

DEPARTAMENT PSICOBIOLOGIA

ESTUDIO DE LA MEDIACIÓN DEL SISTEMA
HISTAMINÉRGICO EN EL EFECTO PRODUCIDO POR LA
AMITRIPTILINA SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA EN
RATONES

ARÁNZAZU FERRER AÑÓ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 19 de desembre de 2008 davant un tribunal format per:

- D^a. Alicia Salvador Fernández-Montejo
- D. Jorge L. Arias Pérez
- D^a. Azucena Valencia Jiménez
- D. José María Calés de Juan
- D. Santiago Monleón Verdú

Va ser dirigida per:

D. Andrés Parra Guerrero

D^a. Concepción Vinader Caerols

©Copyright: Servei de Publicacions
Aránzazu Ferrer Año

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7427-6

D.L.:V-1286-2009

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

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Psicología
Departamento de Psicobiología



**ESTUDIO DE LA MEDIACIÓN DEL SISTEMA
HISTAMINÉRGICO EN EL EFECTO
PRODUCIDO POR LA AMITRIPTILINA
SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA EN
RATONES**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Aránzazu Ferrer Año

Dirigida por:

Dr. Andrés Parra Guerrero

Dra. Concepción Vinader Caerols

Valencia, 2008

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Psicología

Departamento de Psicobiología

**ESTUDIO DE LA MEDIACIÓN DEL SISTEMA
HISTAMINÉRGICO EN EL EFECTO PRODUCIDO POR
LA AMITRIPTILINA SOBRE LA EVITACIÓN
INHIBITORIA EN RATONES**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Aránzazu Ferrer Añó

Directores:
Dr. Andrés Parra Guerrero
Dra. Concepción Vinader Caerols
Valencia, 2008

*a todas aquellas mujeres que no renuncian a disfrutar
de una vida profesional y de una vida familiar*

*a todos aquellos que aportan su granito de arena
para que su lucha sea victoria*

Agradecimientos:

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la elaboración de esta tesis. En especial,

a mis tutores por permitir y dirigir mi camino como investigadora. A Andrés por compartir conmigo sus conocimientos, por su apoyo en ciertos momentos delicados, por su sinceridad, elegancia y por ese espíritu investigador tan magnético como contagioso. A Concha por el valioso tiempo empleado en corregir y dirigir esta tesis, por su espíritu de lucha y fortaleza.

a Vicente, mi marido, por la participación activa en la elaboración de la tesis, por enseñarme conocimientos de informática, por su inestimable paciencia y apoyo .

a mis hijas, Eva y Andrea, por hacer que intente sacar lo mejor que hay en mí; que luchan por sus sueños aunque los objetivos cambien por el camino. Ir a por lo que se desea por encima de los contratiempos, como un tiro de flecha, directo a su objetivo.

a mis padres, por inculcarme el amor al estudio y al trabajo bien hecho, y por hacer que estos años de austeridad hayan sido mejor de lo que podrían haber sido.

a quienes me hicieron sentir miembro de un grupo en el principio de mi vida como investigadora: Andrés, Concha, MCarmen Arenas, Santiago, Ana Martos, Estrella, Eva M^a Ortega y Dori.

a Estrella, por iniciar la línea de investigación que he continuado y cuya tesis ha sido referencia continua en la presente, por su sinceridad, naturalidad, honestidad, sencillez, amistad, por contribuir a mi formación como investigadora y por estar siempre ahí a pesar de la distancia.

al Fotoclub Alboraier. A Ana Rodri, por su amistad y por estar en mi ordenador con sus esperados mensajes. A Vicente, Esperanza, Esther Paredes, MCarmen Benitez, y Ester por su colaboración empujando el tren. A Loli, porque desde el anonimato he sentido su apoyo a mi trabajo.

al Dr. Salvador Lluch y a Alexis Aceituno por sus consejos de farmacología.

a Ferrán, Sonia, y Carmen Carrasco por ser algún día la única y sincera sonrisa que yo viera. A Ferrán por velar por la buena marcha de los experimentos, por sus silbidos ahuyentadores de problemas. A Carmen Carrasco, Rosa Redolat, Inés y Paloma Vicens por sus consejos en la realización de los experimentos para mi Tesina.

a Marisa, José Carlos, Eva Martín, Luisa, Paco y Blanca por su profesionalidad.

a Javi, Bruno, Manuel, Conchín, Inés, Paloma Vicens, Maribel, Paloma Botella, Gabriel, Juan, Cristina y al resto de mis compañeros por ayudarme cuando lo he necesitado y por hacer más agradables las horas pasadas en la Facultad. A Victoria, Chiara y Eva M^a Ortega por ayudarme en la realización de los experimentos.

a quien pueda ayudarme a encontrar un lugar en la investigación o en la clínica del trastorno bipolar y su tratamiento, ganando mi sustento haciendo lo que tanto me atrae y desconozco. Litio. De alguna manera esconde el misterio de la unión cuerpo-alma, esconde la brújula del alma humana, capaz de mostrarnos el camino entre el paraíso y el infierno emocional. La cara oculta de la luna.

al Dr. Santiago Grisolia por concederme una beca para asistir a los cursos de su Cátedra. A él y a quienes trabajan con él, como Pili, por ser enamorados de la ciencia e intentar que los nuevos descubrimientos estén al alcance de todos.

a la Generalitat Valenciana por la concesión del proyecto GV97-SH-22-89 y al Ministerio de Ciencia y Tecnología por la concesión del proyecto de investigación BSO2003-07163, que han permitido la realización de esta tesis. A José Luis Gomis, Director General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat por proporcionarme los datos de consumo de amitriptilina y antidepresivos en la Comunidad Valenciana.

GRACIAS

ÍNDICE

CAPÍTULO 1- INTRODUCCIÓN.....	9
CAPÍTULO 2- FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS.....	13
2.1- Introducción.....	13
2.1.1- Clasificación, curso y etiología de la depresión.....	13
2.1.2- Bases biológicas de la depresión.....	22
2.2- Clasificación y efectos secundarios.....	35
2.2.1- Clasificación de los antidepresivos.....	35
2.2.2- Efectos secundarios.....	41
2.3- Amitriptilina.....	45
2.3.1- Introducción.....	45
2.3.2- Farmacocinética.....	47
2.3.3- Mecanismo de acción de la amitriptilina.....	50
CAPÍTULO 3- MEMORIA.....	55
3.1- Introducción.....	55
3.2- Memoria.....	57
3.2.1- Tipos de memoria.....	62
3.2.2- Anatomía de la memoria.....	65
3.2.3- Sistemas de neurotransmisión que intervienen en la memoria.....	79
3.2.4- Biología molecular de la memoria.....	98
3.3- Condicionamiento de evitación inhibitoria.....	102
3.3.1- Introducción.....	102

3.3.2- Neurobiología de la evitación inhibitoria.....	105
CAPÍTULO 4- ANTIDEPRESIVOS Y MEMORIA.....	123
4.1- Introducción.....	123
4.2- Depresión y memoria.....	124
4.3- Antidepresivos y memoria.....	129
4.3.1- Efectos cognitivos de los antidepresivos en humanos.....	129
4.3.2- Efectos de los antidepresivos en animales.....	136
CAPÍTULO 5- OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	143
CAPÍTULO 6- EXPERIMENTOS.....	145
6.1- EXPERIMENTO 1: “Efecto de la administración postadquisición de amitriptilina sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria con dos intensidades de shock (0,2 y 0,4 mA) y extinción forzada.”.....	147
6.1.1- Introducción.....	147
6.1.2- Material y método.....	148
6.1.3- Resultados.....	153
6.1.4- Discusión.....	155
6.2- EXPERIMENTO 2: “Efecto de la administración pre y postadquisición de amitriptilina sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria y la ejecución en el laberinto en cruz elevado”.....	157
6.2.1- Introducción.....	157
6.2.2- Material y método.....	157

6.2.3- Resultados.....	162
6.2.4- Discusión.....	164
6.3- EXPERIMENTO 3: “Efecto de la administración preadquisición de amitriptilina (5, 10 y 20 mg/kg) y L-histidina (500 mg/kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.”.....	167
6.3.1- Introducción.....	167
6.3.2- Material y método.....	169
6.3.3- Resultados.....	173
6.3.4- Discusión.....	175
6.4- EXPERIMENTO 4: “Efecto de la administración preadquisición de L-histidina (250, 500 y 1000 mg/kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria”... ..	177
6.4.1- Introducción.....	177
6.4.2- Material y método.....	177
6.4.3- Resultados.....	179
6.4.4- Discusión.....	180
6.5- EXPERIMENTO 5: “Efecto del tratamiento combinado preadquisición con L-histidina (1000 mg/kg) y amitriptilina (2.5 y 10 mg/ kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.”.....	183
6.5.1- Introducción.....	183
6.5.2- Material y método.....	184
6.5.3- Resultados.....	187

6.5.4- Discusión.....	188
6.6- EXPERIMENTO 6: “Efecto de la administración de pirilamina (5 y 20 mg/kg) sobre la actividad locomotora.”.....	191
6.6.1- Introducción.....	191
6.6.2- Material y método.....	193
6.6.3- Resultados.....	196
6.6.4- Discusión.....	197
6.7- EXPERIMENTO 7: “Efecto de la administración preadquisición de pirilamina (5, 10 y 20 mg/kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.”.....	199
6.7.1- Introducción.....	199
6.7.2- Material y método.....	201
6.7.3- Resultados.....	203
6.7.4- Discusión.....	204
6.8- EXPERIMENTO 8: “Efecto del tratamiento combinado preadquisición con pirilamina (20 mg/kg) y amitriptilina (2.5, 5 y 10 mg/ kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.”.....	207
6.8.1- Introducción.....	207
6.8.2- Material y método.....	207
6.8.3- Resultados.....	208
6.8.4- Discusión.....	211

6.9- EXPERIMENTO 9: “Efecto del tratamiento preadquisición con fluoxetina (15 mg/kg) y amitriptilina (2.5, 5 y 10 mg/ kg) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.”	213
6.9.1- Introducción.....	213
6.9.2- Material y método.....	215
6.9.3- Resultados.....	216
6.9.4- Discusión.....	218
CAPÍTULO 7- DISCUSIÓN GENERAL.....	221
CAPÍTULO 8- CONCLUSIONES.....	233
CAPÍTULO 9- REFERENCIAS.....	235

Lo mejor para la tristeza – contestó Merlín – es aprender algo. Es lo único que no falla nunca. Puedes envejecer y sentir toda tu anatomía temblorosa; puedes permanecer durante horas por la noche escuchando el desorden de tus venas; puedes echar de menos a tu único amor; puedes ver al mundo a tu alrededor devastado por locos perversos; o saber que tu honor es pisoteado por las cloacas de mentes inferiores. Entonces solo hay una cosa posible: aprender. Aprender por qué se mueve el mundo y lo que hace que se mueva. Es lo único que la inteligencia no puede agotar, ni alienar, que nunca la torturará, que nunca le inspirará miedo ni desconfianza y que nunca soñará con lamentar, de lo que nunca se arrepentirá.

Terence H. White (1906-1964)

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La depresión representa uno de los trastornos psiquiátricos de mayor prevalencia, afectando a alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo. En el 2002 el 4.5% de todos los trastornos de salud que disminuyen la calidad de vida de las personas fueron atribuidos a la depresión unipolar (OMS, 2004). Es la causa principal de discapacidad en la región europea. Se espera que la depresión unipolar se convierta en la segunda causa en orden de importancia de carga de enfermedad en el 2020, atribuyéndose el 5.7%, inmediatamente después de la enfermedad coronaria isquémica. Esto significa que la depresión unipolar por sí sola es responsable de la tercera parte de toda la discapacidad a nivel mundial causada por condiciones neuropsiquiátricas, y por tanto, se convierte en el trastorno mental más importante que afrontar.

Los fármacos antidepresivos y las formas breves y estructuradas de psicoterapia son efectivos hasta en un 80% de los casos detectados en atención primaria. De entre los antidepresivos utilizados se señala el clásico amitriptilina como fármaco de primera elección en el tratamiento de depresiones graves (Barbui y cols., 2004) a pesar de sus numerosos efectos secundarios. Estos efectos secundarios son: ganancia de peso y somnolencia atribuidos a la acción antihistaminérgica sobre el receptor H₁ de la amitriptilina; estreñimiento, déficits cognitivos, visión borrosa y somnolencia atribuidos a su acción anticolinérgica y mareos, disminución de la presión sanguínea y somnolencia atribuidos a su acción como antagonista adrenérgico alfa. Mientras que su acción terapéutica como antidepresivo es atribuida a la inhibición de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (Stahl, 1999; Richelson, 1987). Entre los efectos cognitivos, son muy relevantes los efectos deteriorantes de la amitriptilina sobre la memoria tanto en seres humanos (Thompson, 1991; Amado-Bocara y cols., 1995; Riedel y Van Praag, 1995) como en animales (Yamaguchi y cols., 1995; Kumar y Kulkarni, 1996).

La prueba de evitación inhibitoria (o pasiva) ha sido muy utilizada para estudiar los efectos de diferentes sustancias sobre la memoria en la experimentación animal con roedores (Gold, 1986), y es también la prueba elegida para la realización de la presente

tesis. En ella el animal debe inhibir su natural conducta de cruzar al compartimento oscuro para evitar recibir un shock eléctrico. Presenta grandes ventajas a la hora de estudiar el efecto de los fármacos sobre la memoria porque se aprende en un solo ensayo, con lo que se puede saber sobre qué fase del aprendizaje se está incidiendo en función del momento en que se administra el fármaco (Bammer, 1982; Bures y cols., 1983).

En estudios anteriores realizados por el equipo investigador se observó que la administración aguda de 7.5, 15 y 30 mg/kg de amitriptilina tras la adquisición bloqueó la consolidación de la evitación inhibitoria en ratones machos, y en las hembras lo hizo en las dosis de 7.5 y 30 mg/kg (Everss y cols., 1999; Parra y cols., 2002). Asimismo la administración aguda y crónica de 30 mg/kg de amitriptilina produjo un deterioro en la prueba de evitación inhibitoria tanto en ratones machos como en hembras (Everss y cols., 2005) que no puede ser atribuida a aprendizaje dependiente de estado (Arenas y cols., 2006). Comúnmente el deterioro cognitivo producido por la amitriptilina es asumido como un efecto secundario atribuido a su acción sobre el sistema colinérgico. Sin embargo la hipótesis colinérgica del aprendizaje es una visión demasiado reduccionista. En los procesos de aprendizaje y memoria se encuentran interactuando varios sistemas de neurotransmisión, incluyendo el dopaminérgico, serotoninérgico e histaminérgico (Bacciottini y cols., 2001). En el grupo investigador se planteó que, dado que la amitriptilina actúa también sobre diversos sistemas de neurotransmisión, quizás en el deterioro observado en el aprendizaje estuvieran implicados otros sistemas de neurotransmisión. De esta manera se inició una línea de investigación dirigida a averiguar el papel de cada uno de estos sistemas en la acción deteriorante de la amitriptilina sobre la memoria.

Concretamente en este trabajo se estudia la contribución del sistema histaminérgico. Se hipotetiza que los efectos deteriorantes de la amitriptilina sobre el aprendizaje no son atribuibles únicamente a su acción sobre el sistema colinérgico, sino que pueden ser también el resultado de su acción antihistaminérgica. La literatura ofrece numerosos estudios que atribuyen al sistema histaminérgico tanto un papel favorecedor (Bacciottini y cols, 2001; Philippu y Prast, 2001; Pasanni y Blandina, 2004) como deteriorante (Rubio y cols., 2001; Eidi y cols., 2003) del aprendizaje.

Tras esta introducción, en el Capítulo 2, se describen los tratamientos farmacológicos existentes para la depresión, analizando sus posibles mecanismos de acción y los efectos secundarios que acompañan a su administración, haciendo especial hincapié en el antidepresivo objeto de nuestro estudio: la amitriptilina.

Una revisión de los diferentes tipos de aprendizaje y memoria y sus bases biológicas se encuentra en el Capítulo 3. En él se destaca el importante papel del hipocampo como estructura anatómica fuertemente implicada en los procesos de aprendizaje y memoria, y se revisan las intervenciones de los distintos neurotransmisores en estos procesos. En este capítulo también se describe con más profundidad la prueba con la que se realiza el presente estudio: el condicionamiento de evitación inhibitoria.

En el Capítulo 4 se describe la relación existente entre la depresión y/o los fármacos antidepresivos con posibles deterioros en la memoria. Tras la revisión teórica, en el Capítulo 5 se describen los objetivos e hipótesis de los experimentos que nos permitirán estudiar la influencia del sistema histaminérgico en los efectos deteriorantes del antidepresivo amitriptilina sobre la evitación inhibitoria.

En el Capítulo 6 del presente trabajo se describen los experimentos realizados, así como los resultados obtenidos:

- En primer lugar se encuentran los experimentos realizados para determinar algunos parámetros a seguir en los posteriores. En el Experimento 1 se administraron 30 mg/kg de amitriptilina después de la adquisición de la evitación inhibitoria y se utilizaron diferentes intensidades de shock eléctrico durante el condicionamiento (0.2 y 0.4 mA). En el Experimento 2 se estudió el efecto de la amitriptilina (30 mg/kg) administrada tanto antes como después de la adquisición de la prueba de evitación inhibitoria y la ejecución en el laberinto en cruz elevado. Posteriormente se estudió el efecto de la administración de diferentes dosis de amitriptilina (5, 10 y 20 mg/kg) y una de L-histidina antes de la adquisición (Experimento 3).
- En segundo lugar se describen los experimentos cuya finalidad es estudiar los efectos del precursor de la histamina, L-histidina, sobre el deterioro en el aprendizaje de evitación inhibitoria producido por la amitriptilina. En el

Experimento 4 se administraron diferentes dosis (250, 500 y 1000 mg/kg) de L-histidina para finalmente administrarla junto con amitriptilina (2.5 y 10 mg/kg) en el Experimento 5.

- En un tercer grupo se encuentran los experimentos realizados para estudiar los efectos de la pirilamina (antagonista del receptor H_1 de la histamina). Debido a que el fármaco es administrado antes de la fase de adquisición y habiéndose descrito en la literatura efectos sedantes (Meltzer, 2005) y efectos locomotores tras la administración de antihistaminérgicos (Easton y cols., 2004), en el Experimento 6 se estudian los efectos que pueda tener la pirilamina (5 y 20 mg/kg) sobre la actividad locomotora. En el Experimento 7 se estudian los efectos de este fármaco (5, 10 y 20 mg/kg) sobre la prueba de evitación inhibitoria, para finalmente administrarla junto con el antidepresivo objeto de nuestro estudio, la amitriptilina (2.5, 5 y 10 mg/kg), en el Experimento 8.
- En el Experimento 9 se estudia el efecto en el aprendizaje de evitación inhibitoria de una dosis baja de amitriptilina (2.5 mg/kg) administrada junto con 15 mg/kg de fluoxetina (fármaco cuyo principal efecto es una inhibición de la recaptación de serotonina) para observar sus efectos sobre el aprendizaje.

En el Capítulo 7 se encuentra la discusión general sobre los resultados obtenidos en los experimentos, y las conclusiones están detalladas en el Capítulo 8. En el capítulo restante se citan las referencias incluidas en el presente trabajo.

CAPÍTULO 2: FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

2.1- INTRODUCCIÓN

2.1.1- CLASIFICACIÓN, CURSO Y ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN:

El suicidio constituye una de las tres causas principales de muerte en personas entre los 15 y los 44 años, cifras que no incluyen los intentos de suicidio, unas veinte veces más frecuentes (Mishara B, 2006). Pero no solo el suicidio requiere atención, como una de las consecuencias de la depresión. Los síntomas de la depresión provocan un malestar clínicamente significativo, deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (DSM-IV-TR). La importancia del estudio de la depresión y de los fármacos utilizados en su tratamiento, los antidepresivos, se comprende también al conocer la gran prevalencia de este trastorno entre la población. El riesgo para este trastorno a lo largo de la vida en las muestras de población general varía entre el 10-25 % para las mujeres, y entre 5-12 % para los varones. La prevalencia puntual (porcentaje de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población) del trastorno en adultos en muestras de la población general varían entre el 5-9 % para las mujeres y entre 2-3 % para los varones. Las tasas de prevalencia para el trastorno depresivo mayor no parecen estar relacionadas con la raza, el nivel de estudios o de ingresos económicos, ni con el estado civil (APA, 2003).



La depresión es un trastorno común, que puede estar afectando a 340 millones de personas alrededor del mundo. La morbilidad es comparable a la de la angina de pecho y a la de la enfermedad coronaria avanzada. Existe una alta mortalidad debida al suicidio: se calcula la pérdida de 850.000 vidas al año debido a este trastorno (OMS, 2004). Estas cifras podrían disminuir con la administración de tratamiento a personas afectadas con este trastorno que permanecen sin tratar y con una adecuada prevención de la conducta suicida en atención primaria (OMS, 2004; Vuorilehto y cols., 2006).

Las mujeres presentan, en comparación con los hombres, una mayor probabilidad de desarrollar episodios de depresión mayor en algún momento de su vida (se da el doble de frecuencia en mujeres que en hombres). Este aumento del riesgo se instaura durante la adolescencia y puede coincidir con el inicio de la pubertad (DSM-IV-TR). Hay estudios que revelan una mayor predisposición a sufrir el trastorno o una mayor sensibilidad a los síntomas del mismo durante la menopausia (Schmidt, 2005), el embarazo y período posparto (Ryan y cols., 2005) y durante la fase premenstrual (Backstrom y cols., 2003). Se ha propuesto que los mecanismos a través de los que actúa el sistema serotoninérgico difieran entre hombres y mujeres de una manera dependiente de la edad, explicando de esta manera por qué las mujeres jóvenes responden mejor al tratamiento con antidepresivos ISRS (Staley y cols., 2006).

El primer antidepresivo, imipramina, se descubrió en 1958. Durante los siguientes 23 años, aparecieron gran cantidad de antidepresivos cíclicos, así como inhibidores de la MAO. Los antidepresivos cíclicos y los IMAOs dominaron el tratamiento de la depresión durante todos estos años, hasta la introducción en el mercado de los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS). La trazodona, sintetizada en 1981, fue el primer antidepresivo específicamente centrado en el sistema serotoninérgico. La introducción de la fluoxetina en 1988 introdujo una nueva era en la farmacología de la depresión, seguida por la aparición de otros antidepresivos. Todos ellos han mostrado eficacia en el tratamiento de la depresión (Broquet, 1999). Cumpliendo los requisitos de seguridad y eficacia, se dispone en la actualidad de 19 antidepresivos para el tratamiento de la depresión (CPS, 2004).

Según la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Generalitat Valenciana, sólo en esta comunidad se consumieron en el año 2005 antidepresivos por valor de 64.293.749 euros (2.341.723 recetas), de los cuales 301.284 euros (170.685 recetas) correspondieron a amitriptilina.

CLASIFICACIÓN DE LAS DEPRESIONES:

Se han realizado diferentes clasificaciones de las depresiones, entre las que encontramos las referenciadas por Vallejo (2005): depresión endógena y depresión reactiva, depresión psicótica y neurótica, bipolar y unipolar, la propuesta por el Código

Internacional de la clasificación de las Enfermedades (CIE-10: OMS, 1992) y finalmente la propuesta por la *American Psychiatric Association* (APA, 2003) en el DSM-IV-TR. Resumimos a continuación cada una de las clasificaciones.

Depresiones Endógenas (Psicóticas) / Reactivas (Neuróticas):

Los términos endógeno y reactivo (o exógeno) hacen referencia a la ausencia o presencia respectivamente de factores ambientales precipitantes (propuestos por Moebius, 1893). Los términos psicótico y neurótico están referidos a la presencia o no de un trastorno depresivo grave con ideas delirantes, alucinaciones y falta de contacto con la realidad (propuestos por Buzzard, 1930). Pero ni el adjetivo psicótico-neurótico ni el de endógeno-reactivo delimitan unos tipos definidos de depresión, ya que hay un cierto número de estos trastornos que no pueden clasificarse en estas categorías. En la Fig. 2.1.1. se presentan las principales diferencias entre depresión endógena y reactiva. El síndrome denominado endógeno se caracteriza por personalidad premórbida, tristeza profunda y persistente, despertar precoz, pérdida de peso, variaciones diurnas y estacionales del humor (mejorías por las tardes y recaídas en primavera y otoño), fases depresivas anteriores, inhibición psicomotriz, e ideas deliroides de ruina, de culpa e hipocondríacas, curso fásico y pronóstico favorable, con respuesta satisfactoria a las terapias biológicas (fármacos antidepresivos, electrochoques o terapia electroconvulsiva, TEC).

El denominado reactivo (también llamado exógeno, situacional, neurótico o psicógeno) está caracterizado por rasgos neuróticos de personalidad, ansiedad, agravación de los síntomas por la tarde, variaciones de un día a otro, curso prolongado no estacional, pronóstico más desfavorable, con respuesta más pobre a la terapia farmacológica y mucho más sensible a la psicoterapia.

Depresiones Bipolares / Unipolares:

Leonhard en 1957 propuso la existencia de dos depresiones endógenas diferentes, las bipolares y las unipolares. En las depresiones bipolares existe una alternancia entre períodos melancólicos y períodos maníacos o hipomaníacos. En las unipolares se presentan varias fases melancólicas sin episodios maníacos o hipomaníacos.

	Depresión endógena	Depresión reactiva
Etiopatogenia	Herencia Factores constitucionales Personalidad sana o melancólica	Trastornos de desarrollo afectivo
Inicio	Brusco (primavera-otoño)	Variable
Curso	Fásico	Continuo (fluctuaciones)
Afectividad básica	Tristeza vital	Tristeza-ansiedad
Ritmo diurno	Mejoría vespertina	Empeoramiento vespertino
Sueño	Despertar precoz	Insomnio inicial
Psicomotricidad	Inhibición-agitación	Ausencia de trastornos importantes
Ideas deliroides	Posibles	Ausentes
Suicidio	Posible	Excepcional
Historia familiar de trastorno afectivo	Frecuente	Rara
Análisis estructural	Ruptura biográfica Falta de contacto y respuesta afectiva	Continuidad biográfica Búsqueda del contacto
Anomalías biológicas	Frecuentes	Ausentes
Terapia	Respuesta positiva a la TEC y Antidepresivos tricíclicos (Psicoterapia inoperante)	Respuesta relativa a los Antidepresivos (superior a los IMAO) y negativa a la TEC Psicoterapia indicada
Hipomanía tras el consumo de fármacos	Posible	Ausente

Fig. 2.1.1. Diferencias entre depresión endógena y reactiva (tomado de Vallejo, 2005).

Los estudios genéticos muestran un mayor riesgo de morbilidad en los pacientes bipolares. Los trastornos bipolares tienden a iniciarse más tempranamente, van asociados con más problemas matrimoniales y los pacientes alcanzan un nivel mayor de formación académica que los unipolares. En cuanto a personalidad, los pacientes unipolares son más cercanos a las personalidades neuróticas, mientras que los bipolares, una vez recuperados del trastorno, no presentan rasgos patológicos de personalidad. También hay diferencias a nivel fisiológico: los bipolares muestran una menor excreción a nivel renal de esteroides y un menor acortamiento de la fase REM.

CIE-10 (OMS, 1992):

Establece en la sección de trastornos del humor (afectivos) siete apartados: episodio maníaco, trastorno bipolar, episodio depresivo, trastorno depresivo recurrente, trastornos del humor persistentes, otros trastornos del humor y sin especificación. La base de la clasificación se establece en función de los grupos clásicos de trastornos bipolares y depresiones no bipolares, bajo la posibilidad de episodios únicos o recurrentes. También valora para subclasificar la intensidad (leve, moderado, grave) y la presencia o ausencia de síntomas psicóticos.

Clasificación DSM-IV-TR (APA, 2003):

En el DSM-IV-TR encontramos que los trastornos del estado de ánimo están divididos en trastornos depresivos (depresión unipolar), trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología: trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Los trastornos depresivos (trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado) se distinguen de los bipolares por el hecho de no haber historia previa de episodio maníaco (período durante el cual el estado de ánimo es anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable), mixto o hipomaníaco.

Los trastornos bipolares (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado) implican la presencia o historia previa de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos, y van normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores.

Basándonos en los criterios propuestos por el DSM-IV-TR se define un Trastorno Depresivo Mayor de episodio único como la presencia de un único episodio depresivo mayor que no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. Asimismo nunca debe haber tenido antes un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. El Episodio Depresivo Mayor se define como:

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

- (1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros.
- (2) disminución acusada del interés o la capacidad para el placer en casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
- (3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (un cambio del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
- (4) insomnio o hipersomnia casi cada día.
- (5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás).
- (6) fatiga o pérdida de energía casi cada día.
- (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día.
- (8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva u observación ajena)
- (9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

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 áreas importantes de la actividad del individuo.

D- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga, medicamento) o una enfermedad médica (hipotiroidismo...).

E- Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

CURSO LONGITUDINAL DE LA DEPRESIÓN:

Según el DSM-IV-TR el trastorno depresivo mayor puede empezar a cualquier edad, y la edad promedio de inicio son los 35 años, aunque la edad de inicio está disminuyendo entre las personas más jóvenes. Es importante tener en cuenta que el curso del trastorno tendrá peor o mejor pronóstico en función de los factores de personalidad (Mulder y cols., 2006).

En el caso de ser recidivante, algunas personas tienen episodios aislados separados por muchos años sin síntomas depresivos, en tanto que otras tienen episodios agrupados e incluso tienen más episodios a medida que se hacen mayores. Los períodos de remisión duran más en las fases tempranas del trastorno. El número de episodios previos es predictor de las posibilidades de presentar un episodio posterior. Aproximadamente al menos un 60% de los sujetos con un trastorno depresivo mayor, episodio único, tienen un segundo episodio. Los que han tenido un segundo episodio tienen un 70 % de posibilidades de tener un tercero, y éstos a su vez tienen un 90% de posibilidades de tener un cuarto. Incluso un ligero bajo estado de ánimo experimentado por una persona con historia previa de depresión, puede reinstaurar algunas características cognitivas observadas en la depresión misma (Segal y cols., 2006).

Los episodios depresivos mayores pueden desaparecer completamente (aproximadamente en dos terceras partes de los casos) y no hacerlo o hacerlo solo parcialmente (aproximadamente en un tercio de los casos). Los sujetos que presentan sólo una remisión parcial tienen más posibilidades de presentar otros episodios y de continuar con el patrón de recuperación parcial interepisódica. Después de un año del diagnóstico de este trastorno, el 40% de los sujetos presenta aún el trastorno, el 20 %

sigue teniendo algunos síntomas que ya no cumplen para un episodio depresivo mayor y un 40% no presenta trastorno del estado de ánimo.

El relativamente nuevo concepto de remisión ha llevado a la comunidad psiquiátrica a tomar el trastorno depresivo mayor como una condición crónica similar a la diabetes o la hipertensión. El principal objetivo del tratamiento es la remisión (estar bien), frente al de obtener respuesta (estar mejor) (Thase, 2003; Keller, 2004).

Se plantea incluso el mantenimiento de terapia farmacológica en aquellos casos en los que se observe un riesgo alto de depresión recurrente: pacientes que hayan tenido tres o más episodios, dos episodios en tres años o uno en el que haya habido intento de suicidio (Montgomery y cols., 2001).

ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN:

Desde que comenzó el estudio de este trastorno se han propuesto numerosos modelos y teorías de la depresión buscando las causas que lo precipitan:

Teorías biológicamente fundadas:

Según ellas, la depresión está causada por una disfunción neuroquímica, bien por neurotransmisores específicos o por factores neuroendocrinos. La mayor evidencia de que tales factores biológicos pueden mantener la depresión procede de estudios sobre los efectos de los tratamientos con medicación antidepresiva, aunque no se conocen con exactitud las causas de estos efectos (Ebmeier, 2006). Más adelante nos detendremos en estas bases biológicas de la depresión.

Teorías conductuales simples:

Incluyen las propuestas por Ferster (1973), Seligman (1973), Lewinsohn (1974) y Rehm (1977). Ferster propuso que la depresión se puede producir por la extinción de diversas conductas no depresivas en función de cambios ambientales como una baja tasa de refuerzo o una alta tasa de castigo. Seligman planteó la hipótesis de que la depresión sigue a la exposición del sujeto a consecuencias no relacionadas con las conductas que les precedieron (paradigma de la indefensión aprendida), teoría que ha generado gran cantidad de investigación con modelos animales. Lewinsohn sostenía que la depresión

es precipitada por un déficit en las habilidades sociales y un decremento en el refuerzo social. Rehm propuso que la depresión es un déficit en las habilidades de autorrefuerzo.

Teorías cognitivo-conductuales:

Entre éstas destacan las de Beck (1967) y Seligman (1978). Beck sostiene que la depresión está provocada por una serie de distorsiones cognitivas vagamente definidas, relacionadas con la visión negativa de uno mismo, del mundo y del futuro. Seligman también habla de estas distorsiones cognitivas pero en términos de falsas atribuciones sobre las causas de los acontecimientos negativos experimentados, que son atribuidos a factores internos, estables y globales.

Podría también hablarse en este apartado de una disfunción consistente en una “sobreevaluación emocional” de la realidad imaginada. La actividad mental (sean sueños o añoranzas, sean deseados o temidos) adquiere demasiada importancia sobre lo que es real y de ahí se derivan comportamientos que pueden tener consecuencias muy graves para el bienestar del individuo, como la evitación de la realidad en lugar de aceptarla e intervenir en ella. Los mecanismos emocionales son activados en exceso por las imágenes del mundo irreal que creamos en nuestro cerebro y, con bastante frecuencia, el resultado de esta activación es una clara interferencia con lo que sucede en el mundo real que no provoca sino frustración, sufrimiento, estrés crónico (Simón, 2003). Si logramos que las emociones no nos encadenen a los productos virtuales de la mente (el recuerdo y la fantasía), podríamos aprovechar las enormes posibilidades de la imaginación sin caer en las trampas afectivas que ésta normalmente nos tiende (Simón, 2002).

Teoría del conductismo paradigmático de la depresión:

Esta teoría sostiene que los factores causales hipotéticos de la depresión son de tipo biológico, ambiental, y variables de personalidad (como habilidades sociales, autorrefuerzos, atribuciones). Cada uno de estos factores tendrá mayor o menor importancia en la etiología o mantenimiento de la depresión en función de la historia clínica presentada por el paciente. En cuanto al tratamiento de la depresión, la psicoterapia es utilizada en la depresión leve, mientras que para la depresión moderada o severa se utilizan los antidepresivos, solos o en combinación con psicoterapia (Rupke

y cols., 2006). Se han propuesto terapias alternativas que también pueden ser efectivas: la privación de sueño (Kuhs y Tolle, 1991), la fototerapia (Fritzsche y cols., 2001), el ejercicio físico (Babyak y cols., 2000), la terapia electroconvulsiva (Fink, 2001), estimulación del nervio vago (Walsh y Kling, 2004; Nahas y cols., 2005) o el consumo de una planta medicinal denominada hipérico (Viana y cols., 2005). Otra propuesta aplicable a mujeres con depresión posparto es la administración de estradiol (Ahokas y cols., 2001).

Según Ebmeier y cols. (2006) los antidepresivos continúan siendo la principal terapia de la depresión, a pesar de recientes prejuicios entre la sociedad que han desconcertado a la profesión médica (miedo a convertirse en adictos a los fármacos o a que los mismos antidepresivos puedan conducir al suicidio). La mayoría de pacientes los prefieren por su efectividad y su rápida disponibilidad. Para optimizar el efecto antidepresivo se proponen alternativas a la administración oral de los antidepresivos, como pueden ser los sistemas implantados de liberación del mismo o la iontoforesis (Kilts, 2003). Sin olvidar la etiología multifactorial de la depresión, en el próximo apartado nos centraremos en el estudio de las bases biológicas de la depresión.

2.1.2- BASES BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

GENÉTICA

No hay duda de que los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de la depresión. La heredabilidad ha sido estimada en estudios de gemelos como del 31-42 %, aunque es importante tener presente que la depresión es un trastorno complejo, que no está causado únicamente por factores genéticos ni por factores ambientales, sino por la combinación de ambos (Sullivan y cols., 2000).

Las correlaciones genéticas entre hombres y mujeres sugieren que en los dos sexos están actuando los mismos factores genéticos (Bolinsky y cols., 2004). Sin embargo, aunque la depresión es igualmente heredable en ambos, hay diferencias en el riesgo a padecerla que permanecen aún sin explicar (Kendler y Prescott, 1999). Según Kendler y cols. (2006) las similitudes en la etiología de la depresión en hombres y en mujeres tienen mayor peso que las diferencias que se puedan observar. A pesar de que se proponen algunos genes involucrados en la depresión (Ebmeier y cols. 2006), a pesar de

conocer la secuencia de letras que componen el gran libro de la vida que es el ADN, queda interpretar y comprender dicha información, saber la localización y relevancia de cada uno de los genes así como sus implicaciones exactas en el diagnóstico de las enfermedades y en la terapéutica personalizada de cada individuo (Grisolía, 1997).

HIPÓTESIS CENTRADAS EN ALTERACIONES EN LOS NIVELES SINÁPTICOS DE NEUROTRANSMISORES:

En la mayoría de las sinapsis la transmisión de información de una neurona a otra requiere un transmisor químico que se propaga a través del espacio sináptico y se une a moléculas receptoras de la membrana postsináptica (neurotransmisores). En la Figura 2.1.2 podemos ver algunos transmisores sinápticos.

Estas hipótesis proponen que la depresión es debida a una alteración en los niveles sinápticos de uno o varios de estos neurotransmisores. Concretamente hablaremos de noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), dopamina (DA), ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato. La principal prueba del papel de la mayoría de estos neurotransmisores en la depresión consiste en que los fármacos que producen mejoría (antidepresivos), varían su neurotransmisión (Stahl, 1998).

Hipótesis noradrenérgica de la depresión

Fue propuesta por Schidkraut en 1965. En los años 60 se defendía que los trastornos depresivos serían el resultado de un déficit central de NA (Ban, 2006). El que los antidepresivos que producen un aumento de esta catecolamina tengan efectos antidepresivos es la prueba principal de que la deficiencia de este neurotransmisor está relacionada con la depresión.

El deterioro del sistema noradrenérgico del locus coeruleus que se produce en la depresión puede afectar a los procesos de atención, memoria, concentración, vigilancia y sueño (Ressler, 1999). Las interacciones entre el sistema inmune, endocrino y noradrenérgico son evidentes, así como en aquellos afectados por el stress (Leonard, 2001).

Familia y subfamilia	Transmisores y candidatos a transmisores
<i>Aminas</i>	
Aminas cuaternarias	Acetilcolina (Ach)
Monoaminas	Catecolaminas
	Noradrenalina (NA)
	Adrenalina (epinefrina)
	Dopamina (DA)
	Indolaminas
	Serotonina (5-hidroxitriptamina: 5-HT)
	Melatonina
<i>Aminoácidos</i>	
	Ácido gamma-aminobutírico (GABA) (inhibitorio)
	Glutamato (excitatorio)
	Glicina
	Histamina
<i>Neuropéptidos</i>	
Péptidos opiáceos	Encefalinas
	Met-encefalina
	Leu-encefalina
	Endorfinas
	β-endorfina
	Dinorfinas
	Dinorfina A
Hormonas peptídicas	Oxitocina
	Sustancia P
	Colecistoquinina (CCK)
	Vasopresina
	Neuropéptido Y (NPY)
	Hormonas liberadoras hipotalámicas

Fig. 2.1.2 Algunos transmisores sinápticos y familias de transmisores. Tomado de Rosenzweig y cols., 2001.

Hipótesis indolamínica

Fue propuesta por Coppen en 1965. Es una de las más importantes y propugna un déficit de 5-HT como causante de la depresión. En los años 70 se dieron cuenta de que los inhibidores selectivos de la recaptación de NA pasaban a ser preferentemente inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT por halogenación (Ban, 2006). De hecho, se le atribuye un rol multifuncional en la depresión: hay evidencias clínicas y experimentales de que la 5-HT se encuentra involucrada en la regulación del humor, sueño, vigilancia, memoria y aprendizaje, alimentación y conducta sexual de pacientes con depresión grave (Leonard, 1996). El hecho de que los antidepresivos que producen un aumento de 5-HT produzcan a su vez mejorías en la depresión avala esta hipótesis. En el siguiente apartado del capítulo veremos qué antidepresivos inciden sobre estos dos neurotransmisores, la NA y la 5-HT.

Hay evidencia de una interacción entre la NA y la 5-HT (De Montigny y cols., 1995; Frazer, 1997). La activación de los alfa1 y alfa2-adrenoceptores incrementa y disminuye respectivamente la activación de neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Sin embargo, se desconocen los mecanismos a través de los cuales se produce (Mongeau, 1997).

Hipótesis colinérgica

Janowsky y Risch, en 1972, sugirieron que la actividad colinérgica podría desempeñar un papel en la etiología de los trastornos afectivos. Según su hipótesis, la depresión sería consecuencia de una dominancia colinérgica central, mientras que la manía resultaría de una sobreactivación del sistema simpático. Sus estudios mostraron que en individuos normales los agonistas colinérgicos causaban disforia, mientras que los anticolinérgicos tenían efectos opuestos (Leonard, 1995).

Hipótesis dopaminérgica

Menos repercusión ha tenido la hipótesis propuesta por Randrup en 1975 sobre la intervención de la DA en el desarrollo de la depresión. Randrup propuso una disfunción dopaminérgica en la manía y la depresión (midiendo sus metabolitos, el ácido homovanílico y el ácido dihidroxifenilacético), de forma que la primera estaría asociada a una hiperactividad dopaminérgica y la segunda a un descenso de DA central (Janowsky y cols., 1988). Posteriores estudios relacionaron también DA y depresión

(Ebert y cols., 1996). También se ha sugerido que la acción de la DA esté mediatizada por neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas (Tassin, 1994).

Papel de los receptores GABA

La conexión entre los receptores GABA_B y la acción de los antidepresivos se propuso hace más de veinte años. De hecho, en recientes revisiones sobre estos receptores y su relación con efectos terapéuticos (Song y Leonard, 2005; Bowery, 2006) se describe que ratones a los que les faltan las subunidades B1 o B2 muestran un comportamiento alterado tanto en conductas relacionadas con ansiedad como con depresión.

Papel del glutamato en la depresión

Recientemente se ha atribuido una gran importancia al NMDA (N-metil-D-aspartato), un receptor del glutamato, en la depresión. Tanto los estudios preclínicos como los clínicos indican que los compuestos que son antidepresivos producen una reducción en la transmisión glutamatérgica (Skolnick, 1999; Song y Leonard, 2005).

HIPÓTESIS DE LA ADAPTACIÓN DE LOS RECEPTORES:

De todas maneras, no está claro que el simple bloqueo de la recaptación de neurotransmisores producida por los antidepresivos sea la causa de la mejoría clínica observada en los pacientes, ya que mientras que el bloqueo de la recaptación se produce inmediatamente, los efectos clínicos tardan semanas en aparecer (Allain y cols., 1995).

Siever y Davis (1985) formularon una perspectiva más amplia: la actividad de los sistemas de neurotransmisores en los trastornos afectivos está más relacionado con un fallo en su mecanismo de regulación que en un simple aumento o disminución de su actividad. Ellos proponen un fallo en el mecanismo regulador de la NA, que se vuelve inadaptado a las necesidades ambientales (hora del día, estímulos externos e incluso propias acciones).

Según la hipótesis de la adaptación receptorial, el retraso de los efectos terapéuticos de los tratamientos con antidepresivos es debida a cambios adaptativos dependientes del tiempo en los receptores de los neurotransmisores (Leonard, 1995). La depresión sería

consecuencia de la expresión desmesurada de los receptores y los antidepresivos actuarían regulando a la baja esos receptores (en número o en sensibilidad) al aumentar la disponibilidad sináptica de neurotransmisor. Estudios clínicos con tejidos post mortem y pruebas neuroendocrinas confirman que los antidepresivos regulan a la baja los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂ (Stahl, 1994).

De todos modos se observa que se solapan algunos de los efectos del sistema serotoninérgico y del noradrenérgico y que los patrones comportamentales observados en la depresión pueden reflejar la interacción entre estos dos sistemas (Blier, 2003), teniendo las neuronas serotoninérgicas un efecto inhibitorio en las neuronas noradrenérgicas. Quizás las alteraciones en estos dos sistemas en la depresión estén moduladas por un tercero que, a su vez, también medie los síntomas de la depresión (Fava 2003; Delgado, 2004).

HIPÓTESIS ENDOCRINA:

Está demostrado que la depresión y el eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (HPA) están relacionados (Holsboer, 2001; Thase, 2003; Muller y cols., 2004). Desórdenes en este eje incrementarían la secreción hipotalámica del factor liberador de la corticotropina (CRH) que conllevaría la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de la hipófisis que a su vez estimula la liberación de corticosteroides por parte de la corteza suprarrenal. En pacientes con depresión se observa frecuentemente hipercortisolemia (Checkley, 1996; LeDoux, 1999). Esta anomalía puede ser vista como una variante exagerada de la respuesta normal de los mamíferos ante situaciones de estrés fuerte (Thase, 2003).

Además, hay estudios que muestran un deterioro funcional de los receptores de corticoesteroides en muchos pacientes con depresión e incluso en personas sanas con un riesgo genético para el trastorno depresivo. La administración de antagonistas de estos receptores podría ser un tratamiento adecuado para la depresión y trastornos de ansiedad (Holsboer, 1999; Holsboer, 2001). Se está investigando la utilización de agonistas esteroideos, estradiol y agentes antiglicocorticoideos como posibles potenciadores de los efectos de fármacos antidepresivos (DeBattista, 2006).

El test de supresión de la dexametasona se basa en este mal funcionamiento de los receptores de glucocorticoides para diagnosticar depresión. Los receptores de glucocorticoides hipotalámicos fallan al no frenar la secreción de cortisol tras la administración de 1 mg de dexametasona (glucocorticoide sintético muy similar al cortisol). Si se administran conjuntamente antidepresivos este test permite estudiar la eficacia de los mismos (Leonard, 1996). La liberación de la hormona CRH es estimulada por la NA y la ACh. Por esta razón, se infiere que la CRH y el sistema noradrenérgico se refuerzan entre sí (Owens y Nemeroff, 1994). Por otro lado, la fisostigmina (agonista colinérgico) se ha observado que incrementa los niveles plasmáticos de cortisol y adrenalina, lo que muestra una relación entre este eje y los neurotransmisores NA y ACh (Leonard, 1995).

De hecho, bajo circunstancias normales, el sistema noradrenérgico puede actuar sobre la respuesta al estrés del eje HPA, cosa que no ocurre en sujetos con depresión, cuyo eje HPA parece ser independiente de la influencia noradrenérgica (Young y cols., 2005). Los cambios en los sistemas de neurotransmisión producidos por la exposición a un estrés prolongado pueden contribuir a desarrollar trastornos como la depresión (Flugge y cols., 2004).

Por otro lado se ha sugerido que las hormonas corticosteroides producen una hipoactividad a largo plazo de los receptores de glucocorticoides en las células inmunológicas y en regiones límbicas del cerebro, relacionadas con la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias. De esta manera se eliminan respuestas inmunológicas inhibiendo la proliferación de unos linfocitos y ocasionando la muerte de otros, lo que involucra a este eje HPA en el deterioro del sistema inmune y en el incremento de la susceptibilidad del paciente a enfermedades infecciosas e incluso cáncer (Leonard, 2000; Leonard y Son, 2002). Las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, pueden alterar los neurotransmisores en múltiples regiones del cerebro, debido a que esta última contribuye a reducir la disponibilidad de L-triptófano (Hill y cols., 1988), disminuyendo así la disponibilidad de 5-HT en el SNC.

Los receptores de citoquinas se expresan en neuronas del SNC, lo que genera la posibilidad de que las citoquinas funcionen como neurotransmisores y ejerzan efectos directos sobre el SNC. El área dedicada a estudiar este enlace es la

psiconeuroinmunología, demostrando que una perturbación en un sistema puede ser reflejada en el otro (Maes y cols., 1997; Gobbi y Blier, 2005).

Se ha descrito la importante relación entre el sistema inmune y la 5-HT, evidenciándose así que el SNC y el sistema inmunológico están íntimamente ligados. Recientemente se está estudiando el papel de los receptores sigma en esta relación y en los trastornos mentales (Leonard, 2004; Myint y cols., 2005; Stahl, 2005).

A pesar de limitaciones metodológicas, la estrategia neuroendocrina ofrece un campo amplio objetivo de investigación para el tratamiento de la depresión (Duval y cols., 2005). Sin embargo, hasta la fecha ningún test biológico ha demostrado ser lo suficientemente preciso para ser utilizado en la práctica clínica como marcador de trastorno depresivo (Thase, 2003; Blier, 2004). Este hecho refleja la heterogeneidad de los trastornos depresivos y la mayor complejidad de estudiar los cambios funcionales en el sistema nervioso si se compara con trastornos cardiovasculares, renales o hematológicos (Thase, 2003).

Otros sistemas hormonales explorados en las investigaciones incluyen la hormona del crecimiento (Kalin y cols., 1987). También se han asociado afecciones hipo e hipertiroideas a cambios afectivos (Duval y cols., 2005).

HIPÓTESIS DE LA PLASTICIDAD NEURONAL HIPOCAMPAL:

Varios estudios sobre estrés y antidepresivos han implicado la neurogénesis en la etiología del trastorno depresivo mayor. Esta habilidad del cerebro adulto para adaptarse funcionalmente a estímulos internos o externos se denomina plasticidad neural. Ésta es absolutamente necesaria para un adecuado funcionamiento del individuo en un ambiente continuamente cambiante. Sin embargo, no todos los cambios de plasticidad en el cerebro son beneficiosos. En el caso de la depresión es crucial averiguar si un fallo en la plasticidad es causa, consecuencia o correlación de este trastorno (Fuchs y cols., 2005).

Como hemos visto, un descenso en la autorregulación del eje HPA conduce a elevados niveles de cortisol. Niveles elevados de esta sustancia podrían dañar las neuronas hipocampales. Estudios clínicos sugieren que el estrés prolongado y los estímulos aversivos pueden producir deterioro hipocampal. De hecho, se ha observado este deterioro en pacientes con depresión mayor, aunque aún no están claros los lugares

específicos del hipocampo en que se produce este deterioro (Duman y cols., 1999). Los antidepresivos podrían producir su efecto terapéutico bloqueando o revirtiendo el daño neuronal, o a través de influencias directas sobre la función, arquitectura o supervivencia de las neuronas. Varios estudios indican que los antidepresivos bloquean el deterioro producido por el estrés y producen plasticidad en la estructura neuronal (Vaidya y Duman, 2001).

Este modelo explica la vulnerabilidad individual al estrés y a la depresión, derivada de la variación genética (por ejemplo, una mutación del gen del CREB o del BDNF) o producida por factores ambientales (exposición a toxinas, hipoxia...) que vuelve vulnerable al organismo frente a un episodio de estrés o de otros factores precipitantes.

En los últimos años, la farmacología se está centrando en los cambios intracelulares de los antidepresivos que se producen a largo plazo (durante un tratamiento crónico) más que en los cambios extracelulares (Taylor y cols., 2005). Observando los cambios a nivel de plasticidad neuronal, se propone que los antidepresivos realicen efectos opuestos a la depresión, promoviendo la supervivencia de las neuronas y su función (Czeh y Simon, 2005), entendiendo la depresión como una inhabilidad para efectuar la respuesta adaptativa apropiada al estrés o a estímulos aversivos. Siendo el hipocampo una de las zonas más estudiadas por su implicación en el aprendizaje y la memoria, los antidepresivos podrían ejercer su efecto terapéutico incrementando la plasticidad para promover el aprendizaje de nuevas estrategias.

Además, el hipocampo está implicado en la regulación del estado de ánimo y del aprendizaje, por lo que su papel en la depresión podría ser más complejo (Warner-Schmidt y Duman, 2006). De hecho se ha observado que un nuevo antidepresivo con propiedades serotoninérgicas y melatonérgicas, la agomelatina, puede aumentar la neurogénesis hipocámpal (Daszuta y cols., 2005; Banasr y cols., 2006).

Yamada e Higuchi (2002) enumeran las dimensiones necesarias para explicar la plasticidad neural que los estudios describen como la acción a largo plazo de los antidepresivos, desde la transcripción genética a las funciones cerebrales superiores (ver Fig. 2.1.3).

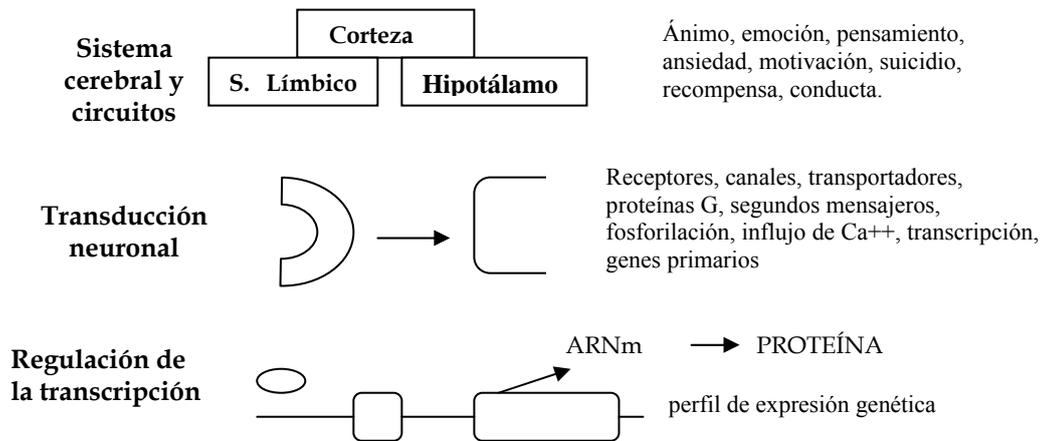


Fig. 2.1.3. Dimensiones necesarias para entender la plasticidad neuronal que subyace a la acción a largo plazo de los antidepresivos (Tomado de Yamada e Higuchi, 2002).

Según las hipótesis más sencillas, si la depresión suponía anomalías en el patrón y la respuesta de los sistemas de neurotransmisión a partir de la modificación de la sensibilidad y la función de los receptores, la mayoría de los antidepresivos tras su administración aguda incrementan estos niveles bajos de neurotransmisores y equilibran de nuevo la actividad desde diversas acciones (Reid y Stewart, 2001): (1) inhibiendo la recaptación del neurotransmisor, por lo que éste permanece más tiempo en la sinapsis, como los antidepresivos tricíclicos que actúan inhibiendo de forma no selectiva la recaptación de 5-HT y NA o la de los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT o de NA, (2) evitando su destrucción, como ocurre con los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa, que evitan que degrade los neurotransmisores del espacio sináptico o (3) favoreciendo la liberación de los neurotransmisores, como ocurre con la *mirtazapina*, un agente noradrenérgico y serotoninérgico, que bloquea selectivamente algunos receptores.

Ahora bien, con la administración crónica, las acciones de todos los antidepresivos parece que se unifican e inciden en las cascadas de los mensajeros intracelulares, alteran la expresión genética y modulan la plasticidad neuronal para llevar a cabo sus acciones terapéuticas y muchas de las anomalías encontradas en el cerebro de los pacientes deprimidos van recuperando la normalidad (Vaidya y Duman, 2001).

En ausencia de tratamiento, los niveles basales por ejemplo de NA estimulan la unión de los β_1 -receptores y la cascada del AMPc, siendo bajos los niveles de ambos (ver Figura 2.1.4). El tratamiento agudo, aumenta en el espacio sináptico la liberación de NA que se corresponde con el aumento en la producción del AMPc estimulado por los receptores β_1 -adrenérgicos, lo que conlleva el incremento inicial de la activación del sistema AMPcíclico y de la actividad de la proteinquinasa A (PKA) así como cambios en la expresión genética, incluyendo el factor CREB. El tratamiento crónico incrementa la NA en la sinapsis y desciende la sensibilidad de los receptores β_1 , pero cabe la posibilidad de que la población residual de los receptores β fuera suficiente como para responder a los niveles elevados de NA y aumentar así la producción de AMPc en comparación con la situación previa al no tratamiento, lo que produce una serie de procesos adaptativos al alza: aumenta la activación de la PKA y la de los genes implicados en la regulación del CREB (un factor de transcripción encargado de mediar en la mayoría de las acciones del sistema AMPc sobre la expresión génica) (Fig. 2.1.4) (Duman y cols., 1997; 1999; Alfonso y cols., 2005).

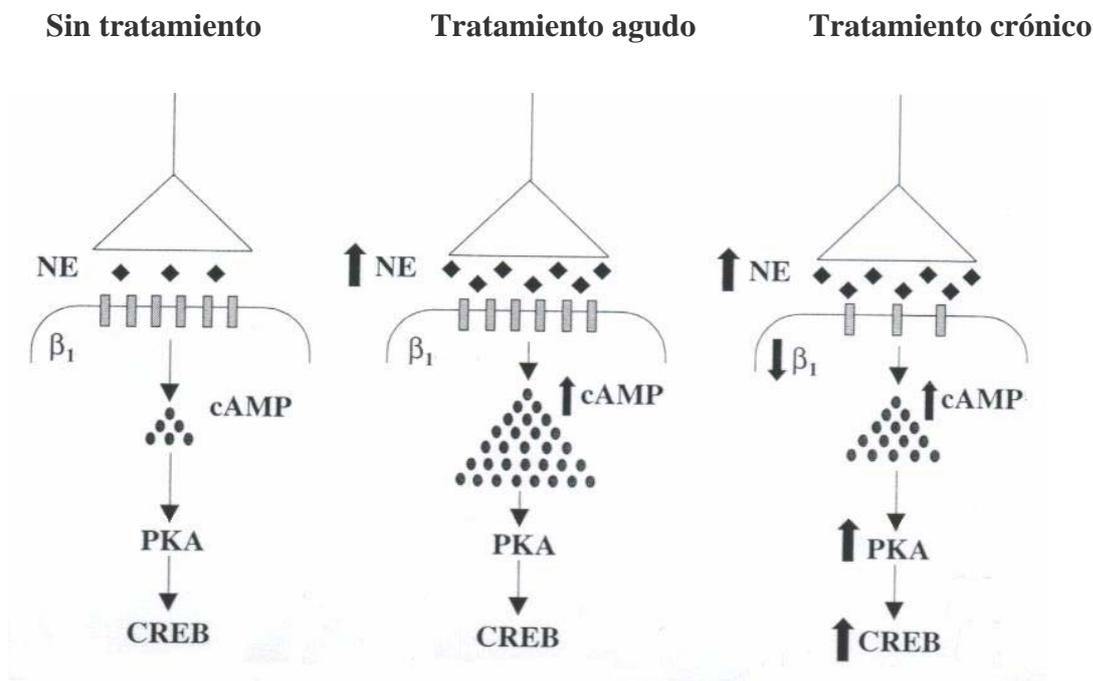


Fig. 2.1.4. Modelo explicativo del incremento de la cascada de transducción del adenosín monofosfato cíclico (cAMP, ●) a pesar de la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos β_1 (■) cuya acción directa es la liberación de NE (=NA). El sistema del AMPc es el que se encarga de modular las proteinquinasas A (PKA) y la posterior modificación del factor de transcripción CREB (Adaptado de Vaidya y Duman, 2001).

Todo esto se corrobora con los estudios en los que se pone de manifiesto que:

1- En células cultivadas se ha activado la regulación al alza mediante el sistema AMPc y del CREB (Duman y cols., 1997; Carlezon y cols., 2005) e influido a nivel genético, con el factor neurotrófico (BDNF), incrementado en las regiones del hipocampo por la administración crónica de antidepresivos y no con otras sustancias psicotrópicas como la cocaína, la morfina o el haloperidol (Nibuya y cols., 1996).

2- Hay un decremento de CREB en la corteza cerebral de pacientes deprimidos y, en cambio, un aumento en aquellos tratados con antidepresivos (Dowlatshahi y cols., 1998).

