharmacology, 18: 136-144.
- RUPNIAK, N.M.J., CARLSON, E.C., HARRISON, T., OATES, B., SEWARD, E., OWEN, S., de FELIPE, C., HUNT, S. y WHEELDON, A. (2000): Pharmacological blockade or genetic depletion of substance P (NK₁) receptors attenuates neonatal vocalization in guinea-pigs and mice. Neuropharmacology, 39: 1413-1421.
- RUSH, A.J., TRIVEDI, M.H., CARMODY, T.J., DONAHUE, R.M.J., HOUSER, T.L., BOLDEN-WATSON, C., BALEY, S.R., ASCHER, J.A. y METZ, A. (2001): Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. Neuropsychopharmacology, 25: 131-138.
- RUSH, A.J., WEISSENBURGER, J., VINSON, D.B. y GILES, D.E. (1983): Neuropsychological dysfunctions in unipolar nonpsychotic major depression. Journal of Affective Disorders, 5: 281-287.
- RUSH, C.R., BAKER, R.W. y WRIGHT, K. (1999): Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. Psychopharmacology, 144: 220-233.
- RUSH, C.R., MADAKASIRA, S., HAYES, C.A., JOHNSON, C.A., GOLDMAN, N.H. y PAZZAGLIA, P.J. (1997): Trazodone and triazolam: Acute subject-rated and performance-impairing effects in healthy volunteers. Psychopharmacology, 131: 9-18.
- RUSH, D.K. (1988): Scopolamine amnesia of passive avoidance: A deficit of information acquisition. Behavioral and Neural Biology, 50: 255-274.
- RUSH, K. y STREIT, K. (1992): Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs. Psychopharmacology, 106: 375-382.

- RUSKE, A.C. y WHITE, K.G. (1999): Facilitation of memory performance by novel muscarinic agonist in young and old rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 63: 663-667.
- SABETKASAI, M., KHANSEFID, N., YAHYAVI, S.H. y ZARRINDAST, M.R. (1999): Baclofen and antidepressant-induced antinociception in formalin test: Possible GABA_B mechanism involvement. Psychopharmacology, 142: 426-431.
- SACCA, L., VIGORITO, C., CICALA, M., CORSO, G. y SHERWIN, R.S. (1983): Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. American Journal of Physiology, 245: 294-302.
- SAHEBGHARANI, M. y ZARRINDAST, M. (2001): Effect of alpha-adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. European Neuropsychopharmacology, 11: 99-104.
- SAKULSRIPONG, M., CURRAN, H.V. y LADER, M. (1991): Does tolerance develop to the sedative and amnesic effects of antidepressants? A comparison of amitriptyline, trazodone and placebo. European Journal of Clinical Pharmacology, 40: 43-48.
- SAMBUNARIS, A., HESSELINK, J.K., PINDER, R., PANAGIDES, J. y STAHL, S.M. (1997): Development of new antidepressants. Journal of Clinical Psychiatry, 58 (Suppl.6): 40-53.
- SÁNCHEZ, C. y MEIER, E. (1997): Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Psychopharmacology, 129: 197-205.
- SANSONE, M., BATTAGLIA, M. y PAVONE, F. (2000): Shuttle-box avoidance learning in mice: Improvement by glucose combined with stimulant drugs. Neurobiology of Learning and Memory, 73: 94-100.
- SANSONE, M., CASTELLANO, C., BATTAGLIA, M. y AMMASSARI-TEULE, M. (1991): Effects of oxiracetam-nicotine combinations on active and passive avoidance learning in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 39: 197-200.
- SANSONE, M., CASTELLANO, C., PALAZZESI, S., BATTAGLIA, M., AMMASSARI-TEULE, M. (1993): Effects of oxiracetam, physostigmine, and their combination on active and passive avoidance learning in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 44: 451-455.