También se ha sugerido que la reducción de la hormona del crecimiento podría formar parte de las cascadas bioquímicas asociadas con la depresión (Aberg y cols., 2006). La mayor parte de los estudios se han centrado en el estudio del hipocampo, pero también es necesario un análisis de la influencia de los antidepresivos en otras áreas cerebrales, ya que en la depresión también se pueden ver involucradas otras estructuras como la amígdala o el cortex prefrontal (Rajkowska y cols., 1999).

La investigación reciente se ha centrado en los efectos de los antidepresivos en la función sináptica y las proteínas celulares, poniendo menos énfasis en la regulación monoaminérgica en un nivel más global y sistémico, o en cómo tales alteraciones monoaminérgicas pueden aliviar las manifestaciones comportamentales, cognitivas, emocionales y fisiológicas de la depresión (Morilak y Frazer, 2004).

Varios estudios sugieren que los efectos producidos sobre la plasticidad neuronal son los causantes de los efectos terapéuticos de la administración de antidepresivos (Castrén, 2005). De hecho en un relevante y reciente estudio se ha observado que el estrés y los antidepresivos tienen efectos opuestos sobre la neurogénesis hipocampal (ver Fig 2.1.5). Mientras que el estrés reduce la neurogénesis y la expresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), los antidepresivos producen el efecto contrario. De hecho, recientes estudios han demostrado que la administración crónica de cualquier tipo de antidepresivo aumenta la neurogénesis en el hipocampo de roedores adultos (Lanfume y Hamon,

2005; Malberg y cols., 2000), que conlleva potenciación a largo plazo (Snyder y cols 2001) y aprendizaje (Shors y cols., 2001). Los antidepresivos pueden así revertir las alteraciones estructurales del hipocampo (Fuch y cols. 2005).

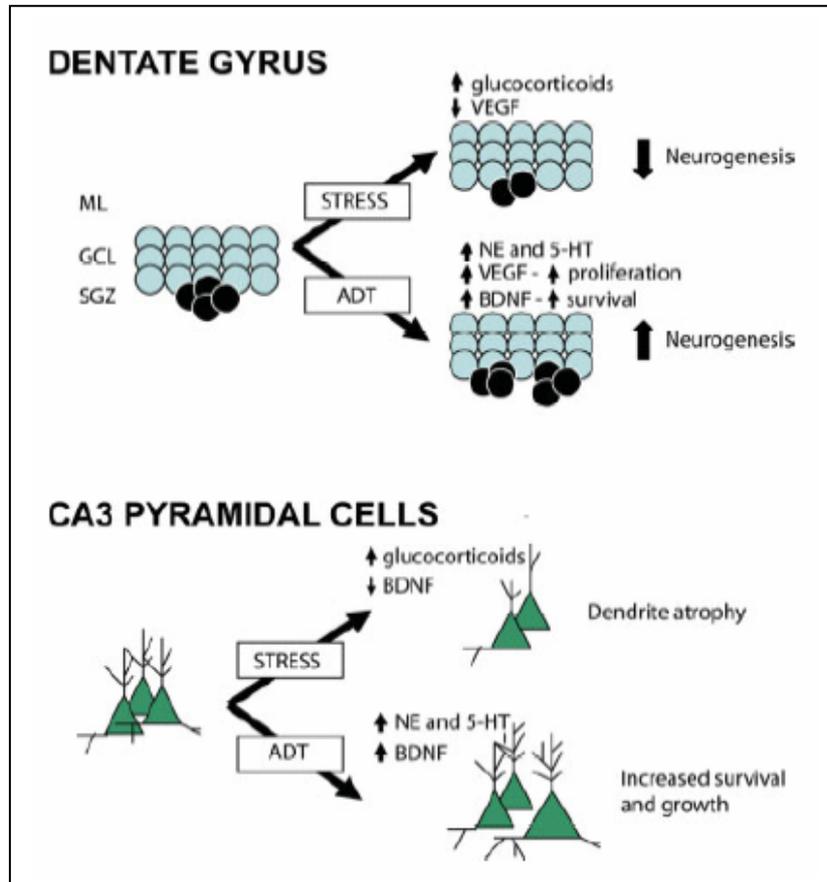


Fig. 2.1.5. Determinantes moleculares y celulares que subyacen los efectos opuestos producidos por el estrés y los antidepresivos en la formación hipocampal. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro, VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular, ML: capa de células maduras, GCL: capa de células granulares, SGZ: zona subgranular, ADT: antidepresivos. Tomado de Warner-Schmidt y Duman, 2006.

El tratamiento con antidepresivos actúa a través de la regulación de 5-HT y de NA, así como de la regulación de la señal intracelular y de la expresión genética (Warner-Schmidt y Duman, 2006). Aunque no esté clara la relación causal, sí se propone una estrecha unión entre la depresión, plasticidad y neurogénesis hipocampal. Si a todo esto le añadimos que la extinción de un aprendizaje se realiza con síntesis de nuevas proteínas (Vianna y cols, 2001) y que la extinción de comportamientos aprendidos deriva del aprendizaje de nuevos que no son compatibles con los anteriores (Rescorla,

2001) se podría hipotetizar que el papel de los antidepresivos es deteriorar la memoria facilitando la creación de nuevos aprendizajes más adaptativos a través de modificaciones en la plasticidad sináptica, que subyacen tanto a los procesos de memoria como al tratamiento crónico con antidepresivos (Parra, 2003).

Recientes estudios sugieren ya la utilización de proteínas involucradas en la plasticidad neural como una posible herramienta terapéutica en el tratamiento de la depresión. Concretamente se ha sugerido que la calcineurina (*PPB2: protein phosphatase 2B*) es un objetivo indirecto de los antidepresivos, y que mediante un incremento de su actividad se mimetizan las consecuencias moleculares del tratamiento crónico con antidepresivos (Crozatier y cols., 2007).

Desconocemos si estas propuestas permanecerán como diferentes hipótesis o se unirán a través de un trastorno fisiológico común. Lo evidente es que cada sistema neuroquímico no actúa independientemente, sino que, por el contrario, existen múltiples interacciones entre ellos.

En el siguiente apartado estudiaremos los diferentes tipos de antidepresivos existentes, clasificados en función de su mecanismo de acción y de los efectos secundarios que producen.

2.2- CLASIFICACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS

2.2.1- CLASIFICACIÓN:

Actualmente existen muchos antidepresivos disponibles. Todos ellos han mostrado eficacia en el tratamiento de la depresión suave-moderada, aunque para la depresión endógena o para las refractarias los antidepresivos cíclicos siguen siendo los más utilizados (Perry, 1996; Broquet, 1999). Una clasificación de los antidepresivos sería la presentada en la Fig. 2.2.1 (Preskorn, 1996; Álamo y cols., 1998).



A- ANTIDEPRESIVOS CLÁSICOS

La incorporación de los primeros fármacos antidepresivos fue fruto de la casualidad (del azar) y de las dotes de observación de algunos investigadores: los IMAO se derivaron de la búsqueda de fármacos antituberculosos y los ADT de mejorar el perfil antipsicótico de las fenotiacinas. Sin embargo, el valor científico de su incorporación al campo de la farmacología de los trastornos mentales fue de una importancia capital, ya que aportaron las primeras bases etiopatogénicas para conocer el origen de estas enfermedades y abrieron el camino para el desarrollo de nuevos fármacos.

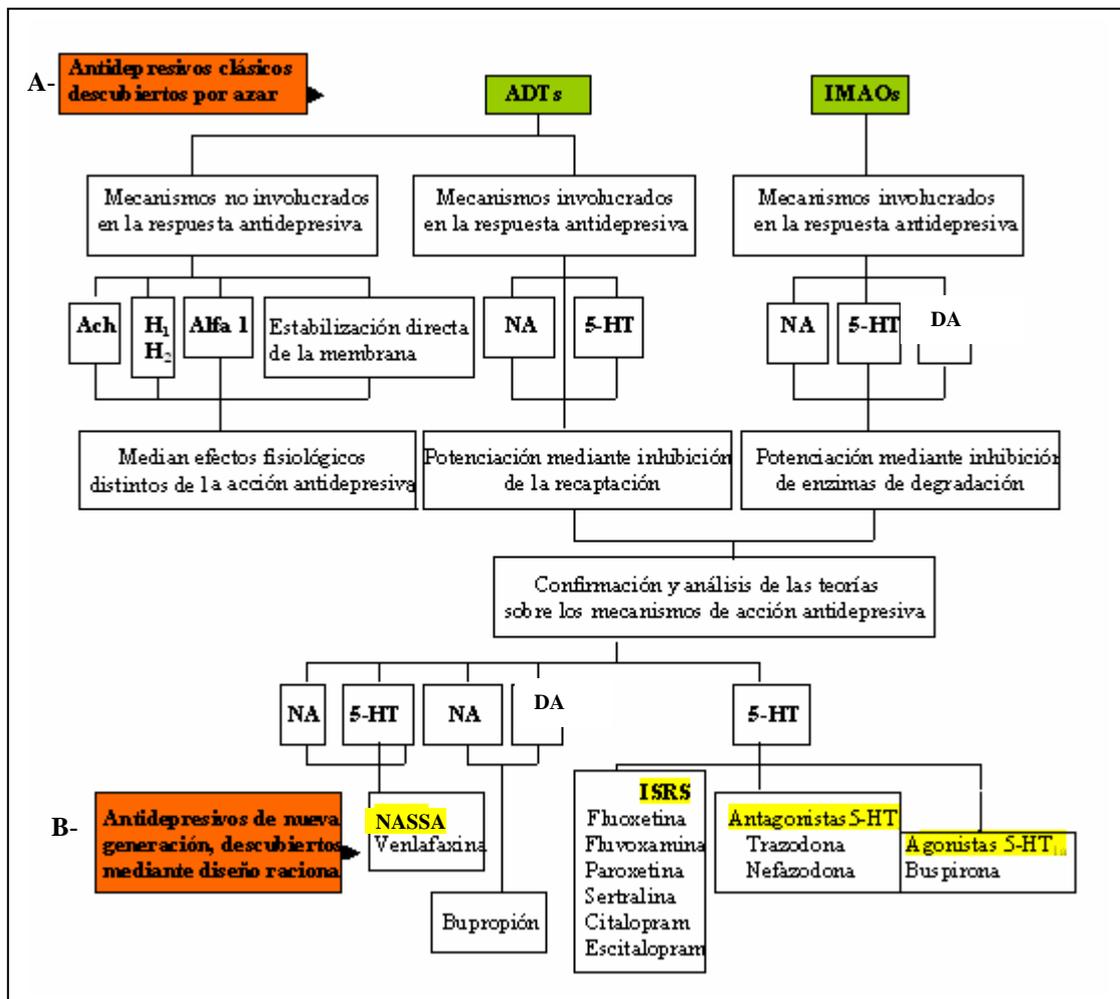


Fig. 2.2.1. Desarrollo de fármacos antidepresivos, en función de su mecanismo de acción (Modificada Álamo y cols., 1998). ADTs: antidepresivos, IMAOs: inhibidores de la monoaminoxidasa, NASSA: inhibidores selectivos de la recaptación de NA y 5-HT, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, ACh: acetilcolina, H₁- H₂: receptores histaminérgicos, Alfa 1: receptor adrenérgico, 5-HT: serotonina, DA: dopamina, NA: noradrenalina.

Inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO):

En 1952 se observaron cambios psicológicos en los enfermos de tuberculosis tratados con iproniazida: mayor vitalidad, con ganas incluso de dejar el hospital, y un incremento paulatino de su actividad social. Pero no fue hasta 1958 cuando se confirmó el efecto antidepresivo de este fármaco, abriendo las puertas a nuevas posibilidades (Álamo y cols., 1998).

Los IMAO actúan inhibiendo la monoaminaoxidasa (subtipo A y subtipo B), que es la enzima encargada de la degradación de NA, DA y 5-HT. De esta manera aumentan los niveles disponibles de estos neurotransmisores (Leonard, 1996; Stahl, 1998a). Al afectar a los subtipos de MAOs están afectando a la metabolización de 5-HT y NA (subtipo A), pero también a la catabolización de otras sustancias como la DA (subtipo B). Tienen un efecto secundario indeseable (ver apartado de efectos secundarios) que ha sido superado por los inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminaoxidasa tipo A (RIMA), como es la moclobemida (Sádaba y cols., 1996).

Antidepresivos cíclicos:

Reciben este nombre por estar formados por anillos. Según el número de anillos que formen su estructura, se llamarán monocíclicos (bupropion) bicíclicos (viloxazina, zimelidina), tricíclicos o tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina, mianserina).

Fue William Kuhn en 1958 quien, buscando los efectos antipsicóticos del G-22355, observó una clara acción antidepresiva en pacientes psicóticos. El G-22355 era la imipramina, que aún hoy sigue siendo un punto de referencia básico para este grupo de fármacos (Frazer, 1997; Vallejo, 2005). Los antidepresivos cíclicos inhiben la recaptación de 5-HT y de NA por los botones terminales, son agonistas monoaminérgicos, como también lo son los IMAO (Carlson, 1999). También actúan sobre otros sistemas de neurotransmisión (histaminérgico, colinérgico y noradrenérgico) a través de los cuales produce los efectos secundarios (ver apartado 2.2.2).

B- ANTIDEPRESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Dentro de este grupo se incluyen todos aquellos que fueron desarrollados siguiendo un procedimiento de desarrollo racional y dirigido, siguiendo una estrategia planificada

que permitiera actuar sólo en el objetivo deseado (por ejemplo, en la bomba de recaptación de la 5-HT en el caso de los ISRS).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Son aquellos cuyo mecanismo de acción se centra en las sinapsis serotoninérgicas, inhibiendo la recaptación de la 5-HT. Estos antidepresivos presentan una serie de ventajas frente a los clásicos IMAOs y antidepresivos cíclicos.

Aunque en términos generales la potencia antidepresiva no es superior, los beneficios derivados de ellos, en la mayoría de los casos sí lo son. Esto es consecuencia de su sencilla dosificación (monodosis y sin necesidad de escalada progresiva) y de su alto índice de seguridad (la tolerancia del paciente es mayor, y la posibilidad de muerte por sobredosis se reduce) (Sádaba y cols., 1996; Owens, 2004), así como de sus menores efectos secundarios (Stahl, 1998a). Sin embargo existen resultados que indican que no son más seguros que los tricíclicos clásicos en ancianos, con la excepción de la paroxetina (Livingston y Livingston, 1999).

Dentro de este grupo podemos encontrar la fluvoxamina, fluoxetina (de nombre comercial Prozac), sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Son en la actualidad los antidepresivos más utilizados (ver Fig. 2.2.2).

Las proyecciones serotoninérgicas del rafe al cortex prefrontal y al hipocampo, y de los núcleos motores faciales al hipocampo son algunas vías a través de las cuales ejercen su efecto antidepresivo. Pero sus efectos terapéuticos no se limitan a la depresión. También se utilizan en el tratamiento del trastorno de ataque de pánico, del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (Nutt y cols., 1999) y de la bulimia. Las proyecciones del rafe a los ganglios basales se hipotetiza que son las responsables de los efectos anti-TOC. Las proyecciones del rafe al hipocampo y corteza límbica serían las que mediarían en los efectos anti-ataque de pánico. Y las proyecciones del rafe al hipotálamo serían las responsables de los efectos anti-bulímicos (Stahl, 1998c).

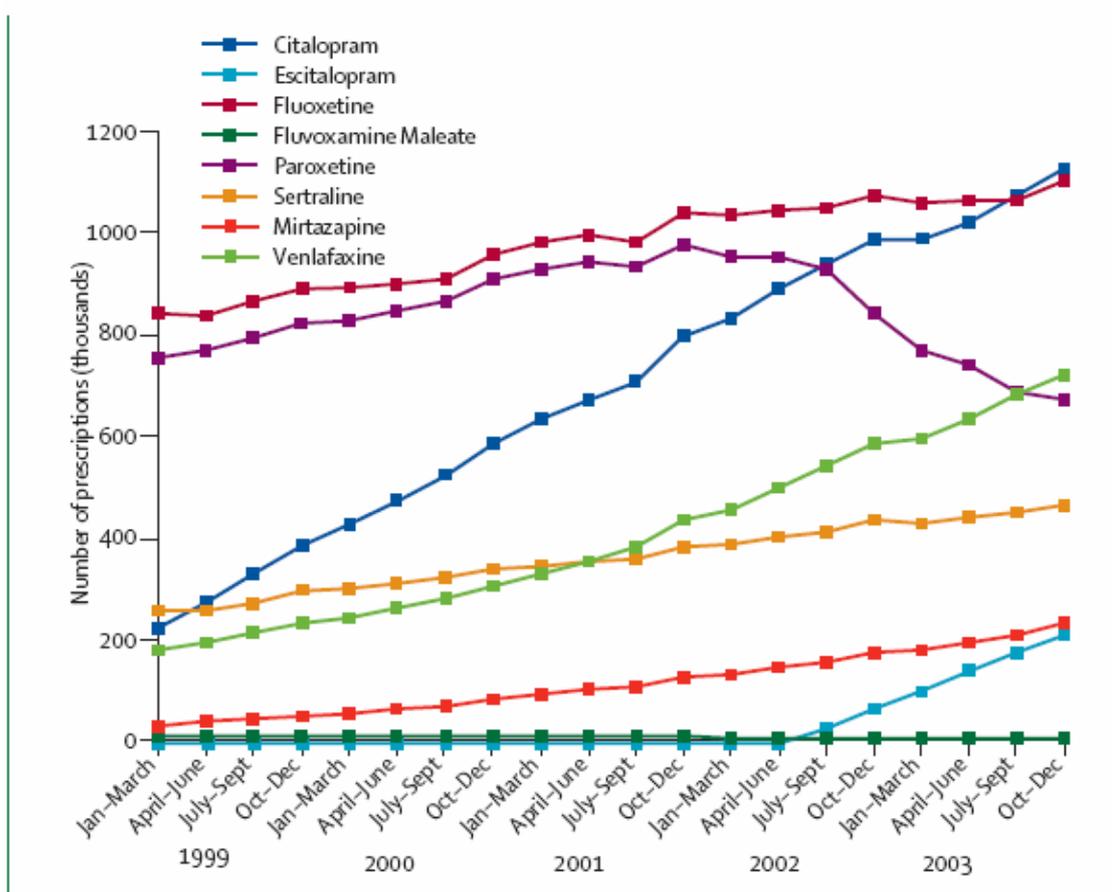


Fig. 2.2.2. Prescripciones de nuevos antidepresivos tomados en el Reino Unido durante los años 1999-2003 (Tomado de Ebmeier y cols., 2006).

También se han encontrado resultados esperanzadores en estudios con la fobia social, trastorno por estrés postraumático, migraña, trastorno premenstrual, distimia (Stahl, 1998a), parafilias, tricotilomanía, trastornos por tics, depresivos seniles, depresivos con trastornos somáticos o con abuso de alcohol (Sádaba y cols., 1996) y trastorno de ansiedad generalizada (Isaac, 1999). También hay autores que cuestionan la mayor efectividad de los ISRS como tratamiento para la depresión ansiógena frente a otros antidepresivos (Panzer, 2005).

Graef y cols. (1996) proponen un modelo según el cual existen tres caminos ascendentes de la 5-HT, relacionados cada uno de ellos con una de las siguientes patologías: estrés, ansiedad y depresión (mecanismos cerebrales de defensa).

Son probablemente los antidepresivos más apropiados para el tratamiento de la depresión que cursa con ansiedad (Rouillon, 1999). Sin embargo, según Ban (2006), a pesar de ser los antidepresivos más utilizados, los ISRS pueden empeorar o incluso inducir pérdida de apetito, disminución del apetito sexual, insomnio e incluso suicidio u homicidio.

Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y NA (NASSA):

El principal fármaco NASSA es la venlafaxina, sintetizada a finales de los años 90 (Ban, 2006). Su farmacología es dosis-dependiente, de manera que a dosis bajas actúa como un ISRS. A dosis intermedias, inhibe también la recaptación de NA; y a dosis muy altas, inhibe también la recaptación de DA (Stahl, 1998a; Frazer, 2001). Se ha encontrado un mayor efecto antidepresivo de la venlafaxina frente a la fluoxetina (Cipriani y cols., 2005). También podemos incluir en este grupo el milnacipram (Delini-Stula, 2000) y la duloxetina (Stahl y cols., 2005).

De entre los tres, la venlafaxina parece ser la peor tolerada, principalmente por añadir problemas de hipertensión a los de náusea, disfunción sexual y problemas de abstinencia (Stahl y cols., 2005). Burke (2004) reclama precaución a la hora de aceptar la superioridad generalizada de ningún antidepresivo frente a los demás, así como de aceptar la superioridad de antidepresivos que actúan a través de varios mecanismos de acción frente a los que actúan solo en uno.

Inhibidores selectivos de la recaptación de NA:

En este grupo se incluye la reboxetina. Se ha observado que su eficacia es comparable a la de la venlafaxina (Akkaya y cols., 2006).

C- OTROS

Se utilizan diversas sustancias que, combinadas con antidepresivos, potencian sus efectos. Los estabilizadores del estado de ánimo (sobre todo el litio) son eficaces para tratar y prevenir episodios de depresión en pacientes con el trastorno bipolar (Stahl, 1998b), así como para aumentar la respuesta antidepresiva junto con otros antidepresivos en el caso de depresiones unipolares refractarias (Perry, 1996; Broquet, 1999; Shelton, 2003). De hecho, la mayoría de las aproximaciones de tratamiento de la

depresión bipolar resistente son las mismas que para la depresión unipolar (Gitlin, 2006). Las estrategias que se adoptan junto con la administración de ISRS y que se prescriben más son: bupropion, litio, antipsicóticos, psicoestimulantes, tricíclicos, hormonas tiroideas y modanafil. Nos encontramos con un grupo heterogéneo de sustancias potenciadoras que están en investigación: lamotrigina, agonistas esteroideos, péptidos, neuroquininas, agentes que afecten a la transmisión GABA, agentes antiglucocorticoideos y precursores de hormonas (estradiol) (Stahl y cols., 2003; DeBattista, 2006). Recientemente ha surgido un nuevo antidepresivo, la agomelatina, con propiedades serotoninérgicas y melatonérgicas, que ha mostrado ser eficaz como antidepresivo (den Boer y cols., 2006).

2.2.2- EFECTOS SECUNDARIOS:

En función del mecanismo de acción de los diferentes antidepresivos se dan unos efectos secundarios de mayor o menor gravedad. La mayor parte de antidepresivos, además del mecanismo mediante el que consiguen el efecto terapéutico, producen efectos indeseables a través de la actuación sobre otros neurotransmisores o incluso sobre los neurotransmisores objetivo de su administración (Westenberg, 1999).

Por ello es importante tener en cuenta el paciente al que se le está administrando el fármaco: la edad, ya que los ancianos son más sensibles, por ejemplo, a los efectos adversos de los anticolinérgicos (Riedel y Van Praag, 1995); la historia clínica (si ha tenido problemas cardiovasculares, trastornos de la alimentación, episodios de manía, problemas digestivos); el riesgo potencial de sobredosis; las posibles interacciones con otros medicamentos; las preferencias del paciente; e incluso factores económicos (Broquet, 1999). Los efectos secundarios más comunes producidos por los antidepresivos están relacionados con los mecanismos de acción que describiremos a continuación (ver Fig. 2.2.3).

Uno de los receptores sobre el que los antidepresivos son bloqueantes de cierta relevancia clínica es el receptor muscarínico de la ACh. Los antidepresivos tienen un amplio rango de afinidad por receptores cerebrales muscarínicos, siendo el más potente la amitriptilina (Richelson, 2003). El bloqueo de los receptores muscarínicos (efecto anticolinérgico) produce sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, taquicardia,

mareo, retención urinaria, precipitación de glaucoma, estado confusional y alteraciones cognitivas (aprendizaje y memoria).

RESUMEN DE LOS EFECTOS NEUROFARMACOLÓGICOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS						
	Inhibición de la recaptación		Antagonismo sobre los receptores			
	5-HT	NA	M ₁	α ₁	DA	H ₁
Amitriptilina	++	++	+++	+++	±	+++
Amoxapina	-	++	+	++	-	-
Citaloprán	+++	-	-	-	-	-
Clomipramina	+++	++	++	++	±	+
Doxepina	+	+	++	+++	-	+++
Fluoxetina	+++	+	-	-	-	-
Fluvoxamina	++	-	-	-	-	-
Imipramina	++	++	++	++	-	++
Lofepramina	++	++	+	++	-	++
Maprotilina	-	++	+	+	+	++
Mianserina	±	++	-	+++	-	+++
Nefazodona	++	+	-	++	-	-
Nortriptilina	+	++	+	++	±	+
Paroxetina	+++	+	-	-	+	-
Sertralina	+++	-	-	-	-	-
Trazodona	+	-	-	++	-	-
Trimipramina	-	+	++	++	-	++
Venlafaxina	+++	++	-	-	+	-
	Liberación de neurotransmisores		Antagonismo sobre los receptores			
	5-HT	NA	M ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	H ₁
Mirtazapina	++	++	-	++	++	++
Moclobemida	++	++	-	+	±	-
Tranilcipromina	++	++	+	+	++	++

Fig. 2.2.3. Resumen de los efectos neurofarmacológicos de los antidepresivos, +: baja; ++: moderada; +++: alta; -: sin afinidad; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina; DA: dopamina; M₁: receptor muscarínico, α₁: receptor adrenérgico, H₁: receptor histaminérgico (elaborada de Azanza, 2000).

El bloqueo del receptor histaminérgico H₁ produce sedación, somnolencia, y aumento de peso. De todas las interacciones que tienen los antidepresivos con los receptores, el efecto más potente se observa en los receptores H₁. De hecho, algunos

antidepresivos son tan potentes como antagonistas de la histamina que se emplean también en el tratamiento de alergias y problemas dermatológicos (Richelson, 2003).

El bloqueo del receptor α_1 adrenérgico está relacionado con hipotensión ortostática, taquicardia, temblores y mareos.

El bloqueo de la recaptación de NA en el locus coeruleus puede repercutir en el hipocampo, estructura importante para los procesos de aprendizaje y memoria (Mongeau, 1997). La estimulación noradrenérgica puede producir taquicardia, temblor, sudoración, insomnio, incremento de la tasa cardiaca, alteración de la erección y eyaculación.

La estimulación de los receptores 5HT₂ está relacionada, a nivel del hipocampo y sistema límbico, con ansiedad y agitación; a nivel de los centros del sueño del troncoencéfalo con insomnio; a nivel de los ganglios basales con síntomas extrapiramidales (disonía, acatisia) y a nivel de la médula lumbar con disfunción sexual (Hirschfeld, 1999). Por su parte la estimulación de los receptores 5HT₃ está relacionada con náuseas, vómitos y diarreas. También se han encontrado evidencias de la implicación de los receptores de 5-HT en los procesos de aprendizaje y memoria (Meneses, 1999).

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ en la vía nigro-estriatal es responsable de síntomas extrapiramidales como temblor, akinesia, rigidez, cara inexpresiva, acatisia y distonías.

En función pues del mecanismo de acción de cada tipo de antidepresivo se producirán unos efectos secundarios diferentes según el fármaco consumido. Los **antidepresivos cíclicos** tienen alta afinidad por los receptores de la histamina H₁, los colinérgicos (muscarínicos), y los alfa 1 adrenérgicos, por lo que sus principales efectos secundarios están relacionados con somnolencia, memoria, temblores y taquicardia (Stahl, 1998a). También producen aumento de peso, en parte relacionado con la actividad antihistamínica y disfunciones sexuales, que van desde disminución de la libido hasta anorgasmia. El efecto cardiovascular y los temblores o convulsiones contribuyen a la alta toxicidad que tiene una sobredosis con estos antidepresivos (Broquet, 1999). Pueden inducir manía o hipomanía (también los IMAOs) en pacientes

con depresión bipolar o en pacientes con depresión y con un fuerte historial familiar de trastorno bipolar (Frazer, 1997).

Es importante tener en consideración que el rango tóxico de la mayoría de los antidepresivos cíclicos es sólo dos o tres veces mayor que el terapéutico, y que estos antidepresivos pueden agravar enfermedades como la cardiopatía isquémica (por su potencial hipotensor) y la enfermedad de Alzheimer (cuyos síntomas cognitivos pueden verse agravados por el efecto anticolinérgico) (Lafau y cols., 1997).

Por su parte los **ISRS**, mediante la estimulación de los receptores serotoninérgicos pueden producir náuseas o insomnio (Westenberg, 1999). Concretamente se hipotetiza que las proyecciones serotoninérgicas del rafe al hipocampo o corteza límbica pudieran producir ansiedad, las proyecciones a los ganglios basales, agitación y akatisia, y a nivel de los centros del sueño, insomnio (Stahl, 1998c). Stahl (1994) propone que los efectos terapéuticos y los colaterales están mediados por subtipos específicos de receptores de 5-HT: los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} median las acciones sobre el estado de ánimo; los receptores postsinápticos 5HT_{2A} parecen tener relación con el estado de ánimo, ansiedad, regulación de la temperatura, función sexual, sueño, obsesiones y compulsiones, conducta alimentaria, alucinaciones, psicosis y ataques de pánico; los receptores 5-HT₃ están relacionados con náusea, vómitos, apetito, motilidad gastrointestinal, ansiedad. También pueden verse afectados, según algunos autores, la memoria (Masand, y Gupta, 1999) y otros aspectos cognitivos. Las náuseas, agitación y dolor de cabeza suelen desaparecer con el tiempo, mientras que las disfunciones sexuales consecuencia de esta medicación, no (Broquet, 1999). Según algunos autores los ISRS no solo pueden empeorar, sino inducir pérdida de apetito, disminución del apetito sexual, insomnio e incluso suicidio u homicidio (Ban, 2006).

Los principales efectos secundarios de los **IMAOs** incluyen hipotensión ortostática, insomnio, aumento de peso, edemas, mareos, disfunción sexual y calambres musculares. El tratamiento con IMAO tiene un efecto secundario a tener en cuenta en el caso de que se consuman grandes cantidades de alimentos que contengan tiramina (como el queso), que es la crisis hipertensiva (Leonard, 1995), pudiendo provocar hemorragia intracraneal (Frazer, 1997). El tratamiento con moclobemida reduce estos efectos secundarios, ya que no ejerce estimulación ni inhibición de los receptores colinérgicos,

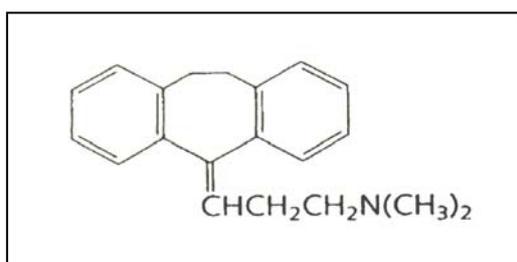
histaminérgicos ni adrenérgicos. Por elevar las concentraciones de NA y 5-HT pueden producir insomnio y nerviosismo, así como intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómitos. No altera la memoria, el proceso de aprendizaje ni la realización de actividades que exijan coordinación (Sádaba y cols., 1996).

2.3- AMITRIPTILINA

2.3.1- INTRODUCCIÓN

La amitriptilina se presenta en forma de polvo cristalino, es inodora y totalmente soluble en agua (Reynolds, 1982). La distancia entre el ciclo y la amina es de 3 carbonos, sus cadenas laterales tienen un enlace doble y la amina terminal es terciaria.

Su fórmula química es $C_{20}H_{23}NHCl$ y su composición química: *3(10,11dihidro5hdibenzo(a,d)cicloheptano5yli-dena)Nedimetilpropilaminahidroclorhidrato*.



Estructura química de la amitriptilina.

La amitriptilina fue introducida en el ámbito clínico en 1961 (*Elavil*[®]) para el tratamiento de la depresión (Velasco y Álvarez, 1988). Actualmente el ámbito clínico en el que se utiliza es más amplio: se emplea también como analgésico en dolores crónicos o neuropáticos: dolores de cabeza, dolor en miembros fantasma, en pacientes con cáncer, en migrañas y fibromialgias (Lynch, 2001; Cepeda y Farrar, 2006). También es empleado su metabolito nortriptilina en la deshabituación al tabaquismo (Hughes y cols., 2005) y puede ser tan efectiva como los ansiolíticos en las depresiones que cursan con síntomas ansiógenos (Davidson, 2001).

A pesar de tener mayores efectos secundarios y ser peor tolerada por los pacientes, la amitriptilina ha demostrado ser todavía (tras más de 40 años de existencia) más efectiva en el tratamiento de la depresión que los nuevos antidepresivos (Barbui y Hotopf, 2001). En el tratamiento de la depresión no severa se aconsejan como fármacos de primera elección los nuevos antidepresivos, debido principalmente a los efectos secundarios de los tricíclicos. Sin embargo, en el caso de depresiones severas los

beneficios terapéuticos de la amitriptilina son muy importantes (Barbui y cols., 2004). La amitriptilina ha sido reemplazada en muchos países, a pesar de su eficacia, por fármacos más caros como resultado de la búsqueda de fármacos mejor tolerados y con menos efectos secundarios. Steimer y cols (2005) proponen estudiar el genotipo de los pacientes, ya que se ha observado una mayor o menor predisposición genética a padecer estos efectos indeseables, de manera que se podría reducir el coste económico y aumentar la eficacia adecuando la terapia antidepresiva de forma individual.

En la actualidad, se receta ampliamente en todo el mundo (Vetulani y Nalepa, 2000) bajo diferentes nombres comerciales (Budavari, 1996; Reynolds, 1982; Azanza, 2000; Sweetman, 2003):

Adepril® (USA, Italia); *Anapsique*® (Méjico, USA); *Amavil*® (USA); *Amicen*® (USA); *Amilent*® (Sudáfrica); *Amiline*® (Canadá); *Amilit*® (Italia); *Amineurin*® (Alemania); *Amiplin*® (Taiwán); *Amiprin*® (Japón); *Amitid*® (USA); *Amitril*® (USA); *Amitrip*® (Australia); *Amitriptomil*® (Italia); *Amyline*® (USA); *Amyzol*® (USA); *Annolytin*® (Japón); *Apo-Amitriptyline*® (Canadá); *Deprelion*® (España); *Deprex*® (Canadá); *Dohme*®; *Domicel*®; *Domicol*® (Gran Bretaña, USA, Hong-Kong); *Elavil Plus*® (Canadá); *Elavil*® (USA, Canadá); *Elatrol*® (Israel); *Elatrolet*® (Israel); *Emitrip*®; *Enafon*® (Corea); *Endep*® (USA, Canadá, Australia, Nueva Zelanda); *Enovil*® (USA); *Etrafon*®; *Etrafon-A*®; *Etrafon-forte*®; *Etravil*® (Corea); *Euplit*®; *Lantron*® (USA); *Larixyl*®; *Laroxyl*® (Francia, Alemania, Australia, Bélgica, Italia, África); *Larozyl*® (Suecia, Suiza, USA); *Lentizol*® (Gran Bretaña, África); *Levate*® (Canadá); *Limbitrol*®; *Meravil*® (Canadá); *Mikerotin*® (Japón); *Midetorin*® (USA); *Mutabase*® (España); *Nobritol*® (España); *Novoprotect*® (Alemania); *Novotriptyn*® (Canadá, USA); *Pinsanu*® (Taiwán, USA); *PMS-Levazine*®; *Quietal*® (India); *Redomex*® (Bélgica); *Saroten*® (Dinamarca, Finlandia, África, Portugal, Irán, Hong-Kong, Grecia, Alemania, Chipre, Sudán, Suiza, Suecia, Taiwán); *Saroten Retard*® (Malasia, Tailandia); *Sarotena*® (India); *Sarotex*® (Holanda, Noruega); *Sharpe*® (USA); *SK-Amitriptyline*® (USA); *Sylvemid*®; *Syneudon*® (Alemania); *Teperin*® (Hungría, Irak, Jordania); *Trepiline*® (Sudáfrica); *Triavil*® (Canadá); *Tridep*® (India); *Tripta*® (Malasia, Tailandia); *Triptanol*® (Argentina, Australia); *Triptizol*® (Italia); *Tryptal*® (USA); *Tryptanol*® (Sudamérica, Sudáfrica, Japón, Tailandia, Australia); *Tryptine*® (Australia, Nueva Zelanda); *Tryptizol*® (Italia, Austria, Bélgica, Gran

Bretaña, España, Holanda, Noruega, Portugal, Suiza, Suecia); *Tryptomer*® (India); *Uxen*® (Argentina); *Vanadip*® (USA). En España se comercializa bajo los nombres de *Deprelío*®, *Mutabase*®, *Nobritol*® y *Tryptizol*® (Azanza, 2000). Se administra habitualmente por vía oral en forma de hidrocloreuro, aunque también puede administrarse mediante inyección intramuscular o endovenosa (Sweetman, 2003).

2.3.2-FARMACOCINÉTICA

Administración, dosis y absorción

Los antidepresivos tricíclicos se absorben bien por vía oral, la más frecuente en el consumo humano. En el caso de la amitriptilina su biodisponibilidad es generalmente baja (37-60%) (Del Río, 1997) y su absorción completa se produce a las 10 horas siguientes a su administración, por el duodeno y el resto del intestino delgado (Velasco y Álvarez, 1988). En ratones, la absorción de la amitriptilina administrada (aguda o crónica) intraperitonealmente (i.p.), se produce muy rápidamente: en plasma a los 37 minutos aproximadamente y en el cerebro a los 38-42 minutos (Coudoré y cols., 1994b; Uhr y cols., 2000).

Como la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina se debe comenzar a tomar en pequeñas dosis y antes de acostarse; debido a su vida media, se puede administrar la dosis terapéutica una vez al día (Preskorn, 1994). En los adultos se recomienda una dosis inicial de 75 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento situada entre 30 y 150 mg/día y teniendo como dosis máxima la de 300 mg/día (Azanza, 2000). Por debajo y por encima de este intervalo terapéutico la amitriptilina carece de eficacia (Del Río, 1997). En niños menores de 12 años no está recomendado su uso, salvo para el tratamiento de enuresis nocturna, y en adolescentes se recomienda 10 mg tres veces al día y 20 mg antes de irse a la cama como dosis inicial (Azanza, 2000). En los ancianos debe controlarse de manera minuciosa su consumo ya que, en general, ellos son más sensibles a los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos y, en concreto, de la amitriptilina, un potente agente anticolinérgico (Oxman, 1996; Gareri y cols., 2000). Su retirada súbita puede provocar síndrome de abstinencia (Azanza, 2000).

La alta liposolubilidad de los antidepresivos tricíclicos les permite atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica y también la placentaria y se retienen sobre todo

en el SNC, el hígado y el riñón. En la amitriptilina esta característica junto a su intensa unión con las proteínas plasmáticas y tisulares (96%) explica su gran distribución (6.4 a 36 L/kg) y su baja concentración plasmática (60-250 ng/L) en ratones (Uhr y cols., 2000). En el estudio de Rutkowska y cols. (1999) se estudió su distribución según la vía utilizada y el momento de administración del día o de la noche elegido. La administración aguda de amitriptilina se distribuía en el tejido cerebral, en el cardíaco y en el riñón. En su administración aguda intravenosa, el 68% de la amitriptilina se encontraba en los pulmones y sólo el 1% en el hígado mientras que su administración aguda intragástrica su distribución en pulmones e hígado era muy similar (38 y 24%, respectivamente). En todos los tejidos la máxima concentración tras su administración aguda se obtuvo entre las 21 y 22 horas (Rutkowska y cols., 1999).

Metabolismo y eliminación

El metabolismo de la amitriptilina se realiza por medio de una oxidasa que obtiene metabolitos como la nortriptilina (DMNOR, que también es un antidepresivo), E-10-OH-amitriptilina, Z-10-OH-amitriptilina, E-10-OH-nortriptilina y Z-10-OH-nortriptilina. La glicoproteína P forma parte de la membrana celular, y por tanto tiene un papel protector en la barrera hematoencefálica. Los estudios con ratones mutados (sin el gen que regula esta proteína) a los que se administra amitriptilina han comprobado que hay mayores concentraciones de estos metabolitos en el cerebro de los ratones (Grauer y Uhr., 2004).

La excreción, relativamente lenta, se realiza sobre todo vía renal y por las heces. La inactivación se lleva a cabo por glucuronidación de los metabolitos oxidados que producen derivados que se excretan por vía renal (Del Río, 1997). La vida media de la amitriptilina en la población adulta, es decir, el tiempo en el que se reduce a la mitad su concentración en plasma ($t_{1/2}$), está entre las 16-26 horas, teniendo en cuenta una dosis media de 50-300 mg (Nemeroff y Schatzberg, 2001) y en los ancianos, con una dosis inferior (30-100 mg/día) de 10-22 horas (Gareri y cols., 2000). La amitriptilina presenta su pico plasmático (t_{max}) a las 6 horas de su administración oral en los seres humanos, momento en el que alcanza su mayor concentración en plasma (Reynolds, 1982). Los antidepresivos tricíclicos son metabolizados por el citocromo P450 (CYP2D6). Las aminas terciarias, además, dan lugar a sus metabolitos activos (en el caso de la

amitriptilina, la nortriptilina) a través de la acción de varios citocromos, incluidos el CYP2C19, el CYP3A4 y el CYP1A2 (Brosen, 2004).

En ratones, la eliminación de la amitriptilina se produce aproximadamente pasadas 3 horas de la administración aguda i.p. de 20 mg/kg (Coudoré y cols., 1994a) ó de 10 mg/kg tras 6 administraciones sucesivas (Coudoré y cols., 1994b). Tras administración i.p. aguda de amitriptilina en ratas, la absorción y la eliminación fue rápida, apareciendo la máxima concentración en plasma y cerebro del fármaco a la vez (Coudoré y cols., 1996).

En los roedores es durante la fase activa (de noche) cuando se da la mayor actividad enzimática, concretamente en ratas entre las 19-21 horas tras su administración aguda intravenosa ó gástrica (Rutkowska y cols., 1999). Si se administra de manera continua en los roedores no se observan diferencias en el cerebro, en el corazón, en los tejidos del hígado, pulmón o riñón en comparación con su administración aguda, pero sí mayores concentraciones en el hígado, pulmón y riñón a las 10 de la mañana que a las 22 horas (Rutkowska y cols., 1999). En sujetos sanos, su administración durante más de una semana muestra su actividad anticolinérgica en la reducción de la secreción salivar, en la sensación de sedación y en el incremento de la velocidad cardiaca (Warrington y cols., 1989; Penttilä y cols., 2001). En ancianas deprimidas, la administración de amitriptilina ha mostrado en algunos estudios, diferencias en la concentración plasmática, mayor volumen de distribución, mayor vida media y una metabolización más lenta que en los ancianos deprimidos (Frackiewicz y cols., 2000). En otros estudios sin embargo sólo se ha mostrado una tendencia de los niveles plasmáticos de la amitriptilina a incrementar con la edad y una aparente interacción entre el peso corporal en los pacientes deprimidos y sus niveles de amitriptilina, pero no se han encontrado diferencias significativas de sexo en su nivel plasmático (Rao y cols., 1996).

Se sabe que tras cuatro semanas tomando antidepresivos tricíclicos, un tercio de los pacientes no responden al tratamiento y, entre las causas que se barajan como posibles, destacan que las dosis administradas sean bajas, que la metabolización sea demasiado rápida o que no se acumulen niveles altos del fármaco. En el caso de la amitriptilina, Schiffman y cols., (1999) resaltan como una de las posibles causas de abandono del tratamiento su sabor amargo y desagradable, que incluso enmascara el sabor de otras

sustancias. Rao y cols., (1996) defienden que se monitorice a los pacientes deprimidos tratados con una dosis media de 150 mg/día que no responden al fármaco y presentan bajos niveles del fármaco para que se controlen los niveles plasmáticos y se determine si están dentro del rango terapéutico recomendado, antes de calificar el tratamiento como no efectivo. Otros expertos apuestan por la farmacogenética, que consiste en estudiar las bases genéticas de la respuesta a una terapia concreta. Así se evaluarían los genotipos relacionados con la farmacodinámica y la farmacocinética y se evitaría, según Steimer y cols., (2002) exponer al paciente a un tratamiento fallido hasta dar con la dosis o el fármaco adecuado y evitar los efectos aditivos o sinérgicos entre fármacos. Concretamente Steimer y cols. (2005) han obtenido una correlación entre el genotipo para el citocromo CYP2D6 y los efectos adversos de la amitriptilina, pudiendo establecer diferentes grupos de riesgo para el desarrollo de los efectos secundarios de ésta (bajo, medio-bajo, medio-alto y alto).

2.3.3- MECANISMO DE ACCIÓN DE LA AMITRIPTILINA

La amitriptilina pertenece al grupo de los antidepresivos tricíclicos. Este grupo es poco selectivo y actúa en muchos sistemas de neurotransmisión, debido a que inhiben la recaptación de NA, 5-HT y DA (que les confiere sus propiedades antidepresivas) y bloquean los receptores postsinápticos muscarínicos, histamínicos y α_1 -adrenérgicos (los causantes de los efectos secundarios) (Stahl, 1998c). A diferencia de los demás antidepresivos, la amitriptilina consigue en humanos efectos secundarios apreciables desde dosis bajas hasta dosis altas. El estudio de los antidepresivos en distintas áreas del cerebro humano la sitúa entre los antidepresivos con mayor afinidad por los receptores H_1 , por los receptores muscarínicos y por los receptores α_1 (Richelson y Nelson, 1984; Cusak y cols., 1994; Richelson, 2003; Slatter y cols., 2004), ver Fig. 2.3.1.

HISTAMINA

Afinidad por los receptores histaminérgicos

La investigación *in vitro* de la administración de amitriptilina en tejido cerebral humano correspondiente a la corteza frontal así lo mostraba (Richelson y Nelson, 1984). El bloqueo de los receptores H_1 supone una de las acciones más potentes de los antidepresivos tricíclicos y en concreto, de la amitriptilina (Richelson y Nelson, 1984;

Cusak y cols., 1994; Richelson, 2003) que se traduce en una gran acción sedativa, ganancia de peso, etc. (Richelson, 1987; Frazer, 1997; 2001).

ACCIÓN DE LA AMITRIPTILINA SOBRE LOS NEUROTRANSMISORES		
ACETILCOLINA	Afinidad por los receptores muscarínicos	+++
	Potencia anticolinérgica	+++
HISTAMINA	Afinidad por los receptores histaminérgicos H ₁	+++
NORADRENALINA	Afinidad por los receptores adrenérgicos α_1	+++
	Afinidad por los receptores adrenérgicos α_2	++
	Afinidad por los receptores β -adrenérgicos	++
	Actividad inhibidora de la recaptación de noradrenalina	++
SEROTONINA	Afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT ₁	+
	Afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT _{2C} , 5-HT _{6/7}	++
	Actividad inhibidora de la recaptación de serotonina	++
DOPAMINA	Afinidad por los receptores dopaminérgicos D ₂	+
	Actividad inhibidora de la recaptación de dopamina	+

Fig. 2.3.1. Nota: +: baja; ++: moderada; +++: alta. Elaborada a partir de Richelson (1987); Cuosak y cols., (1994); Brunello y Racagni (1998) y Azanza (2000).

La afinidad de la amitriptilina por los receptores histaminérgicos H₁ añade sensación de fatiga y descoordinación psicomotora a personas deprimidas cuya capacidad de alerta y de procesamiento de la información ya están mermadas. En la Fig. 2.3.2. observamos la afinidad de la amitriptilina por el receptor H₁ comparada con otros antidepresivos. La sensación de fatiga y aturdimiento son un obstáculo no sólo para determinar con claridad a qué obedecen los problemas cognitivos en un test sino también para la vida social del enfermo, cuyo tiempo de reacción para muchas situaciones cotidianas está enlentecido (Hindmarch, 1999). Los receptores H₁ también están parcialmente relacionados con el control de la ansiedad (Yanai y cols., 1998).

La liberación de monoaminas y ACh puede estar directamente modulada por el receptor H₃ de la histamina, que actúa como heteroreceptor. Algunos fármacos que afectan a estos receptores muestran características similares a determinados antidepresivos. Además se ha observado que el estrés disminuye el número de receptores H₃ en el cerebro de ratas, mientras que la amitriptilina no sólo revierte este proceso sino que aumenta la densidad de este receptor en las ratas controles (Slattery y cols., 2004).

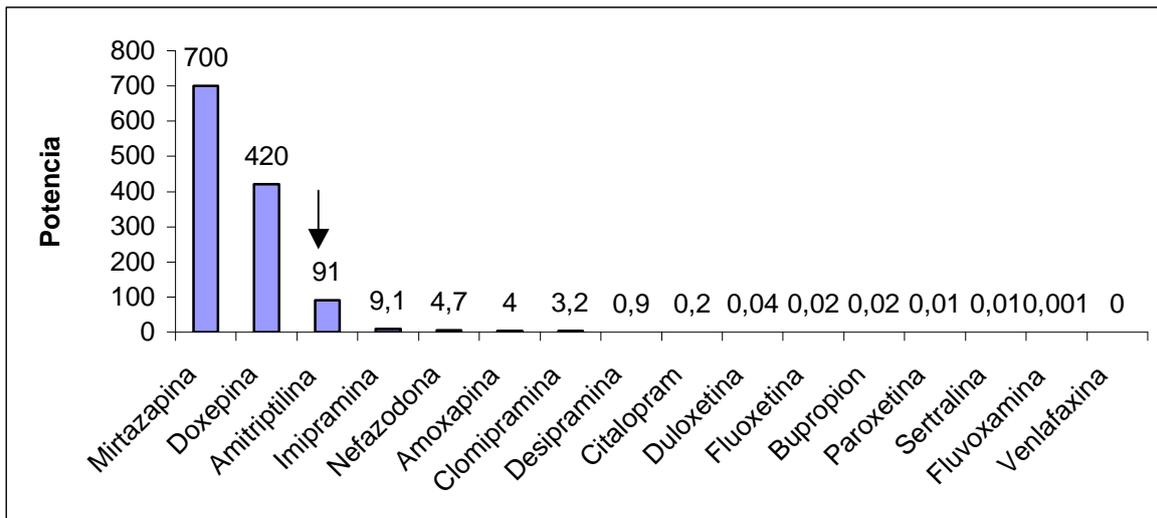


Fig. 2.3.2. Afinidad de la amitriptilina por el receptor H₁ comparada con otros antidepresivos. La potencia está expresada como el inverso de la constante de disociación del equilibrio K_d multiplicada por un factor de 10⁻⁷ (Tomada de Richelson, 2003).

En el apartado 3.2.3 (sistemas de neurotransmisión que intervienen en la memoria) nos centraremos en este sistema de neurotransmisión y su mediación en los efectos producidos por la amitriptilina.

ACETILCOLINA

Afinidad por los receptores muscarínicos

El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos es el que provoca sequedad de boca, estreñimiento, excesiva sudoración, taquicardias, visión borrosa y retención urinaria, siempre en función de la dosis, la edad y la susceptibilidad del paciente al fármaco (Del Río, 1997). Si el paciente ya padecía alguno de estos síntomas, los efectos anticolinérgicos lo empeoran. La amitriptilina también tiene efectos a nivel cognitivo (Richelson, 1987) y de hecho, es el antidepresivo más estudiado en relación a estos procesos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995). Estos efectos secundarios antimuscarínicos son frecuentes y aparecen antes de alcanzarse el efecto antidepresivo. A menudo se produce tolerancia si el tratamiento prosigue, y son menos molestos si el tratamiento se inicia con dosis pequeñas y se incrementan gradualmente, aunque ello retrase la respuesta clínica (Sweetman, 2003).

Potencia anticolinérgica

La amitriptilina es el antidepresivo tricíclico más anticolinérgico que se conoce a partir de investigaciones realizadas en seres humanos tanto in vitro (Richelson y Nelson, 1984; Richelson, 1987; Cusak y cols., 1994) como in vivo (Warrington y cols., 1989) y aún a dosis bajas (Richelson, 2003).

NORADRENALINA

Afinidad por los receptores adrenérgicos (α_1 y α_2)

La amitriptilina es un antagonista a nivel agudo de los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos (Cusak y cols., 1994) y de los β -adrenérgicos en la corteza frontal (Richelson y Nelson, 1984), lo que puede provocar hipotensión postural (mareos y caídas) (Richelson, 1987) sobre todo en los ancianos (Gareri y cols., 2000). La sedación se deriva sobre todo del bloqueo de los α_1 receptores (Del Río, 1997), aunque su administración aguda también bloquea los receptores α_2 presinápticos pero de manera más moderada lo cual refuerza el bloqueo de la recaptación de NA (Cusak y cols., 1994).

Actividad inhibidora de la recaptación de noradrenalina

La amitriptilina es un antidepresivo debido a su acción sobre este sistema de neurotransmisión pero esto también produce, ocasionalmente y sobre todo en los ancianos, taquicardias, hipotensión ortostática, arritmias, síncope y trombosis. (Richelson, 1987), efectos propios de un agente simpaticomimético que, si actúa junto con los efectos anticolinérgicos puede bloquear el componente parasimpático del sistema nervioso autónomo (Cookson, 1993).

SEROTONINA

Afinidad por los receptores serotoninérgicos

El estudio in vitro en tejido cerebral humano de la amitriptilina ha permitido determinar su gran afinidad por los receptores 5-HT₂ (Richelson, 1987; Cusak y cols., 1994), por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C} (Pälvimäki y cols., 1996) y los 5-HT₆ y

5-HT₇ (Sebben y cols., 1994). El bloqueo de la amitriptilina de los receptores serotoninérgicos es el responsable, entre otros, del insomnio, de la hipotensión (Richelson, 1987) del aumento del apetito y del aumento de peso tras la administración crónica en humanos (Sachs y Guille, 1999; Fava, 2000), aunque este efecto no se ha obtenido en ratas (Nobrega y Coscina, 1987).

Actividad inhibidora de la recaptación de serotonina

La acción de la amitriptilina sobre la recaptación de 5-HT le confiere su capacidad antidepresiva, junto con la inhibición de la recaptación de NA (Richelson, 1987), lo que además provoca náuseas, dolores de cabeza y diarrea (Cookson, 1993).

DOPAMINA

Afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂

El bloqueo de los receptores D₂ es uno de los principales responsables de los efectos sexuales, de acatisia, temblores y de los cambios endocrinos que se dan en la depresión. La acción de la amitriptilina es débil en comparación con la ejercida sobre otros receptores (Richelson y Nelson, 1984; Richelson, 1987; Cusak y cols., 1994).

Incremento de DA cerebral

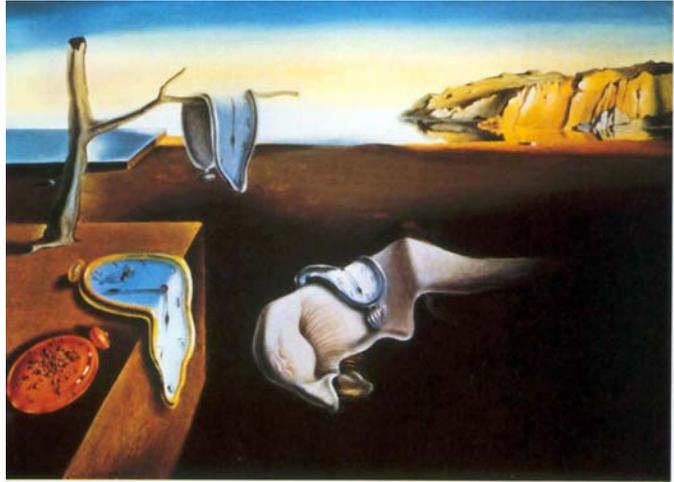
La administración de amitriptilina incrementa levemente la liberación de DA en el núcleo accumbens al bloquear los receptores 5-HT_{2C} (Di Matteo y cols., 2000, 2001) que puede derivar en una débil activación psicomotora (Richelson, 1987). Huzarska y cols. (2006) comprobaron que la administración tanto de amitriptilina, mirtazapina como de sertralina incrementó la dopamina en el cerebro de ratas.

Los antidepresivos tricíclicos tienen una gran toxicidad y una masiva ingestión pueden suponer una dosis letal. En estudios realizados en varios países, se ha podido comprobar que los suicidas, y sobre todo, las mujeres suicidas, escogen los antidepresivos (solos o con alcohol) para morir, y la amitriptilina fue uno de los antidepresivos más empleados, junto con la fluoxetina y la mianserina, quizás porque también son de los más recetados (Müller-Oerlinghausen y Berghöfer, 1999).

CAPÍTULO 3: MEMORIA

3.1- INTRODUCCIÓN

El que un organismo vivo adquiriera los comportamientos necesarios para sobrevivir en un mundo complejo y potencialmente peligroso depende del desarrollo de las funciones de su cerebro. Todas las funciones de las que es capaz el cerebro humano son fruto de las interacciones entre la genética y el ambiente, y las formas en las que el ambiente incide en el desarrollo de las funciones cerebrales son fundamentalmente el aprendizaje y la memoria (Baddeley, 1994).



“La persistencia de la memoria”, Dalí, 1931

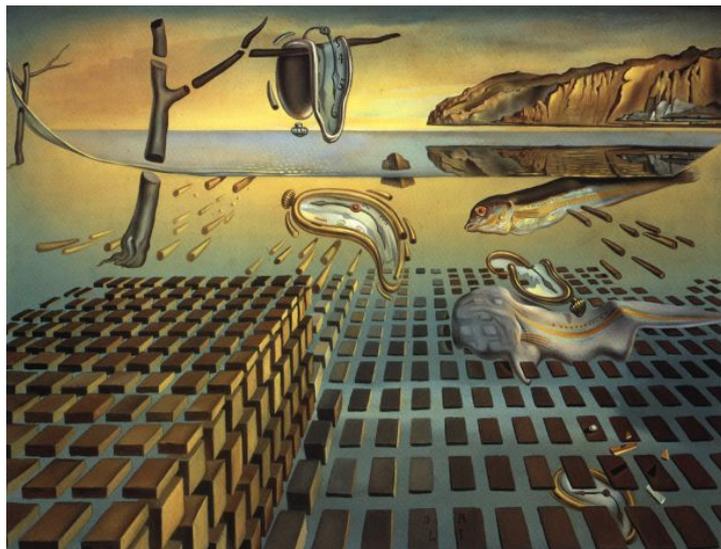
El interés en el estudio del aprendizaje y la memoria ha acompañado siempre al ser humano. Ya en la Grecia Antigua, Platón consideraba la memoria como una tabla de cera en la que se graba una huella que permanece mejor cuanto más intensamente se haya marcado la señal. Aristóteles fue el creador de las leyes del asociacionismo, afirmando que las ideas que se dan juntas tienden a asociarse, y determinando que la recuperación de la información se hacía por medio de tres principios: similaridad, contraste y contigüidad.

El comienzo de los estudios sobre el aprendizaje y la memoria hay que adjudicarlo a los asociacionistas ingleses y a Ribot (1882), que con sus estudios con pacientes amnésicos, formuló la *ley de la regresión*: las memorias más antiguas son más estables y menos sujetas a interferencia que las adquiridas más recientemente. Los asociacionistas ingleses (Hartley, J. Mill y J. S. Mill), con el establecimiento de las condiciones por medio de las que unas ideas se componen de otras, fueron el caldo de

cultivo decisivo para convertir los estudios filosóficos de los procesos de aprendizaje y memoria en estudios científicos (Algarabel y Soler, 1991).

Fue Herman Ebbinghaus (1879) quien, impresionado por la aplicación del método científico al estudio de la sensación y la percepción que realizaron Wundt y Fechner, quiso aplicar el mismo método al estudio de la memoria (Baddeley, 1983). Ebbinghaus pretendía estudiar los factores que rigen el aprendizaje repetitivo y la retención de material muy simple por un sujeto bajo condiciones rigurosamente controladas. Utilizó como material sílabas aisladas sin sentido con las que hizo listas que el sujeto (el propio Ebbinghaus) leía en voz alta a una velocidad de 150 sílabas por minuto hasta conseguir retenerlas. La capacidad de la memoria humana es sin duda enorme. Ebbinghaus estudió las tasas de aprendizaje y olvido, estableciendo de esta forma los límites de la memoria y formulando la *hipótesis del tiempo total*: la cantidad de aprendizaje es directamente proporcional al tiempo total dedicado a él, independientemente de su distribución. Mientras que la tasa de aprendizaje, pues, es lineal, la del olvido no lo es, ya que se olvida a mayor velocidad lo aprendido durante las 24 horas posteriores al momento del aprendizaje, para olvidar después de forma menos brusca. A partir de sus estudios, otros investigadores comenzaron a interesarse por la memoria, tanto en seres humanos como en animales (Milner y cols., 1998).