- SAREEN, L. y STEIN, M. (2000): A review of the epidemiology and approaches to the treatment of social anxiety disorder. Drugs, 59: 497-509.
- SARGENT, P.A., KJAER, K.H., BENCH, C.J., RABINER, E.A., MESSA, C., MEYER, J., GUNN, R.N., GRASBY, P.M. y COWEN, P.J. (2000): Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [11C] WAY-100635: Effects of depression and antidepressant treatment. Archives of General Psychiatry, 57: 174-180.
- SARNE, Y., MANDEL, J., GONCALVES, M.H., BROOK, S., GAFNI, M. y ELIZUR, A. (1995): Imipramine binding to blood platelets and aggressive behavior in offenders, schizophrenics and normal volunteers. Neuropsychopharmacology, 31: 120-124.
- SCHACTER, D.L. (1996): Illusory memories: A cognitive neuroscience analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13527-13533.
- SCHAFE, G.E. y LeDOUX, J.E. (2000): Memory consolidation of auditory fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. The Journal of Neuroscience, 20: 1-5.
- SCHATZBERG, A.F. (2000): New indications for antidepressants. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 11): 9-17.
- SCHILDEIN, S., HUSTON, J.P. y SCHWARTING, R.K.W. (2000): Injections of tacrine and scopolamine into the nucleus accumbens: Opposing effects of immediate vs. delayed posttrial treatment on memory of an open field. Neurobiology of Learning and Memory, 73: 21-30.
- SCHNYDER, U. y KOLLER-LEISER, A. (1996): A double-blind, multicentre study of paroxetine and maprotiline in major depression. Canadian Journal of Psychiatry, 41: 239-244.
- SCHREIBER, R., MELON, C. y DE VRY, J (1998): The role of 5-HT receptor subtypes in the anxiolytic effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the rat ultrasonic vocalization test. Psychopharmacology, 135: 383-391.
- SCHREIBER, S., BACKER, M.M., HERMAN, I., SHAMIR, D., BONIEL, T. y PICK, C.G. (2000): The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both μ -opioid and serotonergic mechanisms. Behavioural Brain Research, 114: 51-56.

- SCHREIBER, S., VINOKUR, S., SHAVELZON, V., PICK, C.G., ZAHAVI, E. y SHIR, Y. (2001): A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculoskeletal pain. Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences, **38**: 88-94.
- SCHRÖDER, N., de PARIS, F., ROESLER, R., MEDINA, J.H., SOUZA, D.O. e IZQUIERDO, I. (2000): Effect of inhibitory avoidance training on [³H]-glutamate binding in the hippocampus and parietal cortex of rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, **33**: 229-232.
- SCHWANINGER, M., WEISBROD, M. y KNEPEL, W. (1997): Progress in defining the mechanism of action of antidepressants. Across receptors and into gene transcription. CNS Drugs, **8**: 237-243.
- SCOVILLE, W.B. y MILNER, B. (1957). Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, **20**: 11.
- SEAMANS, J.K., DURSTEWITZ, D., CHRISTIE, B.R., STEVENS, C.F. y SEJNOWSKI, T.J. (2001): Dopamine D1/D5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer V prefrontal cortex neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, **98**: 301-306.
- SEEDAT, S., STEIN, D.J. y EMSLEY, R.A. (2000): Open trial of citalopram in adults with post-traumatic stress disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology, **3**: 135-140.
- SEGRAVES, R.T., KAVOUSSI, R., HUGHES, A.R., BATEY, S.R., JOHNSTON, J.A., DONAHUE, R. y ASCHER, J.A. (2000): Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: A double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. Journal of Clinical Psychopharmacology, **20**: 122-128.
- SEMENCHUK, M.R. y DAVIS, B. (2000): Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: An open-label study. Clinical Journal of Pain, **16**: 6-11.
- SENDA, T., MATSUNO, K., KOBAYASHI, T. y MITA, S. (1997): Reduction of the scopolamine-induced impairment of passive-avoidance performance by σ receptor agonist in mice. Physiology and Behavior, **61**: 257-264.
- SEWELL, R.D.E. (1991): Supraspinal and spinal monoamine-modified function and the expression of opioid antinociception. Journal of Psychopharmacology, **5**: 352-359.