Bartlett (1930) criticó el trabajo de Ebbinghaus por limitarse a una situación de aprendizaje muy artificial y repetitiva. La repetición de sílabas sin sentido poco tiene que ver con el aprendizaje que tiene lugar en la vida real. Bartlett se centró en la reproducción serial, método que consistía en presentar al sujeto un material (por ejemplo un relato) que debía



“Desintegración de la persistencia de la memoria”, Dalí, 1952-4

intentar recordar en varias ocasiones. Cuando se le pedía al sujeto que lo recordara al

cabo de meses, se producían transformaciones de los detalles por otros más familiares al sujeto (por ejemplo, olvido de características de la historia que no le parecían congruentes). Bartlett sugirió que nuestro conocimiento del mundo se compone de un conjunto de modelos o esquemas basados en la experiencia pasada. Cuando intentamos aprender algo nuevo, basamos nuestro aprendizaje en los esquemas ya existentes. Cuando éstos entran en conflicto, aparecen distorsiones para hacerlos más coherentes. Tanto el aprendizaje como el recuerdo se conciben como procesos activos que implican esfuerzo por encontrar un sentido.

El estudio de la memoria permanece dividido entre la insistencia en la simplificación de Ebbinghaus (con el peligro correspondiente de falta de aplicación a la complejidad del ser humano) y el énfasis de Bartlett en la complejidad de la memoria humana (con su peligro de imposibilidad de comprobación). Un modelo sencillo que nos permite simplificar el proceso de aprendizaje es aquel en el que el aprendizaje se consolida y a través de la repetición pasa a la memoria a largo plazo.

En esta época la ciencia también estaba muy interesada en el funcionamiento de las neuronas. Investigadores como Ramón y Cajal (1894) o Sherrington (1897) publicaban los resultados de sus conocidísimos trabajos en materia de plasticidad sináptica que, en la actualidad, son la base de muchas investigaciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

Hemos visto algunos inicios en el estudio del aprendizaje y la memoria. En este capítulo veremos diferentes estudios en los que se proponen algunas clasificaciones de aprendizaje y memoria y se profundiza en las bases biológicas de estos procesos.

3.2- MEMORIA

Antes de estudiar las diferentes formas en que memorizamos un aprendizaje recordaremos los tipos de aprendizaje que realizamos.

El aprendizaje se puede clasificar en cuatro grandes tipos: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, aprendizaje motor y aprendizaje relacional:

Aprendizaje perceptivo:

Es la capacidad para reconocer estímulos presentados con anterioridad, y distinguirlos de otros similares. La principal función de este tipo de aprendizaje es la identificación y categorización de objetos y situaciones. Es imprescindible para realizar otros tipos de aprendizajes, ya que no se puede sacar provecho de la experiencia si no somos capaces de reconocer ante qué situación nos encontramos.

Kluver y Bucy (1939) iniciaron el estudio del aprendizaje perceptivo visual en monos. Observaron que la lesión del lóbulo temporal provocaba una ceguera psíquica en los monos: veían, pero no reconocían lo que veían. Mishkin y Delacour (1975) elaboraron una prueba de reconocimiento visual en la que, para obtener un refuerzo, el mono debía elegir de entre dos objetos el que no había visto anteriormente. Esta tarea, que exige conservar en la memoria un objeto para luego reconocerlo, evitarlo y tomar un nuevo objeto, la realizan con éxito los monos normales. En cambio, los que han sufrido ablaciones del sistema límbico no son capaces de llevarla a cabo y responden al azar. Como en el hombre, esta deficiencia se observa cualquiera que sea la región límbica lesionada: lóbulo temporal medial, diencéfalo medio o lóbulo frontal medial. El reconocimiento sería consecuencia de la activación de un largo y complejo bucle neuronal que uniría las áreas neocorticales (donde se elaboran las percepciones sensoriales: en este caso serían las visuales) y el sistema límbico (Meunier y cols., 1993, 1997, 2002).

Aprendizaje estímulo - respuesta:

Es la capacidad para realizar un tipo específico de conducta ante un determinado estímulo. Implica por tanto el establecimiento de conexiones entre los circuitos involucrados en la percepción y los involucrados en el movimiento.

Este tipo de aprendizaje incluye dos de los más estudiados: el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante o instrumental.

Condicionamiento clásico:

Es una forma de aprendizaje en la que un estímulo no significativo adquiere las propiedades de uno significativo. Implica una asociación entre dos estímulos. En función de la naturaleza del estímulo condicionado, el condicionamiento puede ser de dos tipos:

Condicionamiento apetitivo:

Aquél en el que el estímulo utilizado para suscitar la conducta es un estímulo apetecible (por ejemplo, la administración de comida). Pavlov (1927) estudió las secreciones salivares de los perros de su laboratorio cuando hacía sonar un diapasón, tras asociar el sonido del diapasón con la administración de la comida. La comida sería un estímulo incondicionado (EI), ya que provoca una respuesta (respuesta incondicionada, RI) instintiva, fisiológica, que no es producto de la experiencia, en este caso es la salivación. El sonido del diapasón es en principio un estímulo neutro, que tras ser asociado con la comida pasa a producir por sí solo una salivación (siendo entonces el sonido del diapasón el EC, y la salivación la respuesta condicionada, RC) muy parecida a la producida por la presentación de comida (García-Hoz, 2003).

Condicionamiento de defensa:

Aquél en el que el estímulo utilizado para suscitar la respuesta es un estímulo aversivo que produce la evitación por parte del animal. Bechterev (1913) aplicaba una descarga eléctrica (EI) en las patas delanteras de animales suscitando una flexión de las patas (RI) con la descarga. Tras sucesivos emparejamientos de un sonido (EC) con el EI se producía la flexión (RC) sin necesidad de aplicar la descarga (Haas, 2001).

Condicionamiento operante o instrumental:

Mientras que el condicionamiento clásico implica respuestas automáticas típicas de la especie (como la salivación), el condicionamiento instrumental implica respuestas aprendidas. También se diferencian en que, mientras el condicionamiento clásico implica la asociación entre dos estímulos, el instrumental implica la asociación entre una respuesta y un estímulo. Permite que un organismo adapte su conducta en función de las consecuencias de ésta.

En este campo surgió el primer estudio de aprendizaje animal aplicando el método experimental de la mano de Thorndike (1898). Thorndike utilizó en sus experimentos las llamadas "cajas-problema", en las que los animales experimentales (gatos) tenían que aprender a golpear un pestillo si querían obtener comida. Él estableció que la conducta animal podía cambiar como consecuencia de la experiencia. La primera vez que los gatos golpeaban el pestillo y conseguían coger la comida, lo hacían por azar.

Las veces siguientes realizaban la conducta por aprendizaje: la conducta del animal es un instrumento para conseguir la consecuencia deseada (comida). Thorndike propuso la denominada "Ley del efecto", según la cual cuando una respuesta es reforzada, tenderá a repetirse en el futuro.

También este condicionamiento puede ser *apetitivo o de defensa*, en función de si el estímulo que evoca la respuesta es apetitivo o de defensa. Si es apetitivo, el animal realizará la conducta para obtener el estímulo; si es de defensa, aprenderá a realizarla para escapar de un estímulo aversivo.

En este condicionamiento, el EI es el reforzador, el que aumenta la probabilidad de respuesta, ya sea proporcionándose al animal (comida, como en el caso de la caja-problema de Thorndike), o retirándose (descarga eléctrica). La RI es la respuesta instintiva, fisiológica, como la salivación producida por la comida o la flexión. El EC no es necesario que aparezca en este condicionamiento. Es un estímulo que señalaría la disponibilidad o no del reforzamiento (por ejemplo, una luz roja que se encienda para decirle al animal que si aprieta la palanca en ese momento, se abrirá la puerta). La RC es la que se le pide al animal que realice (apretar una palanca) y va seguida por el reforzador (comida u omisión de la descarga eléctrica). La RC no guarda ninguna relación con la RI, relación que sí existía en el caso del condicionamiento clásico (Leslie, 2006).

Aprendizaje motor:

Es una forma específica del aprendizaje estímulo-respuesta que solo implica cambios motores.

Resumiendo, se puede considerar el aprendizaje perceptivo como el establecimiento de cambios en los sistemas sensoriales cerebrales, al aprendizaje estímulo-respuesta como el establecimiento de conexiones entre los sistemas sensoriales y los motores, y el motor como el establecimiento de cambios en los sistemas motores. En una determinada situación de aprendizaje pueden intervenir en diferentes grados estos tres tipos de aprendizaje. Por ejemplo, en el condicionamiento operante se aprende a realizar determinada conducta para conseguir el refuerzo o evitar algo aversivo. Si se trata de una conducta que no hemos hecho nunca, lo haremos de forma lenta y torpe. Debe

producirse un aprendizaje motor para que la respuesta sea cada vez más rápida y automática.

Aprendizaje relacional:

El aprendizaje de relaciones es más complejo que los tipos de aprendizaje vistos anteriormente e incluye todos los tipos de aprendizaje restantes. Es la capacidad de recordar las relaciones entre estímulos individuales y de aprender las secuencias de estos estímulos o acontecimientos. En él encontramos una implicación de todas las modalidades sensoriales. Algunos aprendizajes incluidos en esta categoría son:

Aprendizaje espacial:

La percepción de la localización espacial implica también el aprendizaje de las relaciones entre muchos estímulos: implica aprender a reconocer cada uno de los objetos presentes y la localización relativa de esos objetos entre sí y respecto al observador.

En la actualidad se sabe que los animales (al igual que las personas) no solo tienen la habilidad de definir lugares específicos dentro de su entorno, sino que también pueden integrar la información de varios lugares en un mapa cognitivo (Tolman, 1948). Un mapa cognitivo sería una representación semejante a un mapa que sirve como marco de referencia para organizar las entradas sensoriales y que se percibe como inmóvil a pesar de los movimientos del organismo (O'Keefe y Nadel, 1978).

Una ventaja que presentan los mapas cognitivos es que permiten que un animal seleccione una ruta alternativa para llegar a la meta que persigue. Otra ventaja es que le puede ayudar a dar rodeos para bordear obstáculos. Será este tipo de aprendizaje el que estudiaremos más detenidamente a nivel neuroanatómico y neuroquímico en el siguiente apartado.

Aprendizaje observacional:

Requiere que recordemos lo que hace la otra persona, la situación en que se lleva a cabo esta conducta y la relación entre los movimientos de la otra persona y los nuestros.

3.2.1- TIPOS DE MEMORIA

Como vimos anteriormente la memoria es la capacidad de recordar experiencias pasadas, e implica la existencia de un aprendizaje, del mismo modo que no hay aprendizaje a menos que la memoria lo haya recuperado posteriormente.

Se han realizado diferentes clasificaciones de la memoria, entre las que destacan las siguientes:

Memoria Episódica / Memoria Semántica:

En la distinción hecha por Tulving (1972) entre estos tipos de memoria, la memoria episódica "es un sistema que recibe y almacena información sobre episodios o hechos que ocurren temporalmente, y sobre las relaciones temporales entre ellos, sin que por ello no deje de tener una importancia decisiva el sistema semántico en el almacenamiento y posterior recuperación de la memoria".

La memoria episódica es un tipo de memoria autobiográfica, necesaria para aquello que sucede en un contexto espacio-temporal concreto y que nos permite conservar experiencias personales. La memoria semántica sería "la memoria necesaria para el conocimiento organizado que una persona posee sobre las palabras y otros símbolos, su significado y referentes, sus relaciones y sobre las reglas, fórmulas y algoritmos para la manipulación de los símbolos, conceptos y relaciones" (Tulving, 1972). Esta memoria es más genérica que la anterior y hace referencia al conocimiento que se tiene del mundo. Sin embargo ninguna de las definiciones dadas puede ser generalizada interespecies, por lo que es necesario un progreso en su estudio (Hampton y Schwartz, 2004).

Memoria a Corto Plazo / Memoria a Largo Plazo:

En el estudio de la memoria han tenido gran importancia los llamados "modelos multialmacén", en los que se proponía la existencia de distintos almacenes de memoria, separados entre sí, pero enviándose información entre sí. Tras las aportaciones realizadas por William James al distinguir entre memoria primaria y secundaria fueron Atkinson y Shiffrin, en 1968, los que propusieron la división entre estos tipos de

memoria: memoria a corto plazo (MCP) y memoria a largo plazo (MLP) (Atkinson y Shiffrin, 1971; Algarabel y Soler, 1991).

En la investigación posterior se ha utilizado la distinción entre la MCP y la MLP, considerándose la primera como un almacén que recibe y procesa la información de estímulos acabados de percibir. Podemos recordar una información durante el tiempo que queramos repitiéndola constantemente. Sin embargo, si dejamos de repetirla dependerá el que la recordemos o no de que haya sido almacenada en la MLP mediante la consolidación (ver Fig. 3.2.1.).

Así pues, la MCP retiene la información durante un tiempo (entre 15 y 30 segundos) y cantidad (7 ± 2 ítems) limitados. La información acumulada en un principio en la MCP pasaría después a la MLP, que es el almacén permanente de la información con capacidad ilimitada, realizándose así una consolidación de lo aprendido paralelamente a cambios estructurales que se producen en sinapsis cerebrales.

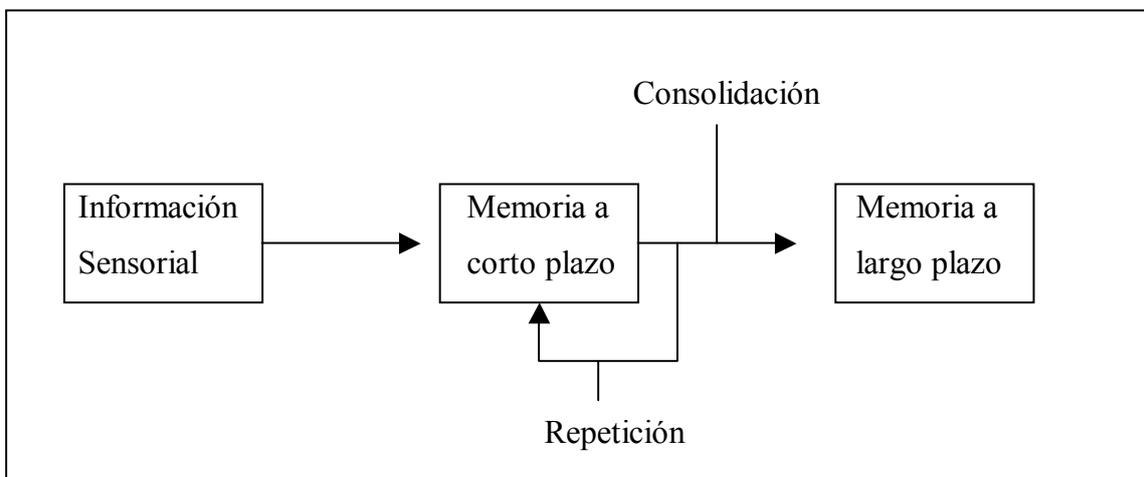


Fig. 3.2.1. Modelo simple del proceso de aprendizaje.

Algunos investigadores han propuesto la existencia de una tercera memoria: la memoria intermedia, que tendría lugar entre la MCP y la MLP. Según esta hipótesis, existirían al menos tres estados secuencialmente dependientes de la formación de la memoria, cada uno de ellos dependiente de distintos procesos neuroquímicos (Rosenzweig y cols., 1993).

Sin embargo, en un interesante estudio se evaluó la MCP y la MLP a las 1.5 h y a las 24 h (respectivamente) de la realización de un aprendizaje de evitación inhibitoria tras la administración de sustancias deteriorantes para determinar si la MCP es una memoria diferente a la MLP o sólo es una fase previa y necesaria para que se dé la segunda (Izquierdo y cols 2002). De este estudio se concluyó que la MCP es una forma de memoria cuyos mecanismos difieren de la MLP.

Como se desprende de los estudios mencionados no hay acuerdo de si la MCP es un paso necesario para la formación de la MLP, ni sobre la duración de la MCP (desde unos segundos hasta unas pocas horas).

Memoria Declarativa o Explícita / Memoria No-Declarativa o Implícita:

Las memorias declarativas (también llamadas explícitas o relacionales) implican la asociación de una serie de estímulos simultáneos acerca de un suceso ocurrido en un tiempo y lugar determinados, proporcionando familiaridad a este suceso. Son aquellas necesarias para la evocación consciente de hechos, acontecimientos o estímulos específicos que son relatados por el sujeto.

Las memorias no declarativas o implícitas incluyen tipos de aprendizajes perceptivos, de estímulo-respuesta (como los condicionamientos) y motores sobre los que no somos necesariamente conscientes. Las memorias no declarativas parecen operar de manera automática y no requieren un intento deliberado de memorizar algo (Carlson, 2005). Investigaciones realizadas con pacientes amnésicos y con animales (monos, ratas...) han demostrado la existencia de estos dos tipos de memoria y que dependen de estructuras anatómicas diferentes.

Se ha propuesto una clasificación que engloba las descritas hasta aquí. En ella se haría una primera división de la memoria entre MCP y MLP. Dentro de la MLP se encontraría la memoria declarativa (subdividiéndose en memoria episódica y semántica) y la memoria no declarativa, incluyendo en ella habilidades, hábitos, condicionamientos y *priming* (el *priming* consiste en facilitar la recuperación de información mediante la presentación parcial de la misma) (Squire y cols., 1993).

El estudio de los tipos de memoria se encuentra ineludiblemente ligado al estudio de las bases anatómicas del aprendizaje, ya que no puede realizarse un aprendizaje sin un

lugar en el que se realice el proceso. Según Morgado (2005) la memoria implícita es una memoria de hábitos, inconsciente y rígida, que radica en las mismas regiones cerebrales que procesan información sensorial, motora y emocional, como la neocorteza, el neocórtex, el cerebelo o la amígdala. La memoria explícita o declarativa es una memoria relacional, consciente y flexible que depende del sistema hipocámpal. La memoria de trabajo es un sistema de cognición ejecutiva basado en interacciones entre la corteza prefrontal y otras regiones cerebrales. De hecho, esta última parece consistir en un sistema general de control cognitivo y de procesamiento ejecutivo que guía el comportamiento y que implica interacciones entre los diversos procesos mentales (atención, percepción, motivación, emociones y memoria).

3.2.2- ANATOMÍA DE LA MEMORIA

Se han utilizado varias técnicas para estudiar las bases anatómicas del aprendizaje. Entre ellas encontramos numerosos estudios realizados con lesiones. Las lesiones pueden ser bien quirúrgicas, bien químicas, mediante el uso de neurotoxinas como la 6-hidroxidopamina. También se ha utilizado para el estudio de las bases neuroanatómicas y neuroquímicas del aprendizaje y la memoria la administración de fármacos, que en función del momento en que se administran pueden alterar una fase u otra del aprendizaje (adquisición, consolidación, recuperación).

1- PROSENCÉFALO:

1.1- Telencéfalo

Neocorteza

Para Gaffan (2001) un sistema de memoria sería un área cortical especializada cuya única y esencial función fuera la memoria, pero reconoce que quizás la memoria no tenga una función localizada en la corteza cerebral. Las áreas relevantes para la memoria declarativa son el hipocampo y las estructuras del lóbulo temporal medial junto con la corteza cerebral (Eichenbaum y cols., 1996). Los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal tienen dificultades para recordar la secuencia temporal de los acontecimientos (Wood y cols., 2000). Sus conexiones con las áreas corticales motoras, además de las sensoriales, permiten la planificación y adaptación de la conducta a las informaciones que se reciben en ese momento (memoria de trabajo) (Eichenbaum y

cols., 1996; Arnsten, 1998). También la corteza de asociación en sus distintas modalidades sensoriales es esencial para el reconocimiento de objetos (Carlson, 1999). Squire y Zola (1996) postulan que las áreas corticales adyacentes a la formación hipocámpal son una parte esencial del sistema del lóbulo temporal medial que sostiene la memoria declarativa. El estudio con técnicas de neuroimagen refleja que la corteza lateral, parietal medial, giro frontal medial dorsal y la corteza prefrontal anterior responden más a las palabras estudiadas que a las nuevas (recuerdo explícito), mientras que la corteza temporal izquierda, el giro frontal inferior dorsal y ventral responden menos a las estudiadas que a las nuevas (en el recuerdo implícito) (Donaldson y cols., 2001). En la mayoría de los estudios se describe que es en la corteza cerebral donde la información adquirida y guardada temporalmente en el hipocampo se establece de forma permanente (Matynia y cols., 2001). Tanto la corteza prefrontal como la amígdala son dos componentes vitales del circuito que sustenta las emociones en el cerebro (Davidson e Irwin, 1999).

Lesiones restringidas a determinadas zonas del neocórtex son las responsables de las amnesias focalizadas en humanos. Cada zona del neocórtex es importante para determinado tipo de percepción, de manera que su lesión deterioraría un tipo determinado de aprendizaje perceptivo (por ejemplo, el lóbulo occipital para los recuerdos visuales) (Meunier y cols, 1993). Así, la corteza cerebral está implicada en la memoria sensoperceptiva (y a través de sus conexiones, con otros tipos de memoria).

El lóbulo inferotemporal es esencial para la memoria de estímulos visuales concretos y para el reconocimiento visual de objetos complejos. Los estudios de Mishkin con monos demuestran que el deterioro en esta corteza hace que respondan de manera azarosa en una tarea demorada de apareamiento con la muestra (es incapaz de distinguir qué objeto de entre dos se le había presentado con anterioridad) (Carlson y cols., 2005).

El lóbulo parietal posterior, como se vio en el apartado anterior, se relaciona con percepción espacial, y su lesión produce deterioro en tareas como la navegación (Kolb y Walkey, 1987).

El ya clásico estudio del paciente H. M fue muy importante para comprender el papel de determinadas estructuras en la memoria, así como la distinción entre la memoria declarativa y la no declarativa (Gabrieli y cols., 1998). Este paciente sufrió una

ablación quirúrgica bilateral del lóbulo temporal medial, que incluyó grandes porciones del hipocampo y del núcleo amigdalino, así como zonas de corteza de transición de la información adyacentes (esta operación era aplicada a psicóticos y, como en este caso, a pacientes con epilepsia).

Este paciente manifestó desde ese momento una incapacidad para realizar nuevos aprendizajes (amnesia anterógrada), sin que se viese tan alterada su capacidad para recordar acontecimientos que habían ocurrido anteriormente a la lesión (amnesia retrógrada). H. M. no podía recordar acontecimientos de la vida cotidiana, como reconocer imágenes que había visto minutos antes (Meunier y cols., 1993).

Sin embargo, al estudiar con más detalle al paciente H. M., se observó que la incapacidad de aprendizaje no era total (Milner, 2005). Podía realizar aprendizajes perceptivos, estímulo-respuesta y aprendizajes motores. A pesar de ello era incapaz de recordar nada de cuando aprendió las tareas: ni a los experimentadores, ni la habitación, ni aparatos utilizados, ni siquiera el hecho de que había realizado determinado aprendizaje. Así pues, la amnesia anterógrada afecta a las formas más complejas de memorias declarativas: las memorias acerca de episodios concretos (episódicas). La amnesia anterógrada consiste en una pérdida de la capacidad para aprender relaciones entre estímulos (aprendizaje relacional), incluido el tiempo y el lugar en el que ocurrieron (Carlson, 2005). No solo el hipocampo es el responsable de la amnesia, las cortezas entorrinal, la perirrinal y la parahipocampal tienen también un papel importante en los mecanismos de la memoria (Zola, 1998).

Acorde con estas conclusiones, Shrager y cols. (2006) observaron en cuatro experimentos que tanto pacientes con lóbulo temporal dañado como pacientes con lóbulo temporal e hipocampo dañados realizaron igual que los controles pruebas en las que se evaluaba la percepción visual. El paciente E.P. tenía lesionados los lóbulos temporales mediales por una encefalitis (incluyendo la amígdala, el hipocampo y la corteza entorrinal); él conservaba la memoria inmediata, la no declarativa y recuerdos de su infancia, pero tenía amnesia anterógrada y retrógrada para los hechos y conocimientos personales semánticos. Este paciente E.P. constituye un segundo ejemplo de profundo deterioro en la memoria, aunque por diferente etiología, en este caso tras quedar lesionado el lóbulo temporal por la encefalitis (Stefanacci y cols., 2000).

Se ha observado que los animales también pueden padecer amnesia anterógrada tras lesiones o deterioro hipocampal, como se verá en próximos apartados. En el caso de animales no puede hablarse de memoria declarativa ya que no son capaces de hablar, por lo que hay que ir más allá de la distinción entre verbal y no verbal para comprender qué funciones se han alterado. Por ello hablaremos de aprendizaje relacional y no de memoria declarativa.

La corteza parietal aporta la información que la formación hipocampal necesita. McNaughton y cols. (1989) registraron neuronas individuales de la corteza parietal y hallaron que codificaban información espacial aportada por los movimientos que realizaba la rata: al girar hacia determinado lado respondían determinadas neuronas. Propusieron que el hipocampo utiliza esta información para detectar la situación de la rata cuando las señales externas no son visibles.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y conlleva una degeneración neuronal importante, con la creación de ovillos neurofibrilares en el citoplasma neuronal y de placas amiloideas (neuronas en degeneración con la proteína anormal amiloidea) sobre todo en la corteza temporal, parietal y frontal, en el lóbulo temporal medial y en el encéfalo basal anterior (George-Hyslop, 2001).

El lóbulo frontal, en otros estudios, parece fundamental para la memoria episódica (Schacter y cols., 1998), ya que su lesión afecta a la solución de problemas (Gabrieli y cols., 1998). Murray y Bussey (2001) sostienen que las nuevas memorias son almacenadas en las estructuras del lóbulo temporal medial a corto plazo pero que luego se reorganizan y consolidan en la neocorteza hasta consolidarse a largo plazo.

Ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia negra, amígdala)

Los ganglios basales representan a un conjunto de núcleos que participan en la regulación de los movimientos. Están insertados en un circuito que se inicia en la corteza cerebral y cuya salida es a través del tálamo, de vuelta a la corteza cerebral. Es decir, a pesar de estar involucrados con la actividad motora no se conectan directamente con las neuronas motoras espinales. El núcleo caudado y el putamen constituyen una unidad llamada neostriatum o estriatum o cuerpo estriado, estructura que se considera la

entrada al circuito de los ganglios basales. En él parece que se almacenan los recuerdos que se forman a lo largo de muchos ensayos para establecer relaciones sistemáticas entre los estímulos-respuestas y que actúa en paralelo junto con el hipocampo y la amígdala (Ambrogio Lorenzini y cols., 1999).

La amígdala es vital para la consolidación de la memoria emocional, como han demostrado los estudios en los que su lesión la bloquea (Roosendaal y McGaugh, 1996; McGaugh y cols., 1996; McGaugh, 2000; Roosendaal, 2000).

Para Torras y cols., (2001) la amígdala es un sistema modulador de la memoria en el condicionamiento del miedo, en el que un estímulo neutro causa reacciones emocionales debido a la asociación con un estímulo aversivo. La amígdala modula el almacenamiento de la memoria en otras regiones del cerebro, como el núcleo caudado y el hipocampo. El papel de los glucocorticoides y de la epinefrina en la memoria también está mediado por la amígdala (McGaugh y cols., 1996; Roosendaal, 2000) así como la potenciación a largo plazo (Maren, 1999).

La amígdala interviene en el reconocimiento de estímulos biológicos relevantes y en la formación de recuerdos obtenidos a partir de diferentes sentidos (aprendizaje perceptivo). De ella depende el aprendizaje de respuestas emocionales. Uno de los mecanismos de memoria implícita es el mecanismo del recuerdo emocional del miedo, en el que participan el núcleo amigdalino y zonas relacionadas. En situaciones traumáticas los mecanismos implícitos y explícitos funcionan a la vez. Posteriormente, si se está expuesto a los estímulos que estaban presentes en el momento del trauma, lo más probable es que ambos mecanismos se vuelvan a activar: a través del mecanismo del hipocampo se recordará (conscientemente y sin carga emocional) con quién se estaba y qué se estaba haciendo en el momento en que el trauma ocurrió, y también se recordará el miedo que se sintió (*memoria de la emoción*). A través del mecanismo del núcleo amigdalino los estímulos provocarán la tensión de los músculos, alteraciones en la presión sanguínea y ritmo cardíaco, y secreción de hormonas entre otras respuestas físicas y emocionales (LeDoux, 1999), se expresará *memoria emocional*, se sentirá lo que se sintió entonces.

La amígdala está relacionada con los aprendizajes emocionales y con el almacenamiento de memorias afectivas, por lo que posibilitaría la formación de

asociaciones entre estímulos y recompensas que ayudarían a establecer el significado emocional de diferentes situaciones, tanto en animales como en seres humanos (McGaugh y cols., 1996; Adolphs y cols., 1998; Morris y cols., 1998; Maren, 1999; García y cols., 1999; Torras y cols., 2001; Anderson y Phelps, 2001) y juega un papel fundamental en los condicionamientos clásicos (Schafe y LeDoux, 2000; Wilensky y cols., 2000). Nader y cols., (2000) han demostrado que tras la adquisición de evitación inhibitoria, la consolidación y la reconsolidación se bloquean si se impide la síntesis de proteínas con la administración de *anisomicina* después de la adquisición y antes de la retención, respectivamente.

Formación Hipocampal

La formación hipocampal en los mamíferos es la estructura más estudiada por su claro papel en el aprendizaje y la memoria, ya que posibilita la consolidación del aprendizaje (Gluck y Myers, 1997). En el aprendizaje espacial es sin duda fundamental, como lo han demostrado los diversos experimentos que se han llevado a cabo para estudiarlo, tanto en el laberinto radial como en el laberinto de Morris (Squire, 1992).

La formación hipocampal es una región especializada de la corteza límbica, localizada en la zona profunda del lóbulo temporal medial (el hipocampo es una de las paredes del ventrículo lateral, ver Fig. 3.2.2). Está formada por la corteza entorrinal, el complejo subicular, la circunvolución dentada y el hipocampo (*Cornu Ammonis*, asta de Amón), con sus cuatro divisiones (CA1, CA2, CA3, CA4). El nombre del hipocampo deriva de su forma curva, semejante a un caballito de mar (griego: *Hippocampus*) (ver Fig. 3.2.3). El hipocampo es una parte importante del sistema olfatorio en las especies inferiores de animales; en el hombre, pocas fibras olfatorias secundarias, o ninguna, terminan en esta zona. Sin embargo, posee conexiones sustanciales con el hipotálamo, que regula múltiples actividades viscerales que influyen sobre la conducta emocional, y con áreas del lóbulo temporal que se creen asociadas a la memoria (Netter, 2005).

Es crítico para el aprendizaje y la memoria al establecer extensas y recíprocas conexiones con la neocorteza (Gluck y Myers, 1998; Lavenex y Amaral, 2000; Rosenbaum y cols., 2001). Es esencial para la memoria declarativa en humanos, tanto semántica como episódica (Squire, 1992; Eichenbaum y cols., 1996; Eichenbaum, 1997

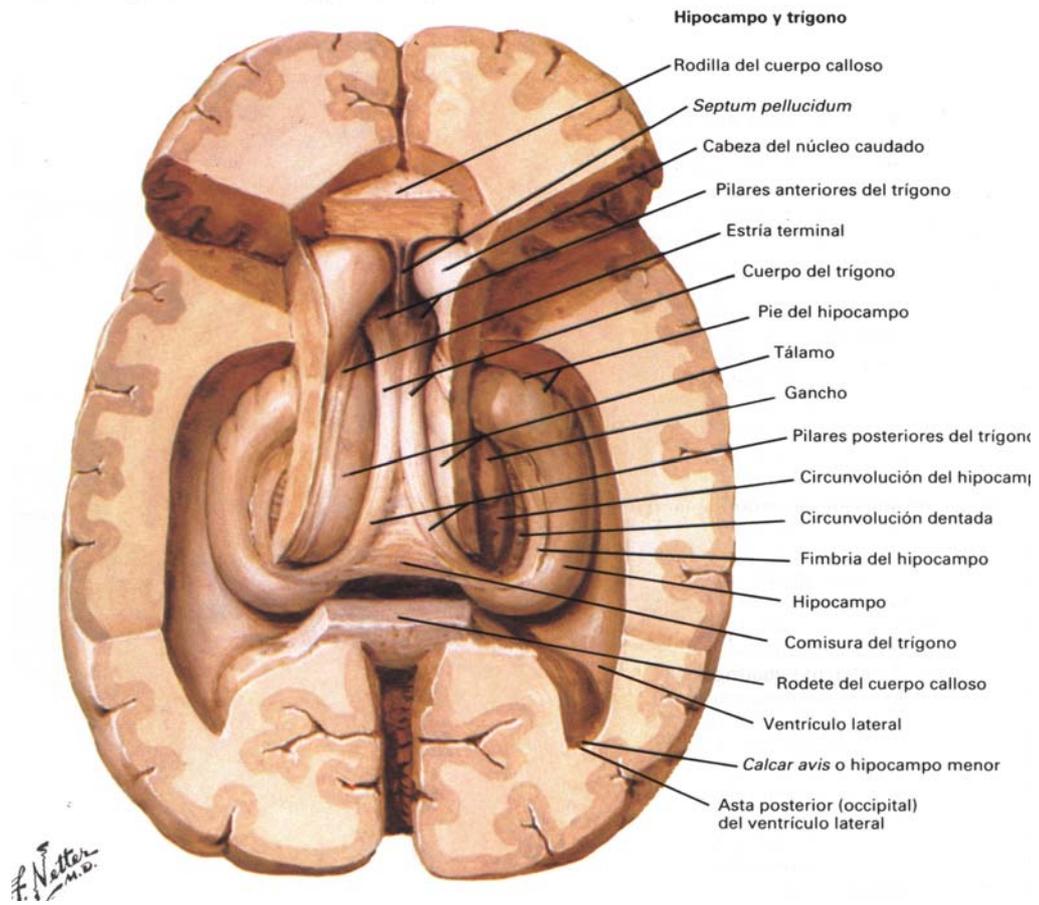


Fig. 3.2.2. Localización del hipocampo en el cerebro (tomado de Netter, 2005)

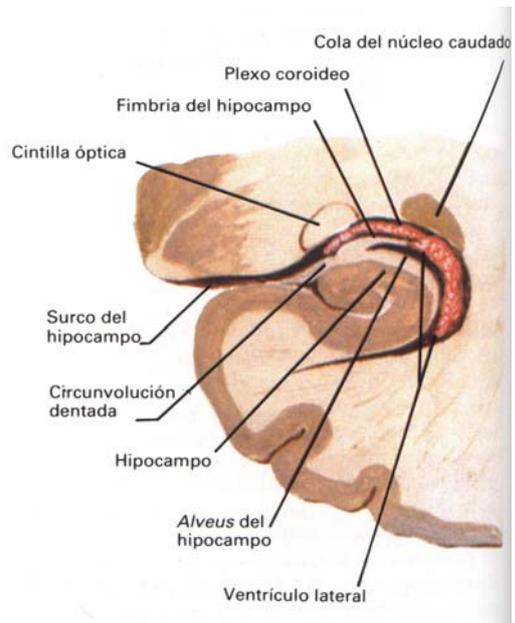


Fig. 3.2.3. Forma del hipocampo (tomada la ilustración de Netter, 2005)

y 1999; Gluck y Myers, 1998; Suzuki y Clayton, 2000; Rolls, 2000; Nadel y Moscovitch, 1997, 2001; Cipolotti y cols., 2001; Eichenbaum, 2001).

Concretamente, el hipocampo media el recuerdo de la secuencia y el contexto de la información de los eventos que componen la memoria episódica, identificando los rasgos comunes entre episodios para unirlos, gracias a lo cual se puede generalizar e inferir soluciones para nuevos problemas (Eichenbaum, 2001). Aunque su papel es más limitado que en los humanos, en los animales el hipocampo es relevante para el aprendizaje relacional, espacial, olfativo y en los condicionamientos (Squire, 1992; Eichenbaum, 1996 y 1999; Ambrogio Lorenzini y cols., 1999; Chan y cols., 2001).

Las lesiones del hipocampo confirman el paralelismo entre animales y humanos, ya que en ambos habría amnesia para las memorias que necesitan claves contextuales (Rosenbaum y cols., 2001). Aunque se creyó en principio que era el almacén de la memoria, ahora se defiende que sería el almacén temporal de la información a consolidar (Squire, 1992) que con el tiempo deja de ser esencial (Matynia y cols., 2001) y que quizás la memoria: (1) es adquirida y temporalmente guardada en el hipocampo pero gradualmente se independiza del hipocampo para ser guardada en otros sistemas de manera permanente, (2) se guardaría en la corteza pero necesitaría la participación del hipocampo para su consolidación y recuerdo mientras la memoria fuera todavía nueva, o (3) estaría guardada en el hipocampo y en la corteza cerebral. Sin embargo, para Nadel y Moscovitch (1997), el hipocampo y las estructuras adyacentes siguen siendo el almacén permanente de la información a través de la estabilización de diversas formas de memoria guardadas en otras áreas del cerebro (teoría del trazo múltiple).

El hipocampo no es sólo esencial para las primeras fases de la memoria sino también para el recuerdo, en el que se generan nuevas codificaciones que también lo implican (Nadel y Bohbot, 2001) y se activa para la memoria de reconocimiento (Redish, 2001).

La pérdida de volumen hipocampal asociada con la depresión explicaría los problemas de memoria en estos trastornos (Sheline y cols., 1996; 1999) y podría ser el resultado del incremento de la muerte neuronal por niveles anómalos de glucocorticoides en las células piramidales CA3 del hipocampo (Sapolsky y cols., 1983; 1986; Sapolsky, 2000). Es en esta área donde también se ha descubierto la neurogénesis

en cerebro de adultos (Gould y cols., 1998), nuevas células cuya función no se ceñiría a añadir memoria sino a “situar estratégicamente nuevos guardianes en la entrada de la memoria” (Kempermann, 2002).

La variabilidad interindividual en la respuesta del sistema hipocampal puede ser debida a factores de personalidad, e incluso puede que esté causada por diferencias genéticas (Nyberg, 2005). Las principales aferencias de la formación hipocampal están canalizadas a través de la corteza entorrinal (Gluck y Myers, 1998). Parece que su papel es transitorio y temporal por cuanto distribuye la información a distintos lugares de la neocorteza para su almacenamiento gradual y estar de nuevo a punto para adquirir nueva información. En la neocorteza se producen cambios en las conexiones entre las áreas corticales que son las que permiten el almacenamiento duradero de la memoria explícita (Squire y Zola, 1996).

También integra la información procesada por la amígdala y el hipocampo durante y después de la adquisición (Izquierdo y Medina, 1997a, Izquierdo y cols., 2006) y es fundamental para la memoria de reconocimiento (Suzuki y cols., 1993).

La corteza entorrinal recibe *inputs* de la amígdala, de varias regiones de la corteza límbica y de todas las regiones de neocorteza asociativa (directamente o a través de las cortezas perirrinal o parahipocampal). Las neuronas de esta corteza llevan la información aferente a través de la vía perforada (que perfora la fisura hipocampal) a las células granulares de la circunvolución dentada. Estas neuronas de la circunvolución dentada envían axones al campo CA3 a través de las fibras musgosas, donde forman sinapsis con las espinas dendríticas de sus neuronas piramidales. Éstas envían axones al CA1, donde sinaptan con otras neuronas piramidales. Éstas a su vez envían axones al complejo subicular, el cual envía a su vez axones a la corteza entorrinal, donde se inicia el circuito. Del CA1 y del subículo se producen las principales eferencias, que llevan información hacia las regiones de la corteza de asociación donde se originó la formación de los *inputs*.

A través de la fimbria se proyectan axones también de la formación hipocampal a otras regiones como los cuerpos mamilares (Lavenex y Amaral, 2000) (ver Fig. 3.2.4).

A la base del importante papel que desarrolla la formación hipocampal en el aprendizaje y la memoria se encuentra la capacidad de sus neuronas para producir la potenciación a largo plazo o LTP (*long term potentiation*). De hecho, las neuronas piramidales del campo CA3 tienen características diferenciales para realizarla (Gluck y Myers, 1997). Esta LTP está basada en la teoría de Hebb, e implica un fortalecimiento de determinadas sinapsis capaz de llevar a cambios postsinápticos morfológicos y bioquímicos, con producción de nuevas sinapsis efectivas para el aprendizaje (Gluck y Myers, 1997; Frey y Morris, 1997). Este incremento en las respuestas postsinápticas (dependiente de los receptores NMDA del glutamato) puede permanecer durante semanas o meses. Por otro lado, la existencia de depresión a largo plazo o LTD (*long term depression*) permite la disminución de la eficacia de una transmisión que no sea beneficiosa para la realización del aprendizaje.

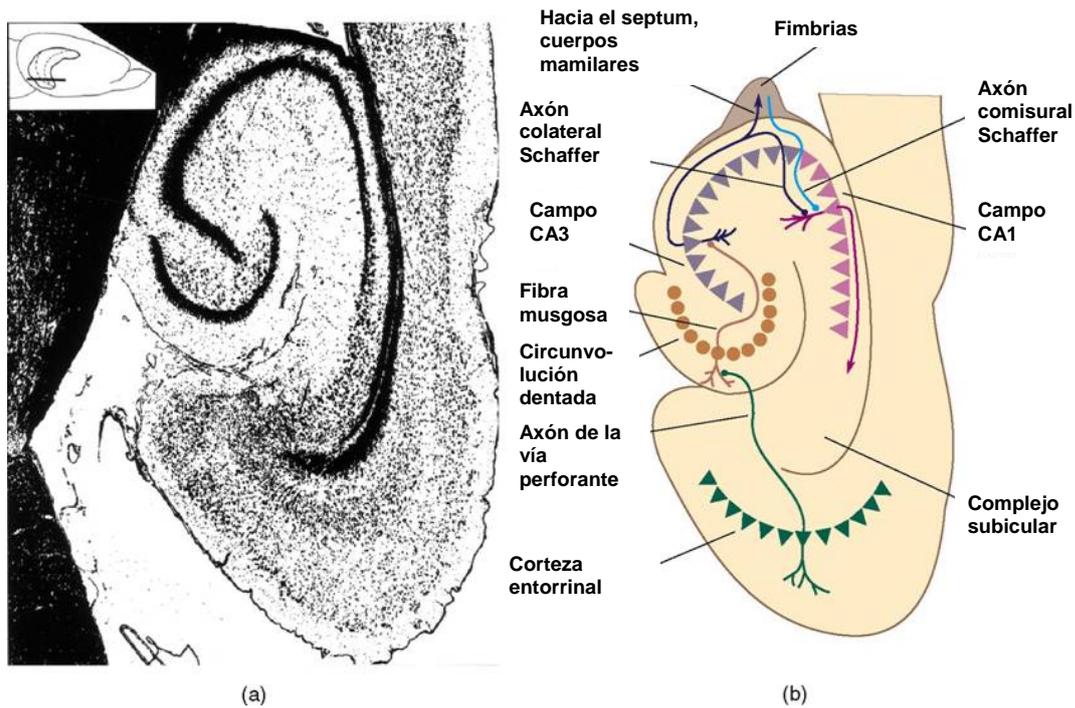


Fig. 3.2.4. Conexiones neuronales en la formación hipocampal . (a) Corte. (b) Dibujo. 2004 Allyn and Bacon.

La importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial se puso de manifiesto ya en 1971 cuando se observó mediante estudios de registro cerebral llevados a cabo en células individuales del hipocampo que algunas células tenían una descarga mayor cuando el animal mostraba cierta orientación. Las diferentes neuronas respondían cuando los animales estaban en localizaciones diferentes. Es decir, su tasa de descarga variaba según la posición del animal, por lo que recibieron el nombre de "células de lugar hipocampales" (O'Keefe y Dostrovsky, 1971).

Las lesiones hipocampales deterioran la capacidad para distinguir entre localizaciones espaciales y recordarlas. El laberinto de Morris requiere de un aprendizaje relacional, ya que los animales deben aprender las relaciones entre los objetos que se encuentran en la habitación para saber en qué lugar de una piscina se encuentra oculta una plataforma que les permite escapar del agua, y que permanece constante entre los ensayos. Mediante esta prueba se observó que las ratas con lesión hipocampal tenían mayor dificultad para aprender la situación de la plataforma, encontrándola al azar y no por un aprendizaje previo de su posición. El déficit en el aprendizaje espacial producido por lesiones hipocampales es debido a una incapacidad para aprender relaciones complejas entre estímulos (Morris y cols., 1982). También se ha propuesto que la actividad física pueda regular la neurogénesis hipocampal, y como consecuencia, la plasticidad sináptica y el aprendizaje. En un experimento se comparó el rendimiento en el laberinto de Morris de ratones que habían sido alojados en jaulas que tenían ruedas de actividad con ratones control. Se observó que los primeros tenían un mejor rendimiento en la prueba de aprendizaje espacial, además de encontrarse un mayor número de células en sus hipocampos y una mayor LTP en el giro dentado de la formación hipocampal (Van Praag y cols., 1999).

Se ha observado que la formación de la memoria declarativa está mediada por un circuito cerebral compuesto por distintos componentes de la corteza cerebral, la región parahipocampal y el hipocampo (Eichenbaum, 1997). Aunque no se conoce con exactitud el papel de cada estructura, sí está claro el papel fundamental que tiene el hipocampo para la memoria declarativa en humanos. Nuevas aportaciones han destacado que el hipocampo no tiene como única función la formación de la memoria espacial, sino que está involucrado en la formación de otros tipos de memoria, como en condicionamientos (Eichenbaum, 1996). La importancia del giro dentado viene

determinada por su relación con los subcampos hipocampales CA1 y CA3 en la amnesia anterógrada (Gabrieli y cols, 1998). Se sabe que la serotonina estimula la proliferación de neuronas en esta área (Gould, 1999) y que la administración repetida de descargas eléctricas en ratas (TEC) dobla el número de células creadas en esta área (Madsen y cols., 2000).

La administración en la corteza cingulada de antagonistas colinérgicos, de agonistas gabaérgicos y serotoninérgicos deteriora la retención de la memoria de varias tareas en animales (Farr y cols., 2000). El fornix es la mayor proyección hipocampal subcortical, cuyas lesiones tienen efectos leves en la memoria (Squire y cols., 1993). En animales, la adquisición de algunas tareas incrementa la fosforilación hipocampal del CREB, pero no en aquellos en los que el fórnix estaba lesionado y a los que les fue imposible aprender (Taubenfeld y cols., 1999).

1.2- Diencefalo

Tálamo, hipotálamo y cuerpos mamilares

El tálamo es una estructura formada por varios núcleos subcorticales que forma parte del diencefalo. Recibe inputs tanto de la amígdala como del hipocampo. Entre sus núcleos tiene especial relevancia el núcleo geniculado medial, cuya lesión deteriora el aprendizaje de la respuesta emocional condicionada a estímulos auditivos (de hecho, la mayoría de la información sensorial pasa por el tálamo) (Meunier y cols., 1993). La amnesia del síndrome de Korsakoff se caracteriza por una amnesia anterógrada para los recuerdos explícitos y una grave amnesia retrógrada. Su estudio mostró que están dañados los núcleos mediodorsales del tálamo y, en algunos casos, los cuerpos mamilares (Pinel, 2001), complejo de núcleos subcorticales cuya lesión deteriora el aprendizaje de la respuesta condicionada a estímulos auditivos. Según Squire y cols., (1993) el tálamo medial y el lóbulo temporal medial (de quien recibe proyecciones) juegan un importante papel en el aprendizaje y la memoria. También se ha observado que el tálamo y los cuerpos mamilares desarrollan un papel en el aprendizaje de condicionamiento en ratas (Conejo y cols., 2007). Una lesión en el tálamo medial tiene repercusiones en la memoria explícita, aunque los lóbulos temporales mediales estén intactos (Gabrieli y cols, 1998). El tálamo junto con otras estructuras, se activa ante tareas que requieren el recuerdo de información episódica (Wiggs y cols., 1999).

Recientemente se ha observado que la estimulación mediante electrodos del fornix e hipotálamo producen un aumento de la memoria. Este resultado ha sido inesperado, ya que el descubrimiento ocurrió tras una operación cuyo objetivo era reducir el apetito de un paciente con obesidad (Hamani y cols., 2008).

2- ROMBENCÉFALO O ENCÉFALO POSTERIOR:

Cerebelo

La lesión del cerebelo impide el aprendizaje de respuestas condicionadas (condicionamiento clásico), sin que afecte a las respuestas reflejas (no condicionadas). El paradigma utilizado para estudiar su papel en la memoria en animales ha sido el condicionamiento de respuesta de la membrana nictitante. Esta membrana aparece en el párpado de ciertas aves y en conejos, y es como un tercer párpado que se cierra ante estímulos aversivos de modo reflejo (por ejemplo ante un chorro de aire) (Thompson y Kim, 1996; Stanton, 2000). Aunque en un principio, se le dio un papel limitado en el control motor, actualmente se reconoce su implicación en la memoria de trabajo, la memoria implícita y la explícita (Desmond y Fiez, 1998; Wiggs y cols., 1999).

En la Fig. 3.2.5. se puede observar un esquema de las principales estructuras anatómicas implicadas en cada tipo de memoria.

Es preciso destacar que tan importantes como estas estructuras, lo son las vías neuronales que las comunican, y que aunque determinada estructura sea imprescindible para un tipo de aprendizaje, también puede participar en otros.

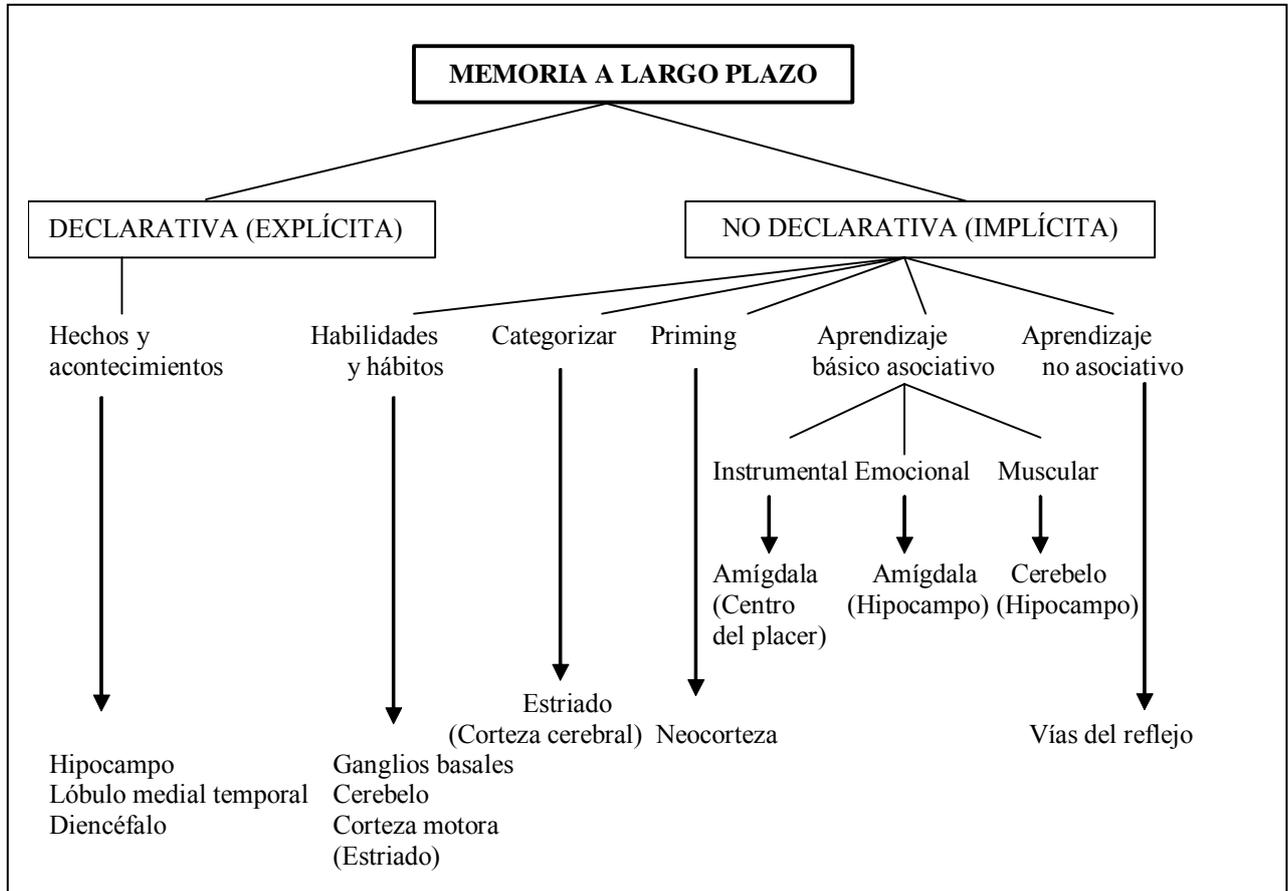


Fig. 3.2.5. Clasificación de la MLP y las estructuras cerebrales asociadas (adaptado de Thompson y Kim, 1996; Thompson, 2005). Entre paréntesis se señalan otras estructuras implicadas, aunque en menor importancia.

3.2.3- SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN QUE INTERVIENEN EN LA MEMORIA

La formación hipocampal recibe aferencias dopaminérgicas desde el área tegmental ventral, noradrenérgicas desde el locus coeruleus, serotoninérgicas desde los núcleos del rafe, colinérgicas desde el septum medial e histaminérgicas desde el núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

Todos estos neurotransmisores modulan las funciones del sistema nervioso y se ha estudiado su papel tanto en el aprendizaje en seres humanos, como en el aprendizaje en modelos animales, entre ellos la evitación inhibitoria (ver Fig. 3.2.6).

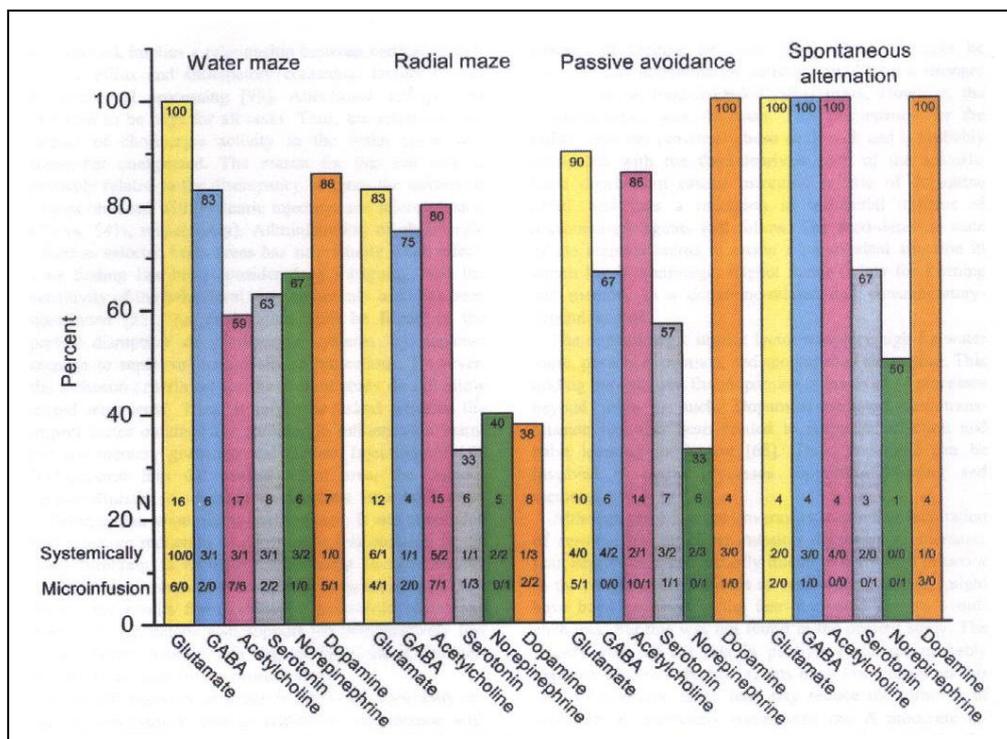


Fig. 3.2.6. Tomado de Myhrer, 2003. Influencia (en percentiles) de varios sistemas de neurotransmisión en el aprendizaje y memoria de cuatro tareas conductuales. Están basados en los resultados de estudios de fármacos administrados por microinfusión o vía sistémica. N= nº de efectos a partir de los cuales se calcularon los factores de impacto.

Los déficits en el aprendizaje y la memoria están reconocidos como trastornos neurológicos severos y consistentes asociados con numerosos estados neurodegenerativos. En los trastornos cognitivos se encuentra de manera consistente el déficit de algunos neurotransmisores. De entre ellos, la ACh es con diferencia el

neurotransmisor cuya implicación en el aprendizaje ha sido más consistentemente demostrado. Sin embargo, hay otros neurotransmisores cuya implicación no puede ser soslayada, entre ellos la histamina, objeto de nuestro estudio.

Sistema histaminérgico:

HISTAMINA

La histamina (Fig.3.2.7) fue descubierta a comienzos del Siglo XX por Sir Henry Dale (1927) quien detectó su presencia como constituyente endógeno de muchos tejidos corporales, de hecho, su nombre deriva de “histos”, palabra griega que significa “tejido” (Arrang, 1983).

En el sistema nervioso la producción de histamina resulta de la conversión de histidina tras la acción de la enzima histidina decarboxilasa (Ohtsu y cols., 2001).

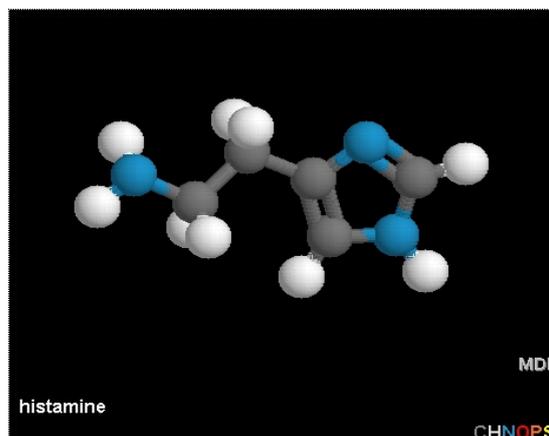


Fig 3.2.7. Representación estructural de la histamina.
blancas: Hidrógeno, grises: Carbono, azules: Nitrógeno.

LOCALIZACIÓN Y FUNCIONES

En los tejidos periféricos, la histamina se encuentra en los mastocitos (*mast cells*) y en los basófilos. En condiciones alérgicas se libera de estas células y es responsable de varios de los conocidos síntomas alérgicos, tanto en la piel como en las vías respiratorias. En la mucosa gástrica juega un importante papel como activadora de la secreción gástrica. Dada la importancia que tienen los receptores de la histamina en las respuestas alérgicas y gástricas, se han desarrollado potentes antagonistas como fármacos en el tratamiento de estos trastornos (Hill y cols., 1997; Onodera y cols., 1994; Slater y cols., 1999).

Pero es en sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central en los que vamos a centrarnos. La histamina se sintetiza en neuronas específicas situadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior. Estas neuronas proyectan a la mayoría de estructuras cerebrales y están involucradas en una gran variedad de funciones fisiológicas importantes (ver Fig. 3.2.8).

Entre las estructuras a las que proyectan sus fibras se encuentra la corteza cerebral, la amígdala y el hipocampo (Haas y Panula, 2003; Hill y cols., 1997).

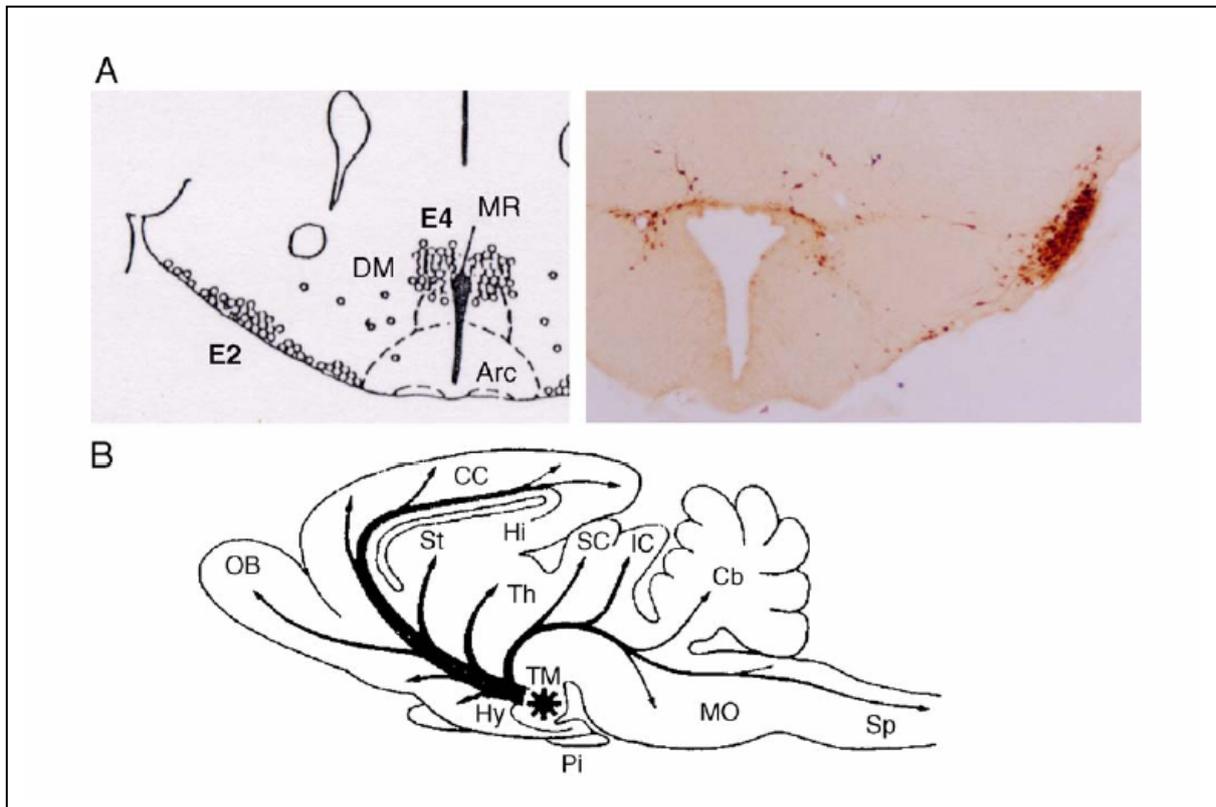


Fig. 3.2.8. (A) Localización de las neuronas histaminérgicas en el hipotálamo de una rata. Las neuronas se visualizan utilizando un anticuerpo de L-histidina decarboxilasa (HDC). Las neuronas que expresan HDC están localizadas exclusivamente en el hipotálamo, y divididas en grupos: E1-E5. La figura muestra los grupos E2 y E4. DM, núcleo dorsomedial hipotalámico. (B) vías histaminérgicas en el cerebro de rata (corte sagital). Las flechas indican proyecciones de las fibras neurales desde neuronas situadas en el núcleo tuberomamilar (TM). Cb, cerebelo; CC, corteza cerebral; Hi, hipocampo; Hy, hipotálamo; IC, colículo inferior; OB, bulbo olfatorio; Pi, glándula pituitaria; SC, colículo superior; Sp, medula espinal; St, estriado; Th, tálamo; TM, núcleo tuberomamilar. (tomado de Yanai y Tashiro, 2007).

Las funciones de la histamina sobre el Sistema Nervioso Central podrían clasificarse según Yanai y Tashiro (2007) de la siguiente manera:

1- Funciones estimuladoras:

- Ciclo sueño-vigilia: mantenimiento de la vigilia
- Incremento de la percepción del dolor
- Aumento de la actividad locomotora

- Posible aumento del aprendizaje y la memoria
- Inducción de la hidrólisis del glicógeno cerebral (metabolismo)

2- Funciones inhibitorias:

- Inhibición de la conducta de ingesta
- Inhibición de las convulsiones
- Inhibición del estrés inducido por excitación
- Inhibición de los temblores producidos por psicosis inducida
- Inhibición de la plasticidad neural

La histamina es en realidad un mensajero intercelular involucrado en la gran mayoría de funciones fisiológicas (Fernández-Novoa y Cacabelos, 2001). En la actualidad hay identificados cuatro tipos de receptores de la histamina: H₁, H₂, H₃ y H₄. Para los investigadores la utilización de agonistas y antagonistas de estos receptores es una herramienta esencial para estudiar el sistema histaminérgico (ver Fig 3.2.9). Otra alternativa es la manipulación genética, que permite estudiar el comportamiento de ratones que carecen de alguno o varios de estos receptores (Yanai y Tashiro, 2007).

Los receptores H₁ y H₂ modulan una gran variedad de funciones fisiológicas tales como el estado de vigilia, el control del apetito, aprendizaje y memoria, estrés y emoción excitando neuronas o potenciando inputs excitatorios (Prast y cols., 1996; Lamberti y cols., 1998; Medalha y cols., 2000; Bacciottini y cols., 2001; Paul y cols., 2002; Haas y Panula, 2003; Pereira y cols., 2006; Yanai y cols., 2007).

El receptor H₃ fue descrito originariamente como autoreceptor, ya que inhibe la liberación de histamina de las neuronas histaminérgicas cerebrales (Leurs y cols., 2005). Su activación causa autoinhibición de las neuronas del núcleo tuberomamilar y regula a la baja la síntesis y liberación de histamina, actuando sobre otros neurotransmisores como glutamato, acetilcolina y noradrenalina. El receptor H₄, recientemente descubierto (Nguyen y cols., 2001; Takeshita y cols., 2003), se encuentra principalmente en los leucocitos periféricos y en tejido intestinal, y muestra alta afinidad por varios agonistas y antagonistas de H₃ (De Esch y cols., 2005).

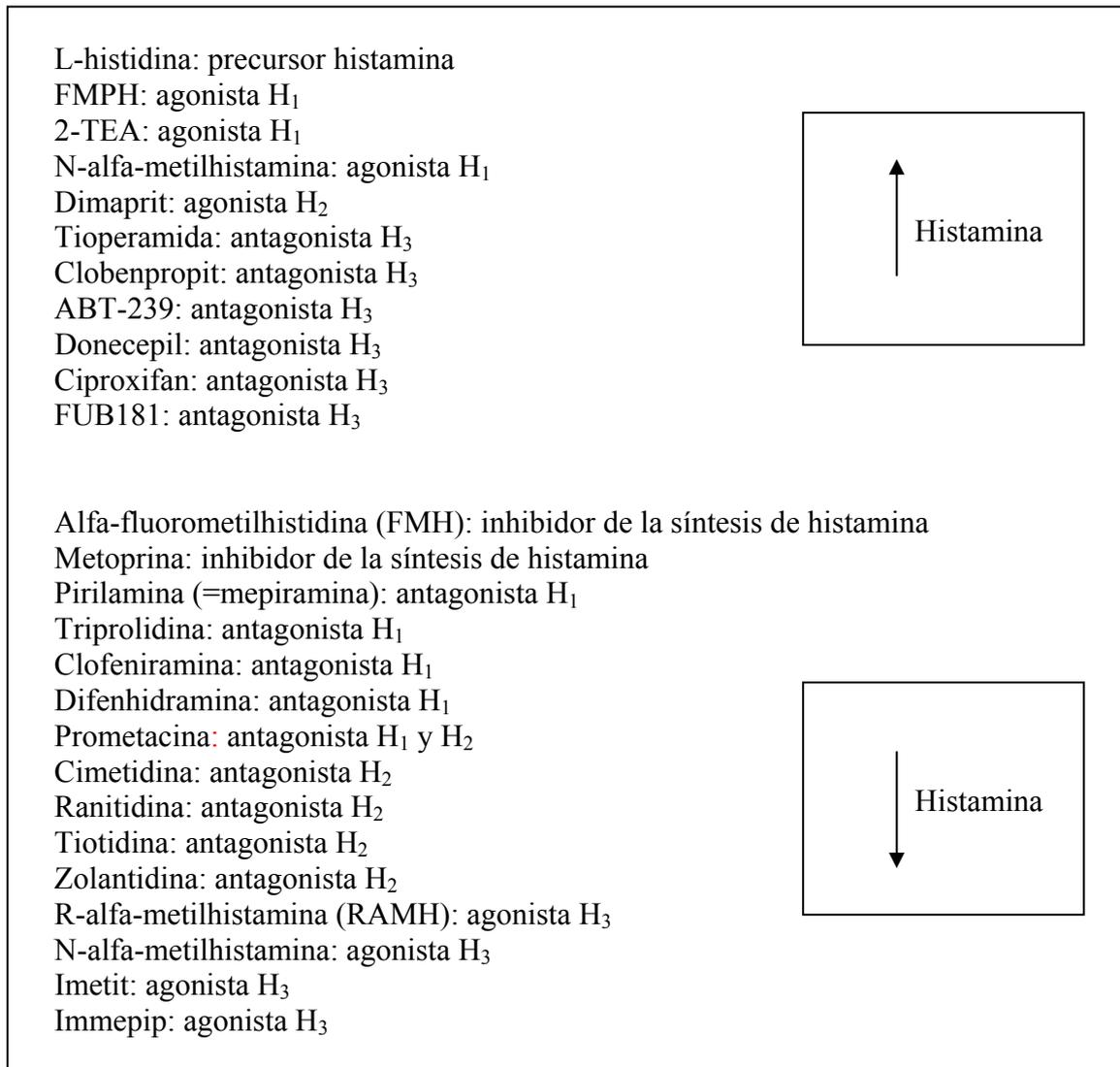


Fig. 3.2.9. Algunos agonistas y antagonistas de la histamina.

HISTAMINA Y MEMORIA

Se sabe que la histamina se encuentra presente en el hipocampo llegando a niveles de 0.45 nmol/g de tejido (Prell y cols., 1996) y que modula el umbral de la inducción de la potenciación a largo plazo en la región CA1 (da Silva y cols., 2006), una forma de plasticidad sináptica que es el correlato celular de la formación de la memoria (Lynch, 2004). Desde que se empezó a hipotetizar su papel como facilitador del aprendizaje en ratones por Almeida e Izquierdo (1986) se ha revelado un papel crucial del sistema histaminérgico en el aprendizaje y memoria, aunque no se encuentra hoy en día unanimidad en cuanto a sus efectos. Esto no es algo sorprendente, ya que la memoria es

un proceso complejo en el que están involucrados distintas áreas cerebrales activadas en diferentes momentos y con diferente intensidad, así como dispares son las situaciones de aprendizaje (Passani y cols., 2007).

Se sabe que la histamina modula la función colinérgica, viéndose también involucrados el sistema gabaérgico y el dopaminérgico. En el cuerpo estriado (elegido por poseer una alta densidad de neuronas colinérgicas), la infusión de histamina, tioperamida o clobenpropit (estos últimos antagonistas H₃) produjo un aumento de la liberación de acetilcolina, mientras que la administración de alfa-fluorometilhistidina (inhibidor de la síntesis de histamina) produjo una disminución de la misma (Philippu y Prast, 2001). Se ha propuesto que ambos sistemas (colinérgico e histaminérgico) tengan efectos contrarios en la retención de la memoria, siendo los fármacos colinérgicos favorecedores del aprendizaje mientras los histaminérgicos producen deterioro (Eidi y cols., 2003).

Sin embargo en la literatura abundan los estudios que atribuyen un papel facilitador del aprendizaje a la histamina e histaminérgicos, llegándose a proponer su utilización como tratamiento de trastornos que implican deterioro cognitivo (Hancock , 2006). Se ha sugerido que quizás la relación entre ambos sistemas no sea tan sencilla, sino que se realice de forma diferente en diferentes regiones del cerebro que participan en la adquisición o en la expresión de determinadas conductas (Blandina y cols., 2004; Passani y cols., 2004). A continuación se encuentran algunos de los estudios revisados para la elaboración de esta tesis en función de la atribución a la histamina de efectos favorecedores o deteriorantes sobre los procesos de aprendizaje y memoria:

Estudios que refieren efectos favorecedores del sistema histaminérgico:

En una interesante revisión Pasanni y Blandina (2004) analizaron los efectos de la administración de agonistas y antagonistas de receptores histaminérgicos en diversas estructuras cerebrales y su interacción con el sistema colinérgico. La administración local o sistémica de agonistas de los receptores H₃ en la corteza frontal disminuyen el nivel de ACh, probablemente a través de un mecanismo que involucra interneuronas gabaérgicas de la corteza. Observaron que, en el modelo de evitación inhibitoria, la administración de RAMH o Imetit (ambos agonistas H₃) preadquisición (30 y 120 min antes, respectivamente) deterioró el aprendizaje (Blandina y cols., 1996; Passani y

Blandina, 2004). Estos resultados son consistentes con los efectos procognitivos atribuidos al antagonismo del receptor H₃ en ratas cuyo aprendizaje había sido deteriorado con escopolamina (Giovannini y cols., 1999) así como en ratones envejecidos (Meguro y cols., 1994).

Siguiendo esta línea, la administración de tioperamida (2 mg/kg) mejoró la retención de la memoria cuando se administró i.p. post-adquisición en ratas en una tarea de reconocimiento de lugar con un laberinto en Y (no siendo efectivas las dosis de 0.7 y 5 mg/kg); no afectó cuando fue administrada 45 min antes de la fase de retención. Además, la tioperamina revirtió la amnesia inducida por la administración postadquisición de 0.02 mg/kg de escopolamina, sin que esto ocurra al administrar pirilamina (10 mg/kg). Sin embargo el bloqueo de los receptores H₂ por la zolantidina (10 mg/kg) revirtió tanto la mejora producida por la tioperamida como su efecto sobre el déficit de memoria inducido por escopolamina (Orsetti y cols., 2001).

En un interesante estudio se observó que la administración tanto de histamina como de acetilcolina revirtió los efectos deteriorantes de antagonistas del receptor H₁ sobre la evitación activa en ratas (Kamei y cols., 1991). Asimismo, la administración de histidina redujo el déficit inducido por escopolamina en ratones expuestos al laberinto elevado (Miyazaki y cols., 1995).

La administración i.c.v. postadquisición de histamina (1 o 10 ng/rata) facilitó la retención de la evitación inhibitoria, mientras que la administración de los antagonistas de H₂ prometacina (1000 ng/rata) y cimetidina (1000 ng/rata), dadas simultáneamente, revirtió esta mejora (de Almeida e Izquierdo, 1986).

La administración de 5 mg/kg de tioperamida o de 15 mg/kg de clobenpropit, ambos antagonistas de los receptores H₃, no tuvo efectos *per se*, pero atenuaron la amnesia inducida por la administración preadquisición de escopolamina (Giovannini y cols., 1999). La administración después de la adquisición de 5 mg/kg de tioperamida mejora la memoria y también revierte el deterioro inducido por la escopolamina (Molinengo y cols., 1999). Administrado después de la adquisición, el antagonista de los receptores H₁ difenhidramina produjo efectos amnésicos en algunos estudios (Ghelardini y cols., 1998; 2001). También la administración postadquisición de agonistas de los receptores H₂ y antagonistas de H₃ (dimaprit y tioperamida respectivamente) en una tarea de

evitación (con el laberinto en T), facilitó la retención, mientras que el bloqueo de los receptores de H₂ o la activación de los receptores H₃ (imetit y cimetidina, respectivamente) deterioró la memoria (Flood y cols., 1998).

En la presente tesis nos centraremos en el receptor H₁, porque es por el que la amitriptilina tiene mayor afinidad. El antagonista de los receptores histaminérgicos H₁, pirlamina, por sí solo no tuvo efectos sobre el condicionamiento, ni sobre el deterioro producido por la acción de la escopolamina, pero su tratamiento preadquisición sí que impidió la protección de la metoprina (un inhibidor de la síntesis de histamina), la FMPH y la 2-TEA (ambos agonistas de los receptores histaminérgicos H₁) sobre la amnesia derivada de la administración de escopolamina (Malmberg-Aiello y cols., 2000). La administración preadquisición de prometacina, antagonista de los receptores histaminérgicos H₁ afectó negativamente a las latencias de la retención. La administración de prometacina, 60 minutos después de la adquisición no modificó las latencias de la retención (Pan, 1995).

En otros estudios se refiere una mejora de la memoria emocional tras la administración de histamina en el hipocampo a través de la activación de los receptores H₁ y H₂. Este efecto parece ser una consecuencia directa de la activación de las neuronas piramidales de CA3 (Giovannini y cols., 2003).

Además, la administración sistémica de ABT-239, un antagonista H₃, mejora la memoria social y la prueba de evitación inhibitoria, así como incrementa la liberación de ACh en corteza y en el hipocampo (Fox y cols., 2005).

Da Silva y cols. (2006) analizaron el efecto de la infusión (postadquisición) i.c.v. en la región dorsal del hipocampo CA1 de histamina y otros agentes histaminérgicos y antihistaminérgicos sobre la consolidación de la memoria en una prueba de evitación inhibitoria. Estos autores refieren efectos favorecedores de la histamina sobre el aprendizaje de manera dependiente de la dosis si se administraba inmediatamente después de la adquisición; no siendo así cuando se administraba 90, 180 o 360 min después. El dimaprit (agonista del receptor H₂) provocó efectos similares, mientras que este efecto favorecedor fue bloqueado por el antagonista del receptor H₂ ranitidina, que no provocó efectos por sí mismo sobre la consolidación del aprendizaje. Sin embargo no

observaron efectos del antagonista de H₁ pirilamina (10/50 nmol), ni del antagonista de H₃ tioperamida.

También en este apartado encontramos estudios relacionados con histamina en el campo de las enfermedades mentales. Se han comprobado unos niveles de histamina bajos en pacientes con esquizofrenia (Fernández-Novoa y Cacabelos, 2001). Actualmente la utilización de antagonistas de H₃ (incrementan la disponibilidad de histamina en la sinapsis) está siendo sugerida en el tratamiento de trastornos como la enfermedad de Alzheimer, déficit de atención con hiperactividad, o esquizofrenia (Hancock, 2006). También ha sido propuesto el bloqueo de los receptores H₃ como un mecanismo de acción capaz de producir efectos antidepresivos (Pérez-García y cols., 1999), y la L-histidina como un fármaco eficaz en el tratamiento de la epilepsia (Kaminsky y cols., 2004).

Utilizando modelos animales de estos trastornos se administraron antagonistas de H₃ y se observó tras la administración de donecepil, tioperamida, ciproxifan y ABT-239 la mejora tanto de la consolidación de la memoria como de la memoria de trabajo en el modelo animal de Alzheimer (con donecepil y tioperamida), como de memoria en el trastorno de atención (con tioperamida y ciproxifan) (Hancock, 2006). Se considera que el antagonismo del receptor H₃ puede corregir los déficits cognitivos producidos por una hipofunción colinérgica, proveyendo así un nuevo tratamiento para los déficits cognitivos (Bacciottini y cols., 2001; Komater y cols., 2003). Concretamente la tioperamida y el clobenpropit, aunque no produzcan efectos procognitivos en animales control sí revierten de manera consistente los deterioros cognitivos en las tareas de evitación inhibitoria y reconocimiento de objetos, inducidos con escopolamina en ratas (Giovannini y cols., 1999). También se observa mejoría cognitiva tras la administración de FUB 181 en el laberinto en cruz elevado (Ligneau y cols., 1998) y de ciproxifan en una tarea de aprendizaje (Onodera y cols., 1998).

Estudios que refieren efectos deteriorantes del sistema histaminérgico

La amígdala basolateral recibe inervaciones desde el hipotálamo, y se conoce la existencia de una elevada densidad de receptores H₃ en ella (Haas y Panula, 2003). Pasanni y Blandina (2004) al estudiar los efectos del sistema histaminérgico en esta estructura observaron que la administración local de antagonistas de H₃ (tioperamida y

clobenpropit) disminuyó la liberación de ACh en la amígdala basolateral sobre el 50 %, efecto que fue revertido por la administración de cimetidina (antagonista de H₂) (Pasanni y cols., 2000). La perfusión local de un antagonista de H₃ en la amígdala basolateral de ratas disminuye la liberación por parte de ésta de ACh (Pasanni y cols., 2001). Asimismo la administración de histamina en la amígdala basolateral deteriora la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria (Álvarez y Ruarte, 2002). Por el contrario, la administración de RAMH o immpip (agonistas de H₃, que producen disminución de la disponibilidad de histamina) en la misma produce un aumento en la liberación de ACh, así como de efectos procognitivos (Cangioli y cols., 2002).

Otros estudios indican que la infusión i.c.v. de histamina bloqueó la formación de la memoria en evitación inhibitoria (Eidi y cols., 2003; Zarrindast y cols., 2002) o activa (Álvarez y cols., 2001). Eidi y cols. (2003) observaron que la administración postadquisición de histamina (20 µg/rata) disminuyó la retención, mientras que la acetilcolina (1 y 5 µg/rata) o la nicotina (1 y 5 µg/rata) la potenciaron. La histamina revirtió estas mejoras cuando la administración fue combinada. Asimismo, tanto el antagonista H₁ pirilamina (20 y 50 µg/rata) como el antagonista H₂ cimetidina (10 y 50 µg/rata) incrementaron la mejora en el aprendizaje producida por la acetilcolina o nicotina, mientras que atenuaron el deterioro producido por la escopolamina. Zarrindast y cols., (2002) administraron i.c.v. tras la fase de adquisición de la tarea de evitación inhibitoria, en ratas, histamina (5, 10, y 20 µg/rata), el antagonista de H₁ clorfeniramina (0.1, 1 y 10 µg/rata) y el antagonista de H₂ ranitidina (0.1, 1 y 20 µg/rata). Estudiaron la relación del sistema histaminérgico y el adrenérgico en la memoria, por lo que también administraron un agonista de α₁ (fenilefrina) y de α₂ (clonidina) y un antagonista de α₁ (prazosin) y de α₂ (yohimbina). Observaron que la histamina redujo, mientras que el antagonista H₁ incrementó la retención del aprendizaje así como revirtió el deterioro producido por la histamina, sin observar efectos del antagonista de H₂. La yohimbina disminuyó el deterioro producido por la histamina, mientras los otros fármacos adrenérgicos no mostraron efectos sobre el deterioro producido por la misma. Estos autores concluyen que en el deterioro observado pueden estar involucrados tanto los receptores H₁ como los α₂ (Zarrindast y cols., 2002).

Si la relación entre los sistemas colinérgico-histaminérgico es incierta, aún lo es más cuando nos centramos en el hipocampo. Se puede hipotetizar que en esta estructura la histamina puede modular el aprendizaje y la memoria independientemente del sistema colinérgico (Pasanni y Blandina, 2004).

De hecho, aunque la histamina aparentemente no afecta la liberación hipocampal de acetilcolina, las microinyecciones de 45 nmol de histamina aplicadas localmente en el hipocampo ventral de ratas 5 min preadquisición deterioraron el aprendizaje en evitación activa. Este deterioro se revirtió con la administración de 67.5 nmol de pirilamina (antagonista H₁) pero no de ranitidina (antagonista H₂). La administración de histamina en el hipocampo dorsal no afectó al aprendizaje de evitación activa, mientras que en el núcleo accumbens incrementó el índice de emocionalidad medido con un laberinto elevado en cruz asimétrico (Álvarez y Banzán, 1996; Álvarez y cols., 2001).

Siguiendo esta línea estos autores administraron histamina (9 o 90 nmol) en amígdala y/o hipocampo, observando que cualquiera de las dosis de histamina administrada en estas estructuras anatómicas era capaz de incrementar el tiempo de latencia deteriorando con ello el aprendizaje. Propusieron que la activación de los receptores H₁ de la amígdala basolateral ejerce un efecto inhibitorio en los procesos de memoria. Concretamente sugirieron una interacción hipocampo/amígdala basolateral a través de neuronas histaminérgicas y glutamatérgicas en los procesos de memoria emocional (Álvarez y Ruarte; 2004).

También cuando el aparato empleado fue la piscina de Morris se ha encontrado que la administración ip del agonista de H₃ RAMH facilitó la recuperación de memoria espacial en ratas (Rubio y cols., 2002; Smith y cols., 1994). Asimismo el tratamiento ip con 10 mg/kg de RAMH 60 min antes de la adquisición mejoró el aprendizaje de la tarea de evitación activa en ratas, mientras 500 mg/kg de histidina, administrada 45 min antes, deterioró dicho aprendizaje (Rubio y cols., 2001).

Cuando la sustancia administrada fue alfa-fluorometilhistidina (inhibidor de la síntesis de histamina), Cacabelos y Álvarez (1991) encontraron que mejoró la realización de una tarea en un laberinto en el que las ratas debían evitar un shock eléctrico.

En ratones mutados para no tener histidina decarboxilasa, se encontró una mejor retención en la prueba de evitación inhibitoria (Acevedo y cols., 2006), aludiendo a posibles efectos ansiógenos del sistema histaminérgico. Esto podría ser debido a que la falta de histamina neuronal incrementa la reactividad emocional cuando los ratones son colocados en un ambiente aversivo o desconocido (propuesto por Dere y cols. en 2004). Sin embargo se encuentran estudios en los que la inyección de histamina (9, 45 y 90 nmol/ μ l) en el núcleo accumbens incrementó el índice de emocionalidad medido en el modelo de motivación animal *laberinto elevado asimétrico*, a la vez que deteriora el aprendizaje de evitación activa (Álvarez y cols., 2001).

Sistema colinérgico:

La ACh es con diferencia el neurotransmisor cuya implicación en el aprendizaje ha sido más consistentemente demostrado. El importante papel de la ACh en los procesos de aprendizaje y memoria fue ya propuesto en 1971 por Deutsch al formular la hipótesis colinérgica de la memoria (hipótesis reformulada en 1983): la formación de la memoria implica un nivel óptimo y dependiente en el tiempo de ACh en las sinapsis colinérgicas. Las sinapsis colinérgicas eran modificadas como resultado del aprendizaje, haciéndose más sensible la membrana postsináptica 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. Deutsch (1983), trabajando con ratas, comprobó que la administración de anticolinesterásicos en el hipocampo podía producir tanto una facilitación como un déficit en el aprendizaje, según el momento de administración. Administrados treinta minutos después del aprendizaje, los anticolinesterásicos produjeron deterioro en los procesos de memoria. Administrados entre tres y catorce días después, no produjo efectos, pero la administración más allá de los catorce días de adquirir la conducta, mejoró la ejecución.

Así, la mayor parte de las estrategias terapéuticas aumenta la concentración con agentes colinérgicos. Fármacos aprobados para el tratamiento de los déficits de memoria asociados con la enfermedad de Alzheimer son el donepezil y la tacrina, ambos inhibidores de la colinesterasa, aumentando así 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). Los nootropos son un grupo heterogéneo de variada

composición química que facilitan el aprendizaje y la memoria o revierten un deterioro cognitivo inducido o natural (Malik y cols., 2007).

En animales, utilizando atropina (antagonista muscarínico) se disminuyó el nivel de ACh en ratas a las que posteriormente se les realizó la prueba del laberinto de Morris. Se realizó la prueba en dos versiones: en una se utilizaron claves próximas y en la otra claves más distantes. Los resultados mostraron que una deficiencia de ACh provocaba un deterioro en el aprendizaje realizado con claves distantes. Los sistemas colinérgicos centrales, pues, serían importantes para la formación de un mapa espacial, mientras que no lo serían para la localización espacial sin claves distantes, que requiere de otras estrategias de búsqueda como claves visuales cercanas, táctiles o cinestésicas (Sutherland y cols., 1982).

La depleción de la ACh en el cerebro anterior como consecuencia de la administración de HC-3 (hemicholinium-3, inhibidor de la síntesis de ACh) produce deterioro en el aprendizaje discriminativo espacial en ratas. Este déficit es anulado con la administración de tacrina (agonista colinérgico) (Hagan y cols., 1990). De hecho, se ha propuesto la tacrina para tratar los déficits espaciales que se dan en la demencia, tras observar en ratas que es útil en eliminar el déficit en el aprendizaje espacial producido por la falta de ACh (tras la administración de escopolamina) (Harder y cols., 1997).

La participación del sistema colinérgico en la consolidación de la memoria ha sido estudiado extensivamente, pero hay pocos datos referentes a la función del sistema en el proceso de recuperación. Estudios recientes han mostrado un papel favorecedor del sistema muscarínico también en la recuperación del aprendizaje de evitación inhibitoria.

Sin embargo, la falta de selectividad de las sustancias utilizadas no permite conocer qué receptor muscarínico está involucrado. Un estudio reciente confirma el papel inhibitorio del heteroreceptor presináptico M4 en el proceso de recuperación realizando una intrainfusión hipocampal de MT3 (toxina selectiva para M4) 24 h tras la evitación inhibitoria. Las ratas que recibieron MT3 muestran una mejor recuperación del aprendizaje (Diehl y cols., 2007).

Sistema serotoninérgico:

La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer ha sido ampliamente investigada utilizando modelos animales, como es el caso de roedores en los que se deteriora el aprendizaje espacial tras la administración de escopolamina. Sin embargo, el estudio de tejidos cerebrales *postmortem* de pacientes diagnosticados de Alzheimer muestran que la ACh no es la única sustancia que se encuentra disminuida en esta enfermedad, siendo el caso de la serotonina (5-HT) (Bowen y cols., 1983).

Los estudios realizados con agonistas y antagonistas de estos neurotransmisores han llevado a plantear la acción conjunta de la falta de estos dos neurotransmisores en el deterioro del aprendizaje y la memoria que se da en estos pacientes, incluido el aprendizaje espacial. En un experimento llevado a cabo con el laberinto de Morris se observó que en ratas que habían recibido conjuntamente p-clorofenilalanina (pCPA, inhibidor de la síntesis de serotonina, que produjo una disminución del 63-89 % en los niveles de 5-HT tanto en el hipocampo como en la corteza) y atropina o escopolamina (antagonistas colinérgicos) se deterioraba la adquisición del aprendizaje de esta tarea, mientras que esto no ocurría si se administraban separadamente (Harder y cols., 1996).

El sistema serotoninérgico juega un papel muy importante en el aprendizaje y la memoria (Meneses y Hong, 1995; Meneses, 1999). La mayoría de las neuronas serotoninérgicas tienen sus somas en los núcleos del rafe, pero desde ahí hay proyecciones a la mayoría de las áreas cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria. Las vías y los receptores serotoninérgicos se encuentran distribuidos por áreas cerebrales relevantes para estos procesos (Barnes y Sharp, 1999).

En otro experimento se observó que la administración de alaproclate, un inhibidor de la recaptación de serotonina, a ratas, produjo un deterioro en la adquisición del aprendizaje espacial en el laberinto de Morris, deterioro que se vio incrementado al administrarlo conjuntamente con un antagonista muscarínico (escopolamina). Estos resultados sugerirían un efecto inhibitorio de la serotonina sobre el proceso de aprendizaje, y un efecto aditivo en el deterioro del alaproclate y la escopolamina. Sin embargo, estos resultados podrían deberse a efectos del alaproclate sobre otros procesos (sensoriales o motores), más que sobre efectos en el aprendizaje espacial (Riekkinen y cols., 1991).

Los fármacos antagonistas de la mayoría de receptores 5-HT mejoran el aprendizaje (Meneses, 1999; Barnes y Sharp, 1999). Sin embargo, en ocasiones la literatura muestra resultados contrarios (por ejemplo, con la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con la administración de otro tipo de agonistas que no son antidepresivos). Su reducción en el hipocampo se ha relacionado con desórdenes cognitivos presentes en trastornos como la depresión y la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, algunos autores defienden que los tratamientos con antidepresivos inciden en esta estructura incrementando o disminuyendo la neurotransmisión de serotonina y de noradrenalina (Mongeau y cols., 1997). La influencia serotoninérgica en la neurogénesis de la formación hipocampal es relevante en los procesos de aprendizaje y memoria.

Sistema noradrenérgico:

Recientemente se ha propuesto que la NA juega un papel importante en la formación del aprendizaje, particularmente en la formación de la memoria a largo plazo de aprendizajes condicionados (Kobayashi y cols., 2000). Estos investigadores utilizaron unos ratones mutados a los que les faltaba la tirosin hidroxilasa, y se comprobó que su concentración de NA en las regiones cerebrales era un 73 % menor que en los controles. Los ratones mutados mostraron un deterioro en la formación de la memoria a largo plazo de tres tipos de aprendizaje asociativo según estos autores: evitación activa, condicionamiento guiado por el miedo y aversión condicionada al gusto. Sin embargo observaron que estos ratones mostraban un aprendizaje espacial y una potenciación a largo plazo hipocampales normales.

En la revisión realizada por McGaugh y cols., (1996) se observa que, con diferentes tipos de tareas de aprendizaje, la administración de adrenalina (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 sobre la memoria era bloqueada por lesiones en la amígdala. Este efecto de la A también era bloqueado por antagonistas β -adrenérgicos inyectados en la amígdala inmediatamente después de la adquisición e inmediatamente antes de 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. Mc Gaugh

y cols. (1996) también recogieron en su revisión que la administración de NA tras el aprendizaje podía producir o bien una mejora o un deterioro en la memoria de manera dependiente de la dosis.

Sirvioe y cols. (1991) investigaron si la actividad del sistema noradrenérgico podía estar relacionada con el deterioro del aprendizaje espacial observado en el envejecimiento. Administraron DSP-4, una neurotoxina noradrenérgica, a ratas envejecidas. Se observó que el tratamiento con DSP-4 empeoraba el aprendizaje del laberinto de agua.

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 cómo 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. También podemos observar cómo la administración aguda justo antes de la recuperación de timolol (antagonista receptores β -adrenérgicos) 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). En general, podemos decir que los agonistas noradrenérgicos parecen mejorar la memoria, mientras que los antagonistas parecen dañar estos procesos.

Sistema dopaminérgico:

Gasbarri y cols. (1996) observaron que la infusión de 6-OHDA en las neuronas dopaminérgicas de la formación hipocampal interrumpían la actuación de los animales en el laberinto de Morris tras destruir los axones dopaminérgicos del campo CA1 y el subículo. La importancia de la dopamina radica, ya no sólo en ser la precursora de la noradrenalina, sino en su independencia como neurotransmisor en diversos lugares del sistema nervioso. Las neuronas dopaminérgicas se originan principalmente en la

sustancia negra y el área tegmental ventral y tiene proyecciones al estriado, el sistema límbico y la corteza cerebral (Flórez y Pazos, 1997).

Algunos estudios han investigado si las proyecciones aferentes a la corteza prefrontal podían estar regulando la memoria de trabajo, centrándose en las proyecciones dopaminérgicas (Seamans y cols., 2001). Estos autores, trabajando con ratas, demostraron 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. Según esto, 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).

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 estudio 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 DA se mantuvo un tiempo prolongado lo cual parecía indicar que este aumento también estaba implicado en el procesamiento de la información.

Así pues, aunque no todos los estudios reflejen los mismos resultados, el sistema dopaminérgico parece también estar implicado en los procesos de memoria, interactuando con el sistema colinérgico (Castellano y cols., 1996). Goldman-Rakic y cols (2004) realizan una revisión sobre los estudios realizados tanto en humanos como en primates. La deficiencia de dopamina en el cortex prefrontal conlleva un mal funcionamiento de esta área en las tareas cognitivas. Tanto los estudios preclínicos como clínicos han demostrado una relación directa entre la función de la dopamina prefrontal y la integridad de la memoria de trabajo, sugiriendo que la insuficiente estimulación del receptor D₁ provoca déficits cognitivos, proponiendo tratamientos que

la aumenten, restaurando así la función cognitiva en la esquizofrenia (Goldman-Rakic y cols., 2004).

Sistema glutamatérgico:

Los efectos postsinápticos del glutamato están mediados por varios tipos de receptores. Entre ellos se encuentran los NMDA. Estos receptores son muy importantes en la PLP en varias regiones de la formación hipocampal. 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 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 (Schröder y cols (2000).

Kalivas y cols. (2001) sin embargo 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.

En ratones mutados para que no tuvieran receptores NMDA en el campo CA1 del hipocampo se estudió su ejecución en el laberinto de Morris (Tsien y cols., 1996). Los ratones mutados tardaron mucho más que los control en realizar el aprendizaje que aquéllos cuyas neuronas tenían los receptores NMDA.

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 (Doyle y cols., 1998). Izquierdo y cols (1997b) observaron que la administración postadquisición de AP5 (antagonista receptores NMDA) en evitación inhibitoria deteriora el aprendizaje.

También existen evidencias de que el sistema glutamatérgico interacciona con el sistema colinérgico, ya que la administración de oxotremorina (agonista colinérgico) antagonizó el efecto amnésico producido por el MK-801 (antagonista receptores NMDA) sobre la tarea de evitación inhibitoria (Castellano y cols., 1996).

Sistema gabaérgico:

La presencia de neuronas gabaérgicas en la corteza cerebral, la amígdala, el septum, el hipocampo y el núcleo basal magnocelular (Flórez y Pazos, 1997), áreas relevantes en los procesos de memoria, sugiere su papel modulador en los procesos de consolidación de la memoria (Brioni, 1993). Además, se sabe que este sistema interactúa con el colinérgico (Clements y Bourne, 1996) y así, por ejemplo, en monos, las células colinérgicas del núcleo basal reciben sinapsis de los axones gabaérgicos (Smiley y Mesulam, 1999). La memoria parece ser más susceptible a los cambios en la actividad de este sistema que a los ocurridos en los sistemas colinérgicos o dopaminérgicos (Rammsayer y cols., 2000).

Varios trabajos señalan que la administración de agonistas GABAérgicos, antes o después de la adquisición de la tarea de aprendizaje, produce un deterioro sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Izquierdo y cols., 1997b; Farr y cols., 2000, Zarrindast y cols., 2001; Izquierdo y cols., 2007). De hecho, las benzodiazepinas, utilizadas por sus propiedades ansiolíticas, producen deterioro en los procesos de memoria e incluso amnesia anterógrada (Beracochea, 2006).

Asimismo, la administración de antagonistas GABAérgicos produce una mejora en los procesos de aprendizaje y memoria (Farkas y Crowe, 2000, Farr y cols., 2000).

Como reflexión final de este apartado, a pesar de que la literatura ofrece resultados contradictorios (Brown y cols., 2001), se puede afirmar que el sistema histaminérgico ha adquirido una gran relevancia en los estudios de aprendizaje y memoria.

3.2.4- BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA MEMORIA

Jodar y Kaneto (1995) resaltaron que sólo desde la neurofarmacología hasta la psicología cognitiva pasando por estudios conductuales, biológicos, genéticos se podría tener una apreciación cercana a la memoria y sólo así comenzar a aprender cómo podemos recordar las cosas pasadas. Los mecanismos moleculares de la formación de la memoria y su modulación se conocen sobre todo a partir de la farmacología conductual, gracias a la cual se ha averiguado no sólo dónde y cuándo tiene lugar un determinado proceso, sino cómo ocurren y qué pasos están implicados en cada secuencia (Izquierdo y McGaugh, 2000). La mayoría de los estudios se han centrado en el hipocampo, aunque la corteza entorrinal, la corteza parietal posterior y la circunvolución del cíngulo anterior y posterior son también cruciales para la formación de la memoria y requieren mecanismos bioquímicos esenciales como son los receptores de glutamato y las proteinquinasas (Wolf, 1998).

La potenciación a largo plazo (o PLP), un tipo de neuroplasticidad celular descubierta al principio en el hipocampo y más tarde en otras áreas cerebrales, parecía ser el cambio neuronal capaz de proporcionar una base para la memoria (Malenka y Nicoll, 1999). Pero aunque la potenciación a largo plazo se induce en áreas de conocida implicación en algunos tipos de memoria, y hay muchas similitudes entre ambos procesos, queda por determinar que la memoria dependa de la potenciación a largo plazo o que la ocurrencia de la potenciación a largo plazo esté correlacionada con la formación de la memoria (Izquierdo y McGaugh, 2000).

A partir de los estímulos presentados durante la experiencia de aprendizaje, se activa inmediatamente la liberación de neurotransmisores o de neuromoduladores como el calcio y se produce la activación de las proteínas G (Jodar y Kaneto, 1995). Las proteínas G suponen el primer paso postreceptorial y las acciones de los receptores ligados a ellas (dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos) están mediadas por el sistema adenilciclase (AC) y por el fosfoinositol (FI). Gracias al primero, los segundos mensajeros (AMPc) activan la proteinquinasa dependiente del AMPc (PKA) que provoca la fosforilación de una variedad de sustratos que inician modificaciones tanto a corto (aumento en la liberación de los neurotransmisores) como a largo plazo (síntesis de nuevas proteínas mediadas por la regulación de la expresión

génica a través de los factores de transcripción previamente fosforilados por las proteínas quinasas) (Jodar y Kaneto, 1995). Las proteínas recién sintetizadas inducen unas modificaciones que se mantienen mediante la participación en los pasos implicados en el crecimiento neuronal relacionado con el aprendizaje (Jodar y Kaneto, 1995). El CREB (proteína que se une al elemento de respuesta del AMPc) es un factor de transcripción encargado de mediar en la mayoría de las acciones del sistema AMPc sobre la expresión génica estimulando la producción de factores neurotróficos, como el BDNF y que puede ser modulado por la acción de los antidepresivos. El diacilglicerol (DAG), elemento resultante de la activación del segundo sistema (FI), activa la proteinquinasa PKC y la dependiente del calcio/calmodulina (CaMKII) (ver Fig. 3.2.10).

Mediante ratones transgénicos que expresan una forma alterada de CaMKII en el hipocampo se ha demostrado que es esencial en los primeros estadios de la consolidación (Malenka y Nicoll, 1999; Frankland y cols., 2001). Las investigaciones han permitido comprobar que CREB es fundamental para la formación de la memoria (Silva y cols., 1998), y más concretamente, para convertir la memoria a corto plazo a memoria a largo plazo (Mayford y Kandel, 1999).

La modificación sináptica a largo plazo incluye la síntesis de nuevas proteínas mediadas por la regulación de la expresión génica a través de los factores de transcripción CREB que habían sido previamente fosforilados por las proteinquinasas. Así, las proteínas recién sintetizadas inducen de nuevo modificaciones que se autoperpetúan con la activación persistente de las quinasas y mediante la participación en los pasos implicados en el crecimiento neuronal relacionado con el aprendizaje. Estas proteínas no actúan solamente en aquellas sinapsis que han provocado su síntesis, sino que actúan en todas las sinapsis en general (Frey y Morris, 1997).

Los tres tipos de plasticidad van acompañadas de un aumento en la producción de proteínas, lo que permite que las reacciones químicas transitorias que se han mencionado tengan mayor duración y constituyan hipotéticamente la huella de la memoria (Malenka y Nicoll, 1999).

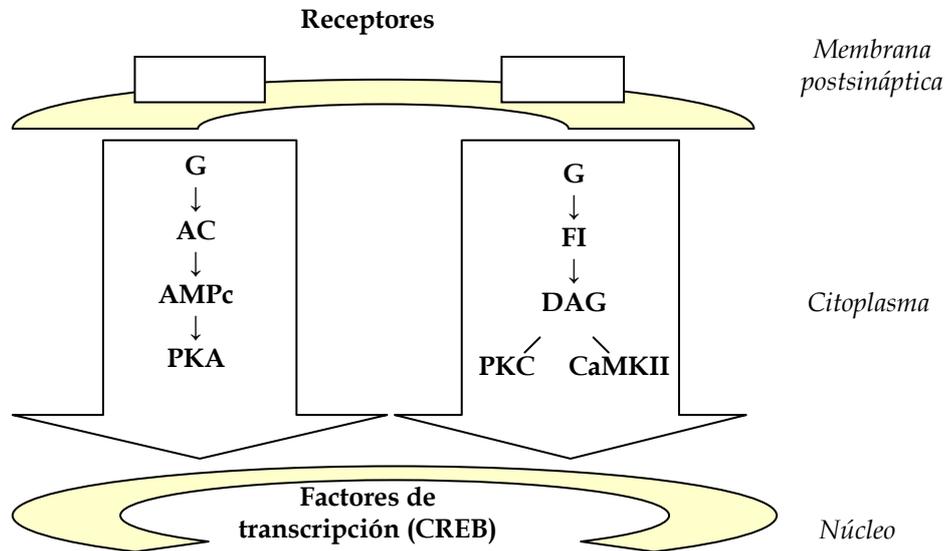


Fig. 3.2.10. Sistemas de segundos mensajeros ligados a receptores asociados a proteínas G (G) y vías de transducción intracelular: adenilciclase (AC), el sistema AMPc (AMPc); proteinquinasa A (PKA) y C (PKC); sistema fosfoinositol (FI); sistema diacilglicerol (DAG) y proteinquinasa dependiente del calcio/calmodulina (CaMKII) (Adaptado de Álamo y cols., 1998).

En la evitación inhibitoria los sucesos moleculares en la región CA1 del hipocampo producen PLP, requiriendo sucesos equivalentes en la amígdala basolateral y la corteza entorrinal, parietal y cingulada. La consolidación de la memoria comprende una compleja red de sistemas cerebrales, y sucesos moleculares seriales y paralelos, incluso para un aprendizaje de evitación inhibitoria de un ensayo (Izquierdo y cols., 2006).

En la Fig. 3.2.11. se muestran los lugares críticos para la formación de la memoria en neuronas tanto de la aplesia como del hipocampo de mamíferos, según Barco y cols. (2006).

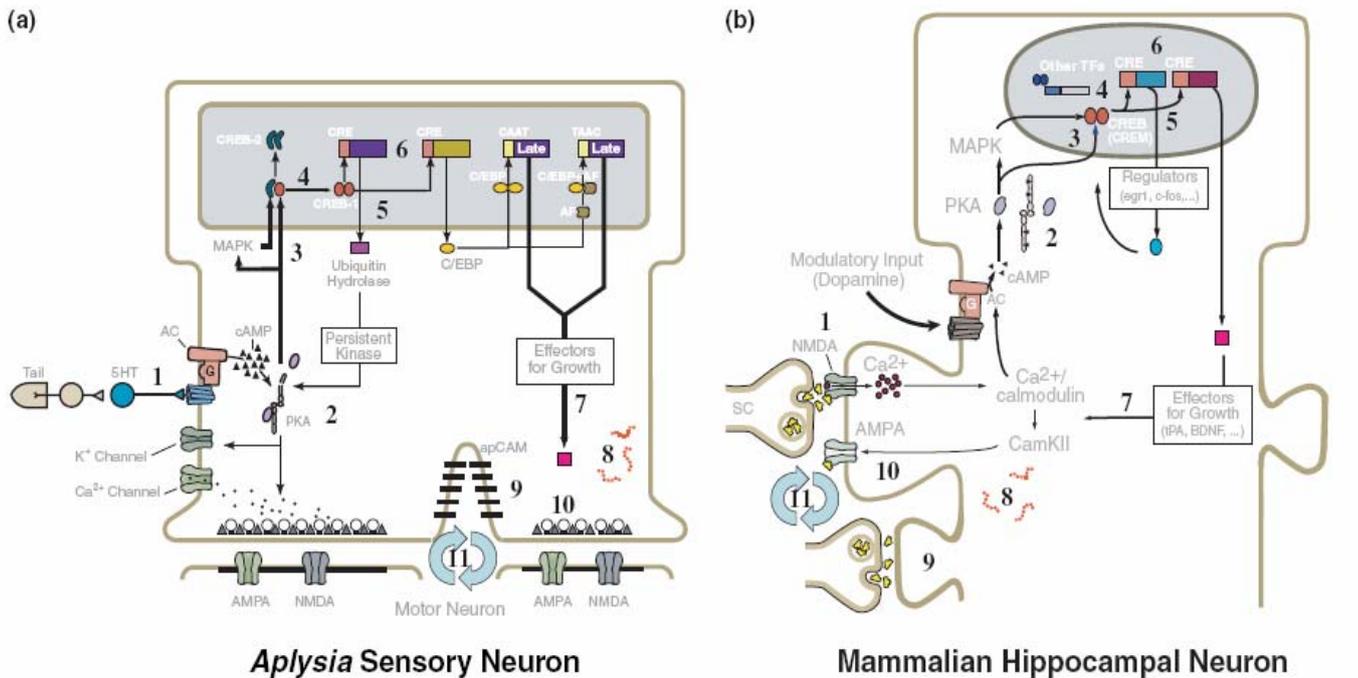


Fig. 3.2.11. Lugares críticos para la formación de la memoria en neuronas de la aplisia y del hipocampo de ratón. Estos modelos resaltan y comparan 11 mecanismos críticos celulares y moleculares del almacenamiento de la memoria que se han identificado tanto en neuronas sensoriales de la aplisia (a) como en neuronas piramidales de CA1 de ratón (b). (Barco y cols., 2006). 1- Liberación de neurotransmisor y fortalecimiento a corto plazo de las conexiones sinápticas. 2- Equilibrio entre la actividad de las quinasas y la de las fosfatasas. 3- Transporte retrógrado desde la sinapsis al núcleo. 4- Activación de factores de transcripción en el núcleo. 5- Inducción de expresión genética dependiente de la actividad. 6- Alteración de la cromatina y cambios epigenéticos en la expresión de genes. 7- Captación en la sinapsis de productos genéticos sintetizados recientemente. 8- Síntesis local de proteínas en las sinapsis activas. 9- Crecimiento sináptico y formación de nuevas sinapsis 10- Activación de sinapsis preexistentes silenciosas. 11- Mecanismos de autopropagación y bases moleculares de la persistencia de la memoria. La localización de estos mecanismos se desplaza de la sinapsis (1-2) al núcleo (3-6) y vuelta a la sinapsis (7-11). (Figura tomada de Barco y cols., 2006).

3.3- CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA

3.3.1- INTRODUCCIÓN

Definición y características

La evitación inhibitoria o pasiva, consiste en condicionar al animal para que aprenda a evitar un estímulo aversivo suprimiendo una conducta particular (p.e., inhibir una actividad innata a su especie o un hábito adquirido). Todos los tipos de evitación inhibitoria tienen en común que en la adquisición condicionan al animal para que en la retención permanezca inmóvil y así que el EI (shock eléctrico) no se presente. Este condicionamiento tiene unas características específicas (Bures y cols., 1983):

- (1) La conducta activa debe estar bien definida, ser reproducida y medida fácilmente y el estímulo aversivo debe asociarse claramente con el componente conductual activo.
- (2) Su rápida adquisición se debe básicamente a que el contexto presenta un alto grado de implicación emocional (miedo, dolor) y su ejecución es muy simple (no reaccionar), lo que permite medir el tiempo exacto en que la información se introduce en el sistema nervioso del animal.
- (3) Generalmente el recuerdo se evalúa comparando las latencias antes y después de aprender el condicionamiento. Hay autores que proponen la utilización de un grupo libre de shock como grupo control, proponen la realización de una comparación entre grupos en lugar de una comparación intra sujetos (Everss y Parra, 1998).

La evitación inhibitoria se emplea como modelo de memoria por diversos motivos:

- (1) su fácil adquisición en un único ensayo, lo cual permite el estudio de la memoria de trabajo (a los 3 segundos), la memoria a corto plazo (los eventos inmediatos a la adquisición) y la memoria a largo plazo,
- (2) permite precisar el momento de administración en el que se podría influir, así como el control exacto de presentación del estímulo o el intervalo adquisición-retención. Si el fármaco es administrado antes de que se produzca el aprendizaje se verá afectada la adquisición y algo de consolidación. Se afectará la retención

si se administra inmediatamente después del aprendizaje, y la recuperación si se administra una vez se ha realizado la consolidación (Heise, 1981).

- (3) su posible modulación a partir de un circuito neural y una base farmacológica-molecular ampliamente estudiados,
- (4) su amplio uso, lo cual facilita las comparaciones, y
- (5) la conducta que se le pide al animal está dentro de las pautas de conducta propias de la especie.

La evitación inhibitoria es sensible a los deterioros derivados de la inactivación de determinadas áreas o la administración de diversas sustancias y a los provocados por otro tipo de daño cognitivo, por ejemplo, la edad de los sujetos (Carrié y cols., 1999; Suzuki y cols., 1995).

Tipos de evitación inhibitoria

Clásicamente se han utilizado tres tipos de evitación inhibitoria: la “latencia de bajada” (Step-down), el “pasar al otro lado” (Step-through) y el “test de dos compartimentos” (Two-compartment test), cuyos procedimientos se detallan a continuación (Bures y cols., 1983).

La latencia de bajada

Se usa normalmente una caja rectangular en cuyo centro, sobre un suelo electrificado, se sitúa una plataforma de madera elevada. El animal recibe un shock eléctrico tan pronto como baja de la plataforma y el recuerdo se mide poniendo una segunda vez al animal en la plataforma y midiendo el tiempo que tarda en saltar de nuevo.

El procedimiento típico seguido por Bures y cols., (1983) consiste en tres fases. En la llamada fase de familiarización, al animal se le sitúa en la plataforma elevada y se mide la latencia de bajada, desde el momento en que el animal deja la plataforma con sus cuatro patas, y puede entonces explorar la caja antes de ser devuelto a su jaula. Esto se repite 3 veces con un intervalo de 30 minutos y a la tercera vez, e inmediatamente después de que descienda de la plataforma, se le aplica el shock y después se le devuelve a su jaula. Pasadas 24 horas se le pone de nuevo en la plataforma y se mide la

latencia de bajada (retención). La prueba finaliza cuando el animal desciende o bien permanece más de un minuto en la plataforma sin bajar.

El pasar al otro lado

Esta es la técnica estándar para realizar el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratones, que fue desarrollada por Jarvick y Kopp en 1967. Se sabe que los roedores evitan la luz intensa, por eso, cuando se les pone en un espacio iluminado conectado con uno oscuro, prefieren permanecer más en el oscuro (ver Figura 3.3.1). Este modelo permite una medición exacta desde que se deja al animal en el lado iluminado hasta que penetra en el lado oscuro y recibe el shock. La consolidación y recuerdo se miden situando de nuevo al animal en el compartimento iluminado y midiendo el tiempo que tarda en cruzar al lado oscuro.

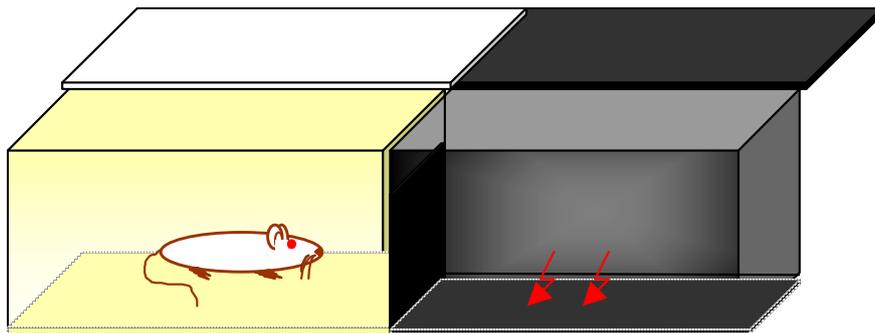


Figura 3.3.1. Representación de la evitación inhibitoria tipo pasar al otro lado o “step-through”.

Test de dos compartimentos

En campo abierto se sabe que los roedores prefieren los sitios pequeños y oscuros a los grandes y con luz, de ahí que, en una caja con dos compartimentos de distintas dimensiones y con diferente luminosidad, los animales pasen más tiempo en el lado oscuro y pequeño. En principio, se mide el tiempo que pasa en ambos (Bures y cols., 1983). En el procedimiento, tras la adaptación, el animal recibe descargas eléctricas en su lado preferido (el pequeño). Normalmente, el recuerdo se mide pasadas 24 horas y se mide la distribución del tiempo empleado en cada compartimento. En este caso el shock no es contingente con la respuesta del animal, no se da en el momento en que el ratón

cambia de compartimiento, sino que se da de modo intermitente y también con independencia de la exploración.

Estos tres tipos de evitación inhibitoria se usan ampliamente y, en ocasiones, los resultados difieren según el escogido (por ejemplo, Chen y cols., 2002). La posibilidad es tan amplia que también se ha empleado con otros aparatos que en origen no eran cajas de evitación inhibitoria. Así, por ejemplo, en nuestro laboratorio, se adaptó una caja de evitación activa para realizar evitación inhibitoria (Everss y Parra, 1998), otros han unido el condicionamiento de evitación inhibitoria (tipo step-down) con el condicionamiento de escape, al introducir una zona en medio de la rejilla electrificada que les evita recibir la descarga eléctrica (Kumar y Kulkarni, 1996).

Cimadevilla y cols. (2000) modificaron un modelo de aprendizaje espacial en el que el animal debía aprender a evitar una zona dentro de un espacio de arena circular para no recibir shock (evitación pasiva o inhibitoria).

3.3.2- NEUROBIOLOGÍA DE LA EVITACIÓN INHIBITORIA

La evitación inhibitoria se emplea mucho en la investigación para estudiar la memoria de los animales, entendiendo por memoria “*conservar la conducta aprendida en el entrenamiento, medida por la diferencia en la ejecución entre entrenamiento y test*” (Heise, 1981). Ya que el aprendizaje no se consolida inmediatamente, sino que pasa un tiempo (McGaugh e Izquierdo, 2000), la memoria y sus procesos (adquisición, consolidación y recuperación) se pueden modificar (Shulz, 2000; Dudai, 2000). Abel y Lattal (2001) distinguen básicamente tres grandes bloques de manipulaciones: la genética, mediante lesiones y la farmacológica. Los animales manipulados genéticamente (lo que Izquierdo y McGaugh (2000) entienden como lesión molecular) manifiestan su distinción a lo largo de todo el aprendizaje mientras que mediante lesiones (irreversibles o no) la modificación comienza en la etapa de interés y se mantiene hasta después de la misma. La manipulación con lesiones tiene también el inconveniente de que sus efectos pueden estar actuando sobre más de un sistema de neurotransmisión o que dos áreas cerebrales distintas compartan un mismo sistema, con lo que el alcance de la lesión es desconocido. Únicamente la manipulación con fármacos es más específica, ya que la sustancia puede ser aplicada y retirada del sistema en un breve periodo de tiempo que no influye, al menos en teoría, en las siguientes etapas

(Abel y Lattal, 2001). Al igual que los anteriores tipos de manipulaciones, la administración de los fármacos se puede realizar en distintos momentos. Así, de administrar el fármaco antes de la adquisición, se estará incidiendo en el aprendizaje, entendido como “*la adquisición no transitoria de una nueva o de una conducta diferente*”; si el fármaco se administra tras ser aprendida la tarea, será la consolidación (o retención) la que se verá afectada y el recuerdo (o recuperación) si el fármaco se da antes del test (Heise, 1981).

El condicionamiento de evitación inhibitoria, como cualquier otro aprendizaje, está influido por muchos factores por lo que, antes de atribuir un cambio en la memoria se debe excluir la participación de otros factores como, por ejemplo, la fatiga, los cambios de estímulos, etc. Esto es importante a la hora de determinar, sobre todo, la participación exclusiva de determinadas sustancias, lo que ha permitido avanzar en las posibles estructuras biológicas y los sistemas de neurotransmisión implicados en el aprendizaje en general, y en el condicionamiento de la evitación inhibitoria en particular.

A continuación, se exponen los descubrimientos en torno a las estructuras y sistemas implicados en la evitación inhibitoria. Se resumen sólo los estudios revisados con manipulaciones farmacológicas y de lesiones reversibles, es decir, aquellas provocadas por un agente externo que inactivan temporalmente un área sin dañarla de manera irreversible para comprobar su alcance a posteriori.

Cada vez se están perfilando más las áreas cerebrales donde se localizarían los procesos de aprendizaje y memoria. La evitación inhibitoria permite una buena medida indirecta de los mecanismos moleculares de la memoria (Izquierdo y McGaugh, 2000) y la diferenciación entre memoria a corto y largo plazo (Medina y cols., 1999; Izquierdo y cols., 1998a,b,c; Izquierdo y cols., 2000a; Vianna y cols., 2000a,b; Souza y cols., 2002).

A continuación veremos cómo la infusión de determinadas sustancias sobre diversas áreas influye en las diferentes fases del proceso de aprendizaje. La complejidad es tal que para facilitar su comprensión se resume la literatura leída en las tablas. No obstante, está más extendido en el texto.