- SHEEHAN, D.V. (2001): Attaining remission in generalized anxiety disorder: Venlafaxine extended release comparative data. Journal of Clinical Psychiatry, 62 (Suppl. 19): 26-31.
- SHORS, T.J. y WOOD, G.E. (1995): Contribution of stress and gender to exploratory preferences for familiar versus unfamiliar conspecifics. Physiology and Behavior, 58: 995-1002.
- SHORS, T.J., BEYLIN, A.V., WOOD, G.E. y GOULD, E. (2000): The modulation of Pavlovian memory. Behavioural Brain Research, 110: 39-52.
- SIEGFRIED, K y O'CONNOLLY, M. (1986): Cognitive and psychomotor effects of different antidepressants in the treatment of old age depression. International Clinical Psychopharmacology, 1: 231-243.
- SIEGLE, G.J., GRANHOLM, E., INGRAM, R.E. y MATT, G.E. (2001): Pupillary and reaction time measures of sustained processing of negative information in depression. Biological Psychiatry, 49: 624-636.
- SIERRALTA, F., PINARDI, G y MIRANDA, H.F. (1995b): Effect of p-chlorophenylalanine and alpha-methyltyrosine on the antinociceptive effects of antidepressant drugs. Pharmacology and Toxicology, 77: 276-280.
- SIERRALTA, F., PINARDI, G., MENDEZ, M. y MIRANDA, H.F. (1995a): Interaction of opioids with antidepressant-induced antinociception. Psychopharmacology, 122: 374-378.
- SILBERMAN, E.K., WEINGARTNER, H. y POST, R. (1983): Thinking disorder in depression. Archives of General Psychiatry, 40: 775-780.
- SILVA, R.C.B. y BRANDAO, M.L. (2000): Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: An ethological analysis. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 209-216.
- SILVERSTONE, P.H. y SALINAS, E. (2001): Efficacy of venlafaxine extended release in patients with depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 62: 523-529.
- SIMON, N.M., SHARMA, S.G., WORTHINGTON, J.J., MARZOL, P.C. y POLLACK, M.H. (2001): Citalopram for social phobia: a clinical case series. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 25: 1469-1474.

- SKREBUHHOVA-MALMROS, T., ALLIKMETS, L. y MATTO, V. (2001): Additive effect of clonidine and fluoxetine on apomorphine-induced aggressive behavior in adult male Wistar rats. Archives of Medical Research, 32: 193-196.
- SMITH, J.D., WILSON, M. y REISBERG, D. (1995): The role of subvocalization in auditory imagery. Neuropsychologia, 33: 1433-1454.
- SMITH, R.F. (1978): Scopolamine does not alter footshock sensitivity in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 8: 31-34.
- SMYTH, M.M. y PENDLETON, L.R. (1990): Space and movement in working memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 42A: 291-304.
- SNYDER, S.H. (1992): El cerebro y sus mensajeros. En: Drogas y Cerebro. Snyder, S.H. (Ed.). Prensa Científica, Barcelona. pp. 1-29.
- SOGAARD, J., LANE, R., LATIMER, P., BEHNKE, K., CHRISTIANSEN, P.E., NIELSEN, B., RAVINDRAN, A.V., REESAL, R.T. y GOODWIN, D.P. (1999): A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. Journal of Psychopharmacology, 13: 406-414.
- SQUIRE, L.R. y KNOWLTON, B.J. (1995): Learning about categories in the absence of memory. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 92: 12470-12474.
- SQUIRE, L.R. y ZOLA, S.M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13515-13522.
- SQUIRE, L.R. y ZOLA-MORGAN, S. (1991): The medial temporal lobe memory system. Science, 253: 1380-1386.
- SQUIRE, L.R., KNOWLTON, B. y MUSEN, G. (1993): The structure and organization of memory. Annual Review of Psychology, 44: 453-495.
- SQUIRE, L.R., OJEMANN, J.G., MIEZIN, F.M., PETERSEN, S.E., VIDEEN, T.O. y RAICHLE, M.E. (1992): Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 89: 1837-1841.
- STAAB, J.P. y EVANS, D.L. (2000): Efficacy of vanlafaxine in geriatric depression. Depression and Anxiety, 12 (Suppl.1): 63-68.