1- Corteza cerebral

La corteza cerebral tiene un papel muy importante en el condicionamiento de evitación inhibitoria. Con la infusión de diversas sustancias se ha podido confirmar que la administración en la corteza frontal de un agente liberador de serotonina, la *PCA* (*P-cloroanfetamina*), durante 7 días antes de la adquisición, produjo un descenso de los niveles centrales de serotonina y de los del metabolito 5-HIAA, lo que a nivel conductual se tradujo en un peor aprendizaje en ambos sexos (Heinsbroek y cols., 1988b).

La consolidación de la evitación inhibitoria (ver Tabla I) se deterioró tras la infusión postadquisición en la corteza parietal posterior de 50 µg de un inhibidor de la proteínquinasa MAPK, el *PD098059*, cuando es administrada inmediatamente después de la adquisición (Walz y cols., 1999 y 2000), pero no después de 3 ó 6 horas (Walz y cols., 2000). La infusión de 5 µg de un antagonista de los receptores NMDA glutamatérgicos, *AP5*, tuvo efectos amnésicos (impidió la consolidación) únicamente si se administraba 60 ó 90 minutos tras la adquisición, pero no antes, es decir, ni inmediatamente ni a los 30 minutos de la adquisición (Zanatta y cols., 1996) y también se impidió la consolidación con la infusión de un inhibidor de la proteínquinasa A (*KT5720*) cuando se administró a las 0, 3 y 6 horas, pero no a las 9 horas de la adquisición (Ardenghi y cols., 1997). El *SCH23390*, un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D₁ o el *timolol*, un bloqueador β-adrenérgico, impidieron la consolidación tras 3 y 6 horas de su administración, efecto que no se presentó si se administraban inmediatamente después de la adquisición o a las 9 horas (Ardenghi y cols., 1997). Sin embargo, la consolidación mejoró tras la infusión postadquisición en la corteza parietal posterior de *8-Br-AMPC* (adenosín cíclico monofosfato), de *forskolin*, un activador de la adenilciclase o del neurotransmisor *norepinefrina* administradas todas 3 ó 6 horas después de la adquisición, pero no inmediatamente ó pasadas 9 horas de esta fase. La administración de un antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, *NAN-190* no afectó al condicionamiento en ninguno de los momentos en los que fue administrado (inmediatamente, a las 3, 6 ó 9 horas) (Ardenghi y cols., 1997). Cuando se midió la actividad de la proteínquinasa A dependiente del AMPc (PKA) tras

la adquisición en la evitación inhibitoria se pudo comprobar que no variaba ni a las 0, 1.5, 3 ó 6 horas de la adquisición (Pereira y cols., 2001a) (ver Tabla I).

La consolidación también se pudo bloquear con la infusión postadquisición en la corteza prefrontal precentral medial anterior de 0.5µg de *muscimol*, un agonista de los receptores GABA_a ó de 0.5µg de *SCH23390* si la administración se hacía inmediatamente después, a los 90 y a los 180 minutos, pero no a los 270 minutos (Mello e Souza y cols., 2000). Cuando se administraron las mismas sustancias en la corteza prefrontal precentral medial posterior también se describieron efectos amnésicos si transcurrían 90 minutos de la adquisición, pero no si eran administradas inmediatamente ó pasados 180 minutos de esta fase (Mello e Souza y cols., 2000). La administración de AP5 sólo fue amnésica con la dosis de 0.5µg en el área precentral medial anterior inmediatamente ó a las 3 horas, pero no pasados 90 minutos (Mello e Souza y cols., 2000).

TABLA I. CORTEZA CEREBRAL Y EVITACIÓN INHIBITORIA											
TIEMPO (horas)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
POSTADQUISICIÓN											
<i>C. parietal posterior</i>	8-Br-AMPC	○			▲			▲			○
	AP5	○ ○	■ ■								
	Forskolin	○			▲			▲			○
	KT5720	■			■			■			○
	NAN-190	○			○			○			○
	Norepinefrina	○			▲			▲			○
	PD098059	▼			○			○			
	SCH23390	○			■			■			○
	Timolol	○			■			■			○
<i>C. prefrontal precentral:</i> - Medial anterior - Medial posterior - Granulada insular	AP5	■	○		■						
	Muscimol	■	■		■	○					
	SCH23390	■	■		■	○					
	Muscimol	○	■		○						
	SCH23390	○	■		○						
	8-OH-DPAT	■									
	NAN-190	○									
	TIEMPO (horas)		0	1	2	3	4	5	6	7	8

Nota: La administración postadquisición de diversas sustancias sobre la corteza cerebral produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. El intervalo adquisición-retención fue de 24 horas.

En la corteza precentral medial, la actividad de la PKA no varía tras la adquisición en evitación inhibitoria (Pereira y cols., 2001a). En la corteza granulada insular de la corteza prefrontal, la administración justo después la adquisición de 1.25 ó 6.25 µg del agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT impidió su consolidación, mientras que la administración de 0.125 ó 1.25µg del antagonista NAN-190 no tuvo efectos sobre esta área, pero su administración redujo la amnesia inducida por el agonista (Mello e Souza y cols., 2001)

Se impidió el recuerdo con la infusión, 10 minutos preretención en la corteza parietal posterior, de un antagonista de los receptores AMPA glutamatérgicos, el CNQX, tras 1, 31 ó 60 días de la adquisición (Quillfeldt y cols., 1996).

2- Sistema límbico

2.1- Formación hipocampal

La formación hipocampal es crítica para el aprendizaje y la memoria, al establecer extensas y recíprocas conexiones con la neocorteza (Gluck y Myers, 1997). La información circula de la corteza entorrinal hacia el giro dentado, de ahí al hipocampo, al complejo subicular y vuelve a la neocorteza antes de regresar a las áreas sensoriales. Tanto en la corteza entorrinal como en el hipocampo es donde más estudios con evitación inhibitoria se han realizado.

Corteza entorrinal

La corteza entorrinal integra la información procesada por la amígdala y el hipocampo durante y después de la adquisición (Izquierdo y Medina, 1997a). Su inactivación 60 minutos antes de la adquisición en evitación inhibitoria mediante 5ng de *tetrodotoxin* impidió la adquisición, pero cuando se administró inmediatamente después de la adquisición o antes de la retención, su inactivación pareció no ser relevante ni para la consolidación ni para el recuerdo del condicionamiento (Baldi y cols., 1998). El estudio de Pereira y cols., (2001a) detectó aumento en la actividad de la PKA a las 3 horas de la adquisición en evitación inhibitoria, pero no antes ni después.

Sobre la corteza entorrinal, la manipulación farmacológica muestra que la administración postadquisición de PD098059 facilitó la consolidación cuando se midió

a las 1.5 horas (MCP) (Izquierdo y cols., 2000a) pero 24 horas después (MLP) su efecto era contrario y reveló deterioro en la consolidación (Walz y cols., 1999 y 2000; Izquierdo y cols., 2000a). Este efecto deteriorante sobre la memoria a largo plazo también se obtuvo si la administración se demoraba hasta 3 horas después de la adquisición, pero no cuando se administró 90 ó 360 minutos después del mismo (Walz y cols., 2000) (ver Tabla II.1a). Con la administración de *AP5*, únicamente se impidió la consolidación si era administrada 30, 60 ó 90 minutos después de la adquisición (Zanatta y cols., 1996). Cuando se administraron inmediatamente después de la adquisición y el recuerdo se midió a las 24 horas, la infusión en esta área de 0.5µg de *KT5720* tuvo efectos amnésicos, a las 3 y a las 6 horas, pero no después (a las 9 horas) (Ardenghi y cols., 1997), y en otros estudio, la infusión en la corteza entorrinal de 0.5µg de *KT5720* ó de 2.5µg de *estaurosporin*, inhibidor de la proteincinasa C (PKC), deterioró la consolidación en esta área tanto a corto (a las 1.5 horas) como a largo plazo (a las 24 horas) (Izquierdo y cols., 2000a). La administración postadquisición de 0.5µg de *SCH23390* tuvo efectos amnésicos en los estudios que evaluaron el recuerdo a las 24 horas (Ardenghi y cols., 1997; Izquierdo y cols., 1998c), pero no hubo efectos cuando se midió el recuerdo a las 1.5 horas (Izquierdo y cols., 1998c); a diferencia de la administración justo después del aprendizaje de 0.3µg de *timolol* ya que deterioró la memoria a corto pero no a largo plazo (Izquierdo y cols., 1998c) ó de 2.5µg de *8-OH-DPAT*, que aumentó la consolidación a corto plazo, pero la deterioró a largo plazo (Izquierdo y cols., 1998c).

Sin embargo, la evitación inhibitoria se ve mejorada tras la infusión de 1.25µg de *8-Br-AMPC* ó de 0.5µg de *forskolin* inmediatamente después de la adquisición, a las 3 y hasta las 6 horas después (Ardenghi y cols., 1997). El agonista de los receptores D₁ (*SKF38393*), también mejoró la consolidación a largo pero no a corto plazo (Izquierdo y cols., 1998c). Administrar *norepinefrina* tras la adquisición también mejoró la consolidación tanto a corto (Izquierdo y cols., 1998c) como a largo plazo (Ardenghi y cols., 1997; Izquierdo y cols., 1998c), en este último caso incluso cuando la administración se demoró 3 ó 6 horas (Ardenghi y cols., 1997). La administración de 2.5µg de *NAN-190* en esta área no tuvo efecto cuando se administró inmediatamente después de la adquisición y el recuerdo se midió a las 24 horas (Ardenghi y cols., 1997; Izquierdo y cols., 1998c) ni en ninguno de otros intervalos evaluados (3, 6 y 9 horas)

(Ardenghi y cols., 1997); pero si se estudiaba la memoria a corto plazo, la administración de *NAN-190* si deterioraba la consolidación (Izquierdo y cols., 1998a, c). Tampoco varió las latencias la administración de *lavendustin*, un inhibidor en concentraciones altas de la proteinquinasa G (PKG), de *KN62*, un bloqueador de la proteinquinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII), de *LY83583*, un inhibidor de la ciclase guanilil ó de *KT5823*, un inhibidor de la PKG, todas evaluadas a corto y largo plazo (Izquierdo y cols., 2000a). La administración de 0.5 µg de *muscimol* o de 0.5 µg de *CNQX* bloqueó la memoria a corto plazo sin afectar a la de largo plazo (Izquierdo y cols., 1998a).

TABLA II.1a. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA											
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Corteza entorrinal	POSTADQUISICIÓN										
	8-Br-AMPC	▲			▲			▲			○
	8-OH-DPAT	▲*									
	8-OH-DPAT	■			■			■			○
	AP5	○ ■	■ ■								
	CNQX		○								
	CNQX		■*								
	DPAT		▲*								
	DPAT		■								
	Estaurosporin	▼**									
	Forskolin	▲			▲			▲			○
	KN62	○**									
	KT5720	▼**			■			■			○
	KT5823	○**									
	Lavendustin	○**									
	LY83583	○**									
	Muscimol		○								
	Muscimol		■*								
	NAN-190	○			○			○			○
	NAN-190	▼*									
	Norepinefrina	▲**			▲			▲			○
	PD098059	▲*									
	PD098059	▼	○		▼			○			
	SCH23390	■			■			■			○
	SCH23390	○*									
	SKF38393	▲			▲			▲			○
SKF38393	▼*										
Timolol	■**			■			■			○	
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Nota: La administración postadquisición de diversas sustancias sobre la corteza entorrinal produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la evitación inhibitoria. El intervalo adquisición-retención fue de 24 horas; **: efecto tanto en la MCP (1.5 horas) como en la MLP (24 horas); *: efecto sólo en la MCP.

El recuerdo de la evitación inhibitoria se bloqueó con la infusión preretención (10 minutos antes) en la corteza entorrinal de *CNQX*, pasados 1 ó 31, pero no tras 60 días de la adquisición (Quillfeldt y cols., 1996). La administración 6 minutos antes de la retención de *SKF38393* ó de *8-OH-DPAT* no tuvo ningún efecto sobre el recuerdo a corto plazo (1.5 horas) (Izquierdo y cols., 1998c); estas sustancias, junto con *SCH23390*, *norepinefrina*, *timolol* y *NAN-190* tampoco tuvieron efectos a largo plazo cuando se administraron 90 minutos antes de la retención (Izquierdo y cols., 1998c).

Hipocampo

La integridad del hipocampo es esencial para que la evitación inhibitoria se lleve a cabo, ya que su inactivación mediante la administración de *tetrodotoxin* o de *lidocaína* (un anestésico local, bloqueador del canal de sodio), impide su consolidación en los estudios realizados tanto a nivel del hipocampo dorsal como ventral (Ambrogio Lorenzini y cols., 1999). Estaría implicado, entre otros, el sistema glutamatérgico del hipocampo, que se reflejaría en un aumento de las sinapsis únicamente en esta área (y no el de la corteza parietal) (Schröder y cols., 2000).

Los estudios experimentales han mostrado que se deteriora el condicionamiento tras la microinyección en la región hipocampal CA1 10 minutos antes de la adquisición de un inhibidor selectivo de la $PKC\beta I/\alpha$ (*Gö6976*) cuando se midió el recuerdo a las 1.5 y a las 3 horas (MCP) (Paratcha y cols., 2000; Vianna y cols., 2000b), del inhibidor no selectivo de la $PKC\beta I/\alpha$ (*Gö6976*) de la $PKC\beta I/\alpha$ (*Gö7874*) cuando el recuerdo fue a las 24 horas (MLP) (Vianna y cols., 2000b), de un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico (*NO-Arg*) (Fin y cols., 1995) ó de un inhibidor de la tirosinasa, *radicol*, todos ellos administrados 15 minutos antes de la adquisición y habiendo sido evaluado su recuerdo tanto a corto como a largo plazo (Pereira y cols., 2001b).

La consolidación se deterioró cuando 50 ó 110 minutos, pero no 170 minutos después de la adquisición se administró en la región CA1 del hipocampo dorsal 4.6nM de *Gö6976* (Paratcha y cols., 2000; Vianna y cols., 2000b), al igual que con *Gö7874* (Vianna y cols., 2000b) (ver Tabla II.1.b). La consolidación a corto plazo (evaluada a las 1.5 horas) pero no a largo plazo se deterioró cuando se administró inmediatamente después de la adquisición 0.05µg de *PD098059* (Izquierdo y cols., 2000a), aunque en

otro estudio una dosis mayor de esta misma sustancia (50 μ M) impidió la consolidación a largo plazo (a las 24 horas) solamente cuando fue administrada a los 180 minutos, pero no inmediatamente, 90 ó 360 minutos después de la adquisición (Walz y cols., 2000). La administración justo después de la adquisición de 5 μ g de *AP5*, también afectó negativamente a este fase, pero no después de 30, 60 ó 90 minutos (Zanatta y cols., 1996), en la línea de lo que se obtuvo con el *MCPG*, un antagonista de los receptores metabotrópicos glutamatérgicos, administrado inmediatamente tras la adquisición y no 180 minutos después (Bianchin y cols., 1994); ó con la infusión de 2 μ g de *NO-Arg* inmediatamente después de la adquisición, pero no 30 ó 60 minutos después (Fin y cols., 1995). La consolidación a corto y largo plazo también se deterioró cuando en esta área se administró inmediatamente después de la adquisición 2.5 μ g de *LY83583* (Izquierdo y cols., 2000a) y únicamente se vio afectada la memoria a largo plazo con la administración de 0.5 μ g de *lavendustin*, de 2 μ g de *KT5823*, de 2.5 μ g de *estaurosporin* ó de 3.6 μ g de *KN62* (Izquierdo y cols., 2000a). El deterioro derivado de la administración justo después de la adquisición de *radicol*, evaluado a las 1.5 horas y a las 3 horas (MCP) y a las 24 horas (MLP) no se observó cuando se administró 30 ó 90 minutos después de la adquisición (Pereira y cols., 2001b).

En un estudio, se impidió la consolidación de la evitación inhibitoria con la administración a las 3 ó a las 6 horas de 0.5 μ g de *SCH23390*, de 0.3 μ g de *timolol*, ó de 2.5 μ g de *8-OH-DPAT*, pero no cuando se administró inmediatamente, a las 1.5 ó a las 9 horas de la adquisición (Bevilaqua y cols., 1997); en otro estudio, la administración de *8-OH-DPAT* ó de *SCH23390* no variaron las latencias de la retención evaluado a las 24 horas, pero sí a las 1.5 horas (memoria a corto plazo), reduciéndolas y aumentándolas, respectivamente (Izquierdo y cols., 1998c). Con respecto a la administración justo después de la adquisición de 0.5 μ g de *KT5720*, hay deterioro cuando el recuerdo es a los 90 minutos (MCP) (Izquierdo y cols., 2000a) y a las 24 horas (Bevilaqua y cols., 1997); la retención a las 24 horas también mostró efectos amnésicos a las 3 y a las 6 horas, pero no transcurridas 1.5 ó 9 horas de la adquisición (Bevilaqua y cols., 1997). La administración de 0.5 μ g de *muscimol* o de 0.5 μ g de *CNQX* impidió la consolidación tanto de la memoria a corto plazo, evaluada a los 90 minutos como la de a largo plazo, 24 horas después (Izquierdo y cols., 1998a). La administración de 2.5 μ g de *DPAT* bloqueó el recuerdo de la memoria a corto plazo evaluado a los 90 minutos,

pero no transcurridas 3, 4.5 h en la memoria a largo plazo (Izquierdo y cols., 1999a). También se ha descrito que la consolidación de la evitación inhibitoria mejora con la infusión postadquisición en el hipocampo dorsal (CA1) de un agonista de los receptores de glutamato (ACPD), de manera dependiente de dosis y cuando se administra inmediatamente tras la adquisición, pero no cuando se dejan transcurrir 180 minutos (Bianchin y cols., 1994); además anuló la amnesia descrita con la infusión de MCPG cuando se administró justo después de la adquisición, pero no transcurridos 180 minutos del mismo (Bianchin y cols., 1994).

TABLA II.1b. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA											
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Hipocampo dorsal (CA1)	POSTADQUISICIÓN										
	8-Br-AMPC	○			▲			▲			○
	8-OH-DPAT	○	○		■			■			○
	8-OH-DPAT	▼*									
	ACPD	▲			○						
	AP5	▼○	○○								
	CNQX	■**									
	DPAT	■*									
	DPAT	○									
	Estaurosporin	▼									
	Forskolin	○			▲			▲			○
	Gö6976	**■		■	○						
	Gö7874	■		■	○						
	KN62	▼									
	KT5720	**■	○		■			■			○
	KT5823	▼									
	Lavendustin	▼									
	LY83583	▼**									
	MCPG	■			○						
	Muscimol	■**									
	NAN-190	○			▲			▲			○
	Norepinefrina	▲	○		▲			▲			○
	NO-Arg	▼○	○								
	PD098059	▼*	○		▼			○			
	Radicicol	▼**○	**○								
	SCH23390	○	○		■			■			○
	SCH23390	▲*									
	SKF38393	○			▲			▲			○
SKF38393	▼*										
SNAP	▲	▲	▲			○					
Timolol	○	○		■			■			○	
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Nota: La administración postadquisición de diversas sustancias sobre el hipocampo dorsal (CA1) produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. El intervalo adquisición-retención fue de 24 horas;

** : efecto tanto en la MCP (1.5 horas) como en la MLP (24 horas); * : efecto sólo en la MCP.

La consolidación fue mejor que la de los controles cuando se administró inmediatamente después e incluso pasados 60 ó 150 minutos de la adquisición 5 μ g de *SNAP*, un facilitador del óxido nítrico, pero no 300 minutos después (Fin y cols., 1995). En esta misma área, la administración de 1.25 μ g de *8-Br-AMPC*, de 7.5 μ g de *SKF38393*, de 2.5 μ g de *NAN-190* ó de 0.5 μ g de *forskolin* mejoró la consolidación cuando se evaluó a las 3 ó 6 horas, pero este efecto facilitador no se observó ni cuando se administraron inmediatamente después ni a las 9 horas de la adquisición (Bevilaqua y cols., 1997). Sin embargo, en el estudio de Izquierdo y cols., (1998c), la administración de *SKF38393* no varió las latencias en la retención, cuando el recuerdo se hizo a las 24 horas, pero las redujo cuando el recuerdo se hizo a los 90 minutos. La *norepinefrina* también facilitó la consolidación de esta tarea cuando se administró inmediatamente (Izquierdo y cols., 1998c), y a las 3 ó 6 horas, pero no transcurridas 1.5 ó 9 horas de la adquisición (Bevilaqua y cols., 1997).

La administración 10 minutos antes de la retención de *Sp-AMPC* sobre el hipocampo dorsal (CA1) mejoró el recuerdo cuando transcurrieron 24 horas entre la adquisición y la retención (Szapiro y cols., 2000), o incluso 31 días (Izquierdo y cols., 2000c), pero no cuando transcurren 3 horas entre ambas fases (Izquierdo y cols., 2000c) (ver Tabla II.1c).

El recuerdo empeoró con *CNQX* pasadas 3 horas de la adquisición (Izquierdo y cols., 2000c) ó 24 horas (Quillfeldt y cols., 1996; Szapiro y cols., 2000; Izquierdo y cols., 2000b), pero no 31 días después (Quillfeldt y cols., 1996; Izquierdo y cols., 2000c); sin embargo, la presentación 60 minutos antes de la retención de una situación novedosa mejoraba su recuerdo a las 24 horas (Izquierdo y cols., 2000b). La administración de *KN62*, no tuvo efectos sobre el recuerdo a las 3 horas (Izquierdo y cols., 2000c), 24 horas (Szapiro y cols., 2000) ó 31 días (Izquierdo y cols., 2000c). La administración de *AP5* no tuvo efectos sobre el recuerdo de la evitación inhibitoria, ni a las 3 horas (Izquierdo y cols., 2000c), ni a las 24 horas (Szapiro y cols., 2000; Izquierdo y cols., 2000b) ni a los 31 días de la adquisición (Izquierdo y cols., 2000c), pero si una hora antes de la retención se les permitía la exploración de una situación novedosa, el recuerdo mejoraba a las 24 horas e incluso a los 31 días (Izquierdo y cols., 2000b). Con la administración preretención de *Rp-AMPC* ó *PD098059*, el recuerdo empeoró transcurridas 24 horas (Szapiro y cols., 2000; Izquierdo y cols., 2000b) o 31 días

(Izquierdo y cols., 2000c), sin que explorar una situación novedosa modificara los resultados (Izquierdo y cols., 2000b).

En el caso de *MCPG*, el recuerdo de la memoria se vio bloqueado a corto (Izquierdo y cols., 2000c) y a largo plazo (24 horas; Szapiro y cols., 2000; Izquierdo y cols., 2000b y 31 días, Izquierdo y cols., 2000c). El *radicol* también deterioró el recuerdo a las 24 horas de la evitación inhibitoria (Pereira y cols., 2001b). La administración preretención de *Gö6976* y de *Gö7874* impidió en ambos casos el recuerdo de la evitación inhibitoria a las 24 horas (Vianna y cols., 2000b).

TABLA II.1c. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA				
	MCP (1.5 ó 3 horas)	MLP		
		24 horas	31 días	
Hipocampo dorsal (CA1)	PRERETENCIÓN			
	8-OH-DPAT	○	○	
	AP5	○	○	○
	AP5 + novedad		▲	▲
	CNQX	▼	▼	○
	CNQX + novedad		▲	
	Gö6976		■	
	Gö7874		■	
	KN62	○	○	○
	NAN-190	○		
	MCPG	■	■	■
	PD098059		▼	▼
	Radicol		▼	
	Rp-AMPSc		▼	▼
	Sp-AMPSc	○	▲	▲
	SCH23390		○	
	SKF38393	○	○	
Timolol	○			

Nota: La administración 6-10 minutos antes de la retención de diversas sustancias sobre el hipocampo dorsal (CA1) produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre el recuerdo de la evitación inhibitoria.

La administración de *SKF38393* ó *8-OH-DPAT* no modificaron las latencias de la retención cuando se administraron 6 minutos antes de la retención y se evaluó a los 90 minutos (MCP) ni cuando se administró 90 minutos antes de la retención y se evaluó su recuerdo a las 24 horas (MLP) (Izquierdo y cols., 1998c). La administración de *timolol* ó *NAN-190* tampoco alteró el recuerdo a las 24 horas (Izquierdo y cols., 1998c).

2.2- Corteza cingulada

La administración en la corteza cingulada posterior de 0.5µg de *muscimol* inmediatamente después de la adquisición deterioró la memoria a corto (evaluada a las 1.5 horas) y a largo plazo (pasadas 24 horas) (Souza y cols., 2002). El *Rp-AMPSc*, un inhibidor de la PKA, sólo deterioró la consolidación a corto plazo (a las 1.5 horas) y con las mismas dosis (0.1 ó 0.5µg) el estimulante de la PKA, *Sp-AMPSc*, no varió ni la memoria a corto plazo ni a largo plazo (Souza y cols., 2002). La actividad de la PKA tampoco se alteró ni inmediatamente ni pasadas 1.5, 3 ó 6 horas de la adquisición (Pereira y cols., 2001a).

3- Amígdala

La amígdala juega un papel fundamental en los condicionamientos clásicos y también en el condicionamiento de evitación inhibitoria (Riekkinen y cols., 1993; Wilensky y cols., 2000; Holahan y White, 2002). En principio se defendía que la evitación inhibitoria se almacenaba tanto en el hipocampo como en la amígdala, y que ambas debían estar presentes para obtener una correcta y completa expresión de esta memoria (Brioni, 1993), pero ahora algunos autores puntualizan que sólo sería necesaria para la expresión, pero no sería su lugar de almacenamiento (Torras y cols., 2001). Los estudios muestran que la administración de diversas sustancias en la amígdala, modula este condicionamiento y que su lesión reversible mediante *tetrodotoxin* o *lidocaína* tiene efectos deteriorantes o incluso amnésicos sobre el mismo (Ambrogi Lorenzini y cols., 1999).

La administración preadquisición de los antagonistas colinérgicos *escopolamina* o *mecamilamina* impidió la adquisición de este aprendizaje tanto en aquellas ratas con la amígdala lesionada como en las que no, pero en las lesionadas el efecto amnésico de estas sustancias era menor. Con los núcleos basales lesionados, la administración preadquisición de *nicotina* o de *arecolina*, mejoró la memoria y, al igual que los controles, tuvieron latencias superiores a los demás grupos también lesionados (Riekkinen y cols., 1993). La administración 6 minutos antes de la adquisición de *KN62*, *CNQX*, *AP5*, *estaurosporin*, *escopolamina*, *norepinefrina* o *picrotoxín* (un antagonista gabaérgico) no tuvo ningún efecto en la memoria de trabajo medida a los 3 segundos de la adquisición (Bianchin y cols., 1999). La administración preadquisición de un antagonista de los receptores glucocorticoides (*RU38486*), no varió las latencias

ni en la adquisición ni en la retención, ni tampoco las de aquellos grupos que, por efecto del *8-Br-AMPC*, habían aumentado sus latencias. Pero el *RU38486* redujo la mejora obtenida con el *clenbuterol*, un agonista β -adrenérgico (Roosendaal y cols., 2002).

La administración inmediatamente después de la adquisición del agonista de los receptores de glucocorticoides, *RU28362*, en el núcleo basolateral de la amígdala, mejoró la consolidación (Power y cols., 2000) (ver Tabla III), pero dicho efecto se reducía si se administraba conjuntamente *atropina*, un antagonista muscarínico colinérgico (Power y cols., 2000) ó previamente se inyectaba *atenolol* ó *Rp-AMPSc* (Roosendaal y cols., 2002).

TABLA III. AMÍGDALA Y EVITACIÓN INHIBITORIA										
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Amígdala	POSTADQUISICIÓN									
	8-Br-AMPC	○			○			○		
	8-OH-DPAT	○			○			○		
	AP5	■ ○	○ ○							
	Atenolol	■								
	Clenbuterol	▲								
	CNQX	■								
	Dexametasona	▲								
	Escopolamina	■								
	Estaurosporin	■								
	Forskolin	○			○			○		
	KN62	■								
	KT5720	○			○			○		
	Muscimol	■								
	NAN-190	○			○			○		
	Norepinefrina	▲			○			○		
	PD098059	○			▼			○		
	Picrotoxín	▲								
	Prazosín	▼								
	RU28362	▲								
SCH23390	○			○			○			
SKF38393	○			○			○			
Timolol	○			○			○			
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Nota: La administración postadquisición de diversas sustancias sobre la amígdala produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. El intervalo adquisición-retención fue de 24 horas.

La administración de determinadas dosis de *clenbuterol* inmediatamente después de la adquisición, mejoró su consolidación (Ferry y McGaugh, 1999; Roosendaal y cols., 2002). Con la infusión de 50 μ M de *PD098059* en la amígdala basolateral, la

consolidación se deterioró, administrado a los 180 minutos de la adquisición, pero no inmediatamente ó 360 minutos después (Walz y cols., 2000). La administración justo después de la adquisición de 5µg de *AP5* impidió la consolidación (Bianchin y cols., 1999), pero no afectó una vez transcurridos 30, 60 ó 90 minutos de la adquisición (Zanatta y cols., 1996). La inactivación de esta zona mediante *muscimol* administrado inmediatamente después de la adquisición también tuvo efectos deteriorantes para el condicionamiento (Wilensky y cols., 2000), al igual que con la administración de 1µg de *prazosín*, un antagonista selectivo de los α_1 -adrenoceptores (Ferry y cols., 1999) ó *atenolol*, antagonista de los β -receptores (Roozendaal y cols., 1999) el cual incluso atenuó la mejoría obtenida tras la administración conjunta de *fenilefrina*, un agonista no selectivo de los α -adrenoceptores e *yohimbina*, un antagonista selectivo de los α_2 -adrenoceptores (Ferry y cols., 1999).

Pero la infusión postadquisición en la amígdala de 1.25µg de *8-Br-AMPC*, de 0.5µg de *forskolin*, de 0.5µg de *KT5720*, de 0.5µg de *SCH23390*, de 0.3µg de *timolol*, de 2.5µg de *8-OH-DPAT*, de 7.5 µg de *SKF38393* ó de 2.5 µg de *NAN-190* no tuvo ningún efecto en los estudios en los que fueron administrados inmediatamente después, a las 3 horas (Bevilaqua y cols., 1997; Ardenghi y cols., 1997), ó a las 6 horas (Ardenghi y cols., 1997). La infusión inmediatamente después de la adquisición de *KN62*, *CNQX*, *escopolamina* o *estaurosporin* entre el núcleo central y el basolateral de la amígdala no tuvo ningún efecto en la memoria a corto plazo evaluada a los 90 minutos de la adquisición, pero a las 24 horas, todas ellas demostraron tener efectos amnésicos sobre la consolidación de la evitación inhibitoria (Bianchin y cols., 1999). La consolidación mejoró con la infusión postadquisición en la amígdala de *dexametasona*, un glucocorticoide sintético (Power y cols., 2000; Roozendaal, 2000), de *picrotoxín* cuando se evaluó a las 24 horas pero no a las 1.5 horas (Bianchin y cols., 1999), de 0.3µg de *norepinefrina*, si es inmediatamente después (Ardengui y cols., 1997; Bevilaqua y cols., 1997; Bianchin y cols., 1999) pero no a las 3 horas (Bevilaqua y cols., 1997) ó a las 6 horas (Ardenghi y cols., 1997). Setlow y cols., (2000) comprobaron que era necesario que el complejo basolateral de la amígdala estuviera intacto para que los glucocorticoides pudieran favorecer la consolidación de esta tarea.

Los receptores glutamatérgicos del núcleo de la amígdala son necesarios para el recuerdo, ya que la infusión 10 minutos antes de la retención de 0.5 µg de CNQX lo deteriora cuando se mide pasadas 24 horas, pero no tras 31 ó 60 días (Quillfeldt y cols., 1996).

4- Otras áreas

Las lesiones químicas del núcleo basal magnocelular (NBM) deterioran el condicionamiento de evitación inhibitoria, lo cual se puede prevenir con agonistas colinérgicos (Ambrogio Lorenzini y cols., 1999), por lo que se postula que la recuperación se podría deber a la formación de nuevos contactos sinápticos o a una compensación en la permanencia de los terminales colinérgicos (Dekker y cols., 1991). Como las lesiones del NBM producen una disminución significativa de la actividad de la colina acetiltransferasa, algunos han comprobado que la *galantamina*, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, administrada antes de la retención mejora el recuerdo previamente dañado (Sweeney y cols., 1990). El *NS-105*, un estimulador central de la actividad colinérgica que también incrementa el número de receptores GABA_b, administrado en dosis de 3, 10, 30, 100 ó 300 mg/kg una hora antes de la adquisición de la evitación inhibitoria, también es capaz de prevenir los efectos amnésicos inducidos por la lesión de este núcleo (Ogasawara y cols., 1999).

La lesión bilateral del área pedúnculo-pontina dificulta la adquisición de la evitación inhibitoria, mientras que la consolidación y el recuerdo quedan intactos (Fujimoto y cols., 1992). También se ha investigado que las conexiones entre el núcleo paragigantocelular y el locus coeruleus son relevantes para este condicionamiento: el primero aporta información de los eventos emocionales a las estructuras del sistema límbico implicadas en la memoria a través de su influencia en el locus coeruleus y, así, su inactivación mediante *lidocaína* o *muscimol*, deteriora la consolidación, lo que no ocurre con la inactivación de las áreas adyacentes (áreas dorsal y medial del núcleo paragigantocelular) (Clayton y Williams, 2000). Los núcleos tuberomamilares, fuente de la histamina cerebral, mejoran la consolidación cuando son inactivados mediante la infusión de *lidocaína*, pero su inactivación no tiene ninguna repercusión cuando se realiza pasadas 5 horas desde la adquisición (Frisch y cols., 1999). La participación en la evitación inhibitoria del núcleo del tracto solitario, la sustancia negra, el área septal

medial, el cuerpo estriado y la neocorteza también se ha documentado (Ambrogio Lorenzini y cols., 1999).

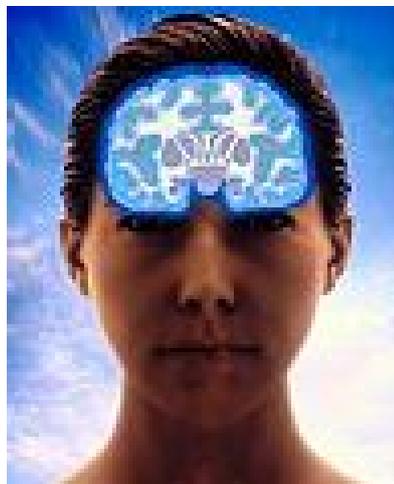
En resumen, los métodos farmacológicos empleados en los estudios revisados muestran que el condicionamiento de evitación inhibitoria depende principalmente de la actividad integrada de corteza frontal y parietal posterior, amígdala, hipocampo y corteza entorrinal (Izquierdo y Medina, 1999).

En la evitación inhibitoria los sucesos moleculares en la región CA1 del hipocampo producen PLP, requiriendo sucesos equivalentes en la amígdala basolateral y la corteza entorrinal, parietal y cingulada. Mediante microinfusiones localizadas en diferentes áreas y a determinados tiempos tras la adquisición, se ha demostrado la importancia de diversas enzimas en la formación de la memoria a corto y largo plazo. La consolidación de la memoria, que se produce como mínimo a las 3-6 horas tras la prueba de adquisición de la evitación inhibitoria, utiliza los receptores NMDA, AMPA y D₁, siendo inhibida por los receptores GABA_A en el hipocampo de la rata (Izquierdo y cols., 2006). Al ser administrados en la corteza cerebral agonistas o antagonistas de los receptores de distintos sistemas de neurotransmisión se observó que los receptores de glutamato AMPA y de dopamina D1 en la corteza dorsolateral y ventromedial son necesarios tanto para la memoria inmediata como para la consolidación de la memoria a largo plazo. Asimismo, ambos procesos son susceptibles a la inhibición del receptor GABA_A (Izquierdo y cols., 2007). La consolidación de la memoria comprende una compleja red de sistemas cerebrales, y sucesos moleculares en serie y en paralelo, incluso para un aprendizaje de evitación inhibitoria de un ensayo (Izquierdo y cols., 2006).

CAPÍTULO 4: ANTIDEPRESIVOS Y MEMORIA

4.1- INTRODUCCIÓN

El cerebro humano tiene aproximadamente cien mil millones de neuronas, que están unidas en redes para producir la gran variedad de atributos mentales y cognitivos que nos caracterizan, tales como la memoria, inteligencia, emoción y personalidad (Tsien, 2000). La gran cantidad de sinapsis que se producen entre ellas hace imposible que los procesos que regulan sean reducidos a la simplicidad. Esto hace que cualquier objeto de



estudio en realidad esté interfiriendo y sea interferido por otros numerosos procesos, no se puede incidir en uno de ellos sin modificar en parte otros caracterizados por su proximidad física o funcional.

Como vimos en el Capítulo 2 los antidepresivos se caracterizan por producir mejorías en la depresión, pero también, según el mecanismo de acción, por producir unos efectos que van desde un aumento de la somnolencia a posibles déficits en la memoria. En este sentido es importante a la hora de elegir la medicación tener en cuenta el tipo de paciente que se va a tratar y los efectos secundarios de algunos antidepresivos. Por ejemplo, los ancianos pueden presentar déficits previos de memoria debidos a la edad que pueden ser aumentados con la administración de determinados antidepresivos. Además son más sensibles a los efectos adversos de los fármacos anticolinérgicos (Riedel y Van Praag, 1995).

Nos encontramos a la vez con un problema añadido: los problemas de la memoria no sólo son referidos tras la administración de algunos antidepresivos, sino que suelen cursar paralelamente con el proceso mismo de la depresión. En numerosos estudios que tienen en cuenta el deterioro cognitivo presente en la depresión se describen quejas de falta de concentración y de problemas de memoria, reflejados en una peor ejecución por

parte de los sujetos con depresión frente a los sujetos sanos en pruebas de memoria y aprendizaje (Thompson y cols., 1991; Isley y cols., 1995).

La mayoría de personas con depresión son tratadas de forma ambulatoria, con la finalidad de que puedan continuar su vida profesional y su rutina diaria. Por ello es necesario que la prescripción de antidepresivos dañe mínimamente sus funciones cognitivas (Amado-Boccaro y cols., 1995).

Las investigaciones centradas en estudiar los problemas cognitivos en pacientes con depresión difieren en las conclusiones, lo que dificulta el llegar a una conclusión determinante. Estas diferencias se deben en parte a diferencias metodológicas, como la selección de la muestra ante diferentes criterios diagnósticos, diferentes edades de los pacientes, la amplia variedad de tests empleados, y en el caso de que se administre tratamiento farmacológico, a las diferentes dosis y a los diferentes fármacos utilizados en los distintos estudios (Danion, 1993).

En este capítulo describiremos, en primer lugar, la relación existente entre el proceso de la depresión y el posible deterioro cognitivo que la acompaña, y en segundo lugar estudiaremos los efectos en la memoria del tratamiento farmacológico de la depresión. En este apartado haremos hincapié en los efectos de los antidepresivos producidos en personas con depresión y los producidos en animales de laboratorio, que nos acerca al conocimiento de lo que ocurre en humanos.

4.2- DEPRESIÓN Y MEMORIA

Una queja bastante frecuente en los pacientes deprimidos es la relacionada con problemas de memoria. La depresión está asociada con déficits en la memoria (Schmitt y cols., 2006). En ocasiones la gravedad del daño cognitivo en la depresión es tal que los pacientes pueden ser diagnosticados de pseudodemencia (Yousef y cols., 1998).

Una de las consecuencias del exceso de estrés es la depresión. Es bastante posible que las alteraciones de memoria que ocurren en la depresión estén muy relacionadas con los efectos que tiene el estrés en el hipocampo. De hecho, parece claro que los esteroides suprarrenales liberados en situaciones de estrés son responsables de cambios físicos en el hipocampo y de los problemas de memoria subsecuentes (Le Doux, 1999).

Cuando las personas o animales se encuentran en una situación de estrés (estímulo emocional), la glándula suprarrenal segrega varias hormonas esteroideas al flujo sanguíneo, la más importante de las cuales es en nuestra especie el cortisol y en los roedores la cortisona. Los esteroides suprarrenales ayudan al organismo a movilizar sus reservas de energía para afrontar la situación de estrés (ver Fig. 4.2.1).

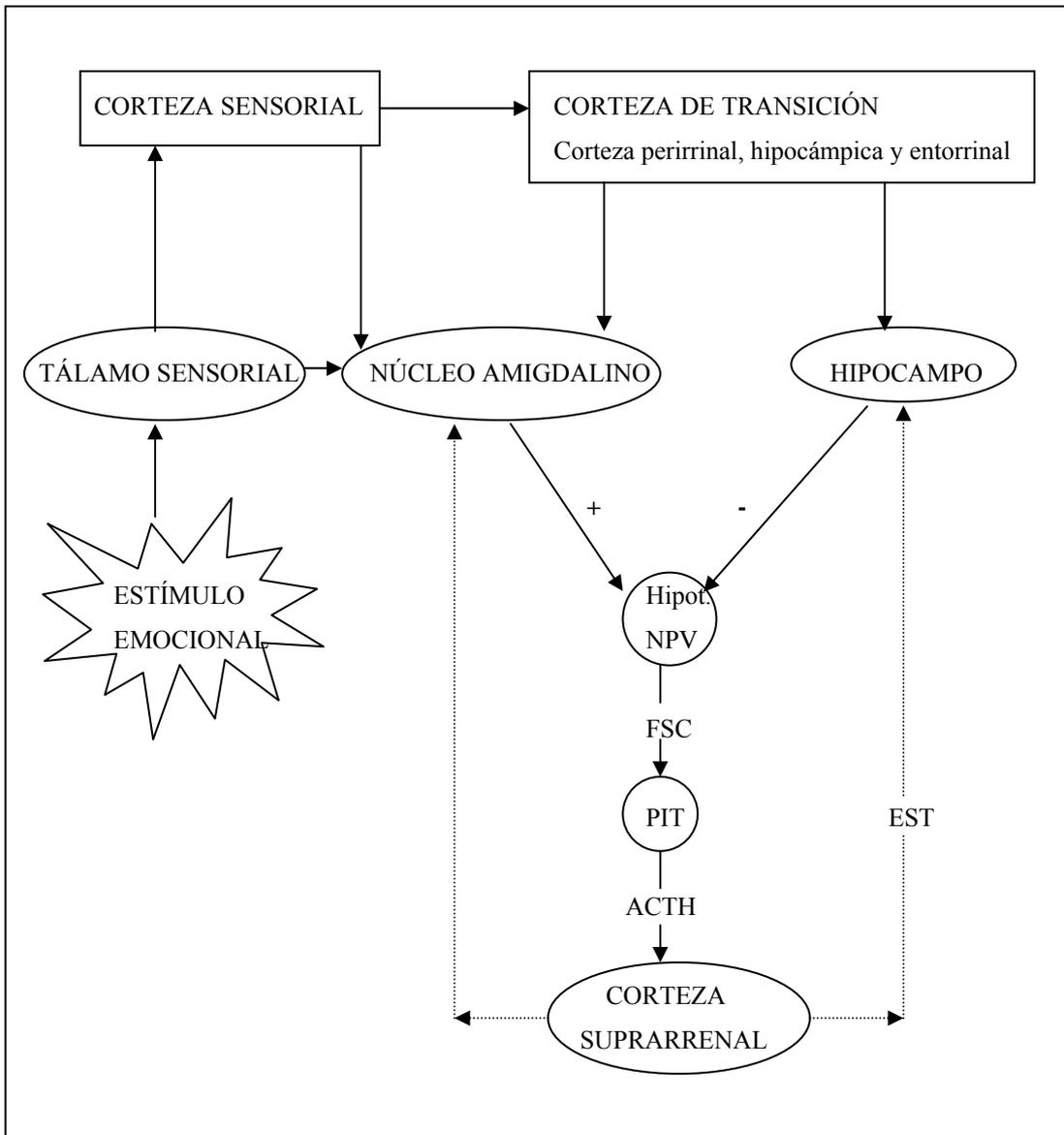


Fig. 4.2.1. Vías a través de las cuales una depresión causada por estrés puede producir déficits en los procesos de aprendizaje y memoria (tomado de Le Doux, 1999). (Hipot NPV: Núcleo paraventricular del hipotálamo; FSC: factor de secreción de corticotropina; PIT: glándula pituitaria o hipófisis; ACTH: hormona adrenocorticotropa o corticotropina; EST: hormonas esteroideas).

Cuando el núcleo amigdalino (que participa en el control de la secreción de hormonas esteroides suprarrenales) detecta el peligro, envía señales al núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) que, a su vez, mediante el factor de secreción de corticotropina (FSC) envía señales a la hipófisis (PIT) que segrega la hormona ACTH (corticotropina). El ACTH fluye por la sangre hacia las glándulas suprarrenales para provocar la segregación de hormonas esteroides (EST). Estas hormonas se desplazan a través de la sangre hasta el cerebro, donde se unen a receptores del hipocampo, del núcleo amigdalino, de la corteza prefrontal y de otras zonas. Los receptores de esteroides hipocámpicos forman parte del mecanismo de control que ayuda a regular la cantidad de hormonas esteroideas que se segregan. Ante una situación de estrés, la amígdala da la orden de segregar mientras que el hipocampo da la de disminuir la secreción. Tras varios ciclos de estas instrucciones, la concentración de estas hormonas en la sangre se ajusta a las exigencias de la situación estresante.

Mientras el estímulo emocional esté presente, este proceso seguirá actuando. Si el estrés dura demasiado la regulación de la secreción que hace el hipocampo, así como las demás funciones de éste, empiezan a fallar. Por ejemplo, las ratas bajo estrés son incapaces de aprender y recordar cómo encontrar la plataforma en el laberinto de agua. El estrés también afecta a la capacidad de provocar la potenciación a largo plazo en el hipocampo, lo cual puede provocar estos fallos en la memoria. De hecho, el estrés grave se ha demostrado que puede tener como consecuencia la degeneración de las dendritas del hipocampo, de manera que si el estrés aparece de forma ininterrumpida podría producir estos cambios de forma irreversible (McEwen y Sapolski, 1995). Lai y cols. (2003) muestran que serotonina, noradrenalina y antidepresivos actúan a través de distintos mecanismos sobre las neuronas hipocámpicas para regular la expresión del receptor de glucocorticoides y mineralocorticoides. Por ello la manipulación de los niveles de neurotransmisores o de antidepresivos conlleva el equilibrio de los receptores de corticosteroides hipocámpicos, revirtiendo la hiperactividad del eje HPA.

Hay evidencia experimental de que el estrés induce cambios en la red neural, en particular en el hipocampo, cortex prefrontal y amígdala. Dentro de la formación hipocámpica el estrés remodela las dendritas de las neuronas piramidales CA3 y reduce el número de sinapsis. También inhibe la neurogénesis en el giro dentado y en el cortex prefrontal, mientras que en la amígdala puede producir una hipertrofia dendrítica. Todos

estos cambios indican una reorganización de las redes neurales. Los efectos del estrés en la emoción y procesos cognitivos suelen ser interpretados como efectos negativos. Sin embargo, es posible que, al menos en parte, refleje una respuesta adaptativa, una reforma de sus interconexiones para buscar los cambios requeridos de los estímulos internos o externos (Fuchs y cols., 2006, 2005).

Una característica de los pacientes deprimidos es la deformación del recuerdo. Esta observación, que surge de la experiencia clínica, se basa en una mayor probabilidad de recordar acontecimientos tristes, siendo éstos más accesibles a la persona deprimida. Al restablecerse de la depresión se produce una recuperación del acceso equilibrado a sus recuerdos, positivos y negativos. En un estudio se observó que, tras serles leída una historia, los pacientes deprimidos, además de tener un recuerdo global menor, recordaban mucho menos que el grupo control las escenas de connotación positiva, mientras que no había diferencias en los temas negativos o neutros. Queda por determinar si este fallo del recuerdo relacionado con el valor emocional es debido a dificultades de registro, retención o evocación (Breslow y cols., 1981).

Amado-Boccaro y cols. realizaron en 1995 una revisión de las pruebas más utilizadas para evaluar el rendimiento cognitivo en personas con depresión. Podemos encontrar estudios que relatan una falta de deterioro en la MCP de los pacientes deprimidos (Ilsley y cols., 1995), deterioro que sí se observa en otros estudios en pacientes que están siendo tratados con anticolinérgicos (Frazer, 1997).

Hay estudios que refieren déficits en el recuerdo y reconocimiento a nivel de memoria declarativa o explícita (Danion y cols., 1991), ante material verbal (Brand y cols., 1992) y también ante material visuoespacial (Austin y cols., 1992). Otros autores encuentran lentitud psicomotora generalizada y déficits en los tests de recuerdo libre (Breslow y cols., 1981; Ilsley y cols., 1995).

También encontramos estudios sobre tareas que implican la utilización de la memoria no declarativa o implícita, como la realización de tareas automáticas como completar palabras. En estos estudios no se encuentran diferencias significativas entre las personas que padecen depresión y las que no (Danion y cols., 1991; Danion, 1993).

Neu y cols. (2005) compararon las funciones cognitivas de sujetos sanos y deprimidos al principio del episodio depresivo y seis meses tras la finalización del tratamiento. Observaron que incluso tras una remisión el grupo de pacientes rindió peor que los controles en pruebas de memoria verbal y fluencia verbal.

El estudio del cerebro durante la depresión sugiere que el episodio depresivo es el resultado neto de interacciones funcionalmente maladaptativas entre una red de interconexión límbico-cortical, que incluye corteza dorsolateral, corteza ventral prefrontal y cíngulo (Harvey y cols., 2004; Seminowicz y cols., 2004). Harvey y cols. (2005), mediante resonancia magnética funcional, compararon la actividad cerebral de sujetos deprimidos y sanos durante la realización de tareas en las que se estudiaba la memoria de trabajo. La hipofrontalidad observada en la depresión se asocia con un deterioro en el rendimiento, pero se desconoce si es causa o consecuencia. En este estudio, se fueron incrementando paulatinamente las demandas cognitivas. No se encontraron diferencias entre el rendimiento observado en pacientes deprimidos y el de sujetos sanos. Se observó también en ambos una activación bilateral de la corteza prefrontal lateral, cíngulo anterior y corteza parietal. Sin embargo, esta activación fue diferente: los sujetos deprimidos mostraron una mayor activación que los sanos. Necesitan una mayor activación para mantener un nivel de rendimiento similar al mostrado por los sujetos sanos durante una tarea de memoria de trabajo que demanda un esfuerzo continuado, planificación y recuerdo de la información (Harvey y cols., 2005).

También se ha comparado el rendimiento en memoria episódica (mediante la tarea de recuerdo libre) entre sujetos sanos, deprimidos en primer episodio y recurrentes. Los pacientes con depresión recurrente muestran un deterioro de memoria al compararlos con los otros dos grupos y, según los autores, esto podría reflejar un aumento de la disfunción cerebral (Fossati y cols., 2004).

Es muy conocida la interacción entre trastorno depresivo y disfunción cognitiva, en particular, memoria episódica (Airaksinen y cols., 2004; Austin y cols., 2001). Una posible explicación es que la depresión está asociada con cambios en estructuras cerebrales, incluidos hipocampo y corteza prefrontal, que son críticos para el funcionamiento de la memoria episódica (Campbell y cols., 2004; Drevets, 2000). En este sentido Airaksinen y cols. (2006) han encontrado tras un estudio longitudinal de

tres años que los pacientes con depresión mantienen el deterioro en memoria episódica a pesar de la gran mejora sintomática y de funcionamiento social.

Porter y cols. (2003) realizaron un estudio del deterioro cognitivo en pacientes deprimidos que se encontraban libres de tratamiento farmacológico al menos en las últimas seis semanas, y lo comparó con sujetos sanos. Observaron un deterioro en un amplio rango de demandas cognitivas, incluyendo aprendizaje visuoespacial y aprendizaje, atención y ejecución. Estos efectos no eran atribuibles al efecto de la medicación al no estar esta presente, por lo que este estudio aporta una prueba objetiva de disfunción cerebral en la depresión.

4.3- ANTIDEPRESIVOS Y MEMORIA:

4.3.1- EFECTOS COGNITIVOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN HUMANOS

Con los antidepresivos se produce un doble efecto. Por una parte, al mejorar la depresión, que como hemos visto lleva implícita problemas de memoria, mejoran los rendimientos mnésicos. El efecto antidepresivo a la larga comporta el efecto recuperador de la memoria. Existe evidencia del importante papel que el sistema noradrenérgico del locus coeruleus juega en la depresión, contribuyendo a desequilibrar los procesos de atención, concentración, memoria, activación (*arousal*) y sueño. Los cambios que probablemente ocurren tras el tratamiento crónico con antidepresivos permiten una regulación del sistema noradrenérgico, volviendo éste a ser efectivo (Ressler y Nemeroff, 1999). Probablemente se produce también una regulación del proceso iniciado por el estrés que vimos en el apartado anterior, lo que a su vez reduce los problemas de memoria.

Por otra parte, sin embargo, se sugiere en algunos estudios de casos que el tratamiento antidepresivo puede aumentar los problemas de memoria de pacientes deprimidos. De hecho, el deterioro en la memoria aumenta en algunos casos en el mismo grado en el que los antidepresivos mejoran su depresión. Los fármacos que se han visto más relacionados con este déficit son aquellos con acción sedativa y efectos antimuscarínicos (Thompson, 1991; Vallejo, 2005; Amado-Boccaro y cols., 1995).

En concreto, el tratamiento crónico con amitriptilina alivia los síntomas depresivos, pero además deteriora el funcionamiento de otros procesos: dificultad para concentrarse,

pensar, calcular, tomar decisiones o juicios, comprender el lenguaje y recordar información general o sobre eventos personales, lo cual se traduce en una ejecución diferente en las distintas tareas de memoria, con respecto a los sujetos que no toman antidepresivos y también en una clara perturbación de la vida diaria del paciente (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995; Riedel y van Praag, 1995; Bassuk y cols., 1998; Fossati y cols., 1999; Pelosi y cols., 2000; Dozois y Dobson, 2001).

La investigación pone de manifiesto que este fármaco afecta negativamente a la memoria, tanto en su administración aguda como en crónica (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995; Riedel y van Praag, 1995; Lane y O'Hanlon, 1999), en sujetos no deprimidos como en deprimidos, jóvenes o ancianos (Knegtering y cols, 1994; Riedel y van Praag, 1995; Lane y O'Hanlon, 1999). La amitriptilina es el fármaco más empleado para evaluar las funciones cognitivas, entre ellas la memoria (Thompson, 1991) debido a sus propiedades anticolinérgicas y sedativas (Cusak y cols., 1994) y sobre todo en los primeros días, ya que con la toma continuada, la depresión se alivia y los efectos remiten en algunos estudios (Danion, 1993).

Amado-Boccaro y sus colaboradores realizaron en 1995 una revisión siguiendo una clasificación de resultados de experimentos sobre los efectos cognitivos de los fármacos antidepresivos en función del efecto cognitivo que producen (mejoran, no afectan o deterioran), del modo en que son administrados (de forma aguda o no aguda, ya sea subcrónica o crónica) y de si el sujeto al que se le administra está deprimido o es un sujeto sano:

Administración aguda de antidepresivos en sujetos sanos:

Según estos autores (Amado-Boccaro y cols., 1995) se puede hacer una división entre los antidepresivos que producen efectos cognitivos positivos, los que no afectan a las funciones cognitivas y los que las deterioran.

Entre los antidepresivos que producen *efectos cognitivos positivos* encontramos principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), como la nomifensina, zimeldina, paroxetina y sertralina. También encontramos un inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT, el midalcipran. La mayoría de los efectos cognitivos positivos observados son una disminución del tiempo de reacción y una mejoría en el

CFF (explicado en el apartado anterior). Sin embargo, el efecto positivo en tareas aisladas quizás no permita la generalización de la afirmación de que produce efectos cognitivos positivos.

Entre los antidepresivos que *no tienen efecto cognitivo* detectable encontramos dos ISRS (fluoxetina y cericlamina), un modulador de la función dopaminérgica (bupropión), un bloqueador de la recaptación de NA (viloxazina), y un inhibidor de la monoaminaoxidasa o IMAO (moclobemida).

Los fármacos que tienen un *efecto cognitivo negativo* tienen también un perfil bioquímico específico. Tienen alta afinidad por los receptores de la ACh muscarínicos, con un alto efecto anticolinérgico. Antidepresivos sin acción antimuscarínica pero con un fuerte efecto sedativo, debido a su potencial para bloquear los receptores histamínicos H₁ y los alfa-1-adrenérgicos, pueden producir también un déficit de memoria, como la mianserina y la trazodona (Amado-Boccaro y cols., 1995). Resumiendo podríamos decir que los fármacos con acción sedativa y efectos antimuscarínicos son los más implicados en los problemas de memoria (Thompson, 1991).

De hecho, se ha propuesto que el deterioro del sistema colinérgico contribuye al deterioro de la memoria que se observa en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer. Por ello los ancianos son más sensibles que los jóvenes a los efectos adversos de la administración de fármacos con acción anticolinérgica. Una posibilidad para combatir los efectos anticolinérgicos sería administrarlos conjuntamente con fármacos nootropos, pero hace falta más investigación sobre el tema (Riedel y Van Praag, 1995).

Los antidepresivos que tienen mayor acción anticolinérgica son los tricíclicos (Broquet, 1999). En un estudio con voluntarios sanos se observó que la administración aguda de antidepresivos sedativos (como los tricíclicos) deterioraba la ejecución en tests cognitivos y psicomotores, pero que el efecto disminuía con la administración repetida (Riedel y Van Praag, 1995).

Los estudios con imipramina tienen resultados contradictorios, aunque suele observarse efecto sedativo también en las pruebas de activación (*arousal*), memoria y

psicomotricidad. En otros tricíclicos como mianserina, desipramina, trimipramina, nortriptilina, protriptilina y clomipramina también se observan estos efectos, en mayor o menor medida (Amado-Boccaro y cols., 1995).

En antidepresivos no tricíclicos, como la doxepina (a través de su alta afinidad por los receptores H₁), maprotilina y trazodona (por su afinidad por los receptores alfa-1-adrenérgicos) se observan también efectos sedativos y deterioro en algunas pruebas de memoria. De hecho, los efectos anti-histaminérgicos y anti-alfa-1-adrenérgicos pueden producir también deterioro cognitivo, además de sedación y deterioro psicomotor (Riedel y Van Praag, 1995).

La amitriptilina es el antidepresivo más estudiado en relación con los efectos cognitivos de los antidepresivos. Es uno de los fármacos con mayores propiedades anticolinérgicas y sedativas (ver Capítulo 2). Se observa tras su administración un deterioro en casi todas las pruebas de nivel de arousal, memoria y psicomotricidad realizadas (Thompson, 1991, Amado-Boccaro y cols., 1995; van Laar y cols., 2002). Se ha sugerido que sus efectos en la memoria pueden ser independientes de sus efectos clínicos (Thompson y cols., 1991). Se observó un desarrollo de tolerancia en el deterioro de tareas de memoria inmediata, producido tras la administración durante dos semanas de amitriptilina a sujetos sanos, pero no se observó esta tolerancia en el deterioro de tareas de MLP (Sakulsripong y cols., 1991).

La administración aguda de 25 mg deterioró la memoria a corto plazo necesaria para identificar de entre una serie de dígitos un par de estímulos, apenas segundos después de su presentación, y además redujo su habilidad psicomotora, incrementó el tiempo de reacción y redujo su atención, incluso cuando la evaluación se pasaba a las 1, 2.25, 3.5, 6 ó 9 horas del tratamiento (Kerr y cols., 1996; Hindmarch, 1998) ó 2, 4 y 6 horas después (Hindmarch y cols., 2000). En voluntarios jóvenes, la correcta ejecución de una tarea en la que se les pedía apretar un botón cada vez que se presentaran sucesivos los números 6 y 4 (presentados únicamente durante 200 milisegundos) se vio disminuida si 3 horas antes se les había administrado 50 mg de amitriptilina, porque tenían menos respuestas correctas y reaccionaban más lentamente que los controles; si 5 horas después se les evaluaba su capacidad de recordar, repetir y reconocer palabras recién escuchadas, dichos procesos también aparecían alterados (Linnoila y cols., 1983). En los voluntarios no deprimidos, además de producir sensación de somnolencia, la

administración aguda de 50 mg les reducía considerablemente la capacidad para detectar cuándo una luz intermitente se convertía en continua incluso pasadas 6 horas de su toma; para la mayoría de los autores (por ejemplo, Holmberg, 1981) esta prueba no exige únicamente la alerta de los sujetos sino también su capacidad general de procesar la información. En ancianos no deprimidos, tomar 50 mg al día les produjo enlentecimiento motor, aumento del tiempo de reacción (Ghose y Sedman, 1987) y les alteró su capacidad para mantener la atención sostenida (Moskowitz y Burns, 1986).

Administración aguda de antidepresivos en pacientes:

Hay pocos estudios que hayan evaluado el rendimiento cognitivo de personas deprimidas durante la primera hora de una administración única de fármaco. Sin embargo se han observado resultados que parecen idénticos a los observados en sujetos sanos tras la administración de amitriptilina, imipramina, doxepina y clomipramina (Amado-Boccarda y cols., 1995).

La amitriptilina, con la dosis de 25 mg afecta la ejecución de una prueba de estímulos visuales con potenciales evocados tras administración aguda en pacientes con dolor crónico neuropático. Tras dos semanas de tratamiento no se observaron efectos (Veldhuijzen y cols., 2006a). También se observa un deterioro en un test de conducción, comparados con el control, tras la administración nocturna de 25 mg de amitriptilina a sujetos con dolor crónico neuropático (Veldhuijzen y cols., 2006b).

Administración crónica o subcrónica de antidepresivos en sujetos sanos:

Los experimentadores han observado un efecto de tolerancia en todos los fármacos estudiados que producían deterioro cognitivo. Hay una normalización en la ejecución de los tests cognitivos entre el día 7 y el 14, y para los antidepresivos más sedativos, del 14 al 21 (Amado-Boccarda y cols., 1995). Antes de ese período el fármaco sigue mostrando efectos deteriorantes (Lane y O'Hanlon, 1999). Sin embargo aunque la administración a largo plazo es probable que lleve a una tolerancia a los efectos cognitivos de sedación y psicomotricidad no ocurre esto en el componente de memoria (Riedel y Van Praag, 1995). En ancianos no deprimidos, tomar durante tres días 50 mg/día de amitriptilina, les dificultó despertar, disminuyó su alerta, necesitaron más

tiempo para reaccionar y cometieron más errores de ejecución que los controles (Hindmarch y cols., 2000).

De Visser y cols. (2005) han recopilado los datos de la administración aguda o crónica de ISRS y amitriptilina en pacientes sanos desde 1966. Concluyen de su revisión que las bajas dosis de ISRS estimulan tests de atención y memoria, mientras que altas dosis tienden a deteriorar los sistemas visuo-auditivos, visuo-motores, así como el rendimiento subjetivo, mostrando una aceleración de las funciones motoras.

Administración crónica o subcrónica de antidepresivos en sujetos deprimidos:

Cuando se evalúan los efectos cognitivos de los antidepresivos en personas deprimidas se tiene que tener en cuenta que la mejoría clínica aparece aproximadamente en la tercera semana de tratamiento. Lo ideal sería separar los efectos específicos de los antidepresivos en las funciones cognitivas del efecto clínico, pero esto es complicado.

En la literatura especializada la mayoría de los trabajos muestran una mejoría de la memoria aproximadamente a la cuarta semana de tratamiento con antidepresivos. Gallasi y cols., 2006 realizaron una serie de pruebas de memoria a pacientes deprimidos antes de comenzar el tratamiento con fluoxetina o reboxetina y seis meses después de finalizar la terapia. Confirman una mejora significativa, aunque incompleta, tras la remisión. No encontraron diferencias entre los efectos de la administración de los dos antidepresivos. Utilizaron pruebas que medían atención, memoria implícita, anterógrada y retrógrada.

En el caso de la amitriptilina, la normalización en las pruebas de atención se produce tras la tercera semana de tratamiento (el impacto sedativo va desapareciendo poco a poco, por efecto de la tolerancia) (Amado-Boccaro y cols., 1995; Lane y O'Hanlon, 1999), aunque en algunos estudios, persiste el deterioro cognitivo, en concreto, para la memoria implícita. Por ejemplo, Lamping y cols., (1984) la administraron diariamente a razón de 105 mg/día durante 28 días y en el día cuarto, séptimo y en el vigésimo octavo, se les presentaron unas pruebas de memoria, principalmente de aprendizaje verbal, recuerdo (inmediato y a largo plazo) y de reconocimiento; los autores comprobaron que afectó negativamente a la ejecución de las pruebas de reconocimiento de material, pero no a las de recuerdo ni a la ejecución psicomotora, razón por la que

señalaron que si el tratamiento crónico produce, además de su mejora clínica, problemas de memoria, se debía a que ambos efectos (clínicos y cognitivos) eran independientes.

En el estudio de McNair y cols., (1984) realizado con sujetos deprimidos, la administración de 116 mg/día durante una semana afectó negativamente a su memoria a largo plazo, de manera que los sujetos apenas recordaban palabras presentadas 45 minutos antes, pero este efecto desapareció cuando el tratamiento se alargó hasta tres semanas. Para la memoria a largo plazo, la tolerancia a la amitriptilina no mejoró los resultados hasta pasadas 4 semanas (Riedel y van Praag, 1995), lo que quedaría por esclarecer es si dicha mejoría obedece a un efecto directo o indirecto del antidepresivo. La memoria inmediata no fue diferente a la de los controles en ningún momento del tratamiento, ni tampoco se vio afectada la memoria a corto plazo e incluso los que estaban bajo tratamiento contestaban más rápido, aunque pasadas 2 ó 3 semanas de tratamiento, las pruebas de atención mostraron que los deprimidos contestaban un poco más rápido que los controles, pero en detrimento de acertar más (McNair y cols., 1984). Tucha y cols., (2002) comprobaron que el enlentecimiento propio de los deprimidos se agravaba con el tratamiento de amitriptilina. Su administración crónica en ancianos deprimidos, aumentó los fallos de memoria a partir de 3 semanas de tratamiento e incluso con dosis bajas y en el caso de darse mejoría, esta era más lenta que la observada con otros antidepresivos (Knegtering y cols., 1994).

La investigación de Sternberg y Jarvick (1976) es una de las pocas en las que se describe tras el tratamiento crónico durante 26 días una mejoría clínica acompañada de un mejor recuerdo inmediato de figuras, datos personales y asociación de pares de palabras, que antes del tratamiento estaban muy por debajo de la ejecución de los controles, sin embargo, la memoria a largo plazo, ni estaba deteriorada en los deprimidos, ni se modificó con el tratamiento. Thompson (1991) sugiere que los componentes antimuscarínicos, tendrían su mayor impacto en la memoria más que en el registro inicial o en el procesamiento de la información; en su revisión también hay ejemplos en los que la administración crónica de amitriptilina alivia los síntomas depresivos sin tener ningún efecto en la memoria. En un estudio más reciente, Deuschle y cols. (2004) utilizaron un test de aprendizaje verbal para evaluar la memoria declarativa en pacientes con depresión antes, tras 35 días y más de 12 meses tras iniciar

la administración de tratamiento. El estudio les permitió concluir que la respuesta clínica al tratamiento con antidepresivos precede la mejora de la memoria declarativa.

Los resultados contradictorios que se encuentran en el estudio de un mismo antidepresivo pueden ser debidos a diferencias metodológicas entre los experimentos. La población estudiada incluye voluntarios sanos, deprimidos, en tratamiento ambulatorio o internos, niños, pacientes ancianos con otros deterioros cognitivos añadidos, e incluso personas con problemas de alcohol. La dosis y la duración del tratamiento también varían de unos estudios a otros. Normalmente a los voluntarios sanos se les administra una dosis menor que la que se administra a población clínica, y la duración del tratamiento no excede de las dos semanas, cuando en la población clínica se evalúa tras 4 semanas de tratamiento. Además hay estudios que atribuyen a problemas de memoria efectos que son atribuibles a los efectos sedativos del fármaco (Thompson 1991).

Gorenstein y cols., (2006) refieren tras un estudio de seis meses de tratamiento farmacológico con pacientes deprimidos que el uso de antidepresivos no deteriora consistentemente la memoria, mientras que la mejora clínica es incuestionable.

Sin embargo en un estudio reciente Airaksinen y cols. (2006) han encontrado tras un seguimiento de tres años que los pacientes con depresión mantienen el deterioro en memoria episódica a pesar de la gran mejora sintomática y de funcionamiento social.

4.3.2- EFECTOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN ANIMALES

Los estudios en animales pueden ayudar a comprender las bases neurobiológicas de la relación entre memoria y depresión. Normalmente los estudios farmacológicos de la memoria se llevan a cabo con el entrenamiento de animales (usualmente ratas o ratones) en tareas simples de aprendizaje, y comprobando su memoria un día después o más (McGaugh e Izquierdo, 2000). Los efectos derivados de la administración de antidepresivos en animales han sido muy variados en cuanto a tareas, procedimientos, cepas y dosis. La tarea de evitación inhibitoria es la más utilizada para estudiar los procesos de aprendizaje porque se aprende muy rápidamente y la memoria puede ser evaluada con gran facilidad y fiabilidad (Heise, 1981; McGaugh e Izquierdo, 2000). A

continuación vamos a ver algunos estudios en los que se administran antidepresivos en pruebas de memoria.

TRICÍCLICOS

El aprendizaje de evitación inhibitoria fue utilizado por Kumar y Kulkarni (1995) junto con el laberinto elevado *plus maze*, quienes estudiaron los efectos de la amitriptilina y la imipramina en la memoria, observando que los animales mostraban un significativo deterioro de la memoria, siendo potenciado también el déficit de memoria inducido con la administración de escopolamina (antagonista colinérgico).

La administración antes del entrenamiento de 4 mg/kg de amitriptilina deterioró la adquisición de la evitación inhibitoria, mostrando una disminución en las latencias del test frente al control (en ratas, Shimizu-Sasamata y cols., 1993; en ratones, Takahashi y cols., 1995). En ratones modificados genéticamente a los que se les había acelerado el proceso de envejecimiento, la administración oral de amitriptilina 45 minutos antes del entrenamiento no tuvo ningún efecto sobre la evitación inhibitoria (Suzuki y cols., 1995). En otros casos, administrada durante 14 días mejoró el aprendizaje en ratas bulbectomizadas antes del entrenamiento, pero no se observó este efecto si la administración era aguda o se daba sólo durante 7 días (Takeuchi y cols., 1997). El deterioro inducido por la escopolamina se potenció cuando se administró amitriptilina antes (Yamaguchi y cols., 1995) ó después de aprender el condicionamiento (Kumar y Kulkarni, 1996). Estos últimos administraron tras el entrenamiento de evitación inhibitoria 1, 5 ó 10 mg/kg de amitriptilina a ratones y comparados con el grupo control, sólo los tratados con la dosis de 10 mg/kg mostraban una peor consolidación. En ratas, la administración pretest no influyó en el recuerdo del aprendizaje de la evitación inhibitoria (Klint, 1991). Sansone (1978) encontró que la administración de 2.5 y 5 mg/kg deterioraba la adquisición del condicionamiento de evitación activa al administrarla 15 minutos antes de cada sesión y, en un estudio posterior y de diseño parecido replicó los resultados: la administración de 5 ó 7.5 mg/kg de amitriptilina 15 minutos antes de cada sesión (3 sesiones de 50 ensayos cada una), ó de 5 mg/kg 15 minutos antes de cada sesión (3 sesiones de 100 ensayos cada una), también deteriora el condicionamiento de evitación activa (Sansone y cols., 1999). En otro estudio del mismo grupo de trabajo, se evaluó el efecto de la tacrina y del piracetán para revertir el

deterioro inducido por la amitriptilina sobre el condicionamiento de evitación activa (Pavone y cols., 1997).

Orsetti y cols. (2006) han observado que la administración crónica de amitriptilina a ratas anhedónicas (tras la exposición a estímulos estresantes) cuyo aprendizaje visuoespacial estaba deteriorado, revertía este deterioro. En concordancia con este estudio, Yau y cols. (2002) encontraron que la administración crónica de amitriptilina a ratas de avanzada edad disminuía la prevalencia de deterioro cognitivo en el laberinto de Morris. Monleón y cols. (2008) realizan una revisión de la literatura concerniente a los efectos de los antidepresivos en animales. En el caso de los antidepresivos tricíclicos describen estudios que en su mayoría refieren un deterioro de la memoria, con resultados más homogéneos cuando la administración es postadquisición.

ISRS

El hecho de que los antidepresivos tricíclicos deterioraran el aprendizaje mientras que la fluoxetina (que carece de efectos colinérgicos) no tuviera efectos sobre la memoria llevó a la conclusión de que el déficit de memoria era inducido por las propiedades anticolinérgicas de estos fármacos. Kumar y Kulkarni propusieron pues la fluoxetina (ISRS) como un fármaco probablemente mejor que los que tienen propiedades anticolinérgicas a la hora de ser administrado a pacientes ancianos con depresión endógena, propuesta apoyada por otros autores como Riedel y Van Praag en 1995.

En cambio otros autores defienden que no hay suficiente evidencia como para realizar tal afirmación (Livingston y Livingston, 1999). En esta línea Riekkinen y cols. (1991) propusieron, en contra de lo propuesto en los estudios anteriormente mencionados, que el bloqueo de la recaptación de 5-HT podía provocar también un deterioro de la memoria. Los resultados obtenidos por estos autores tras realizar un experimento con ratas en el laberinto de Morris sugerían además que la acción deteriorante del alaproclate (inhibidor de la recaptación de 5-HT) y la de la escopolamina eran aditivas. Sin embargo, estos resultados podrían deberse a efectos del alaproclate sobre otros procesos (sensoriales o motores) más que a efectos en el aprendizaje espacial (Riekkinen y cols., 1994). Monleón y cols. (2008) describen la existencia de un gran número de estudios en que se refiere un efecto deteriorante de los

ISRS sobre modelos de memoria animal. De hecho, la fluoxetina administrada a ratas de forma crónica no produjo deterioro en el aprendizaje espacial, estudiado con el laberinto de Morris, mientras que sí fue éste significativamente dañado tras el tratamiento con estimulación electroconvulsiva (Stewart y Reid, 2000).

En un interesante estudio se utilizó un modelo animal de depresión (ratas a las que se extraen los bulbos olfatorios) y se observó tanto un déficit de aprendizaje en la evitación inhibitoria “step-down”, como en evitación activa y laberinto de agua de Morris, este último revertido por la administración crónica de ISRS (Song y Leonard, 2005).

En el marco de los experimentos del Departamento de Psicobiología en el que se incluye la presente tesis se ha estudiado el efecto en el aprendizaje y la memoria de la administración de varios antidepresivos, cuyos resultados se resumen a continuación:

1- Amitriptilina

- La amitriptilina, administrada de forma aguda, deterioró la consolidación del aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria en ratones hembras, con dos de las dosis utilizadas: 7.5 y 30 mg/kg, mientras que en los machos la deterioró con las tres dosis utilizadas: 7.5, 15 y 30 mg/kg (Everss y cols., 1999; Everss, 2002; Parra y cols., 2002).
- La administración crónica deterioró el aprendizaje de evitación inhibitoria (Everss y cols., 2005; Parra y cols., 2006)
- El deterioro producido por la amitriptilina fue revertido por la administración de piracetam en machos pero no en hembras cuando la administración de amitriptilina es crónica (Everss y cols., 2005).
- La administración crónica iniciada a las 24 h de la adquisición del aprendizaje no produce efectos sobre el aprendizaje, lo que hace pensar que la retención no se ve afectada (Parra y cols., 2006).
- Ninguno de los efectos observados sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria en estos experimentos es debido a un aprendizaje dependiente de estado (Arenas

y cols., 2006). Como el diseño de este experimento incluyó un grupo que recibía el fármaco antes del test y no se observaron efectos, podemos decir que la amitriptilina afecta a la adquisición y/o consolidación pero no a la retención ni a la recuperación.

2- *Maprotilina*

- La administración de maprotilina (dosis de 5 y 20 mg/kg) a ratones machos 30 minutos antes del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria deterioró la ejecución de esta tarea en la fase de test, mostrando un déficit en la adquisición (y quizás en la consolidación) de esta tarea, siendo las dosis utilizadas 5, 10 y 20 mg/kg. Este deterioro se observó, tanto tras la administración aguda como tras la crónica, sin observarse ningún efecto cuando la administración del fármaco se realizó inmediatamente después del entrenamiento (Parra y cols., 2000).
- La administración de 15 y 25 mg/kg de maprotilina a ratones machos produce un deterioro en la fase de entrenamiento del laberinto de agua de Morris (Ferrer-Añó, 2000; Vinader-Caerols y cols., 2002).
- En otro experimento se utilizaron las dosis de 2.5, 5, 10, 15, 20 y 25 mg/kg de maprotilina en ratones machos y hembras. Cuando las dosis utilizadas fueron 15, 20 y 25 mg/kg se encontró un deterioro en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Vinader-Caerols y cols., 2006).

3- *Fluoxetina*

- La administración aguda de 5, 10 y 20 mg/kg de fluoxetina postadquisición no deterioró el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratones (Monleón y cols., 2001).
- Su administración crónica durante 21 días antes del entrenamiento (20 mg/kg) impidió la consolidación en los machos sin que ocurriera así en las hembras, pero en ninguno de los sexos se alteraron las latencias con su administración postconsolidación (Monleón y cols., 2002).

- Su administración aguda preadquisición o prerretención (15 mg/kg) no produjo efecto en el aprendizaje ni en machos ni en hembras (Arenas y cols., 2006).

De estos datos se puede concluir que la amitriptilina deteriora el aprendizaje de evitación inhibitoria, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos a través de los cuales produce este deterioro. Los estudios sobre la memoria en animales permiten incluso sugerir que este deterioro sobre la memoria puede formar parte del efecto terapéutico de los antidepresivos (Monleón y cols., 2008). Con el presente trabajo se pretende contribuir a un mayor conocimiento de la relación amitriptilina-memoria en animales, como instrumento para profundizar a su vez en la relación amitriptilina-memoria en humanos.

CAPÍTULO 5: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El principal objetivo de este trabajo es estudiar la contribución del sistema de neurotransmisión histaminérgico en la acción deteriorante de la amitriptilina sobre la memoria. Bajo la hipótesis de que la acción antihistaminérgica de la amitriptilina pueda contribuir al deterioro observado en el aprendizaje, se administraron, junto a la amitriptilina, sustancias que potencian o disminuyen la neurotransmisión histaminérgica y se estudiaron sus efectos sobre la prueba de evitación inhibitoria. La administración de un precursor de la histamina contrarrestaría su efecto antihistaminérgico, esperándose con ello que revirtiera el deterioro producido por la amitriptilina. Por otra parte la administración de un antagonista histaminérgico potenciaría sus efectos antihistaminérgicos, potenciando con ello su acción deteriorante sobre el aprendizaje.

LOS OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS FUERON:

- 1- Replicar el efecto deteriorante de la amitriptilina sobre el aprendizaje de la evitación inhibitoria en ratones, realizando ajustes en el procedimiento conductual, en la intensidad del shock, en la dosis de amitriptilina y en el momento de administración (Experimentos 1, 2 y 3).
- 2- Estudiar los efectos ansiolíticos o motores de la amitriptilina (Experimento 2).
- 3- Estudiar el posible efecto diferencial sobre machos y hembras.
- 4- Estudiar los efectos de la administración de un precursor de la histamina (L-histidina) sobre el deterioro producido por la amitriptilina en la evitación inhibitoria:
 - Efecto de la administración única de un precursor de la histamina (L-histidina) sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria (Experimentos 3 y 4)
 - Efecto de la administración combinada de L-histidina y amitriptilina sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria (Experimento 5)

- 5- Estudiar los efectos de un antagonista del sistema histaminérgico (pirilamina) sobre la actividad locomotora (Experimento 6).
- 6- Estudiar los efectos de la administración de pirilamina sobre el deterioro producido por la amitriptilina en la evitación inhibitoria:
 - Efecto de la administración de pirilamina sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria (Experimento 7).
 - Efecto de la administración combinada de pirilamina y amitriptilina sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria (Experimento 8).
- 7- Iniciar el estudio de la participación del sistema serotoninérgico en el efecto de la administración de amitriptilina en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Experimento 9).

LAS HIPÓTESIS SOBRE LAS QUE SE BASÓ LA SIGUIENTE TESIS FUERON:

- 1- Si realmente la acción sobre el sistema histaminérgico contribuyera al deterioro cognitivo producido por la amitriptilina, al ser administrada ésta junto con un agonista del sistema se contrarrestaría el deterioro.
- 2- Si el sistema histaminérgico contribuyera al deterioro cognitivo producido por la amitriptilina, al ser administrada ésta junto con un antagonista, se potenciaría el efecto deteriorante.
- 3- En el caso de que el sistema serotoninérgico estuviera implicado en el deterioro del aprendizaje de evitación inhibitoria producido por la amitriptilina observaríamos un efecto deteriorante sobre el aprendizaje al coadministrar un agonista serotoninérgico junto con una dosis inefectiva (baja) de amitriptilina.



CAPÍTULO 6: EXPERIMENTOS

6.1.- EXPERIMENTO 1:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN POSTADQUISICIÓN DE AMITRIPTILINA SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA CON DOS INTENSIDADES DE SHOCK (0,2 y 0,4 mA) Y EXTINCIÓN FORZADA

6.1.1.- Introducción

La amitriptilina pertenece al grupo de los antidepresivos cíclicos (Stahl, 1998c). En la literatura son conocidos sus efectos deteriorantes sobre tareas de aprendizaje (Takahashi y cols., 1995; Kumar y Kulkarni 1996), relacionados probablemente con sus potentes efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos (Richelson, 2003). Sin embargo, sus beneficios terapéuticos superan los efectos secundarios (Barbui y cols., 2004). En estudios anteriores a la presente tesis, realizados por el equipo investigador al que pertenezco, se encontraron efectos deteriorantes de este fármaco sobre el aprendizaje de la prueba de evitación inhibitoria en ratones. Estos efectos se encontraron tanto al ser administrada de forma aguda tras la fase de adquisición de la prueba como al ser administrada de forma crónica antes de la misma. En dichos estudios anteriores se observó que la administración aguda de 7.5, 15 y 30 mg/kg de amitriptilina tras la adquisición bloqueó la consolidación de la evitación inhibitoria en ratones machos, y en las hembras lo hizo en las dosis de 7.5 y 30 mg/kg (Everss y cols., 1999; Parra y cols., 2002). Asimismo la administración, tanto aguda postadquisición como crónica, de 30 mg/kg de amitriptilina, produjo un deterioro en la prueba de evitación inhibitoria tanto en ratones machos como en hembras, que fue revertido en ambos casos por la administración de piracetam (nootropo), aunque en el caso de la administración crónica sólo en machos (Everss y cols., 2005). Posteriormente se observó este efecto deteriorante tras la administración crónica pre-adquisición en machos, observándose en las hembras una tendencia (Parra y cols., 2006). Siendo afectadas las fases de adquisición y retención, no ocurre así con la recuperación del aprendizaje, ya que si se administra la amitriptilina una vez ha finalizado la consolidación, no se observan efectos (Parra y cols., 2006). Se puede afirmar que el deterioro producido por la administración aguda de amitriptilina no es debido a un aprendizaje dependiente de estado sino que se puede interpretar como un déficit de memorización (Arenas y cols., 2006). Todos estos datos, en su conjunto, hacen pensar que el efecto de la amitriptilina

sobre la evitación inhibitoria está relacionado con cambios producidos durante la adquisición y consolidación de la memoria y no con efectos sobre la retención o recuperación.

Los ratones de la cepa CD1 muestran gran sensibilidad a los efectos de fármacos ansiolíticos y antidepresivos (Cutler y cols., 1997). Se emplearon ratones machos y hembras en los experimentos realizados por varios motivos. Por un lado, como se describe en el Capítulo 2, hay constancia de una mayor prevalencia de la depresión en mujeres que en hombres en la población general. También en ratas se ha observado una mayor vulnerabilidad a la inducción de la depresión en las hembras que en los machos (Sun y Alkon, 2006). Por otro lado existe la posibilidad de que haya diferencias entre sexos en el aprendizaje de evitación inhibitoria en sujetos no tratados y de que los antidepresivos (la amitriptilina en este caso) afecten de distinta manera a machos y hembras, como se ha observado con neurolépticos. En ratones se ha observado un mayor efecto de los neurolépticos en machos que en hembras en la prueba de evitación activa (Monleón y Parra, 1998; Arenas y cols., 1999; Parra y cols., 1999). Concretamente en nuestro laboratorio se ha observado un mayor deterioro del aprendizaje en machos tras la administración de los antidepresivos maprotilina en aprendizaje espacial y evitación inhibitoria (Ferrer, 2000; Vinader-Caerols y cols., 2002) y fluoxetina y amitriptilina en evitación inhibitoria (Monleón y cols., 2002; Arenas y cols., 2006).

Los objetivos del presente experimento fueron replicar los efectos deteriorantes de la amitriptilina en el aprendizaje de evitación inhibitoria, comparar los efectos de dos intensidades de shock eléctrico (0.2 y 0.4 mA), y evaluar los efectos de la extinción forzada. Se esperaba encontrar un efecto deteriorante de la amitriptilina (administrada de forma aguda tras la adquisición del aprendizaje) y un mayor aprendizaje con el shock de 0.4 mA.

6.1.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 48 ratones machos y 48 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia).

El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico translúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 19 días, permaneciendo en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida *ad libitum*, temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y con un ciclo invertido de luz-oscuridad 12:12 h (luz: 19:30-7:30 h). El protocolo experimental y la utilización de animales cumplió los requisitos establecidos por la normativa europea vigente (European Communities Council Directive of 24 November 1986: 86/609/EEC y Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.).

Fármaco

Los animales experimentales recibieron 30 mg/kg de clorhidrato de amitriptilina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), disuelta en suero salino para ser inyectada intraperitonealmente (i.p.) en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales de control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Aparatos

Se utilizó una caja de evitación inhibitoria para ratones (Passive avoidance apparatus, Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia.; ver Fig. 6.1.1). Esta caja consta de dos compartimentos de 15 x 9.5 x 16.5 cm cada uno, separados por una puerta corrediza de 4 x 4 cm que se cierra mediante un sistema automático. Un compartimento es de color blanco y está iluminado de forma constante con 290 luxes proporcionados por una bombilla de 24v-10w situada en el techo de la caja. En este compartimento se sitúa al animal al inicio de la prueba. El otro compartimento, en el que el animal recibe el shock, es negro y permanece a oscuras. El techo de la caja es común para los dos compartimentos. La parte de este techo que está sobre el compartimento blanco es transparente, lo que permite observar al animal, mientras que la que está sobre el compartimento negro es negra y opaca. 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 blanco al negro, se cierra la

puerta y recibe una descarga eléctrica en sus patas. Bajo las rejillas del suelo hay una bandeja extraíble que permite la limpieza tras el pase de cada ratón.

Esta caja se encuentra unida a una unidad de control que permite regular los parámetros de la prueba (período de adaptación, intensidad del shock eléctrico, duración del mismo y duración máxima del ensayo) y que incluye un contador donde se refleja el tiempo de latencia de cruce de cada ratón. También se utilizó una caja de aislamiento en la que se introdujo la caja de evitación, con el fin de atenuar la influencia de variables externas (por ejemplo ruido) que pudieran influir en la ejecución de la prueba.

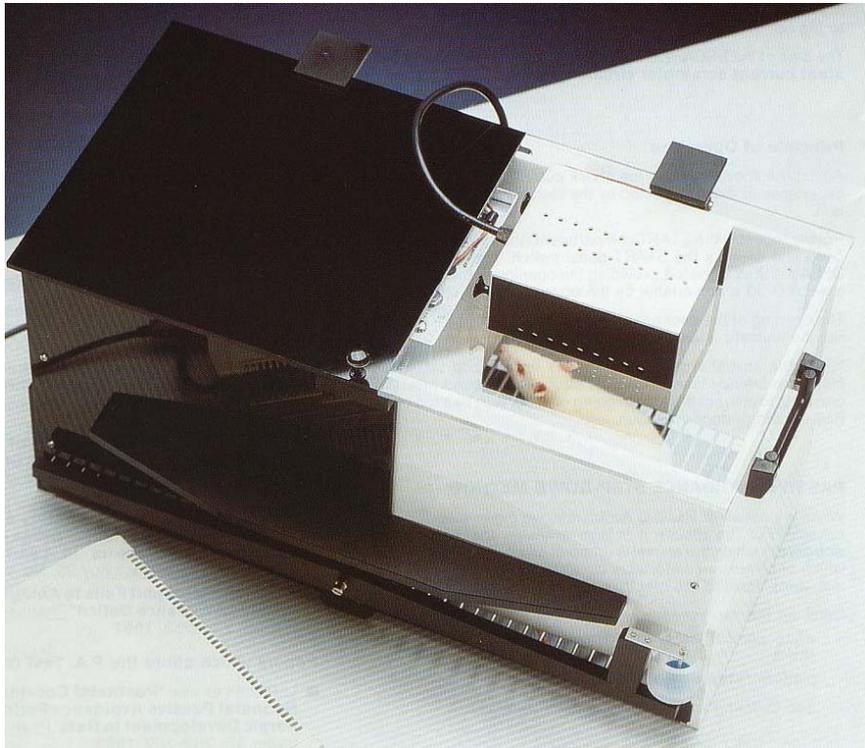


Fig. 6.1.1: Caja de evitación inhibitoria

Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar, por sexos, en una de las cuatro condiciones experimentales siguientes: ratones que recibieron un shock eléctrico de 0.2 mA y fueron tratados con suero fisiológico (0.2-S) o con amitriptilina (0.2-A) y ratones que recibieron un shock eléctrico de 0.4 mA y fueron tratados con suero fisiológico (0.4-S) o con amitriptilina (0.4-A).

El diseño de este experimento (ver Fig. 6.1.2.) consta de cuatro fases: una fase de adquisición (día 1), y tres fases en las que se midió la retención. La primera fase de retención se realizó el día 2 del experimento, la segunda el día 15 y la tercera el día 22. En la fase de adquisición se colocaba al ratón en el compartimento blanco de la caja de evitación y se le permitía explorar durante 90 segundos. Transcurrido este tiempo se abría la puerta de manera automática y se le concedían 300 segundos para cruzar al compartimento negro. Si pasado este tiempo el ratón no cruzaba, se daba por finalizada la prueba y la puerta se volvía a cerrar, siendo desechado el animal ya que no recibía shock. Si cruzaba, la puerta se cerraba automáticamente y recibía un shock de 0.2 o 0.4 mA (según el grupo al que pertenecía) durante 5 s. En esta fase se registraba el tiempo que tardaba el animal en cruzar de un compartimento a otro (latencia de cruce) e inmediatamente después de pasar por la caja de evitación, se administraba a cada ratón el tratamiento que le correspondía (suero fisiológico o amitriptilina).

En la fase de retención I, realizada el segundo día del experimento se evaluaba la recuperación de lo aprendido. Transcurridas 24 horas de la adquisición, se situaba al animal en el compartimento blanco. Tras los 90 s de adaptación se abría la puerta para permitir el paso del ratón al otro compartimento, y se le concedían 300 s para hacerlo. Si el animal cruzaba se registraba el tiempo transcurrido (la latencia de cruce). Si no hacía, mostrando así una buena recuperación de lo aprendido, la puerta se cerraba y se registraba el tiempo máximo: 300 s. En esta fase no recibía shock ni tratamiento farmacológico.

En la fase de retención II, realizada el día 15 (a los 13 días de la fase anterior), se registraban las latencias de cruce en la caja de evitación de la misma manera que en la fase anterior. Si el animal cruzaba, se anotaba la latencia y se realizaba la extinción forzada, obligándole a permanecer en el compartimento negro sin administrarle shock eléctrico durante 120 segundos (se realizaba con la ayuda de un cronómetro). Si no cruzaba, era el experimentador quien lo situaba en el compartimento negro y se cronometraban los 120 s.

En la fase de retención III, realizada el día 22 (a los 7 días de la fase anterior), se colocaba al animal en el compartimento blanco y transcurridos los 90 s de adaptación se

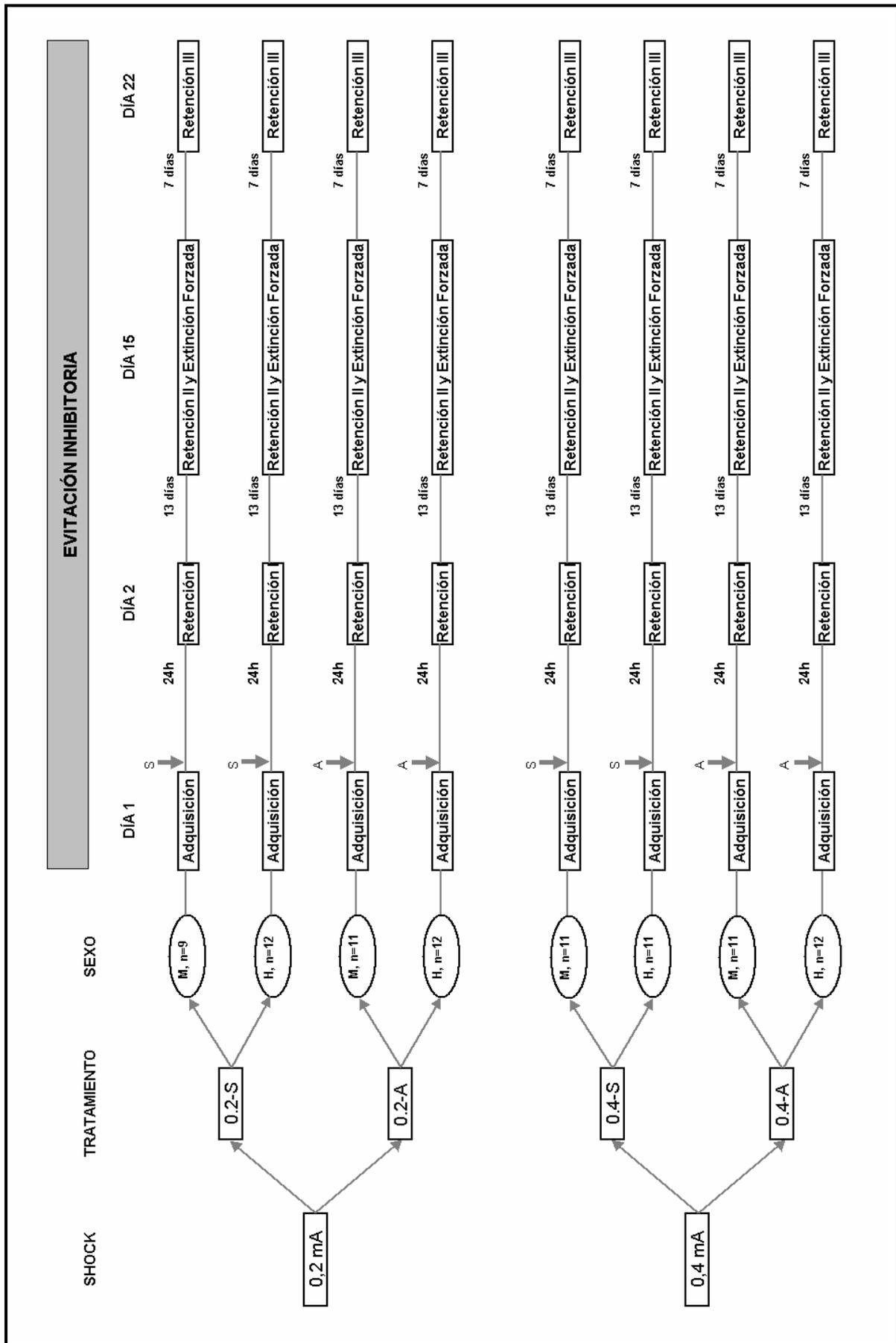


Fig. 2: Esquema del diseño del Experimento 1

↓ :administración del tratamiento correspondiente. S: salino, A: 30 mg/kg amitriptilina, M: machos, H: hembras.

registraba la latencia de cruce tras la apertura de la puerta, de la misma manera que en las fases anteriores.

De los 96 ratones empleados, 3 de ellos se desecharon en la sesión de adquisición al ser atrapados por la puerta o cerrarse ésta antes de que cruzasen del todo quedando de esta manera sin recibir shock. Se perdió 1 hembra debido a su bajo peso inicial. Otros 3, machos, murieron como consecuencia de las agresiones intragrupo recibidas en su jaula, quedando los grupos de hembras 0.2-S, 0.2-A, 0.4-A constituidos con un $n=12$, los grupos de hembras 0.4-S y machos 0.2-A, 0.4-S, 0.4-A con un $n=11$, y el grupo de machos 0.2-S con un $n=9$.

Análisis estadísticos

Los datos directos (x) fueron transformados a valores proporcionales ($p=x/300$) y a valores arcoseno ($\arcsen\sqrt{p}$) siguiendo los cambios propuestos por Snedecor y Cochran (1980) para poder utilizar estadística paramétrica, ya que los datos no siguen distribución normal.

Se analizaron las latencias de cruce realizando un ANOVA para la fase de adquisición y otro para la retención (con tres niveles de medidas repetidas: Fases de retención I, retención II, retención III), con tres variables independientes: Tratamiento: salino (S) y amitriptilina 30 mg/kg (A); Intensidad Shock: 0.2 y 0.4 mA, y Sexo: machos (M) y hembras (H). Se utilizó la prueba Newman-Keuls para comparaciones entre variables independientes. En el caso de la interacción Intensidad-Retención se procedió a realizar un ANOVA para cada una de las intensidades.

Para realizar todos los análisis se utilizó el programa estadístico STATISTICA.

6.1.3- Resultados

El análisis de los datos mostró que no fue significativo el efecto de las variables Tratamiento, Intensidad de shock o Sexo en la fase de adquisición [respectivamente $F(1, 81) = 0.83, p \geq 0.05$; $F(1, 81) = 0.97, p \geq 0.05$; $F(1, 81) = 3.3, p \geq 0.05$]. Tampoco lo fueron las interacciones Tratamiento-Intensidad, Tratamiento-Sexo, Intensidad-Sexo ni Tratamiento-Intensidad-Sexo [respectivamente $F(1, 81) = 0.11, p \geq 0.05$; $F(1, 81) = 0.17, p \geq 0.05$; $F(1, 81) = 1.6, p \geq 0.05$; $F(1, 81) = 0.67, p \geq 0.05$].

En el ANOVA para las Fases de retención fue significativa la variable Intensidad ($F(1, 81) = 14, p \leq 0.01$), mostrando mayores latencias de cruce los ratones que recibieron el shock de 0.4 mA. También fue significativa la Fase de retención ($F(2, 162) = 59.4, p \leq 0.01$), así como la interacción entre las dos ($F(2, 162) = 8.78, p \leq 0.01$), sin ser significativas las demás variables ($p \geq 0.05$). La prueba Newman-Keuls mostró diferencias entre todas las fases de la retención ($p \leq 0.01$), siendo la Retención I en la que presentaron latencias más altas, y la Retención III menores.

Para la intensidad de 0.2 mA ni el tratamiento ni el sexo resultaron significativos [$F(1, 40) = 1.9, p \geq 0.05$; $F(1, 40) = 1.04, p \geq 0.05$ respectivamente)]. Sí se encontraron diferencias entre las distintas fases de la retención ($F(2, 80) = 16.5, p \leq 0.01$). La prueba Newman-Keuls reveló que en la fase de retención I los ratones presentaron unas latencias mayores que en la de retención II y retención III ($p \leq 0.01$), sin encontrarse diferencias entre las fases de retención II y III ($p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.1.3).

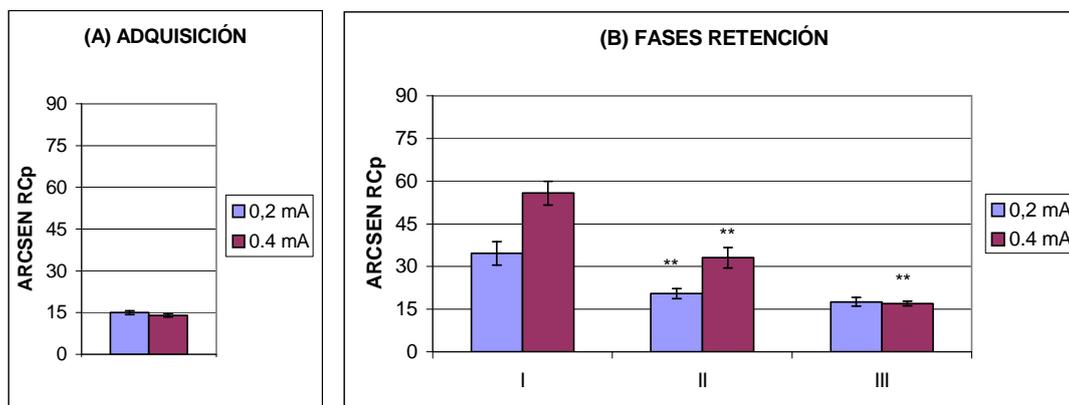


Fig. 6.1.3. Efecto de la intensidad de shock utilizada (0.2 o 0.4 mA) en la prueba de evitación inhibitoria. Los valores representados son la media \pm ETM (error típico de la media) de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce en las distintas fases: adquisición (A), retención I, II y III (B). ** $p \leq 0.01$ vs fase anterior misma intensidad de shock.

Para la intensidad de 0.4 mA tampoco fueron significativos ni el tratamiento ni el sexo [$F(1, 41) = 0.05, p \geq 0.05$; $F(1, 41) = 0.68, p \geq 0.05$ respectivamente)]. Sí se encontraron diferencias entre las distintas fases de la retención ($F(2, 82) = 45.1, p \leq 0.01$). La prueba Newman-Keuls reveló que en la fase de retención I los ratones

presentaron unas latencias mayores que en la de retención II y retención III ($p \leq 0.01$), encontrándose también diferencias entre las fases de retención II y III ($p \leq 0.01$) (ver Fig. 6.1.3).

No se encuentra, pues, efecto de la amitriptilina (30 mg/kg) sobre el aprendizaje administrada postadquisición, ni en los machos ni en las hembras, en ninguna de las fases del experimento. Tampoco se observan diferencias de sexo, mientras que la intensidad de 0.4 mA produce mayores latencias que la de 0.2 mA, y una extinción más retrasada.

6.1.4- Discusión

Tras los resultados obtenidos podemos afirmar que no se encuentra efecto de la amitriptilina (30 mg/kg), administrada postadquisición, sobre el aprendizaje, en ninguna de las fases del experimento. Tampoco se observan diferencias de sexo. Los resultados del presente experimento no concuerdan con los encontrados en estudios previos en este laboratorio (Everss y cols., 1999; Parra y cols., 2002), ni con los encontrados por Kumar y Kulkarni (1996) con las dosis de 5 y 10 mg/kg (experimento en el que se medía la latencia en alcanzar una plataforma “libre de shock” situada en el centro de la rejilla electrificada), en los que se observó efecto de la amitriptilina administrada inmediatamente después de la adquisición del aprendizaje. Rush (1988) refiere un resultado similar cuando el fármaco administrado fue escopolamina. Al ser administrada ésta después de la adquisición los efectos son menores y más difíciles de observar, mientras que cuando es administrada antes son más claros. Se necesitan dosis muy altas para obtener ese mismo efecto si se administra postadquisición. La no replicación de resultados previos hace que dirijamos la mirada a otros experimentos en los que se ha administrado el fármaco antes de la adquisición: otros autores han encontrado deterioro en ratas (Takahashi y cols., 1995) y ratones (Arenas y cols, 2006) al ser administrada la amitriptilina antes de la adquisición de la evitación inhibitoria.

La extinción del aprendizaje fue más rápida en el caso de los ratones que recibieron la intensidad de 0.2 mA en la fase de adquisición, ya que no existen diferencias entre las dos últimas fases de la retención, mientras que los ratones que recibieron 0.4 mA todavía presentan en la fase de retención II unas latencias superiores a las observadas en la retención III.

6.2- EXPERIMENTO 2:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN PRE Y POSTADQUISICIÓN DE AMITRIPTILINA SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA Y LA EJECUCIÓN EN EL LABERINTO EN CRUZ ELEVADO

6.2.1- Introducción

Como en el Experimento 1 no se encontraron efectos deteriorantes de la amitriptilina sobre la evitación inhibitoria, se realizó un nuevo experimento en el que se compararon los efectos de la administración del fármaco pre y postadquisición.

Además, se utilizó el laberinto en cruz elevado, por el que pasaron los animales inmediatamente después de haberlo hecho por la prueba de evitación inhibitoria. Se pensó que pasar por el laberinto en cruz podría jugar el papel de tarea distractora, debilitando así la consolidación del aprendizaje. Las tareas distractoras debilitan la memoria de estímulos negativos (Libkuman y cols., 2004). Si la ausencia de efecto de la amitriptilina en el Experimento 1 se debía a una consolidación muy firme, debilitarla con una tarea distractora podría facilitar la observación de efecto del fármaco.

También se estudió con el laberinto elevado los efectos sobre la actividad locomotora y sobre ansiedad que pudiera tener la amitriptilina. En otros experimentos se ha observado la carencia de efectos de la amitriptilina sobre la ansiedad en esta prueba, aunque sí los hay sobre la actividad locomotora de manera dependiente de la dosis al ser administrada de forma aguda cuarenta y cinco minutos antes de la prueba del laberinto en cruz (Parra y cols., 2002), sin observarse efectos al ser administrada de forma crónica (Parra y cols., 2006).

En este experimento se utilizó un shock eléctrico de 0.3 mA. Se tomó esta intensidad tras estudiar los resultados del Experimento 1, que sugieren que esa intensidad podría situar la media de la evitación entre el mínimo y el máximo.

6.2.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 46 ratones machos de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g y se alojaron en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 12 días, permaneciendo en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida *ad libitum*, temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y con un ciclo invertido de luz-oscuridad 12:12 h (luz: 19:30-7:30h).

Fármaco

Los animales experimentales recibieron, como en el experimento anterior, 30 mg/kg de clorhidrato de amitriptilina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), disuelta en suero salino para ser inyectada intraperitonealmente (i.p.) en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Aparatos

En este experimento se utilizó en las mismas condiciones la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Para evaluar los efectos sobre ansiedad y actividad locomotora se utilizó un laberinto en cruz elevado (Cibertec, S.A., Madrid, ver Fig. 6.2.1). Este laberinto en forma de cruz está formado por dos brazos abiertos (30 x 5 cm) y dos brazos cerrados (30 x 5 x 14.5 cm) que parten de una plataforma central común (5 x 5 cm). El aparato se encuentra elevado 50 cm del suelo con la ayuda de 5 pilares. El suelo de los brazos del laberinto es de plexiglás negro y las paredes de los brazos cubiertos están construidas de plexiglás transparente, aunque fueron cubiertas en la cara exterior con cartulina negra. Con esto se pretendía marcar claramente las diferencias entre los brazos abiertos y los cerrados. Cuanto menos ansioso está un animal, más tiempo permanece en los brazos abiertos (File, 2001).

La prueba se realizó en una habitación iluminada por cuatro tubos fosforescentes que proporcionaban una intensidad de luz a la altura del laberinto de 120 luxes. La prueba se grabó con una cámara de vídeo.

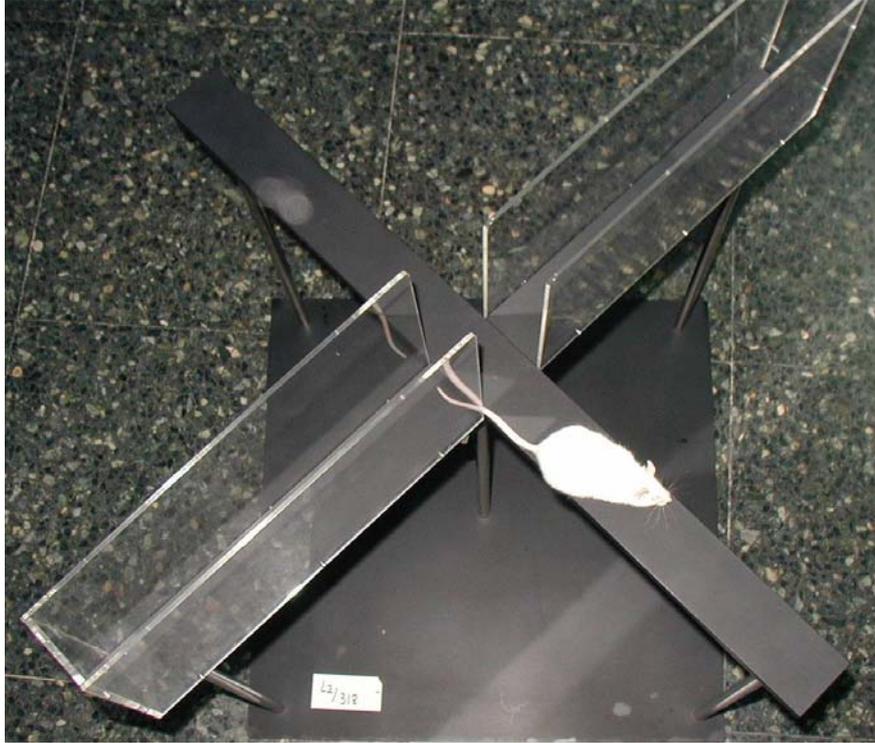


Fig. 6.2.1. Laberinto en cruz elevado. Para la realización del experimento se forraron las paredes con cartulina negra.

Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar en una de las siguientes condiciones experimentales (ver Fig. 6.2.2): ratones que recibían antes de la adquisición (preadquisición) y tras la prueba de evitación inhibitoria (postadquisición) suero fisiológico (SS) o amitriptilina (SA), ratones que recibían amitriptilina preadquisición y suero fisiológico postadquisición (AS), y ratones que recibían suero fisiológico preadquisición y amitriptilina postadquisición, pero que pasaron por el laberinto 45 minutos más tarde de lo que lo hicieron los demás (SA+). Este último grupo se introdujo para comparar los resultados con un experimento realizado previamente en las

Experimento 2

mismas condiciones que el grupo SA+, siendo la amitriptilina administrada 45 antes de situar a los ratones en el laberinto en cruz (Parra y cols., 2002) con el fin de observar sus efectos cuando el fármaco está en su máxima concentración (45 minutos después de su administración aguda i.p. según Coudoré y cols., 1994).

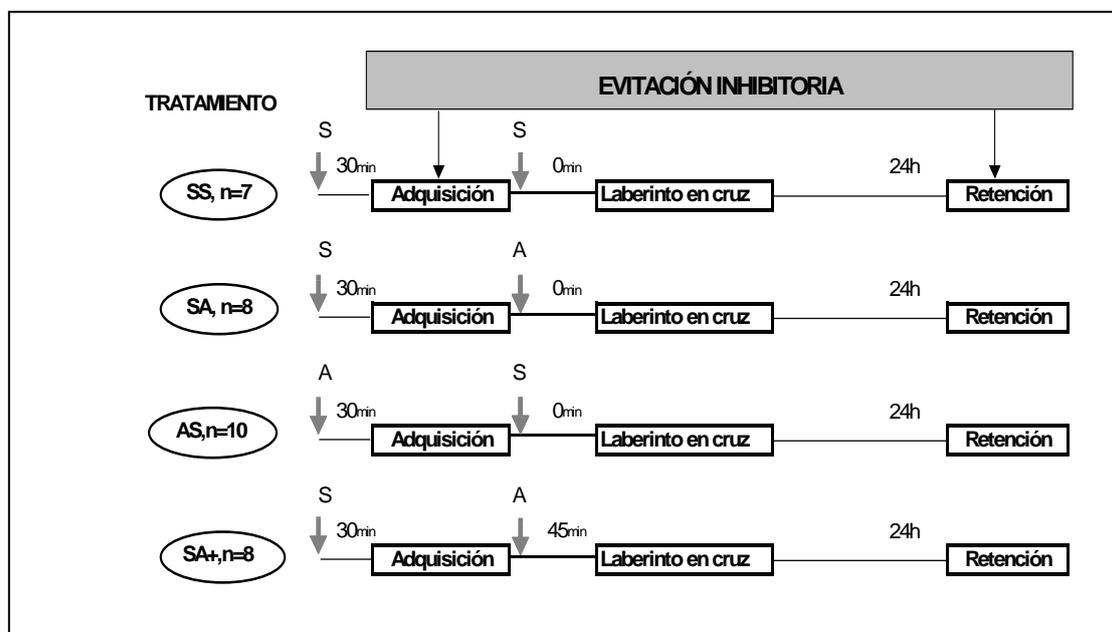


Fig. 6.2.2. Esquema del diseño del Experimento 2 ↓ :administración del tratamiento correspondiente, A: 30 mg/kg de amitriptilina, S: salino, +: pasan por el laberinto en cruz 45 min después de la adquisición.

El procedimiento seguido en la fase de adquisición de la prueba de evitación inhibitoria fue el mismo que en el Experimento 1, con las diferencias de que el shock utilizado fue de 0.3 mA y de que el momento de administración del Tratamiento se realizó tanto 30 minutos antes de la prueba como inmediatamente después de realizarla. Cuando el ratón permanecía los 300 s en el compartimento blanco era eliminado, pues no recibía shock. Se eliminaron 13 ratones por este hecho. Posteriormente se utilizaron 6 ratones de reserva añadiendo 4 ratones al grupo AS y 2 al SA+, siendo finalmente los ratones utilizados en la evitación inhibitoria 33 y quedando los grupos: SS, con un n=7; SA, con un n=8; AS, con un n=10 y SA+, con un n=8.

Inmediatamente después de recibir el Tratamiento correspondiente, los ratones de los grupos SS, SA y AS realizaron la prueba del laberinto elevado, mientras que el grupo SA+ la realizó 45 minutos más tarde. En esta prueba cada ratón era situado en el centro del laberinto, y era grabado durante 5 minutos con una cámara de vídeo con la luz

encendida. Después el animal era devuelto a su caja y el laberinto se limpiaba antes del siguiente ratón. Posteriormente las grabaciones eran visualizadas por dos observadores entrenados desconociendo qué Tratamiento había recibido cada uno de los ratones. Se registraron el número de entradas a brazos abiertos y el número de entradas a brazos cerrados. Se consideraba que un ratón entraba en un brazo (realizaba un cruce) cuando lo hacía con las cuatro patas.

La *ansiedad* fue operativizada como el porcentaje de entradas a brazos abiertos $[(\text{abiertos} / (\text{abiertos} + \text{cerrados}) \times 100]$, y la *actividad* como el número de entradas a brazos cerrados (Pellow y cols., 1985; Lister, 1987; Rodgers y Johnson, 1995; File, 2001). Se descartaron los animales que permanecieron los 5 minutos en el centro del laberinto. De esta manera fue eliminado un ratón. También fue eliminado otro ratón por no quedar registrada la tarea en la videocámara, por lo que en la evaluación del laberinto elevado los ratones utilizados fueron 31 quedando los grupos constituidos de la siguiente manera: SS con un $n=7$, SA con un $n=8$, AS con un $n=9$ y SA+ con un $n=7$.

A las 24 horas de la adquisición se realizó la fase de retención de la prueba de evitación inhibitoria, en la que se registró la latencia de cruce de cada ratón como se indica en el Experimento 1.

Análisis estadísticos

Para evaluar la evitación inhibitoria se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA siendo la variable independiente Grupo, con cuatro niveles: SS, SA, AS, SA+, y la variable dependiente Latencia de cruce. Los datos directos (x) fueron transformados a valores proporcionales ($p=x/300$) y a valores arcoseno ($\arcsen\sqrt{p}$) siguiendo los cambios propuestos por Snedecor y Cochran (1980). Para el análisis de las diferencias de ejecución entre las dos fases de cada grupo (intragrupo) se utilizó la prueba t de Student para muestras dependientes.

Con la prueba del laberinto elevado se realizaron dos ANOVAs. Un ANOVA para analizar el número de entradas a brazos cerrados (Actividad), otro para el porcentaje de entradas a brazos abiertos (Ansiedad), siendo en ambos casos la variable independiente Tratamiento, con cuatro niveles: SS, SA, AS, SA+.

Cuando el ANOVA mostraba efectos significativos se utilizaba la prueba Newman-Keuls para las comparaciones *post-hoc* entre grupos.

6.2.3- Resultados

El análisis mostró que en la prueba de evitación inhibitoria el Tratamiento tuvo un efecto significativo tanto en la sesión de adquisición ($F(3, 29) = 4.76, p \leq 0.01$) como en la de retención ($F(3, 29) = 7.85, p \leq 0.01$).

Los análisis *post-hoc* mostraron que en la fase de adquisición los ratones que habían recibido amitriptilina preadquisición (grupo AS) tardaron significativamente más tiempo que el grupo salino (grupo SS) en cruzar al compartimento oscuro ($p \leq 0.01$). Las comparaciones del grupo control (SS) con los grupos SA y SA+ no fueron significativas ($p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.2.3). Sí fueron también significativas las diferencias entre el grupo AS y los grupos SA y SA+ ($p \leq 0.05$).

En la fase de retención los ratones del grupo AS fueron los que mostraron una menor latencia de cruce, siendo la comparación con el grupo control significativa ($p \leq 0.01$). Las comparaciones de los demás grupos con el salino no fueron significativas (SA: $p \geq 0.05$, SA+: $p \geq 0.05$).

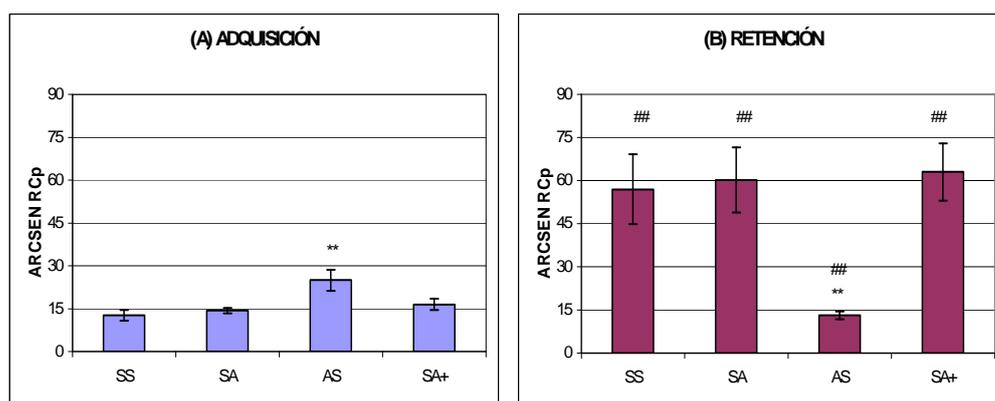


Fig. 6.2.3. Latencias de cruce en evitación inhibitoria. Los valores representados son la media \pm ETM (error típico de la media) de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino; (A): 30 mg/kg de amitriptilina; (+): pasan por el laberinto 45 min después de la evitación inhibitoria. ** $p \leq 0.01$ vs. SS, ## $p \leq 0.01$ vs. mismo grupo en adquisición.

Las comparaciones entre la fase de adquisición y la de retención de cada grupo mostraron que en todos se encuentran diferencias entre ambas (SS: $p \leq 0.01$, SA: $p \leq 0.01$, AS: $p \leq 0.01$, SA+: $p \leq 0.01$), pero en el caso del grupo AS estas diferencias se dan en sentido contrario (tardan menos incluso en cruzar de lo que lo hicieron en la fase de adquisición) (ver Fig. 6.2.3).

El análisis de los datos de la prueba del laberinto en cruz mostró que el Tratamiento no tuvo efecto en el porcentaje de entradas a brazos abiertos (ansiedad) [$F(3, 27) = 0.59$, $p \geq 0.05$] (ver Fig. 6.2.4).

Sí resultó significativo el efecto en el número de entradas a brazos cerrados (actividad) [$F(3, 27) = 14.23$, $p \leq 0.01$] (ver Fig. 6.2.5). La prueba Newman-Keuls reveló que los grupos SA ($p \leq 0.01$), AS ($p \leq 0.01$) y SA+ ($p \leq 0.01$) mostraron menor actividad que el grupo control. Asimismo se observó una menor actividad locomotora de los grupos AS ($p \leq 0.05$) y SA+ ($p \leq 0.05$) frente a SA.