- STAHL (1998a): Depresión. En: Psicofarmacología Esencial. Editorial Ariel, S.A., Barcelona. pp. 110-188.
- STAHL, S.M. (1998b): Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. Journal of Clinical Psychiatry, 59 (Suppl. 18): 23-29.
- STAHL, S.M. (1998c): Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. Journal of Clinical Psychiatry, 59 (Suppl. 4): 5-14.
- STAHL, S.M. (2000): Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. Biological Psychiatry, 48: 894-901.
- STANTON, M.E. (2000): Multiple memory systems, development and conditioning. Behavioural Brain Research, 110: 25-37.
- STECKLER, T., RAMMES, G., SAUVAGE, M., VAN GAALEN, M.M., WEIS, C., ZIEGLGÄNSBERGER, W. y HOLSBOER, F. (2001): effects of the monoamine oxidase A inhibitor moclobemide on hippocampal plasticity in GR-impaired transgenic mice. Journal of Psychiatric Research, 35: 29-42.
- STEFANACCI, L., BUFFALO, E.A., SCHMOLCK, H. y SQUIRE, L.R. (2000): Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. The Journal of Neuroscience, 20: 7024-7036.
- STEIN, M.B., FYER, A.J., DAVIDSON, J.R.T., POLLACK, M.H. y WIITA, B. (1999): Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): A double-blind, placebo-controlled study. American Journal of Psychiatry, 156: 756-760.
- STERNBERG, D.E. y JARVIK, M.E. (1976): Memory functions in depression. Archives of General Psychiatry, 33: 219-224.
- STEWART, C.A. y REID, I.A. (2000): Repeated ECS and fluoxetine administration have effects on hippocampal synaptic plasticity. Psychopharmacology, 148: 217-223.
- STREK, K.F., SPENCER, K.R. y DeNOBLE, V.J. (1989): Manipulation of serotonin protects against and hypoxia-induced deficits on a passive avoidance response in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 33: 241-244.

- SUNAL, R., GÜMÜSEL, B. y KAYAALP, S. O. (1994): Effect of changes in swimming area on results of "behavioral despair test". Pharmacology Biochemistry and Behavior, 49: 891-896.
- SUTHERLAND, G.R. y McNAUGHTON, B. (2000): Meoty trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronas ensembles. Current Opinion in Neurobiology, 10: 180-186.
- SWARTZWELDER, H.S., TILSON, H.A., McLAMB, R.L. y WILSON, W.A. (1987): Baclofen disrupts passive avoidance retention in rats. Psychopharmacology, 92: 398-401.
- SWEENEY, J.A., KMIEC, J.A. y KUPFER, D.J. (2000): Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biological Psychiatry, 48: 674-685.
- SWEENEY, J.A., STROJWAS, M.H., MANN, J.J. y THASE, M.E. (1998): Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: Evidence from oculomotor studies. Biological Psychiatry, 43: 584-594.
- SZEGEDI, A., WETZEL, H., ANGERSBACH, D., DUNBAR, G.C., SCHWARZE, H., PHILIPP, M. y BENKERT, O. (1997): A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed outpatients. Pharmacopsychiatry, 30: 97-105.
- SZYMCZYK, G. y ZEBROWSKA-LUPINA, I. (2000): Influence of antiepileptics on efficacy of antidepressant drugs in forced swimming test. Polish Journal of Pharmacology, 52: 337-344.
- TALLEY, C.E.P., KAHN, S., ALEXANDER, L.J. y GOLD, P.E. (2000): Epinephrine fails to enhance performance of food-deprived rats on a delayed spontaneous alternation task. Neurobiology of Learning and Memory, 73: 79-86.
- TAN, J.Y. y LEVIN, G.M. (1999): Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry. Pharmacotherapy, 19: 675-689.
- TANABE, S., SHISHIDO, Y., FURUSHIRO, M., KADO, K., HASHIMOTO, S., YOKOKURA, T. y OHSAWA, T. (1997): Facilitation of passive avoidance response by newly synthesized cationized arginine vasopressin fragment 4-9 in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 57: 251-256.