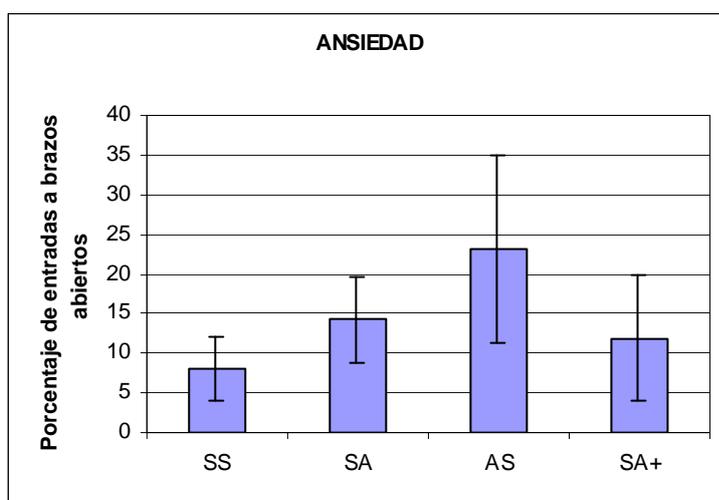


Fig. 6.2.4. Media \pm ETM (error típico de la media) del porcentaje de entradas a brazos abiertos en el laberinto en cruz. (S): salino; (A): 30 mg/kg de amitriptilina; (+): pasan por el laberinto 45 min después de la evitación inhibitoria.

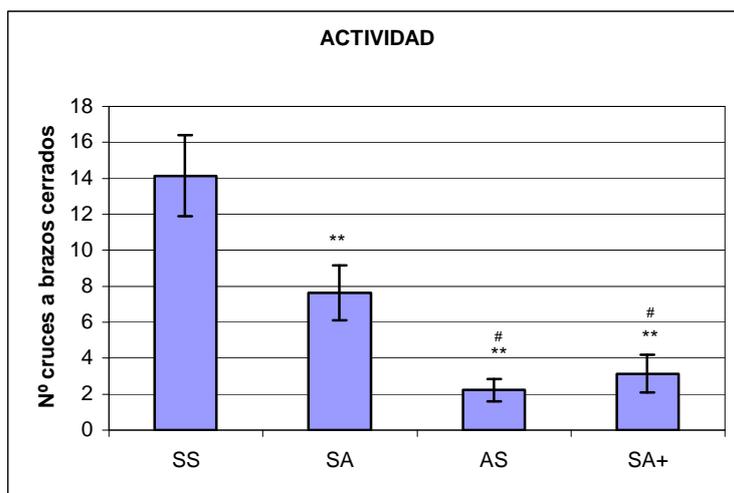


Fig. 6.2.5. Media \pm ETM (error típico de la media) del número de entradas a brazos cerrados en el laberinto en cruz. (S): salino; (A): 30 mg/kg de amitriptilina; (+): pasan por el laberinto 45 min después de la evitación inhibitoria. ** $p \leq 0.01$ vs. SS, # $p \leq 0.05$ vs. SA.

6.2.4- Discusión

Cuando la amitriptilina (30 mg/kg) fue administrada postadquisición se observaron los mismos resultados que en el experimento anterior, puesto que no se encontraron efectos deteriorantes de la amitriptilina sobre el aprendizaje. La utilización del laberinto como elemento distractor no potenció unos posibles efectos deteriorantes de la amitriptilina que con la simple administración del fármaco no se observaron.

Sin embargo, cuando la amitriptilina fue administrada preadquisición sí se observan efectos. Por un lado, en la fase de adquisición, los ratones que recibieron la amitriptilina 30 minutos antes de la prueba de evitación inhibitoria tardaron más en cruzar al compartimento oscuro que el grupo control. Esta mayor latencia de cruce podría ser atribuida a un deterioro motor causado por la amitriptilina, aunque no se consideran las latencias de cruce en la evitación inhibitoria como una buena medida de la actividad motora (Bammer, 1982). Por otro lado, en la fase de retención, estos ratones tuvieron menores latencias de cruce que el grupo control, mostrando un deterioro en el aprendizaje. Este deterioro se hace aún más patente al comparar las latencias de ambas fases dentro de cada grupo. Los grupos que recibieron salino o amitriptilina después de la adquisición realizaron un buen aprendizaje de la tarea, mostrando una mayor latencia

de cruce en la fase de retención. Sin embargo, el grupo que recibió el fármaco antes de la adquisición no mostró aprendizaje alguno. El hecho de que cruzaran antes incluso de lo que lo habían hecho en la fase de adquisición podría explicarse en base a los efectos motores del fármaco, en esta fase.

En el laberinto elevado se corroboró el deterioro motor producido por la amitriptilina. Los resultados obtenidos coinciden también con los del experimento realizado por Parra y cols (2002), en el que el antidepresivo administrado postadquisición mostró a los 45 minutos una reducción de la actividad de manera dependiente de la dosis (se utilizaron 7.5, 15 y 30 mg/kg de amitriptilina) sin observarse efectos sobre la ansiedad. En este experimento tanto el grupo que recibió la amitriptilina preadquisición como el que recibéndola postadquisición pasó por el laberinto a los 45 minutos (en ambos casos pasaron por el laberinto a los 30-45 minutos tras la administración del fármaco) mostraron menor actividad que los grupos que pasaron libre de fármaco o inmediatamente después de serle administrado.

En otros estudios con amitriptilina, la actividad también se redujo con la administración aguda de 2.5, 10 ó 40 mg/kg (Brocco y cols., 2002), 5 mg/kg (Casas y cols., 1995; Pavone y cols., 1997) y de 10 ó 20 mg/kg (Casas y cols., 1995); sin embargo, la administración de 5 mg/kg en la investigación de Sansone y cols., (1999) no modificó la actividad con respecto a los controles. En ratas, la administración aguda de dosis bajas (0.001, 0.1 y 1 mg/kg) no tuvo ningún efecto sobre la actividad (Klint, 1991) ni tampoco la dosis de 10 mg/kg (Maj y cols., 1998), pero la dosis de 25 mg/kg sí redujo la actividad (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998).

En el estudio de Kameyama y cols., (1985) comprobaron cómo la administración aguda de 5 ó 10 mg/kg de amitriptilina aumentaba la actividad espontánea de aquellos animales que 24 horas antes habían recibido breves descargas eléctricas, en comparación con los que no habían sido tratados y que mostraban menor actividad por dicha descarga; sin embargo, estos autores describieron menor actividad en aquellos ratones que habían sido tratados pero que no habían recibido las descargas eléctricas el día anterior (dosis 1, 5, 10 y 20 mg/kg).

También se ha encontrado en varios tests de actividad (test de rotarod, test de campo abierto, test de Holeboard) que la amitriptilina a veces reduce la actividad y otras no la modifica (Ögren y cols., 1981; Lamberti y cols., 1998; West y Weiss, 1998).

En nuestro estudio, la administración aguda de amitriptilina no tuvo tampoco ningún efecto sobre la ansiedad en el laberinto elevado en cruz, en la línea de lo que en otras investigaciones se ha descrito, por ejemplo, en ratas (Klint, 1991).

Parece que la amitriptilina tiene una acción específica sobre la memoria (deteriorante o amnésica) que es independiente de su acción sobre la actividad locomotora (reductora) y que no es debido a un aprendizaje dependiente de estado (Arenas y cols., 2006). La comparación de la acción del fármaco en ambas tareas permite afirmar que la conducta durante el test de los animales tratados no se debió a su mayor o menor ansiedad o actividad, sino a la amnesia anterógrada inducida por la amitriptilina. A pesar de que la exploración del laberinto elevado en cruz se realizó tras el entrenamiento de la evitación inhibitoria, esta nueva tarea parece no interferir en la consolidación de la evitación inhibitoria. Podemos afirmar que, a la vista de los resultados, la amitriptilina administrada preadquisición produce un deterioro en el aprendizaje de la prueba de evitación inhibitoria.

6.3- EXPERIMENTO 3:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN PREADQUISICIÓN DE AMITRIPTILINA (5, 10 y 20 mg/kg) Y L-HISTIDINA (500 mg/kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.3.1- Introducción

Las siguientes consideraciones nos hicieron cambiar en el presente y siguientes experimentos, el momento elegido para la administración de la amitriptilina:

- a) no hemos replicado resultados previos en los que la administración postadquisición de amitriptilina deterioró la evitación inhibitoria.
- b) los resultados del Experimento 2 han mostrado que la administración preadquisición tiene un efecto muy claro sobre la evitación inhibitoria, y
- c) es probable que, con la amitriptilina estemos ante un ejemplo más de fármacos como la escopolamina y las benzodiazepinas, cuya administración preadquisición tiene unos efectos claramente mayores que tras la administración postadquisición (Rush, 1988; Beracochea, 2006).

Por lo tanto, el objetivo de este experimento fue, en primer lugar, estudiar el efecto de diferentes dosis de amitriptilina administrada antes de la fase de adquisición de la tarea de evitación inhibitoria. Se esperaba obtener un efecto deteriorante sobre el aprendizaje. Se realizó este experimento para elegir la dosis de amitriptilina a utilizar en los siguientes experimentos de la presente tesis.

El rango de las dosis utilizadas en la literatura varía desde 0.01 y 0.1 mg/kg (Klint, 1991), 0.5, 1, 2 y 4 mg/kg (Yamaguchi y cols., 1995; Takahashi y cols., 1995), 5 mg/kg (Kumar y Kulkarni, 1996), 10 mg/kg (Takeuchi y cols., 1997), 7.5, 15 y 30 mg/kg (Everss y cols., 1999) hasta de 50 mg/kg (Suzuki y cols., 1995). En algunos de los trabajos, la dosis de 4 mg/kg ya produjo deficiencias en el aprendizaje (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Yamaguchi y cols., 1995; Takashashi y cols., 1995; Takeuchi y cols., 1997).

Como segundo objetivo de este experimento nos fijamos en la exploración de alteraciones en el aprendizaje de la tarea de evitación inhibitoria producidas por un agonista de la histamina, la L-histidina. En la literatura se observa cómo el aumento de histamina (por ejemplo, tras la administración de tioperamida) mejora la consolidación de la memoria y revierte la amnesia inducida por escopolamina en la tarea de evitación inhibitoria en ratones (Bernaerts y cols., 2004), o mejora la latencia de respuesta en evitación inhibitoria de ratones sometidos a envejecimiento acelerado (Meguro y cols., 1995). Sin embargo se encuentran numerosos estudios que atribuyen al sistema histaminérgico tanto un papel deteriorante como favorecedor del aprendizaje. A continuación se presenta una revisión de los mismos en la que aparecen agrupados por su efecto, tal como se hacía referencia en el apartado 3.2.3 de la presente tesis.

Entre los estudios que refieren un papel deteriorante sobre la memoria al sistema histaminérgico encontramos el de Rubio y cols. (2001), quienes refieren un deterioro en evitación activa tras la administración de 500 mg/kg de L-histidina a ratas 45 min antes de la adquisición de la prueba. Este deterioro también fue observado en evitación inhibitoria con peces (Medalha y cols, 2000; Pereira y cols., 2006). Zarrindast y cols (2002) observaron que las inyecciones intracerebroventriculares de clofeniramina (antagonista H₁) incrementaron la retención de la memoria en la evitación inhibitoria en ratas, y revirtieron los efectos deteriorantes de la histamina. Asimismo Eidi y cols. (2003) observaron que la administración a ratas de histamina disminuía la retención de la memoria, medida en la prueba de evitación inhibitoria, mientras que la administración de antagonistas H₁ y H₂ producía el efecto contrario.

Lamberti y cols. (1998) encontraron que la administración a ratones de histidina (100, 250, 500 y 1000 mg/kg) 2h antes del test de natación forzada, disminuyó de forma dependiente de la dosis el tiempo de inmovilidad. El efecto de la dosis de 500 mg/kg fue revertido por la administración previa de 50 mg/kg de (S)-alfa-fluorometilhistidina, un inhibidor de la descarboxilación de la histidina.

Estos autores atribuyen los resultados a un efecto antidepresivo de esta sustancia. Sin embargo, podría interpretarse como un deterioro del aprendizaje, ya que tardan más tiempo en aprender a estar inmóviles (Hawkins y cols., 1978; de Pablo y cols., 1989; Parra y cols., 1999).

También hay gran variedad de estudios que atribuyen un papel favorecedor del aprendizaje a la L-histidina. Bacciottini y cols. (2001) realizan una revisión en la que describen cómo la administración de antagonistas de H₃ (receptor cuya función es similar a los autoreceptores) produce un aumento de la disponibilidad de histamina que se traduce efectos beneficiosos en tareas cognitivas. Miyazaki y cols, (1995) administraron i.p. 0.5 mg/kg de escopolamina antes de la adquisición de un aprendizaje en un laberinto elevado en cruz y observaron un deterioro en el aprendizaje, que fue revertido tras la administración de 500, 800 y 1600 mg/kg de histidina a ratones 60 min antes del aprendizaje. La histidina por sí misma no afectó al aprendizaje en las dosis utilizadas. Además el efecto de la histidina fue antagonizado por la administración de 20 mg/kg de pirilamina.

Asimismo se ha observado que la administración i.p. de 1000 mg/kg de histidina a ratas revierte el deterioro producido previamente por escopolamina en el aprendizaje de una tarea en un laberinto elevado de 8 brazos (Chen, 2000), y que la administración a ratones i.p. de 1500 mg/kg de histidina disminuye el deterioro producido por la lesión del núcleo tuberomamilar en ratas que realizan la evitación inhibitoria (Chen y Shen, 2002). Asimismo la histidina revierte el deterioro producido por el estrés inducido (Paul y cols., 2002). Se ha observado que la administración de antagonistas del receptor de la histamina H₁ deterioraron la retención de la prueba de evitación activa en ratas (Kamei, 1990). También se ha observado un efecto favorecedor de la memoria social en ratas tras la administración de histidina (Prast y cols., 1996).

Sin embargo no se encontró deterioro ni efecto favorecedor tras la administración de 500 mg/kg de L-histidina a ratas en la prueba del laberinto de Morris (Rubio y cols., 2002).

6.3.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 60 ratones machos y 60 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras.

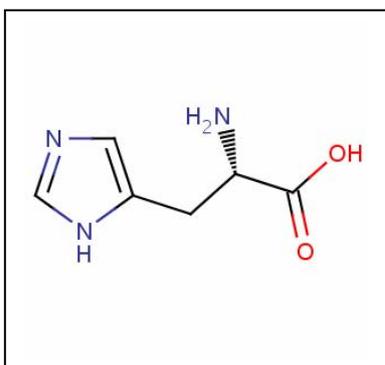
Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 11 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

Los fármacos utilizados fueron clorhidrato de amitriptilina, en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg y clorhidrato de L-histidina, en dosis de 500 mg/kg (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid). Ambos fármacos fueron disueltos en suero salino para ser inyectados intraperitonealmente (i.p.) en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

El clorhidrato de L-histidina es un precursor de la histamina. Su fórmula química es



Molécula de L-Histidina

$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Es un polvo cristalino blanco, fácilmente soluble en agua (Sweetman, 2003). La toxicidad aguda DL 50 cuando se administra i.p. en ratones se estima en la dosis de 1677 mg/kg (Sigma-Aldrich, 2004). La dosis fue seleccionada en base a los datos farmacológicos que otros autores han publicado. Inyectando una dosis de 500 mg/kg de L-histidina los niveles de histamina se elevan tras una hora en un 102 % (Prell y cols., 1996). Otros autores han especificado que

la inyección i.p. de 500 mg/kg de histidina equivale a la aplicación directa de 50 ng de histamina y que el aumento del contenido cerebral total de histamina que se consigue es de 60 ng/g, restableciéndose el nivel basal a las 3 horas de la administración i.p. (Schwartz, 1984; Kamei y Tasaka, 1993). Además la administración i.p. de 1000 mg/kg de histidina en ratones alcanza su mayor concentración 1 hora tras el tratamiento, produciéndose después una disminución progresiva (Taylor y Snyder, 1972).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar, por sexos, en una de las cinco condiciones experimentales siguientes en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir (ver Fig. 6.3.1): suero fisiológico (S), 5 mg/kg de amitriptilina (A5), 10 mg/kg de amitriptilina (A10), 20 mg/kg de amitriptilina (A20) ó 500 mg/kg de L-histidina (His).

Transcurridos 30 min de la administración del fármaco los ratones realizaron la fase de adquisición del aprendizaje de evitación inhibitoria, a excepción del grupo “His” que lo hizo 15 min más tarde ya que es a los 45 min de su administración cuando produce los mayores niveles de histamina (Rubio y cols., 2001). En esta fase se situaba el animal en el compartimiento iluminado, permitiéndosele la exploración durante 90 s. Tras ese período se le concedían 300 s para cruzar al compartimiento oscuro, en el que recibía un shock de 0.3 mA durante 5 s si cruzaba. A las 24 horas de la adquisición se realizó la fase de retención, en la que se registró la latencia de cruce de cada ratón, dando por finalizado el experimento.

Se eliminaron dos ratones en la fase de adquisición por no cruzar al otro compartimiento, y otros seis al cerrarse la puerta antes de que cruzasen del todo. Quedaron el grupo de machos A20 y el de hembras A10 constituidos por un n=10; los grupos de machos A5, A10, His y de hembras A5 por un n=11 y los grupos de machos S y de hembras S, A20 e His por un n=12.

Análisis estadísticos

Los datos directos fueron transformados como en los experimentos anteriores. Para estudiar el efecto de la amitriptilina se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención), con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con cuatro niveles: S, A5, A10, A20) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce.

Para estudiar el efecto de la L-histidina se realizó un ANOVA para cada fase (adquisición y retención), siendo las variables independientes Tratamiento (con dos niveles: S, His) y Sexo (Machos y Hembras). Se estudia la L-histidina de forma separada a la amitriptilina porque es un estudio piloto.

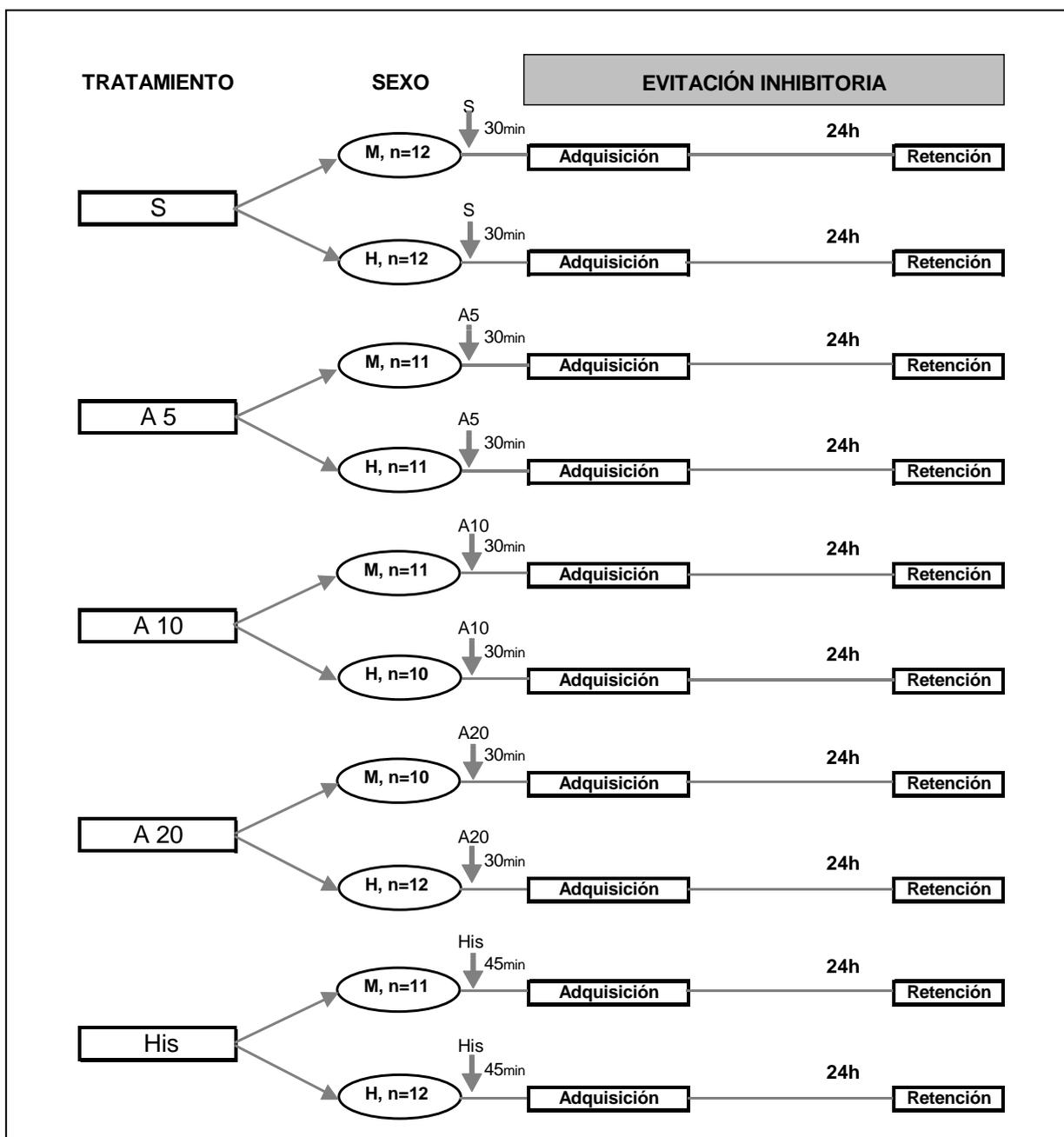


Fig. 6.3.1. Esquema del diseño del Experimento 3. ↓ administración del tratamiento correspondiente. S: salino, A5: 5 mg/kg de amitriptilina, A10: 10 mg/kg de amitriptilina, A20: 20 mg/kg de amitriptilina, His: 500 mg/kg de L-histidina, M: machos, H: hembras.

Cuando el análisis resultaba significativo se realizaban las comparaciones *post-hoc* con la prueba Newman-Keuls. Para el análisis de las diferencias de ejecución entre las dos fases de cada grupo (intragrupo) se utilizó la prueba t de Student para muestras dependientes.

6.3.3- Resultados

El análisis mostró un efecto significativo del Tratamiento con amitriptilina en la fase de adquisición ($F(3, 81) = 3.14, p \leq 0.05$). La prueba Newman-Keuls reveló que en la fase de adquisición los ratones del grupo A10 fueron los que presentaron unas latencias de cruce más cercanas a la significación estadística comparados con el grupo control ($p = 0.05$). En los otros dos casos se observó una tendencia en el grupo A5 ($p = 0.08$) y no fueron significativas las diferencias entre el grupo control y el A20 ($p \geq 0.05$). No tuvieron un efecto estadísticamente significativo en la adquisición ni la variable Sexo ($F(1, 81) = 0.99, p \geq 0.05$) ni la interacción Sexo-Tratamiento ($F(3, 81) = 1.07, p \geq 0.05$).

En cuanto a la fase de retención la variable Tratamiento fue significativa ($F(3, 81) = 24.53, p \leq 0.01$), todos los grupos mostraron una menor latencia de cruce frente al control: A5, A10 y A20 ($p \leq 0.01$). También se encontraron diferencias entre A5 y A10 ($p \leq 0.01$) y entre A5 y A20 ($p \leq 0.01$) (ver Fig. 6.3.2). La variable Sexo tampoco tuvo un efecto estadísticamente significativo en la retención ($F(1, 81) = 2.49, p \geq 0.05$). Sí se encontró en la retención una interacción entre Tratamiento y Sexo ($F(3, 81) = 3.23, p \leq 0.05$), encontrándose que las hembras S realizaban un mejor aprendizaje que los machos Salinos ($p \leq 0.01$) (ver Fig. 6.3.3).

Las pruebas t de Student mostraron diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en el grupo control ($p \leq 0.01$) y en el grupo A5 ($p \leq 0.05$). En los grupos A10 y A20 no se encontraron diferencias ($p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.3.2).

No se encontraron diferencias entre los grupos tratados con L-histidina y los controles ni diferente ejecución por parte de machos y hembras ni en la adquisición [Tratamiento: ($F(1, 43) = 1.46, p \geq 0.05$), Sexo: ($F(1, 43) = 0.005, p \geq 0.05$), Interacción Tratamiento-Sexo: ($F(1, 43) = 1.24, p \geq 0.05$)] ni en la retención [Tratamiento: ($F(1, 43) = 2.2, p \geq 0.05$), Sexo: ($F(1, 43) = 1.97, p \geq 0.05$), Interacción Tratamiento-Sexo: ($F(1, 43) = 1.94, p \geq 0.05$)] (ver Fig. 6.3.4).

Experimento 3

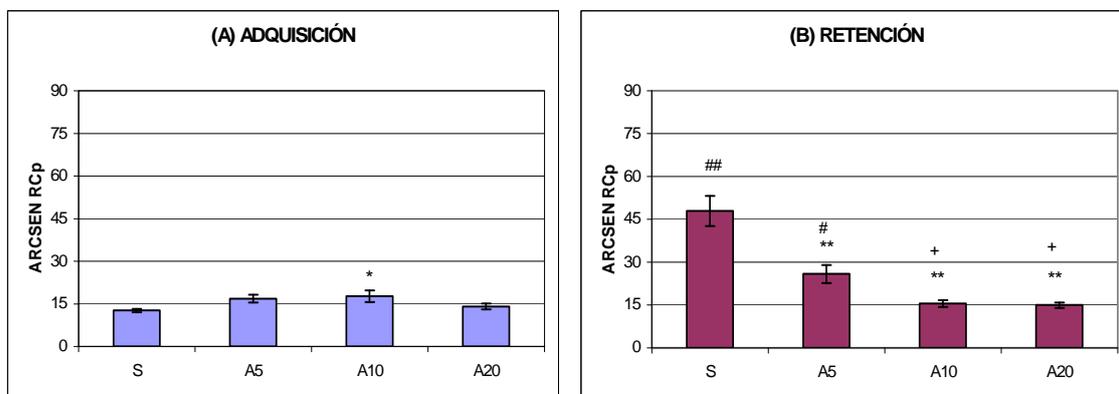


Fig. 6.3.2. Efecto del tratamiento con amitriptilina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino; (A5), (A10), (A20): 5, 10, 20 mg/kg de amitriptilina. * $p=0.05$, ** $p\leq 0.01$ vs. S, # $p\leq 0.05$, + $p\leq 0.05$ vs. A5, ## $p\leq 0.01$ vs. mismo grupo adquisición.

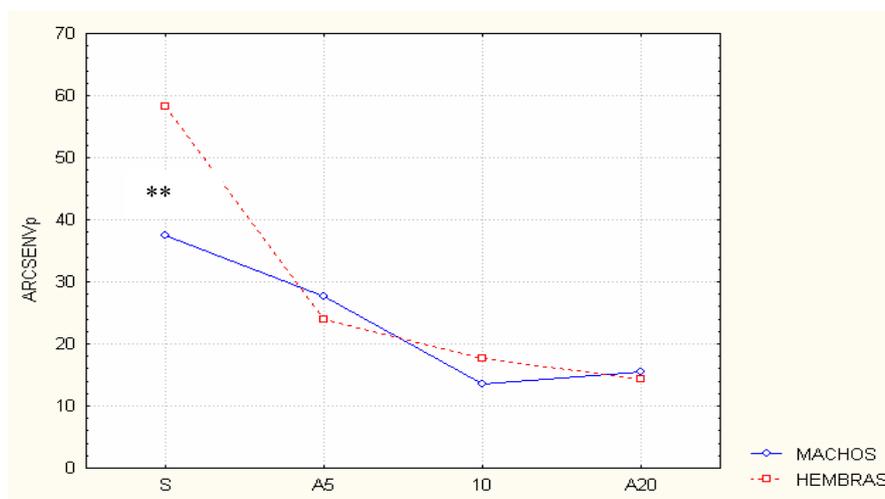


Fig. 6.3.3. Efecto del tratamiento con amitriptilina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en la fase de retención. (S): salino; (A5), (A10), (A20): 5, 10, 20 mg/kg de amitriptilina. ** $p\leq 0.01$ vs. hembras del mismo grupo.

Las pruebas t de Student mostraron diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en el grupo control ($p \leq 0.01$) y en el grupo His ($p \leq 0.01$), tardando estos ratones más tiempo en cruzar de lo que lo hicieron en la fase de adquisición (ver Fig. 6.3.4).

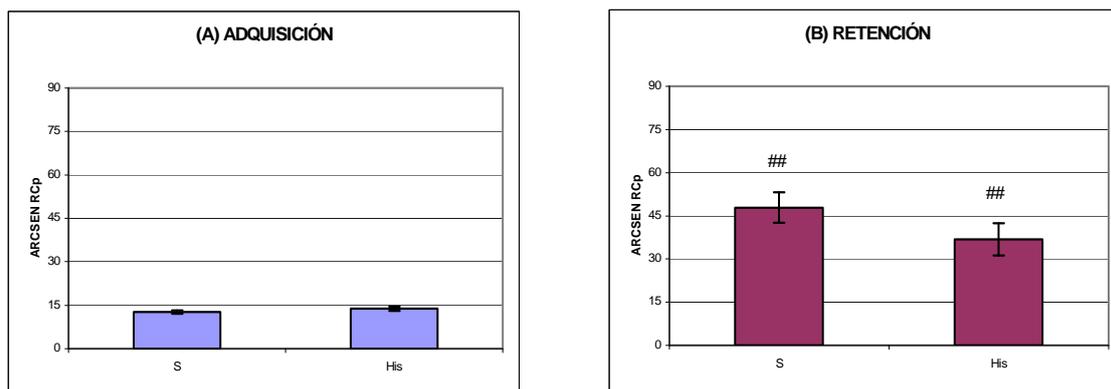


Fig. 6.3.4. Efecto del tratamiento con L-Histidina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino; (His): 500mg/kg de L-histidina., ## $p \leq 0.01$ vs. mismo grupo adquisición.

6.3.4- Discusión

La amitriptilina (10 mg/kg) que había sido administrada antes de la adquisición provocó que los ratones tardaran más en cruzar al compartimento oscuro que el grupo control en la fase de adquisición, efecto atribuible a un posible deterioro motor (Parra y cols., 2002).

La amitriptilina (5, 10, 20 mg/kg) produjo un deterioro en el aprendizaje que se reflejó en el hecho de que los ratones cruzaran antes que el grupo control en la fase de retención, mostrando así un menor recuerdo del shock recibido. Puede incluso decirse que los animales tratados con dosis altas de amitriptilina (10 ó 20 mg/kg) no mostraron evitación pues tardaron en cruzar al otro compartimento un tiempo similar al que tardaron en la fase de adquisición. Este resultado sigue la línea de los resultados de anteriores experimentos en los que se observó deterioro con dosis de 7.5, 15 y 30 mg/kg de amitriptilina (Parra y cols., 2002; Arenas y cols., 2006). La dosis de 10 mg/kg parece

ser la más adecuada para combinar con otras sustancias. Dosis inferiores podrían ser inefectivas mientras que dosis más altas son innecesarias.

No se observaron efectos en este primer acercamiento de la histidina (500 mg/kg) sobre el aprendizaje, comportándose los ratones que la recibieron de la misma manera que los controles. Se ha descrito ampliamente la actividad moduladora de la histamina, que empeora o mejora el aprendizaje en función de factores como la tarea de aprendizaje utilizada o la región del cerebro implicada (Passani y cols., 2007).

Para estudiar sus efectos sobre la tarea de evitación inhibitoria y observar si por sí misma es capaz de producir alteraciones en el aprendizaje de esta tarea con alguna de las dosis administradas, en el siguiente experimento ampliamos el rango de las dosis utilizadas de histidina y nos centramos en el sistema histaminérgico como objetivo principal.

6.4- EXPERIMENTO 4:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN PREADQUISICIÓN DE L-HISTIDINA (250, 500 y 1000 mg/kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.4.1- Introducción

El presente experimento se realizó como ampliación del experimento anterior, añadiendo una dosis inferior y otra superior a la administrada en el Experimento 3. Nuestra hipótesis es que el efecto antihistaminérgico de la amitriptilina está relacionado con el déficit de aprendizaje producido por ésta, luego en este experimento esperamos que no afecte al aprendizaje, o como mucho, que lo mejore.

6.4.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 56 ratones machos y 56 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 11 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

El fármaco utilizado fue clorhidrato de L-histidina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), siendo disuelto en suero salino para ser inyectado i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Las dosis utilizadas fueron 250, 500 y 1000 mg/kg. Las dosis fueron seleccionadas en base a los datos farmacológicos que otros autores han publicado (Taylor y Snyder, 1972; Prell y cols., 1996).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron divididos en cuatro grupos en cada sexo, en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir (ver Fig. 6.4.1): suero fisiológico (S), dosis de 250 mg/kg (His 250), 500 mg/kg (His 500) o 1000 mg/kg (His 1000) de L-histidina.

Transcurridos 45 min de la administración del fármaco los ratones realizaron la tarea de evitación inhibitoria. El procedimiento seguido fue el descrito en el Experimento 3.

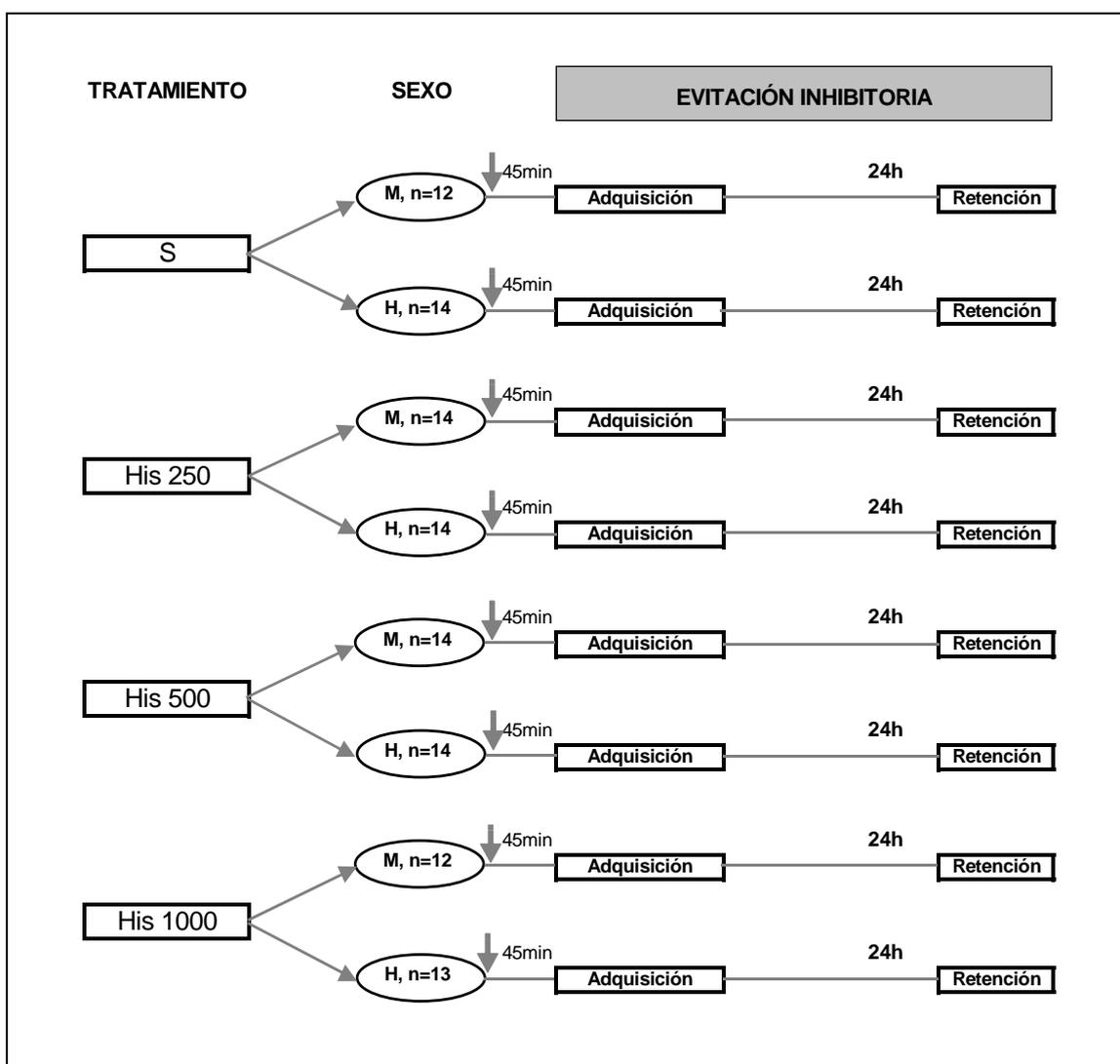


Fig. 6.4.1. Esquema del diseño del Experimento 4 ↓ : administración del tratamiento correspondiente, S: salino, His 250: 250 mg/kg, His 500: 500 mg/kg, His 1000: 1000 mg/kg de L-histidina, M: machos, H: hembras.

Se eliminaron cuatro ratones en la fase de adquisición por cerrarse la puerta antes de que cruzasen del todo y uno en la fase de retención por abrirse la puerta de la caja sin que se hubiera realizado el período de adaptación. Quedaron los grupos de machos S e His 1000 constituidos por un $n=12$, el grupo de hembras His 1000 por un $n=13$, y el resto de los grupos por un $n=14$.

Análisis estadísticos

Se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con cuatro niveles: S, His 250, His 500 o His 1000, correspondientes a las dosis de L-histidina) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce. Los datos directos fueron transformados como en los experimentos anteriores. Cuando el análisis resultaba significativo se realizaban las comparaciones *post-hoc* con la prueba Newman-Keuls.

Para el análisis de las diferencias de ejecución entre las dos fases de cada grupo (intragrupo) se utilizó la prueba t de Student para muestras dependientes.

6.4.3- Resultados

En la adquisición la variable Tratamiento no tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(3, 99) = 0.23, p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.4.2). Tampoco fueron significativas la variable Sexo ($F(1, 99) = 0.53, p \geq 0.05$) ni la Interacción Sexo-Tratamiento ($F(3, 99) = 0.69, p \geq 0.05$).

En la retención la variable Tratamiento no tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(3, 99) = 0.94, p \geq 0.05$). La variable Sexo sí resultó significativa en la retención ($F(1, 99) = 24.13, p \leq 0.01$), siendo las hembras las que mostraban mayores latencias ($p \leq 0.01$) (ver Fig. 6.4.3). La interacción Tratamiento-Sexo no fue estadísticamente significativa tampoco en la retención [$F(3, 99) = 0.3, p \geq 0.05$].

La t de Student muestra diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en todos los grupos: S ($p \leq 0.01$), His 250 ($p \leq 0.01$), His 500 ($p \leq 0.01$) e His 1000 ($p \leq 0.01$). Todos los grupos presentaron una mayor latencia de cruce en la fase de retención frente a la de adquisición (ver Fig. 6.4.2).

Experimento 4

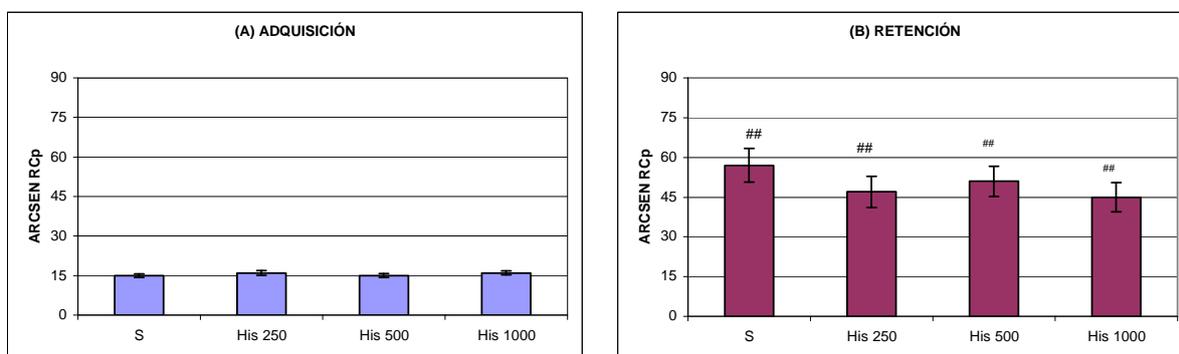


Fig. 6.4.2. Efecto del tratamiento con L-histidina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (2A) y retención (2B). (S): salino; (His 250), (His 500), (His 1000): 250, 500, 1000 mg/kg de L-histidina. ## $p \leq 0.01$ vs. mismo grupo en adquisición.

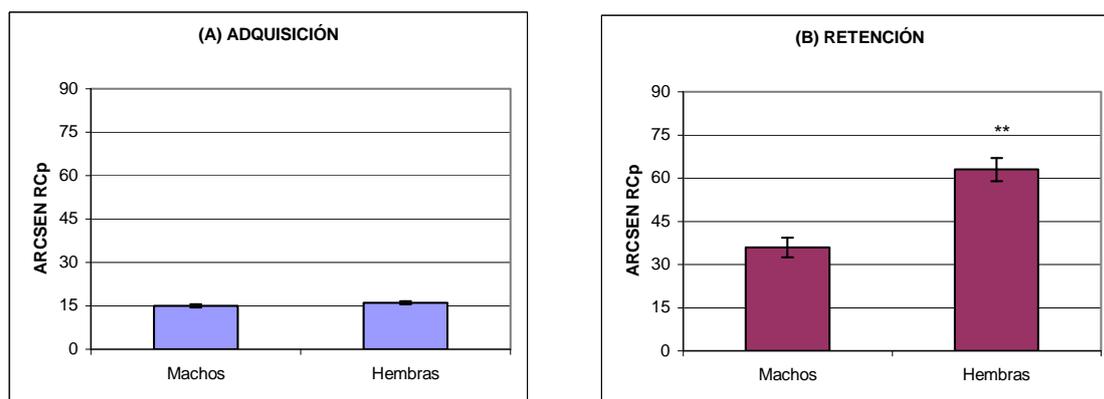


Fig. 6.4.3. Ejecución de machos (M) y hembras (H) en la prueba. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). ** $p \leq 0.01$ vs Machos.

6.4.4- Discusión

No se observa efecto de la histidina sobre el aprendizaje con ninguna de las dosis, ni en machos ni en hembras. Todos los grupos realizaron un buen aprendizaje de la tarea.

Estos resultados difieren con algunos de los encontrados en experimentos anteriores referidos por la literatura en los que se estudian los efectos de la histidina sobre el

aprendizaje, que refieren bien deterioro bien efecto favorecedor. Esto puede deberse tanto a la diferencia entre metodologías utilizadas como a la diferencia entre los sujetos utilizados.

Rubio y cols. (2001) encontraron un deterioro del aprendizaje tras la administración de 500 mg/kg de histidina. Sin embargo la metodología experimental fue diferente (utilizaron evitación activa) y también lo fue el animal utilizado (ratas). Cuando el aparato utilizado fue la piscina de Morris no observaron efectos de la administración de esta sustancia (Rubio y cols., 2002).

Otros autores también han observado un deterioro tras la administración de L-histidina en evitación inhibitoria, pero en peces (Medalha y cols, 2000; Pereira y cols., 2006).

Cuando previamente se ha deteriorado la capacidad de aprendizaje con alguna sustancia u otra técnica en la mayoría de los casos se refiere una mejora del aprendizaje tras la administración de histidina. Se ha observado que la administración i.p. de 1000 mg/kg de histidina a ratas revierte el deterioro producido previamente por escopolamina en el aprendizaje de una tarea en un laberinto elevado de 8 brazos (Chen, 2000), y que la administración a ratones i.p. de 1500 mg/kg de histidina disminuye el deterioro producido por la lesión del núcleo tuberomamilar en ratas que realizan la evitación inhibitoria (Chen y Shen, 2002). Miyazaki y cols, (1995), quienes administraron i.p. 0.5 mg/kg de escopolamina antes de la adquisición de un aprendizaje en un laberinto elevado en cruz, observaron un deterioro en el aprendizaje que fue revertido tras la administración de 500, 800 y 1600 mg/kg de histidina a ratones antes del aprendizaje. La histidina por sí misma no afectó al aprendizaje en las dosis utilizadas. Además el efecto de la histidina tras la administración de escopolamina fue antagonizado por la administración de 20 mg/kg de pirlamina.

Nuestros resultados podrían ir en esa línea. Tras este experimento podríamos concluir que la L-histidina por sí misma no es capaz de producir alteraciones en el aprendizaje de esta tarea con ninguna de las dosis administradas (250, 500 y 1000 mg/kg) en ratones. En el próximo experimento estudiaremos los efectos que tiene cuando se administra conjuntamente con una sustancia, amitriptilina, que sí produce por sí misma efectos sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.

6.5- EXPERIMENTO 5:

EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO PREADQUISICIÓN CON L-HISTIDINA (1000 mg/kg) Y AMITRIPTILINA (2.5 y 10 mg/ kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.5.1- Introducción

El propósito de este experimento fue continuar con el estudio de la contribución del sistema de neurotransmisión histaminérgico en la acción deteriorante de la amitriptilina sobre la memoria. Al administrar la amitriptilina (antagonista del receptor histaminérgico H_1) junto con una sustancia que potencia la neurotransmisión histaminérgica (un agonista o un precursor de la histamina), su efecto antihistaminérgico se contrarrestará. Concretamente el fármaco utilizado será la L-histidina, precursor del sistema. Si el sistema histaminérgico estuviera implicado en el deterioro cognitivo producido por la amitriptilina, la L-histidina revertiría el deterioro. En el caso de que el sistema histaminérgico no estuviera implicado en el deterioro producido por la amitriptilina, la L-histidina no produciría efectos sobre el deterioro producido por la amitriptilina. Podría ocurrir que el sistema histaminérgico estuviera implicado en los procesos de aprendizaje en un sentido deteriorante, en cuyo caso se potenciaría el deterioro sobre el aprendizaje producido por la amitriptilina.

En algunos estudios se ha observado tras la administración de L-histidina una mejora de déficits previamente inducidos (principalmente por fármacos anticolinérgicos) en modelos animales (Bacciottini y cols., 2001). La L-histidina (500, 800 y 1600 mg/kg) mejoró déficits del aprendizaje inducidos por escopolamina en ratones expuestos al laberinto elevado en cruz. La administración de pirilamina (antagonista H_1) antagonizó esta mejora producida por L-histidina, lo que confirma el papel de los receptores H_1 en el aprendizaje (Miyazaki y cols., 1995). La administración de histidina (1000 mg/kg) disminuyó el deterioro inducido por escopolamina en el laberinto radial (Chen y Kamei, 2000). Asimismo la administración de L-histidina a ratas con el hipocampo lesionado produjo un aumento de la histamina hipocámpal y redujo los déficits inducidos por la lesión tanto en la adquisición como en la retención de evitación activa (Tasaka, 1994).

En otros estudios sin embargo se ha descrito una potenciación del deterioro del aprendizaje de evitación inhibitoria inducido previamente por escopolamina tras la administración de histamina (5-20 μ g) en ratas (Eidi y cols., 2003). También se ha observado tras el tratamiento con histamina un bloqueo de la adquisición de evitación activa en ratas, mientras que la pirilamina revirtió este deterioro (Álvarez y Banzan, 1996).

Ante la falta de consistencia en los resultados se utilizaron en este experimento dos dosis de amitriptilina. La dosis de 2.5 mg/kg se esperaba que no fuera efectiva por sí sola con el objetivo de ver si pasaba a ser efectiva al combinarse con L-histidina o si seguían sin observarse efectos deteriorantes sobre el aprendizaje. Se administró también la dosis de 10 mg/kg de amitriptilina (que en los anteriores experimentos había resultado efectiva deteriorando el aprendizaje) con el objetivo de observar si al combinarlo con L-histidina se mantenía el deterioro, si éste era mayor o si se revertían los efectos deteriorantes.

6.5.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 84 ratones machos y 84 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 11 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

Los fármacos utilizados fueron clorhidrato de L-histidina, en dosis de 1000 mg/kg y clorhidrato de amitriptilina, en dosis de 2.5 y 10 mg/kg (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid). Fueron disueltos en suero salino para ser inyectados i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron divididos en seis grupos en cada sexo, en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir (ver Fig. 6.5.1): ratones que recibieron 45 min antes de la prueba salino y 30 min antes de la prueba salino (S-S), o 2.5 mg/kg de amitriptilina (S-A2.5), o 10 mg/kg de amitriptilina (S-A10); ratones que recibieron 45 min antes de la prueba 100 mg/kg de L-histidina y 30 min antes de la prueba salino (His-S), o 2.5 mg/kg de amitriptilina (His-A2.5), o 10 mg/kg de amitriptilina (His-A10).

Transcurridos 30 min de la administración del segundo fármaco, los ratones realizaron la prueba del aprendizaje de evitación inhibitoria. El procedimiento seguido fue el descrito en el Experimento 3.

Se eliminaron cinco ratones en la fase de adquisición: dos por cerrarse la puerta antes de que cruzasen del todo, dos por no quedar registrada la latencia de cruce en el aparato y uno por no realizar el cruce. Quedando los grupos de machos S-S, S-A2.5, S-A10, His-A2.5 y el de hembras His-S constituidos por un n=13, y el resto de los grupos por un n=14.

Análisis estadísticos

Al igual que en el experimento anterior se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con seis niveles: S-S, S-A2.5, S-A10, His-S, His-A2.5 e His-A10) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce. Los datos directos fueron transformados como en los experimentos anteriores. Cuando el análisis resultaba significativo se realizaban las comparaciones *post-hoc* con la prueba Newman-Keuls.

Para el análisis de las diferencias de ejecución entre las dos fases de cada grupo (intragrupo) se utilizó la prueba t de Student para muestras dependientes.

Experimento 5

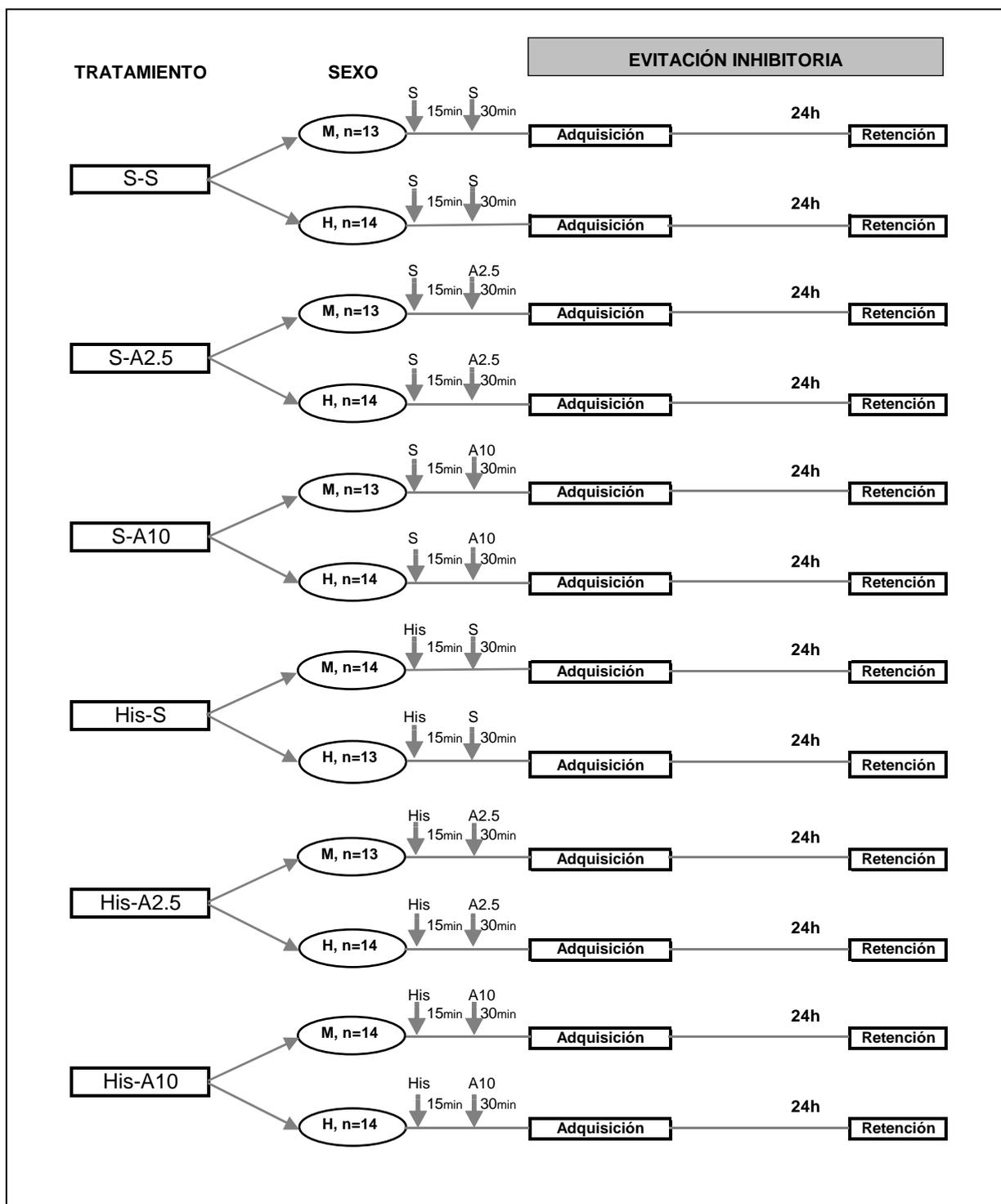


Fig. 6.5.1. Esquema del diseño del Experimento 5. ↓ administración del tratamiento correspondiente, S: salino, A2.5: 2,5 mg/kg amitriptilina, A10: 10 mg/kg amitriptilina, His: 1000 mg/kg de L-histidina, M: machos, H: hembras.

6.5.3- Resultados

En la adquisición la variable Tratamiento tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(5, 151) = 4.64, p \leq 0.01$). El grupo His-A10 mostró latencias de cruce más elevadas ($p \leq 0.01$). La variable Sexo no fue significativa en la adquisición ($F(1, 151) = 0.01, p \geq 0.05$), ni la Interacción Sexo-Tratamiento [$F(5, 151) = 1.66, p \geq 0.05$] (ver Fig. 6.5.2).

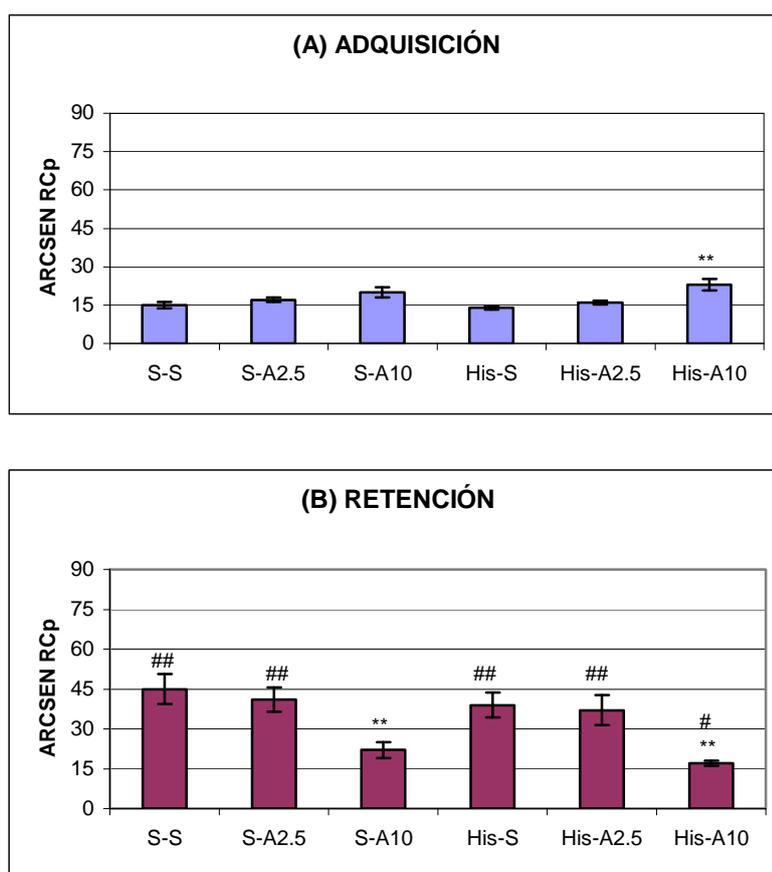


Fig. 6.5.2. Efecto del tratamiento con L-histidina y amitriptilina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino, (A2.5): 2.5 mg/kg de amitriptilina, (A10): 10 mg/kg de amitriptilina, (His): 1000 mg/kg de L-histidina. ** $p \leq 0.01$ vs salino, ## $p \leq 0.01$, # $p \leq 0.05$ vs mismo grupo en adquisición.

En la fase de retención resultó estadísticamente significativa la variable Tratamiento ($F(5, 151) = 7.3, p \leq 0.01$). Los grupos S-A10 e His-A10 mostraron diferencias significativas con el control ($p \leq 0.01$), sin que se encontraran diferencias significativas

entre ellos ($p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.5.2). La variable Sexo sí fue significativa en la retención ($F(1, 151) = 12.31, p \leq 0.01$), siendo las hembras las que mostraban mayores latencias (ver Fig. 6.5.3). La interacción Tratamiento-Sexo no fue significativa [$F(5, 151) = 1.46, p \geq 0.05$].

La *t* de Student muestra diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en los grupos: S-S, S-A2.5, His-S, His-A2.5 ($p \leq 0.01$) e His-A10 ($p = 0.05$). Todos los grupos presentaron una mayor latencia de cruce en la fase de retención frente a la de adquisición excepto el grupo S-A10, en el que no hubo diferencias, y el grupo His-A10, que fue a la inversa (ver Fig. 6.5.2).

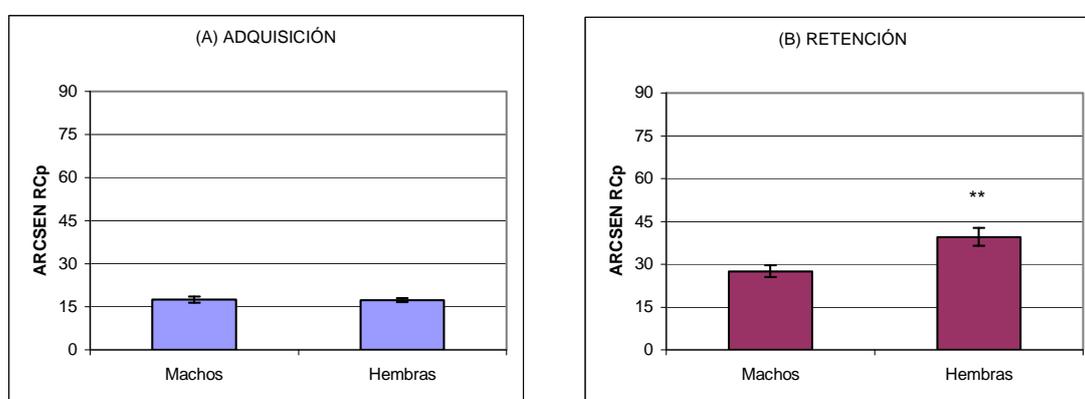


Fig. 6.5.3. Ejecución de machos (M) y hembras (H) en la prueba. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). ** $p \leq 0.01$ vs Machos.

A modo de resumen podemos afirmar que ni los grupos que recibieron la dosis baja de amitriptilina (2.5 mg/kg) ni los que recibieron sólo L-histidina mostraron diferencias con el control. Sin embargo los dos grupos que recibieron la dosis alta de amitriptilina (10 mg/kg) mostraron una menor latencia de cruce frente al grupo control en la fase de retención, independientemente de que recibieran conjuntamente histidina o no.

6.5.4- Discusión

En cuanto a la administración de amitriptilina podemos afirmar que los resultados van en la línea de los hallados en los experimentos anteriores de la presente tesis. En la fase

de adquisición los ratones que recibieron la dosis alta de amitriptilina (10 mg/kg) con histidina tardaron más en cruzar al compartimento oscuro que el control.

No se observó deterioro del aprendizaje con la dosis baja de amitriptilina (2.5 mg/kg). Sí se observa un deterioro del aprendizaje en los animales que recibieron la dosis alta de amitriptilina (10 mg/kg) al compararlos con el grupo control. Incluso en el grupo S-A10 no se observó adquisición del aprendizaje: tardaban lo mismo en cruzar en la fase de adquisición que en la fase de retención, en la línea de los resultados encontrados en experimentos anteriores.