- TANABE, S., SHISHIDO, Y., NAKAYAMA, Y., FURUSHIRO, M., HASHIMOTO, S., TERASAKI, T., TSUJIMOTO, G. y YOKOKURA, T. (1999): Effects of arginine-vasopressin fragment 4-9 on rodent cholinergic systems. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 63: 549-553.
- TARIOT, P.N. y WEINGARTNER, H.A. (1986): A psychobiology analysis of cognitive failures. Archives of General Psychiatry, 1986: 1183-1188.
- TEIXEIRA, R.C., ZANGROSSI, H. y GRAEFF, F.G. (2000): Behavioral effects of acute and chronic imipramine in the elevated T-maze model of anxiety. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65: 571-576.
- THASE, M.E. (1999a): Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 17): 28-31.
- THASE, M.E. (1999b): Long-term nature of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 14): 3-9.
- THASE, M.E. y KUPFER, F.J. (1996): Recent developments in the pharmacotherapy of mood disorders. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64: 646-659.
- THOMPSON, C. (1999): Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 17): 18-22.
- THOMPSON, P.J. (1991): Antidepressants and memory: A review. Human Psychopharmacology, 6: 79-90.
- THOMPSON, R.F. y KIM, J.J. (1996): Memory systems in the brain and localization of a memory. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93: 13438-13444.
- THOMPSON, R.F. y KRUPA, D.J. (1994): Organization of memory traces in the mammalian brain. Annual Review of Neuroscience, 17: 519-549.
- TODD, K.G., McMANUS, D.J. y BAKER, G.B. (1995): Chronic administration of the antidepressants phenelzine, desipramine, clomipramine, or maprotiline decreased binding to 5-hydroxytryptamine 2A receptor without affecting benzodiazepine binding site in rat brain. Cellular and Molecular Biology, 15: 361-370.
- TOFFANETTI, O., ALBIERO, L., GALATULAS, I. y GENOVESE, E. (1977): Enhancement of propoxyphene-induced analgesia by doxepin. Psychopharmacology, 51: 213-215.

- TOLLEFSON, G.D., HOLMAN, S.L., SAYLER, M.E. y POTVIN, J.H. (1994): Fluoxetine, placebo and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. Journal of Clinical Psychiatry, 55: 50-59.
- TRICHARD, C., MARTINOT, J.L., ALAGILLE, M., MASURE, M.C., HARDY, P., GINESTET, D. y cols (1995): Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: A longitudinal neuropsychological study. Psychological Medicine, 25: 79-85.
- TUCKER, P., SMITH, K.L., MARX, B., JONES, D., MIRANDA, R. y LENSGRAF, J. (2000): Fluvoxamine reduces physiologic reactivity to trauma scripts in posttraumatic stress disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology, 20: 367-372.
- TYLEE, A. (2000): Depression in Europe: experience from the DEPRESS II survey. European Neuropsychopharmacology, 10 (Suppl. 4): 445-448.
- ULRICH, G., HAUG, H.J. y FAHNDRICH, E. (1994): Acute vs. chronic EEG effects in maprotiline-and in clomipramine-treatment depressive inpatients and the prediction of therapeutic outcome. Journal of Affective Disorders, 32: 213-217.
- UMEGAKI, H., MUNOZ, J., MEYER, R.C., SPANGLER, E.L., YOSHIMURA, J., IKARI, H., IGUCHI, A. y INGRAM, D.K. (2001): Involvement of dopamine D₂ receptors in complex maze learning and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats. Neuroscience, 103: 27-33.
- VAN AMERINGEN, M., MANCINI, C. y OAKMAN, J.M. (1999): Nefazodone in social phobia. Journal of Clinical Psychiatry, 60: 96-100.
- VAN LAAR, M.W., WILLIGENBURG, A.P. y VOLKERTS, E.R. (1995): Acute and subchronic affects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and sleepiness in healthy adult and elderly subjects. Journal of Clinical Psychopharmacology, 15: 30-40.
- VARTIAINEN, H., TIIHONEN, J., PUTKONEN, A., KOPONEN, H., VIRKKUNEN, M., HAKOLA, P. y LEHTO, H. (1995): Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica, 91: 348-351.

- VAZ-SERRA, A., FIGUEIRA, M.L., FIRMINO, H., ALBUQUERQUE, A.J., JARA, J.M. y PESTANA, L.C. (1994): Multicenter double-blind study of moclobemide and maprotiline. Clinical Neuropharmacology, 17 (Suppl. 1): 38-49.
- VEIEL, H.O. (1997): A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19: 587-603.
- VELOSA, J.F. y RIDDLE, M.A. (2000): Pharmacology treatment of anxiety disorders in children and adolescents. Children and Adolescent Psychiatric Clinical, 9: 119-133.
- VERSIANI, M., ONTIVEROS, A., MAZZOTTI, G., OSPINA, J., DAVILA, J., MATA, S., PACHECO, A., PLEWES, J., TAMURA, R. y PALACIOS, M. (1999): Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): A double-blind comparison. International Clinical Psychopharmacology, 14: 321-327.
- VETULANI, J. y NALEPA, I. (2000): Antidepressants: Past, present and future. European Journal of Pharmacology, 405: 351-363.
- VIANNA, M.R.M., IZQUIERDO, I.A., BARROS, D.M., DE SOUZA, M.M., RODRIGUES, C., SANT'ANNA, M.K., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (2001): Pharmacological differences between memory consolidation of habituation to an open field and inhibitory avoidance learning. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 34: 233-240.
- VIANNA, M.R.M., IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (1999): Intrahippocampal infusion of an inhibitor of protein kinase A separates short- from long-term memory. Behavioural Pharmacology, 10: 223-227.
- VIANNA, M.R.M., IZQUIERDO, L.A., BARROS, D.M., WALZ, R., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (2000): Short- and long-term memory: Differential involvement of neurotransmitter systems and signal transduction cascades. Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 72: 353-364.
- VIGLINSKAYA, I.V., OVERSTREET, D.H., KASHEVSKAYA, O.P., BADISHTOV, B.A., KAMPOV-POLEVOY, A.B., SEREDENIN, S.B. y HALIKAS, J.A. (1995):

- To drink or not to drink: Tests of anxiety and immobility in alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rat strains. Physiology and Behavior, *57*: 937-941.
- VINADER-CAEROLS, C., AGUILAR, M.A., PÉREZ-IRANZO, N., MIÑARRO, J., PARRA, A. y SIMÓN, V.M. (1996): Apparent vs. real effects of scopolamine on learning of an active avoidance task. Neurobiology of Learning and Memory, *66*: 246-251.
- VIS, P., PASQUA, O.D., KRUK, M., MARTIN, D., MOCAËR, E., DANHOF, M. y JOCHEMSEN, R. (2001): Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of S 15535, a 5-HT_{1A} receptor agonist, using a behavioural model in rats. European Journal of Pharmacology, *414*: 233-243.
- VORHEES, C.V., ACUFF-SMITH, K.D., SCHILLING, M.A., FISHER, J.E., BUELKE-SAM, M.S. y BUELKE-SAM, J. (1994): A developmental neurotoxicity evaluation of the effects of prenatal exposure to fluoxetine in rats. Fundamental and Applied Toxicology, *23*: 194-205.
- VRETHEM, M., BOIVIE, J., ARNQVIST, H., HOLMGREN, H., LINDSTROM, T. y THORELL, L.M. (1997): A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clinical Journal of Pain, *13*: 313-323.
- WAGSTAFF, A.J., ORMROD, D. y SPENCER, C.M. (2001): Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. CNS Drugs, *15*: 231-259.
- WALL, P.M., FLINN, J. y MESSIER, C. (2001): Infralimbic muscarinic M₁ receptors modulate anxiety-like behaviour and spontaneous working memory in mice. Psychopharmacology, *155*: 58-68.
- WALSH, T.J. y PALFAI, T. (1978): Time-dependent effects of reserpine on retention of passive avoidance. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *8*: 103-105.
- WALSH, T.J. y PALFAI, T. (1979a): Peripheral catecholamines and memory: Characteristics of syrosingopine-induced amnesia. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *11*: 449-452.
- WALSH, T.J. y PALFAI, T. (1979b): Memory storage impairment or retrieval failure: Pharmacologically distinguishable processes. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *11*: 453-456.

- WALZ, R., ROESIER, R., BARROS, D.M., DE SOUZA, M.M., RODRIGUES, C., SANT'ANNA, M.K., QUEVEDO, J., CHOI, H., NETO, W.P., DeDAVID e SILVA, T.L., MEDINA, J.H. e IZQUIERDO, I. (1999): Effects of post-training infusions of amitogen-ativated protein kinase kinase inhibitor into the hippocampus or entorhinal cortex on short- and long-term retention of inhibitory avoidance. Behavioural Pharmacology, 10: 723-730.
- WAROT, D., DANJOU, P., LACOMBIER, L., DIQUET, B. y PUECH, A.J. (1989): Effects de trois doses de maprotiline (25, 50 et 75 mg) sur la vigilance et la mémoire chez le volontaire sain. Thérapie; 44: 257-261.
- WATANABE, T., TAGUCHI, Y., SHIOSAKA, S., TANAKA, J., KUBOTA, H., TERANO, Y., TOHYAMA, M. y WADA, H. (1984): Distribution of the histaminergic neuron system in the cerebral nervous system of the rat: A fluorescent immunohistochemical analysis with histidine descarboxylase as marker. Brain Research, 295: 13-25.
- WATSON, C.P., CHIPMAN, M., REED, K., EVANS, R.J. y BIRKETT, N. (1992): Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. Pain: 48: 29-36.
- WEINGARTNER, H. (1986): Automatic and effort-demanding cognitive processes in depression. En: Clinical Memory Assessment of Older Adults. Poon, L.W. (Ed.). American Psychological Association, Washington, DC. pp. 218-225.
- WEISS, S.H., WADSWORTH, G., FLETCHER, A. y DOURISH, C.T. (1998): Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze models of anxiety. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 23: 265-271.
- WELLINGTON, K. y PERRY, C.M. (2001): Venlafaxine extended-release: A review of its use in the management of major depression. CNS Drugs, 15: 643-669.
- WELLS, B.G. y GELENBERG, A.J. (1981): Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects, and efficacy of the antidepressant maprotiline hydrochloride. Pharmacotherapy, 1: 121-139.
- WESNES, K.A., SIMPSON, P.M., CHRISTMAS, L., ANAND, R. y McCLELLAND, G.R. (1989): The effects of moclobemide on cognition. Journal of Neural Transmission, 28 (Suppl.): 91-102.

- WEST, E.D. y DALLY, P.J. (1959): Effects of iproniazid in depressive syndromes. British Medical Journal, 5163: 1491-1494.
- WESTENBERG, H.G. y DEN BOER, J.A. (1989): Serotonin-influencing drugs in the treatment of panic disorder. Psychopathology, 22 (Suppl. 1): 68-77.
- WESTENBERG, H.G. y DEN BOER, J.A. (1990): Guidelines to ensure antipanic drugs are effective. Clinical Neuropharmacology, 13: 655-656.
- WESTENBERG, H.G.M. (1999a): Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity?. Journal of Clinical Psychiatry, 60 (Suppl. 17): 4-8.
- WESTENBERG, H.G.M. (1999b): Facing the challenge of social anxiety disorder. European Neuropsychopharmacology, 9 (Suppl. 3): 93-99.
- WHITE, H.K. y LEVIN, E.D. (1999): Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. Psychopharmacology, 143: 158-165.
- WHITEHOUSE, P.J., PRICE, D., CLARK, A., COYLE, J.K. y DeLONG (1981): Alzheimer's disease evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Annals of Neurology, 10: 122-126.
- WICKELGREN, I. (1997): Getting a grasp on working memory. Science, 275: 1580-1582.
- WIDZOWSKI, D.V., CREGAN, E. y BIALOBOK, P. (1994): Effects of nicotinic agonist and antagonist on spatial working memory in normal adult and aged rats. Drug Development Research, 31: 24-31.
- WILENSKY, A.E., SCHAFFE, G.E. y LeDOUX, J.E. (2000): The amygdala modulates memory consolidation of fear-motivated inhibitory avoidance learning but not classical fear conditioning. The Journal of Neuroscience, 20: 7059-7066.
- WILLIAMS, J.M.G., WATTS, F.N., MACLEOD, C. y MATHEWS, A. (1988). Cognitive Psychology and Emotional Disorders. Chichester, Wiley. pp. 32-46.
- XU, X., RUSSELL, T., BAZNER, J. y HAMILTON, J. (2001): NMDA receptor antagonist AP5 and nitric oxide synthase inhibitors 7-NI affect different phases of learning and memory in goldfish. Brain Research, 889: 274-277.
- YAMAGUCHI, M., YOSHITAKE, T., FUJINO, K., KAWANO, K., KEHR, J. y ISHIDA, J. (1999): Determination of norepinephrine in microdialysis samples by

- microbore column liquid chromatography with fluorescence detection following derivation with banzylamine. Analytical Biochemistry, 270: 296-302.
- YAMAMOTO, T., YATSUGI, S.I., OHNO, M., FURUYA, Y., KITAJIMA, I. y UEKI, S. (1990): Minaprine improves impairment of working memory induced by scopolamine and cerebral ischemia in rats. Psychopharmacology, 100: 316-322.
- YANNIELLI, P.C., KANTEREWICZ, B.I. y CARDINALI, D.P. (1996): Daily rhythms in spontaneous and diazepam-induced anxiolysis in Syrian hamsters. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 54: 651-656.
- YAU, J.L., OLSSON, T., MORRIS, R.G., MEANEY, M.J. y SECKL, J.R. (1995): Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: Relationship with spatial learning in young and aged rats. Neuroscience, 66: 571-581.
- YAU, J.L.W., NOBLE, J., HIBBERD, C. y SECKL, J.R. (2001): Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor mRNA expression in the rat hippocampus. Neuroscience Letters, 306: 161-164.
- ZAJECKA, J.M. (2000): Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. Journal of Clinical Psychiatry, 61 (Suppl. 2): 20-25.
- ZANATTA, M.S., SCHAEFFER, E., SCHMITZ, P.K., MEDINA, J.H., QUEVEDO, J., QUILLFELDT, J.A. e IZQUIERDO, I. (1996): Sequential involvement of NMDA receptor-dependent processes in hippocampus, amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in memory processing. Behavioural Pharmacology, 7: 341-345.
- ZANDI, T. (1990): Changes in memory processes of dementia patients. En: New Directions in Understanding Dementia and Alzheimer's Disease. Zandi, T. y Ham, R.J.. (Eds.). Plenum Press, Nueva York.
- ZARRINDAST, M., VALIZADEH, S. y SAHEBGHERANI, M. (2000b): GABA_B receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. European Journal of Pharmacology, 407: 65-72.
- ZARRINDAST, M.R., JAMALI-RACUFY, N. y SHAFAGHI, B. (1995): Effects of high doses of theophylline on memory acquisition. Psychopharmacology, 122: 307-311.
- ZARRINDAST, M.R., KHODJASTEHFAR, E., ORYAN, S. y TORKAMAN-BOUTORABI, A. (2001): Baclofen –impairment of memory retention in rats:

- possible interaction with adrenoceptor mechanism(s). European Journal of Pharmacology, 411: 283-288.
- ZARRINDAST, M.R., SADEGH, M. y SHAFAGHI, B. (1996): Effects of nicotine on memory retrieval in mice. European Journal of Pharmacology, 295: 1-6.
- ZARRINDAST, M.R., SATARI-MAEINI, M., y MONTANEDI, F. (1992): Effect of D₁ or D₂ receptor stimulation on memory retrieval in mice. Journal of Psychopharmacology, 6: 526.
- ZARRINDAST, M.R., SHAVERDIAN, S. y SAHEBGHARANI, M. (2000a): Effect of imipramine on tolerance to morphine antinociception in the formalin test. Pharmacology and Toxicology, 87: 131-137.
- ZHANG, H.T. y O'DONNELL, J.M. (2000): Effects of rolipram on scopolamine-induced impairment of working and reference memory in the radial-arm maze tests in rats. Psychopharmacology, 150: 311-316.
- ZHANG, H.T., CRISSMAN, A.M., DORAIRAJ, N.R., CHANDLER, L.J. y O'DONELL, J.M. (2000a): Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE4) reverses memory deficits associated with NMDA receptor antagonism. Neuropsychopharmacology, 23: 198-204.
- ZHANG, Y., RAAP, D.K., GARCÍA, F., SERRES, F., MA., Q., BATTAGLIA, G., y VAN DE KAR, L.D. (2000b): Long-term fluoxetine produces behavioral anxiolytic effects without inhibiting neuroendocrine response to conditioned stress in rats. Brain Research, 855: 58-66.
- ZIMMERMAN, M., McDERMUT, W. y MATTIA, J.I. (2000): Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. American Journal of Psychiatry, 157: 1337-1340.
- ZISOOK, S., CHENTSOVA-DUTTON, Y.E., SMITH-VANIZ, A., KLINE, N.A., ELLENOR, G.L., KODSI, A.B. y GILLIN, J.C. (2000): Nefazodone in patients with treatment-refractory posttraumatic stress disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 61: 203-208.
- ZOLA-MORGAN, S., SQUIRE, L.R. y RAMUS (1994): Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. Hippocampus, 4: 483-495.