La implicación del sistema histaminérgico en el aprendizaje es comúnmente aceptada en la literatura (Philippu y Prast, 2001; Pasanni y Blandina, 2004). Hay autores que afirman que el sistema histaminérgico y colinérgico tienen efectos opuestos e interactúan en el proceso de retención (Eidi y cols., 2003), en contra de quienes mantienen que dicha interacción se manifiesta en una mejora del proceso de aprendizaje (Bacciottini y cols., 2001). En estudios en los que se describe una mejora con la administración de L-histidina sobre el deterioro producido previamente en el aprendizaje utilizan otros modelos animales como el laberinto radial (Chen y Kamei, 2000) o el plus-maze en ratones (Miyazaki y cols., 1995).

Los resultados obtenidos en este experimento, en el que se ha empleado un precursor de la histamina, no refuerzan el sentido deteriorante ni favorecedor del sistema histaminérgico sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria.

Por ello cambiaremos la estrategia y en los siguientes experimentos en lugar de administrar un agonista de la histamina, estudiaremos el efecto de un antagonista de los receptores H₁, la pirilamina.

6.6- EXPERIMENTO 6:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PIRILAMINA (5 y 20 mg/kg) SOBRE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA.

6.6.1- Introducción

En los experimentos anteriores hemos observado que la L-histidina, agonista del sistema histaminérgico, no tiene efectos sobre la evitación inhibitoria ni, más importante, modifica el efecto de la amitriptilina sobre dicho aprendizaje. Con el fin de continuar con el análisis de la participación del sistema histaminérgico en el deterioro producido por la amitriptilina en la evitación inhibitoria, en el presente experimento se inicia el estudio de la pirilamina, un antagonista H₁, analizando su efecto sobre la actividad motora.

Si el efecto deteriorante de la amitriptilina sobre la evitación inhibitoria fuera debido a su acción antihistaminérgica, su administración conjunta con otro antihistaminérgico potenciaría este deterioro. Se utilizó pirilamina debido a que su acción sobre el sistema histaminérgico es similar a la producida por la amitriptilina (ambos son antagonistas H₁). Sin embargo, la amitriptilina tiene un efecto en la actividad locomotora y somnolencia atribuido en parte a su efecto antiadrenérgico y en parte a su efecto antihistaminérgico (Stahl, 1998). Por ello es importante estudiar si la pirilamina por sí sola también produce disminución de la actividad locomotora antes de proceder a la administración combinada de ambas.

En la literatura se define al sistema histaminérgico como un regulador de la actividad cerebral, actuando sobre el nivel de alerta, el metabolismo de la energía cerebral, la actividad locomotora, neuroendocrina, funciones autonómicas y vestibulares, alimentación, sed, comportamiento sexual y analgesia (Wada y cols., 1991; Watanabe y Yanai, 2001; Parmentier, 2002). El hipotálamo es la parte del cerebro más importante en la regulación del sueño, así como la zona en la que están localizadas las neuronas histaminérgicas (Haas y Panula, 2003). Hay estudios que relacionan las neuronas GABA de esta parte del cerebro con la inhibición, entre otras, de la neurotransmisión histaminérgica, produciendo así el estado de sueño (Siegel, 2004).

Los receptores H₁ de la histamina tienen un papel importante en el mantenimiento del ritmo circadiano de la actividad locomotora (Tuomisto y cols., 2001). Mediante estudios de microdiálisis se ha observado que la liberación de histamina en el hipotálamo de ratas varía siguiendo un ritmo circadiano. Durante la noche la liberación de histamina aumenta, coincidiendo con el período de mayor actividad en las ratas (Philippu y Prast, 2001).

En el mismo sentido se ha observado que la administración a ratones de tioperamida, antagonista de los receptores H₃, que produce un aumento de la neurotransmisión, atenúa la actividad locomotora inducida por otras sustancias (Clapham y Kilpatrick, 1994). En otros estudios se propone la tioperamida, como alternativa a los psicoestimulantes en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad porque no aumenta la actividad psicomotora (Komater, 2003).

La acción sedante de los antihistaminérgicos es de sobra conocida, mientras que la disminución de la actividad locomotora tras la administración de pirilamina también es referida en varios estudios (Haley, 1983). Entre los estudios en los que se observa el efecto de la pirilamina sobre la actividad locomotora se describe el realizado por Lozeva y cols. (2000). Con el fin de averiguar si los cambios en el sistema histaminérgico estaban involucrados en la patofisiología de la encefalopatía portosistémica estudiaron los efectos de 15 mg/kg de pirilamina en la actividad locomotora espontánea, alimentación y ritmo circadiano en ratas con anastomosis portocava. En las ratas control (a las que no se realizó la operación de anastomosis) encontraron una disminución del tiempo de movimiento, de la velocidad, de la ingesta y de la ritmicidad de la actividad locomotora.

Para estudiar si la disminución de ingesta de agua observada en ratas tras la administración i.c.v. de pirilamina en el hipotálamo ventromedial (25, 50, 100, 200 y 400 nmol) era inducida por una reducción de la actividad locomotora, se sometió a ratas a la prueba de campo abierto. Los resultados mostraron que las inyecciones de pirilamina no producían ningún cambio en el patrón de actividad locomotora de las ratas deshidratadas ni hiperosmóticas, comparado con la actividad mostrada por ratas deshidratadas e hiperosmóticas que recibieron inyecciones de suero salino (Magrani y cols., 2004).

En un estudio realizado por Easton y cols. (2004), la dosis de 55 mg/kg de pirilamina dejó de ser utilizada por su fuerte efecto sedante, ya que inducía en los ratones un estado similar al que produce la anestesia (con los ojos abiertos), que no de sueño (con los ojos cerrados). En cuanto a las otras dosis utilizadas (15 y 35 mg/ kg) describieron un efecto del tratamiento sobre la activación no lineal, ya que la dosis baja la incrementó mientras la alta la disminuyó. De forma similar se ha descrito que los antihistamínicos producen sedación en el 25 % de los pacientes, mientras que con dosis excesivas se observa una acción estimuladora (Karamanakos y cols., 2004).

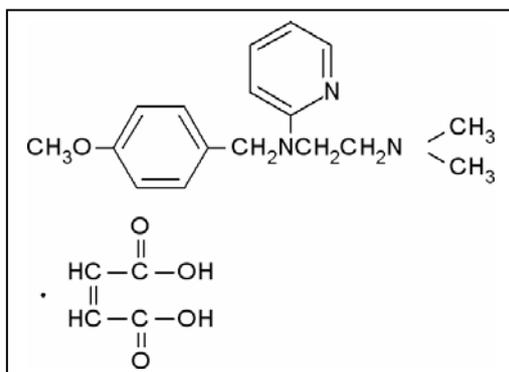
El propósito de este experimento fue estudiar el efecto motor de las dosis del fármaco pirilamina que vamos a utilizar en experimentos posteriores de evitación inhibitoria.

6.6.2- Material y método

Sujetos

Los sujetos fueron 30 ratones machos de la cepa CD1 previamente utilizados en un experimento en el que 25 de ellos recibieron tratamiento crónico con salino o 20mg/kg de amitriptilina aleatoriamente y los 30 pasaron por la caja de evitación inhibitoria. A los 51 días de su llegada al laboratorio procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia) y a los 30 días de haber finalizado el tratamiento, fueron trasladados a un nuevo laboratorio. Tras 8 días de habituación, en el que permanecieron en las mismas condiciones que los ratones de los experimentos anteriores, dio comienzo el experimento.

Fármaco



El fármaco utilizado fue maleato de pirilamina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), antihistamínico (antagonista H1) con propiedades sedantes y antimuscarínicas, siendo un polvo cristalino blanco muy soluble en agua y alcohol (Sweetman, 2003). La fórmula química de la pirilamina (también

Molécula de pirilamina

llamada mepiramina) es $C_{17}H_{23}N_3O-C_4H_4O_4$. La toxicidad aguda cuando se administra i.p. en ratones se estima en la dosis DL50 de 100 mg/kg (Haley, 1983; Sigma-Aldrich, 2004). Cuando se inyectó i.v. un bolo de pirilamina marcado radioactivamente a ratones, se observó que más del 60 % de la dosis inyectada se eliminó por los riñones apareciendo en orina a los 90 min tras la inyección (Yanai y cols., 1989). La dosis de 20 mg/kg parece ser la más utilizada a la hora de administrarla i.p. a ratones (Miyazaki 1995, 1997; Chen y cols, 2001; Malmberg-Aiello, 2000; Zarrindast y cols., 2003; Bell y cols., 2004).

El fármaco fue disuelto en suero salino para ser inyectado i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal, en dosis de 5 y 20 mg/kg. A los animales del grupo control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Aparatos

Se utilizó el actímetro lineal por infrarrojos de Cibertec (Madrid), Actifot 8 (ver Fig. 6.6.1), que consiste en: cinco placas sensoras de dieciséis fotocélulas infrarrojas situadas a 2.5 cm del suelo cada una, una unidad de interconexión y un ordenador IBM PC que recibe la información y con el programa ALI (actímetro lineal por infrarrojos) procede al almacenamiento de estos datos y su visualización en pantalla.



Fig. 6.6.1: Actímetro por Infrarrojos

Sobre cada placa sensora se colocaba una caja de plástico de 42 x 26 x 15 cm, en cuyo interior se encontraba el ratón. Cualquier movimiento que ocurría dentro de su campo era detectado por los rayos infrarrojos y llegaba como impulso eléctrico a la unidad de interconexión, que enviaba la información procedente de las cinco placas al ordenador. Esta información de la actividad locomotora se manifiesta como cuentas. A mayor número de cuentas, más actividad ha tenido el animal.

Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar en una de las tres condiciones experimentales siguientes en función del tratamiento farmacológico a recibir: suero fisiológico salino (S), 5 mg/kg de pirilamina (P5) o 20 mg/kg de pirilamina (P20).

Durante cuatro días cada ratón fue introducido en una caja que se situaba dentro de la placa sensora, permaneciendo en el actímetro durante 10 minutos. Cada día se realizaban 6 tandas de 5 ratones. Con esto se pretendía que los animales se habituaran al aparato.

El quinto y último día les fue administrado i.p. el tratamiento correspondiente de pirilamina o de suero fisiológico a cada ratón 30 min antes de que comenzara la sesión experimental, en la que el procedimiento era idéntico al de los días anteriores (ver Fig. 6.6.2).

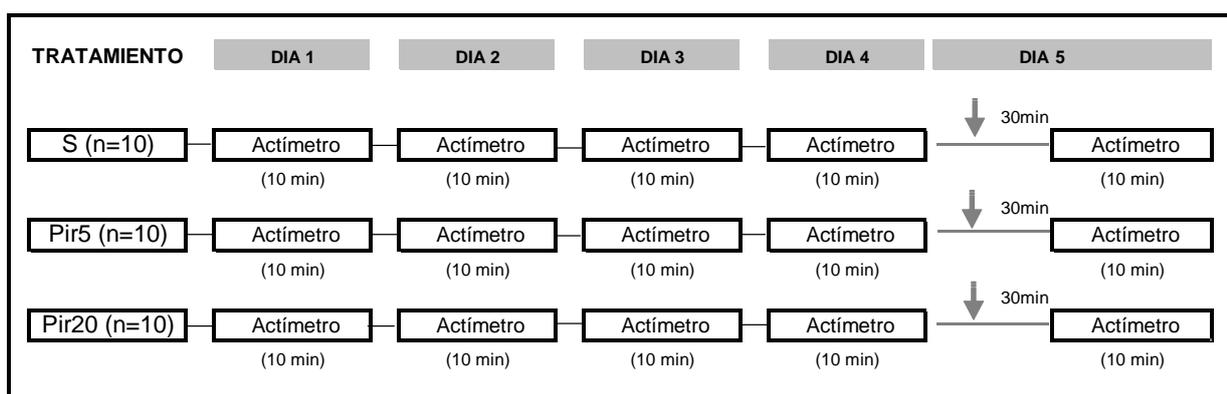


Fig. 6.6.2. Esquema del diseño del Experimento 6. ↓: administración del tratamiento correspondiente, S: salino, P5: 5 mg/kg de pirilamina, P20: 20 mg/kg de pirilamina.

Análisis estadísticos

Los datos de este último día se analizaron con un ANOVA, con una variable entre: Tratamiento (con tres niveles: S, P5, P20) y una variable intra: Minuto, con diez niveles (Min1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) y teniendo como variable dependiente N°cuentas.

Cuando el ANOVA mostraba diferencias significativas se utilizaba la prueba Newman-Keuls para las comparaciones *post-hoc* entre grupos.

6.6.3- Resultados

El efecto del Tratamiento no resultó significativo [F (2, 27)= 0.73, $p \geq 0.05$]. Se observaron resultados significativos en la variable Minuto [F (9, 243)= 7.17, $p \leq 0.01$] (ver Fig. 6.6.3). Desde el Minuto 3 en adelante todos los minutos son significativos con respecto al 1°, y con el 2° a partir del 4° ($p \leq 0.05$) (excepto el 5°). La interacción tampoco resultó significativa [F (18, 243)= 0.99, $p \geq 0.05$].

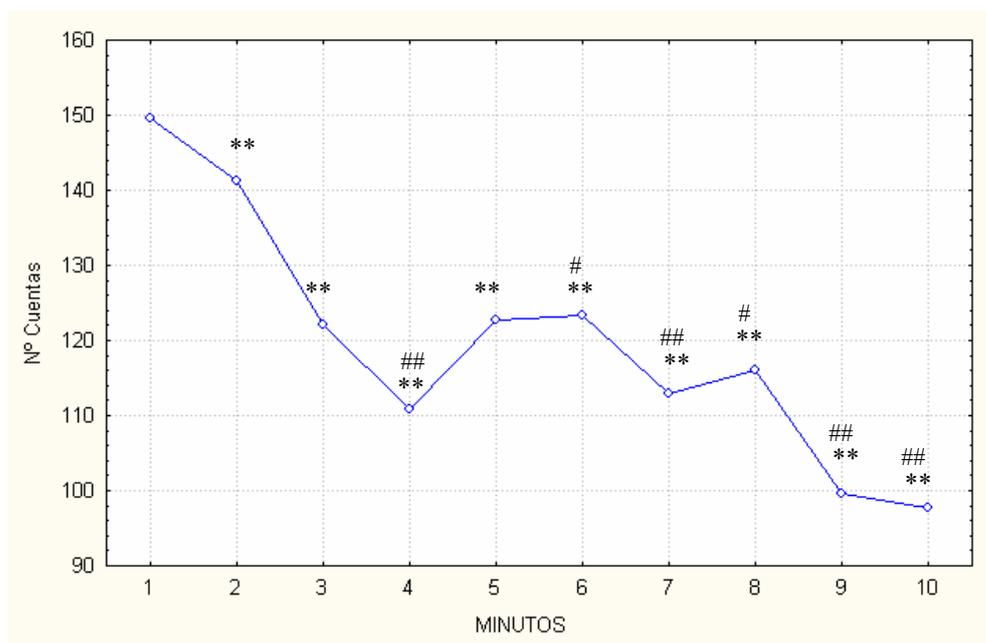


Fig. 6.6.3. Medias de las cuentas registradas en cada uno de los minutos. ** $p \leq 0.01$ vs Min 1; ## $p \leq 0.01$ vs Min 2; # $p \leq 0.05$ vs Min 2.

6.6.4- Discusión

A pesar de ser un antihistaminérgico en este experimento no se ha encontrado efecto de la pirilamina sobre la actividad locomotora en ratones en ninguna de las dosis utilizadas (5 y 20 mg/kg). Estos resultados difieren con los encontrados por Lozeva y cols. (2000), quienes encontraron que la administración de 15 mg/kg de pirilamina disminuyó el tiempo de movimiento, la velocidad, la ingesta y la ritmicidad de la actividad locomotora espontánea medida en campo abierto en ratas a las que se había sometido a una falsa operación para poder ser utilizadas de grupo control frente a ratas a las que se realizó una anastomosis portocava. En el presente experimento utilizamos una especie diferente, ratones, lo que podría explicar la diferencia en los resultados.

Otros estudios muestran que el antagonismo de los receptores histaminérgicos no tiene una relación lineal con el arousal. El efecto del tratamiento subcutáneo con pirilamina (15 y 35 mg/kg) varió en función de la prueba en la que se estudiaran sus efectos: estudiando el arousal sensorial observaron que con la dosis de 15 mg/kg los machos redujeron la distancia recorrida en la caja tras la presentación de un estímulo olfativo mientras que lo aumentaron tras un estímulo táctil (alerta sensorial). Con la dosis de 35 mg/kg de pirilamina se observó la esperada disminución en la actividad realizada en la caja, especialmente por parte de las hembras, tras la presentación de los estímulos. Sin embargo con la utilización de la rueda de actividad, que implica un componente emocional, se observó una reducción de la actividad en ambos sexos (Easton y cols., 2004). En el presente experimento la conducta observada es la actividad locomotora espontánea en ratones.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por otros autores con el mismo fármaco pero mediante procedimientos diferentes. Para estudiar si la disminución de ingesta de agua observada en ratas tras la administración de pirilamina en el hipotálamo ventromedial (25, 50, 100, 200 y 400 nmol) era inducida por una reducción de la actividad locomotora, se sometió a las ratas a la prueba de campo abierto. Los resultados mostraron que las inyecciones no producían ningún cambio en el patrón de actividad locomotora de las ratas deshidratadas ni hiperosmóticas, comparado con la actividad mostrada por ratas deshidratadas e hiperosmóticas que recibieron inyecciones de suero salino (Magrani y cols., 2004).

Así pues, midiendo la actividad locomotora mediante un actímetro, no se ha encontrado efecto de la administración de pirilamina (5 y 20 mg/kg). Estos resultados nos indican que en posteriores experimentos podemos utilizarla combinándola con amitriptilina, sabiendo que los posibles efectos observados no serían atribuibles a la acción de la pirilamina sobre la actividad locomotora.

6.7- EXPERIMENTO 7:

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN PREADQUISICIÓN DE PIRILAMINA (5, 10 y 20 mg/kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.7.1- Introducción

La literatura científica recoge varios experimentos que estudian el papel que los receptores postsinápticos H₁ juegan en los procesos de aprendizaje y memoria. Los estudios revisados hacen alusión tanto a la mejora (Álvarez y cols., 2001; Eidi y cols., 2003) como al deterioro (Malmberg-Aiello y cols., 2000; Huang y cols., 2004) del aprendizaje producidos por la pirilamina combinada con otras sustancias.

Entre las aportaciones experimentales que atribuyen un papel favorecedor del aprendizaje a la pirilamina se encuentra el estudio de Eidi y cols. (2003). Ya hemos visto anteriormente que los sistemas histaminérgico y colinérgico están implicados en el aprendizaje. De hecho, la pirilamina (20 y 50 µg i.c.v.), administrada inmediatamente después de la adquisición, aumentó la mejora producida por nicotina o acetilcolina en el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratas, mientras que atenuó el deterioro producido por escopolamina. Los autores concluyeron que los sistemas histaminérgico y colinérgico tienen efectos opuestos sobre la retención del aprendizaje.

También la pirilamina revirtió el deterioro producido por histamina en evitación activa en ratas (Alvarez y cols., 2001). La administración en el hipocampo ventral de ratas de 45 nmol de histamina bloqueó la adquisición de una tarea de evitación activa, mientras que la administración de 67.5 nmol de pirilamina revirtió este deterioro sin mostrar diferencias con el grupo control cuando se administró de manera aislada (Álvarez y Banzán, 1996).

Entre los estudios que le atribuyen un papel deteriorante del aprendizaje a la pirilamina se encuentra el de Malmberg-Aiello y cols. (2000). La administración i.p. de 20 mg/kg de pirilamina 30 min antes de la adquisición, por sí sola no tuvo efectos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones, ni sobre el deterioro producido por la acción de la escopolamina, pero su tratamiento preadquisición sí que impidió la protección de la metoprina (incrementa los niveles de histamina tras la inhibición de N-

metiltransferasa), la FMPH y la 2-TEA (ambos agonistas de los receptores histaminérgicos H₁) sobre la amnesia derivada de la administración de escopolamina (Malmberg-Aiello y cols., 2000).

Otros estudios apoyan también la idea de que los receptores postsinápticos H₁ juegan un papel importante en aprendizaje y memoria. En una tarea con un laberinto radial de ocho brazos en el que se evaluaba memoria de trabajo, se observó que la inyección de 0.5 y 1 µg de pirilamina en el hipocampo de ratas revirtió los efectos procognitivos producidos por la histamina y el clobenpropit (antagonista H₃) (Huang y cols., 2004).

La inyección i.c.v. de acetilcolina en ratas revirtió el deterioro producido en evitación activa por pirilamina, requiriéndose dosis de histamina 20 veces mayores para conseguir el mismo efecto (Kamei y Tasaka, 1991). También la administración crónica de pirilamina ha sido objeto de estudio. Kamei y cols. (1990) observaron que ambas formas de administración producían un deterioro en el aprendizaje de evitación activa en ratas.

Miyazaki y cols, (1995) administraron i.p. 0.5 mg/kg de escopolamina antes de la adquisición de una tarea de aprendizaje en un laberinto elevado en cruz y observaron un deterioro en el aprendizaje, que fue revertido tras la administración 60 min antes del aprendizaje de 500, 800 y 1600 mg/kg de histidina a ratones. El efecto de la histidina fue antagonizado por la administración de 20 mg/kg de pirilamina. En un experimento realizado con evitación inhibitoria se provocó un déficit en el aprendizaje con escopolamina en ratones, que fue revertido por la administración de clobenpropit o la administración conjunta de clobenpropit y zolantidina (antagonista H₂). La administración de 20 mg/kg de pirilamina a su vez antagonizó esta mejora (Miyazaki y cols.,1997).

Siguiendo el método empleado por los autores anteriores, Chen y cols (2001) y Chen y Shen (2002) estudiaron el efecto de antagonistas H₁ en ratas. La administración crónica de 20 mg/kg i.p. de pirilamina deterioró la adquisición de memoria espacial, evaluada en un laberinto radial. También se vio afectada la recuperación del aprendizaje tras la administración aguda de 50 mg/kg 30 min antes del test, siendo este deterioro revertido por la administración de 1 mg/kg de tacrina (Chen y cols 2001). Chen y Shen

(2002) estudiaron el efecto de la administración de diversas sustancias en el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratas tras haberles producido déficits en el aprendizaje mediante la inyección de ácido iboténico en el núcleo tuberomamilar (productor de histamina). La administración icv de 500 ng de histamina, y la inyección ip de 1500 mg/kg de histidina, 10 mg/kg de metoprina o 3 y 5 mg/kg de tacrina disminuyeron el deterioro inducido. A su vez, la administración de pirilamina (2-5 mg/kg) antagonizó la mejora producida por la histidina, sin encontrarse efectos con la dosis de 10 mg/kg.

Cuando fue administrada en la región CA1 del hipocampo dorsal de ratas inmediatamente después de la adquisición, la pirilamina no mostró efectos. La infusión de histamina (10 nmol) inmediatamente después de la adquisición de evitación inhibitoria producía efectos procognitivos sin alterar la actividad locomotora, la ansiedad ni la conducta exploratoria. Aunque este efecto fue revertido por la ranitidina, no ocurrió así tras la infusión de 10/50 nmol de pirilamina inmediatamente después de la adquisición (da Silva y cols., 2006). Tampoco cuando se administró (15-35 mg/kg s.c.) justo antes de una prueba de condicionamiento emocional con shocks eléctricos en ratones (Easton y cols., 2004).

Orsetti y cols (2001) observaron que la tioperamida mejoró en ratas la amnesia producida por escopolamina en una tarea de reconocimiento de lugar, sin ser estos efectos procognitivos revertidos por pirilamina (10 m/kg i.p.) aunque sí por zolantidina (antagonista H₂).

Si el deterioro cognitivo de la amitriptilina es en parte producido por su acción sobre el sistema histaminérgico, y dado que la pirilamina es un antagonista de los receptores H₁ como la amitriptilina, en este experimento esperamos encontrar un deterioro sobre la evitación inhibitoria tras la administración de pirilamina.

6.7.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 56 ratones machos y 56 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 11 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

El fármaco administrado fue maleato de pirilamina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg. Fue disuelto en suero salino para ser inyectado i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron divididos en cuatro grupos en cada sexo, en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir: suero fisiológico (S), dosis de 5 mg/kg (P5), 10 mg/kg (P10) o 20 mg/kg (P20) de pirilamina.

Transcurridos 30 min de la administración del fármaco los ratones realizaron la tarea de evitación inhibitoria (ver Fig. 6.7.1). El procedimiento seguido fue el descrito en el Experimento 3.

Se eliminaron tres ratones en la fase de adquisición por cerrarse la puerta antes de que cruzasen del todo, y se añadió un ratón al grupo de machos P20. Quedaron los grupos de machos S y P5, y el de hembras P20 constituidos por un n=13, el grupo de machos P20 por un n=13, y el resto de los grupos por un n=14.

Análisis estadísticos

Al igual que en el experimento anterior se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con cuatro niveles: S, P5, P10 o P20) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce. Los datos directos fueron transformados conforme se ha descrito en los experimentos anteriores.

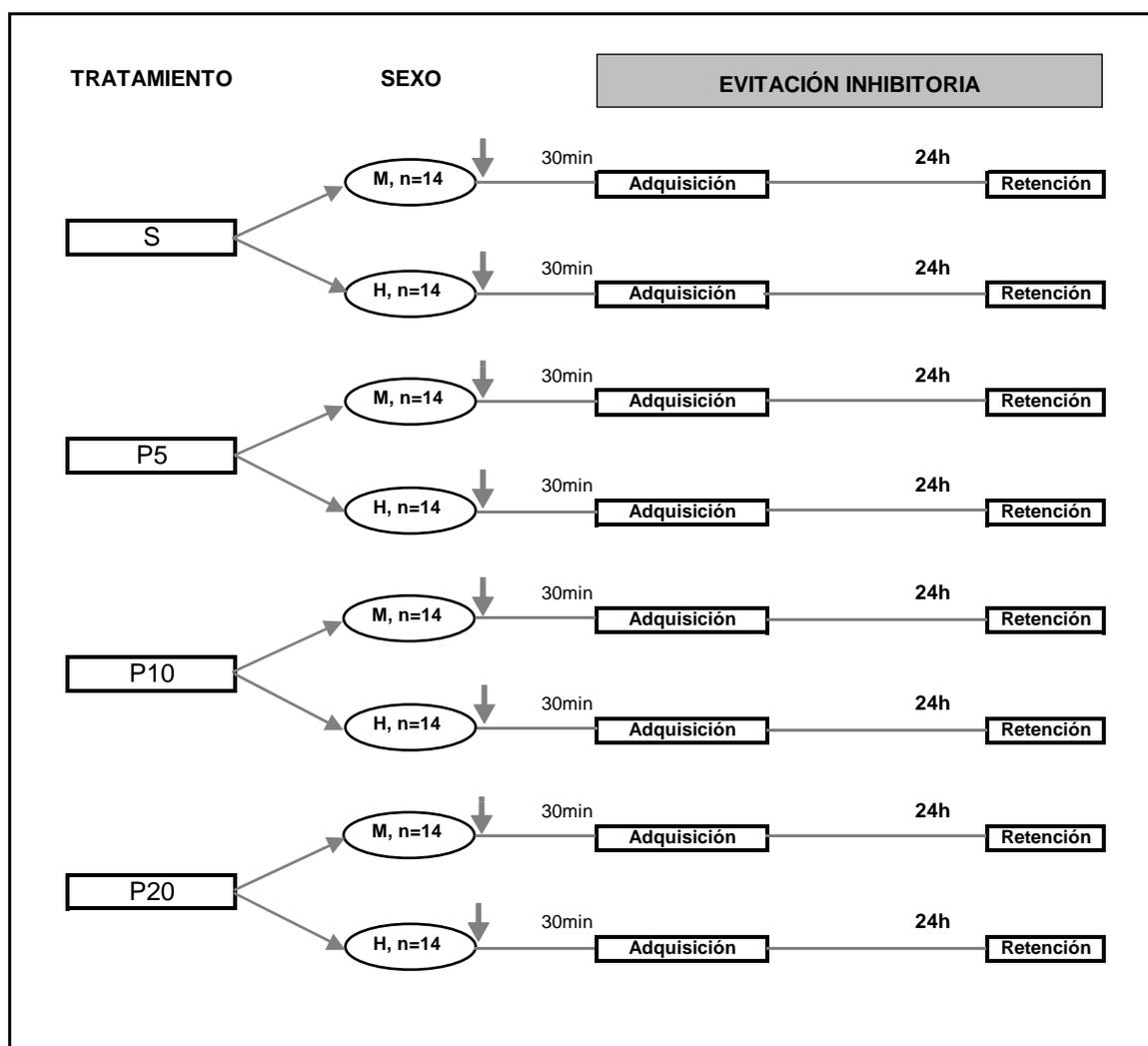


Fig. 6.7.1. Esquema del diseño del Experimento 7. ↓ administración del tratamiento correspondiente, S: salino, P5, P10, P20: 5, 10 o 20 mg/kg de pirilamina, M: machos, H: hembras.

6.7.3- Resultados

En la adquisición la variable Tratamiento no tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(3, 102) = 0.54, p \geq 0.05$) ni en la retención ($F(3, 102) = 1.7, p \geq 0.05$) (ver Fig. 6.7.2). Tampoco la variable Sexo fue significativa en la adquisición ($F(1, 102) = 3.27, p \geq 0.05$), ni la Interacción Sexo-Tratamiento ($F(3, 102) = 0.94, p \geq 0.05$).

Al igual que en experimentos anteriores se registraron unas mayores latencias de las hembras frente a los machos en la fase de retención ($F(1, 102) = 20, p \leq 0.01$), sin ser significativa la Interacción Sexo-Tratamiento ($F(3, 102) = 2.53, p \geq 0.05$).

La t de Student mostró diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en todos los grupos: S, P5, P10 y P20 ($p \leq 0.01$). Todos los ratones presentaron una mayor latencia de cruce en la fase de retención frente a la de adquisición (ver Fig.6.7.2).

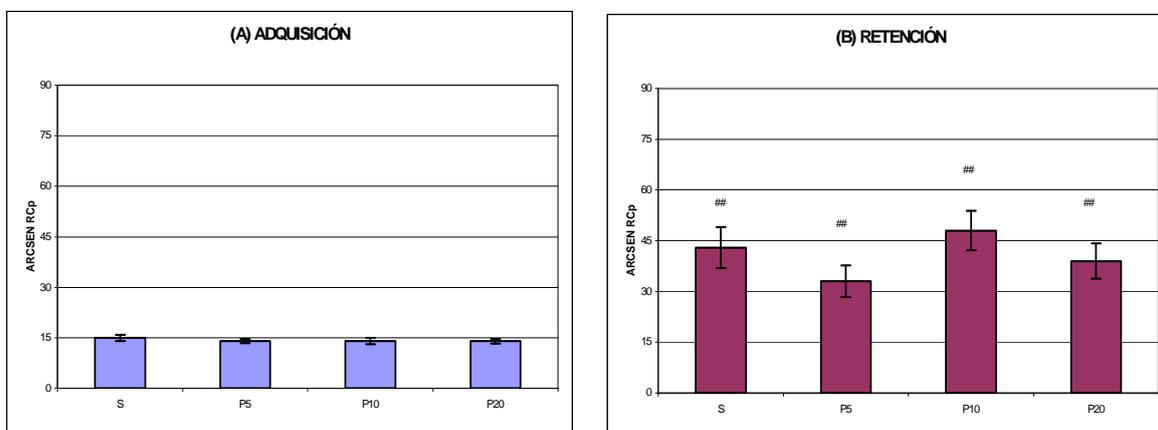


Fig. 6.7.2. Efecto del tratamiento con pirilamina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino, (P5): 5, (P10): 10, (P20): 20 mg/kg de pirilamina. ## $p \leq 0.01$ vs mismo grupo en adquisición.

6.7.4- Discusión

En el presente experimento no se ha encontrado efecto de la administración i.p. de 5, 10 ni 20 mg/kg de pirilamina 30 min antes de la adquisición. Este resultado concuerda con los observados en los experimentos revisados en que se estudian efectos de la pirilamina administrada de forma aislada. La administración i.p. de 20 mg/kg de pirilamina 30 min antes de la adquisición por sí sola no tuvo efectos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones (Malmberg-Aiello y cols., 2000). Tampoco tuvo efectos por sí misma cuando fue administrada s.c. (15-35 mg/kg) justo antes de una prueba de condicionamiento emocional con shocks eléctricos (Easton y cols., 2004).

Sin embargo, como ocurría con la histidina, hay una gran variedad de resultados en los numerosos estudios en que utilizan pirilamina de forma combinada con otras sustancias.

Como conclusión de este experimento podríamos afirmar que la pirilamina por sí sola no tiene efectos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones. Sin embargo, podría ocurrir que sí potenciara los efectos deteriorantes que tiene la amitriptilina sobre el aprendizaje. Por ello en el próximo experimento administraremos conjuntamente estas dos sustancias.

6.8- EXPERIMENTO 8:

EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO PREADQUISICIÓN CON PIRILAMINA (20 mg/kg) Y AMITRIPTILINA (2.5, 5 y 10 mg/ kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.8.1- Introducción

En el Experimento 7 no se encontraron efectos sobre el aprendizaje de la administración de 5, 10 y 20 mg/kg de pirilamina 30 minutos antes de la adquisición. Sin embargo si revisamos la literatura vemos que en la mayor parte de casos la pirilamina es utilizada en combinación con otras sustancias. Se encuentran estudios en los que la pirilamina revierte los efectos producidos por otras sustancias sobre el aprendizaje (Álvarez y Ruarte, 2004; Huang y cols., 2004; Álvarez y cols., 2001; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Miyazaki y cols., 1995) así como potencia efectos de otras sustancias (Eidi y cols., 2003). En el presente experimento se estudian los efectos de la administración conjunta de pirilamina y amitriptilina. Si el sistema histaminérgico está implicado en el deterioro cognitivo producido por la amitriptilina, se potenciará el efecto deteriorante.

6.8.2- Material y método

Sujetos

Se utilizaron 70 ratones machos y 70 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 12 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

Los fármacos administrados fueron maleato de pirilamina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid), en dosis de 20 mg/kg, y clorhidrato de amitriptilina, en dosis de 2.5, 5, y

10 mg/kg. Fueron disueltos en suero salino para ser inyectados i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró i.p. el mismo volumen de suero salino (0.9 %).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron divididos en ocho grupos en cada sexo, en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir. En una primera inyección se les administró salino (S) o 20 mg/kg de pirilamina (P). En una segunda inyección, realizada inmediatamente después, se les administró salino (S) o 2.5, 5 o 10 mg/kg de amitriptilina (A2.5, A5, A10). Transcurridos 30 min de la administración del segundo fármaco, los ratones realizaron la prueba del aprendizaje de evitación inhibitoria.

De esta manera quedaron formados así los grupos: S-S, S-A2.5, S-A5, S-A10, P-S, P-A2.5, PA5 y PA10. Los datos de los grupos S-A2.5, S-A5 y S-A10 fueron los obtenidos en el Experimento 9 (ver Fig. 6.8.1).

Análisis estadísticos

Al igual que en el experimento anterior se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con ocho niveles: S-S, S-A2.5, S-A5, S-A10, P-S, P-A2.5, PA5, P-A10) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce. Los datos se analizaron siguiendo el procedimiento de los experimentos anteriores.

6.8.3- Resultados

En la adquisición la variable Tratamiento tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(7, 189) = 2.46, p \leq 0.01$). El grupo S-A10 presentó mayor latencia de cruce que el P-S ($p \leq 0.01$) (ver Fig 6.8.2). La variable Sexo no fue significativa en la adquisición ($F(1, 189) = 1.26, p \geq 0.05$), ni tampoco la Interacción Sexo-Tratamiento [$F(7, 189) = 1.42, p \geq 0.05$].

Experimento 8

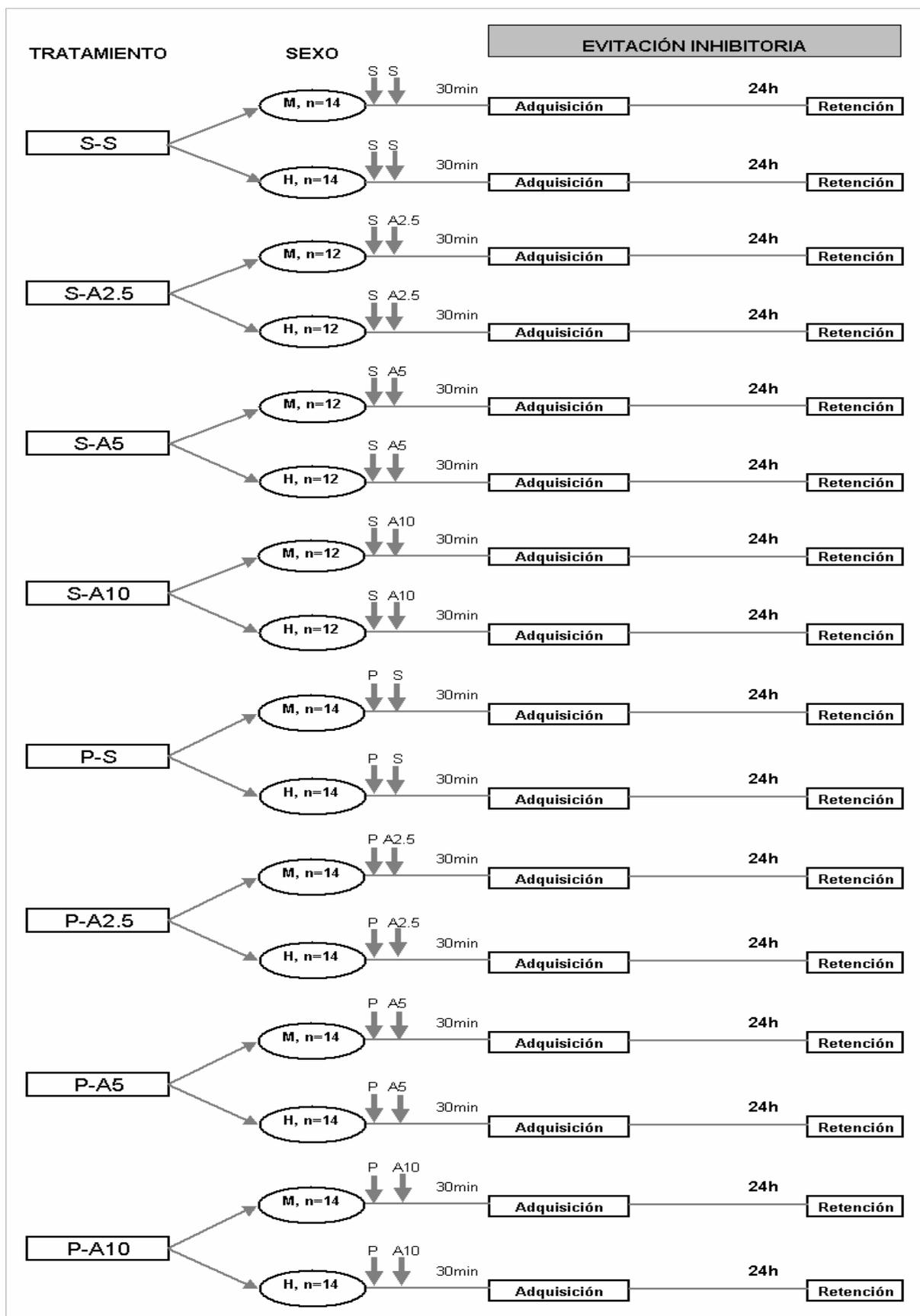


Fig. 6.8.1. Esquema del diseño del Experimento 8. ↓: administración del tratamiento correspondiente, S: salino, A2.5, A5, A10: 2.5, 5,10 mg/kg amitriptilina, P: 20 mg/kg pirilamina, M: machos, H: hembras.

En la retención la variable Tratamiento fue estadísticamente significativa ($F(7, 189) = 14.22, p \leq 0.01$). Todos los grupos que recibieron dosis media o alta (S-A5, S-A10, P-A5, P-A10) de amitriptilina, sola o en combinación con pirilamina, mostraron menores latencias que el grupo control, así como el grupo S-A2.5 ($p \leq 0.01$). Sin embargo los grupos P-S y P-A2.5 no mostraron diferencias con el control ($p \geq 0.05$). Si comparamos los grupos que recibieron amitriptilina con los que recibieron amitriptilina y pirilamina, vemos que no se encontraron diferencias entre ellos: S-A2.5/ P-A2.5, S-A5/ P-A5, S-A10/ P-A10, ni tampoco entre S-S/ P-S ($p \geq 0.05$).

También la variable Sexo resultó significativa ($F(1, 189) = 8.78, p \leq 0.01$). Al igual que en experimentos anteriores se registraron unas mayores latencias de las hembras frente a los machos en la fase de retención. No fue significativa la Interacción Sexo-Tratamiento [$F(7, 189) = 1.42, p \geq 0.05$].

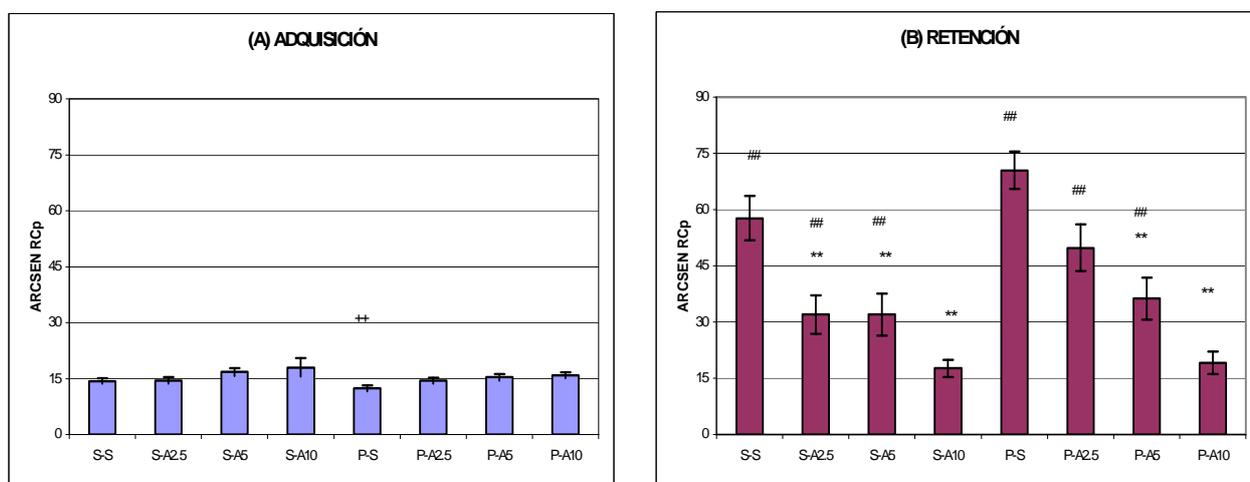


Fig. 6.8.2. Efecto del tratamiento con pirilamina y amitriptilina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce de los distintos grupos en las fases de adquisición (A) y retención (B). (S): salino, (P): 20 mg/kg de pirilamina, (A2.5), (A5), (A10): 2.5, 5, 10 mg/kg de amitriptilina. ** $p \leq 0.01$ vs. S-S. ### $p \leq 0.01$ vs adquisición mismo grupo. ++ $p \leq 0.01$ vs. S-A10.

La *t* de Student para muestras dependientes muestra diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en todos los grupos: S-S, S-A2.5, S-A5, P-S, P-A2.5, P-A5

($p \leq 0.01$.) excepto en los dos que recibieron la dosis alta de amitriptilina (S-A10, P-A10), ($p \geq 0.05$)(ver Fig. 6.8.2).

6.8.4- Discusión

De los resultados del presente experimento se puede extraer la conclusión de que el efecto observado de la pirilamina ha sido escaso. Sólo se han revertido los efectos de la dosis de 2.5 mg/kg de amitriptilina y no ha tenido efecto en ningún otro caso. Si tenemos en cuenta que la dosis de 2.5 mg/kg administrada sola ha resultado deteriorante y que en otras ocasiones (en estudios de nuestro laboratorio) no ha tenido efecto, puede resultar arriesgado atribuir un papel procognitivo a la pirilamina cuando podemos estar ante un ejemplo más de ausencia de efecto de la amitriptilina a esta dosis.

En el presente experimento no se han encontrado efectos de la administración i.p. de 20 mg/kg de pirilamina 30 min antes de la adquisición, combinada con 5 y 10 mg/kg de amitriptilina. Igual que en el experimento anterior, no se observa efecto de la administración de pirilamina, ni al ser administrada sola ni en combinación con amitriptilina. De hecho, si comparamos entre sí los grupos que recibieron la misma dosis de amitriptilina, no se encuentran diferencias entre ellos, reforzando así la falta de efectos de la pirilamina. Esta falta de efectos ha sido observada también por otros autores. Por ejemplo no revirtió los efectos procognitivos producidos por tioperamida en reconocimiento de lugar con la dosis de 10 mg/kg i.p. (Orsetti y cols., 2001). En evitación inhibitoria 10/50 nmol de pirilamina administrada inmediatamente tras la adquisición tampoco revirtieron los efectos procognitivos de la histamina (da Silva y cols., 2006). Malmberg-Aiello y cols. (2000) no observaron tampoco tras la administración i.p. de 20 mg/kg de pirilamina 30 min antes de la adquisición efectos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones, ni sobre el deterioro producido previamente por la acción de la escopolamina.

Sin embargo su administración sí que impidió la protección de la metoprina (incrementa niveles histamina tras la inhibición de N-metiltransferasa), la FMPH y la 2-TEA (ambos agonistas de los receptores histaminérgicos H_1) sobre la amnesia derivada de la administración de escopolamina (Malmberg-Aiello y cols., 2000). También la administración de 20 mg/kg de pirilamina antagonizó la mejora de un deterioro

previamente inducido, mejora producida por histidina administrada en la prueba de laberinto elevado (Miyazaki y cols., 1995) o por clobenpropit en evitación inhibitoria (Miyazaki y cols., 1997).

Así pues, en la mayoría de estudios se refiere que la pirilamina revierte los efectos procognitivos producidos por otras sustancias, produciendo deterioro en el aprendizaje. Lo que quizás no sea equivalente a potenciar los efectos de sustancias deteriorantes.

Existen algunos estudios en los que se refiere tras la administración de pirilamina una mejoría del aprendizaje. En el caso de Eidi y cols. (2003) la pirilamina fue administrada i.c.v inmediatamente después de la fase de adquisición de la evitación en ratas, observándose un efecto aditivo a la mejoría producida por nicotina o acetilcolina. En el caso de Álvarez y Banzán (1996) la administración en el hipocampo ventral de ratas de pirilamina revirtió el bloqueo del aprendizaje de evitación activa producido por la histamina. En ambos casos tanto la metodología utilizada (administración i.c.v) como los sujetos utilizados (ratas) diferían con los del presente trabajo.

El hecho de que no se encuentre una potenciación del deterioro producido por la amitriptilina en este experimento, ni efecto cuando es administrada sola, son datos que confirman que el sistema histaminérgico no está implicado en el deterioro cognitivo producido por la amitriptilina.

Dado que en esta investigación no hemos encontrado efectos que impliquen al sistema histaminérgico en el proceso de aprendizaje de la evitación inhibitoria ni en el deterioro producido por la amitriptilina consideramos que en la evitación inhibitoria hay otros mecanismos de neurotransmisión implicados que merecen ser estudiados, tal es el caso del siguiente experimento.

6.9- EXPERIMENTO 9:

EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO PREADQUISICIÓN CON FLUOXETINA (15 mg/kg) Y AMITRIPTILINA (2.5, 5 y 10 mg/ kg) SOBRE EL APRENDIZAJE DE EVITACIÓN INHIBITORIA.

6.9.1- Introducción

En los experimentos anteriores no se observaron cambios sobre el efecto deteriorante que produce la amitriptilina en el aprendizaje de evitación inhibitoria por ratones tras la administración de sustancias que alteran los mecanismos de neurotransmisión histaminérgica. Nos planteamos la hipótesis de que fuera el efecto de la amitriptilina sobre el sistema serotoninérgico en parte responsable del deterioro del aprendizaje. Existe la posibilidad de que la acción de la amitriptilina sobre el sistema serotoninérgico esté implicada en el deterioro que ésta produce en el aprendizaje de evitación inhibitoria. Existen referencias en la literatura que muestran deterioro del aprendizaje tras la administración de fluoxetina, si bien hay algunos resultados que muestran que no hay deterioro o que incluso hay una mejora.

La fluoxetina es un conocido fármaco que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina (ISRS), por lo que al administrarlo junto con amitriptilina (que también eleva la disponibilidad de serotonina, efecto al que debe principalmente su capacidad antidepressiva) el sistema que se está potenciando es el serotoninérgico. En general la literatura muestra una mejora o una falta de efecto de la administración de fluoxetina en evitación inhibitoria (Arenas y cols., 2006). En humanos, los ISRS a altas dosis tienden a deteriorar los sistemas relacionados con el aprendizaje, mientras que dosis bajas estimulan tests de atención y memoria (Dumont y cols., 2005).

La serotonina (5-HT) ha sido implicada en las funciones cognitivas. En general la literatura describe bien una mejoría, bien una falta de deterioro, en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Flood y Cherkin, 1987; Meneses y Hong, 1995; Arenas y cols., 2006). Kumar y Kulkarni (1996) administraron 1, 5 y 10 mg/kg de fluoxetina tras el aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria. Observaron que la fluoxetina (10 mg/kg) era capaz de revertir el deterioro producido por la escopolamina. En un estudio

reciente con pacientes con ligero deterioro cognitivo se observó que la fluoxetina mejoró la memoria (escala de Weschler) (Mowla y cols., 2007).

Sin embargo algunos estudios muestran efectos contradictorios. Fernández-Pérez y cols. (2005) observaron que la administración de fluoxetina a ratas deterioró el retraso en el reconocimiento de la posición de objetos, mientras que WAY100635 (antagonista del receptor 5-HT_{1A}) no solo revirtió sino que mejoró la respuesta. Sus resultados apoyan la hipótesis de que la administración de la fluoxetina deteriora la memoria a corto plazo.

También se ha observado que 10 mg/kg de fluoxetina disminuyen la evitación de las ratas a shocks eléctricos (Nelson y cols., 1997). La administración crónica a ratas de 1 mg/kg de fluoxetina atenúa la potenciación a largo plazo (LTP) inducida en el hipocampo, aunque no provoca deterioro en la Piscina de Morris (Stewart y cols., 2000). Carlini y cols. (2007) han estudiado el efecto de 5 mg/kg de fluoxetina administrada i.p. en ratas treinta minutos antes de la prueba de evitación inhibitoria, observando una disminución de la retención del aprendizaje. Asimismo se hizo patente su efecto deteriorante al ser capaz de revertir la mejora del aprendizaje producida por la administración de Ghr (hormona estimulante del apetito).

Se ha observado que la administración crónica de fluoxetina (20 mg/kg i.p.) a ratones deterioró el aprendizaje de evitación inhibitoria en machos pero no en hembras (Monleón y cols., 2002), mientras que la administración aguda produjo mejora (Monleón y cols., 2001).

También se ha observado que la administración postadquisición del agonista de 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) en corteza insular deteriora el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratas (Mello y cols., 2001).

El objetivo del presente experimento es potenciar la acción serotonérgica de la amitriptilina con un ISRS, la fluoxetina. Se ha observado en experimentos anteriores que dosis bajas de amitriptilina (2,5 mg/kg) no producen generalmente efecto sobre la evitación inhibitoria. Así como que dosis de 15 mg/kg de fluoxetina tampoco producen efecto en este modelo de aprendizaje animal (Arenas y cols., 2006). Al poseer ambos fármacos un parecido mecanismo de acción sobre el sistema serotonérgico, si éste está

implicado en el deterioro del aprendizaje producido por la amitriptilina, podría ocurrir que sí se observara efecto deteriorante tras la administración conjunta de los mismos.

6.9.2- Material y método

Sujetos

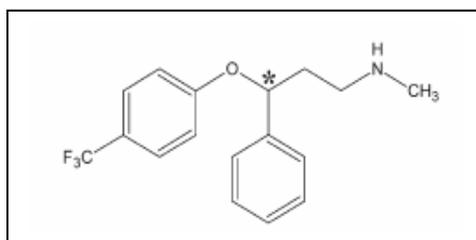
Se utilizaron 72 ratones machos y 72 ratones hembras de la cepa CD1, procedentes de CRIFFA (Charles River, Lyon, Francia). El peso a su llegada al laboratorio fue de 26-28 g para los machos y 20-22 g para las hembras. Fueron alojados por sexos en jaulas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14 cm, en grupos de cinco.

El período de habituación de los animales fue de 11 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores.

Fármaco

Como un primer acercamiento a la mediación del sistema serotoninérgico en el efecto deteriorante del aprendizaje de la amitriptilina, administraremos en este experimento fluoxetina junto con amitriptilina.

Los fármacos administrados fueron 15 mg/kg de clorhidrato de fluoxetina (Guinama Alboraya, España), y clorhidrato de amitriptilina, en dosis de 2.5, 5, y 10 mg/kg (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid). Fueron disueltos en suero salino para ser inyectados i.p. en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales control se les administró el mismo volumen i.p. de suero salino (0.9 %). Se ha utilizado la dosis de 15 mg/kg basándonos en los estudios previos realizados en el laboratorio, que permiten tomar ésta como dosis intermedia (Monleón y cols., 2001; Arenas y cols., 2006).



Estructura química de la fluoxetina (Mandrioli y Raggi, 2006).

Aparatos

Se utilizó la caja de evitación inhibitoria para ratones (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italia) descrita en el Experimento 1.

Procedimiento

Los ratones fueron divididos en seis grupos en cada sexo, en función del tratamiento farmacológico que iban a recibir. En una primera inyección se les administró salino (S) o 15 mg/kg de fluoxetina (F). En una segunda inyección, realizada inmediatamente después, se les administró salino (S) o 2.5, 5 o 10mg/kg de amitriptilina (A2.5, A5, A10). Transcurridos 30 min de la administración del segundo fármaco, los ratones realizaron la prueba del aprendizaje de evitación inhibitoria (ver Fig. 6.9.1). De esta manera quedaron formados los grupos: S-S, S-A2.5, S-A5, S-A10, F-S y F-A2.5, todos con un n=12.

Análisis estadísticos

Al igual que en el experimento anterior se analizó la latencia de cruce en cada una de las dos fases (adquisición y retención) con ANOVA, siendo las variables independientes Tratamiento (con seis niveles: S-S, S-A2.5, S-A5, S-A10, F-S, F-A2.5) y Sexo (Machos y Hembras) y la variable dependiente Latencia de cruce. En lo demás se procedió como en los experimentos previos.

6.9.3- Resultados

En la adquisición la variable Tratamiento no tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(5, 126) = 1.83, p \geq 0.05$) (ver Fig 6.9.2). Tampoco la variable Sexo fue significativa en la adquisición ($F(1, 126) = 1.24, p \geq 0.05$), ni la Interacción Sexo-Tratamiento ($F(5, 126) = 1.65, p \geq 0.05$).

En la retención la variable Tratamiento sí tuvo un efecto estadísticamente significativo ($F(5, 126) = 3.95, p \leq 0.01$). Los grupos S-A10 y F-A2.5 mostraron menores latencias de cruce que el grupo control ($p \leq 0.01$). El resto de los grupos (S-S, S-A2.5, S-A5, F-S) no mostraron diferencias con el control ($p \geq 0.05$).

Experimento 9

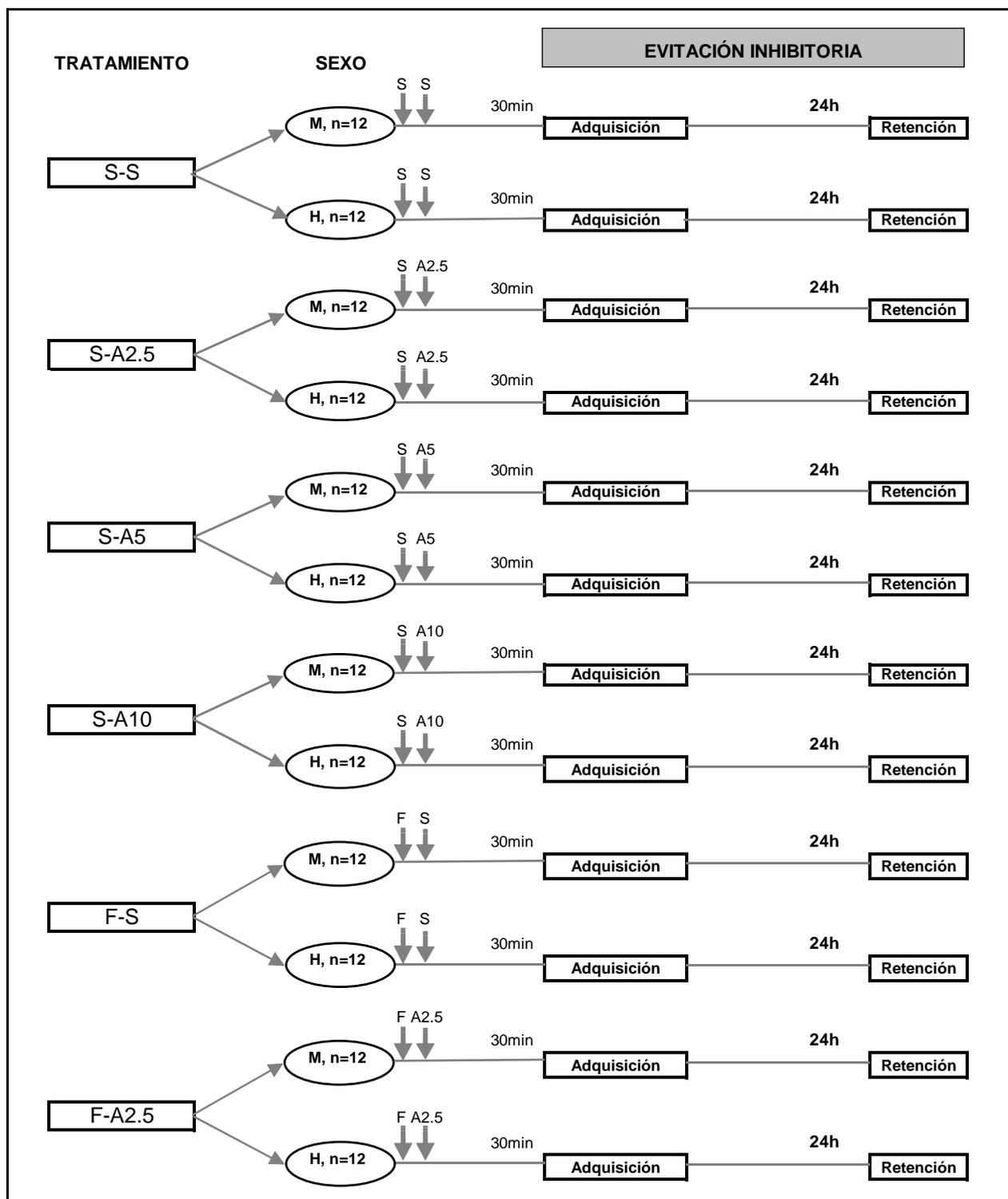


Fig. 6.9.1. Esquema del diseño del Experimento 9. ↓ :administración del tratamiento correspondiente, S: salino, A2.5, A5, A10: 2.5, 5,10 mg/kg amitriptilina, F: 15 mg/kg fluoxetina, M: machos, H: hembras.

La variable Sexo no fue significativa tampoco en la adquisición ($F(1, 126) = 1.79$, $p \geq 0.05$), ni la Interacción Sexo-Tratamiento ($F(5, 126) = 2.2$, $p \geq 0.05$).

La *t* de Student para muestras dependientes muestra diferencias entre la fase de adquisición y la de retención en todos los grupos: S-S, S-A2.5, S-A5, F-S ($p \leq 0.01$), excepto en el grupo S-A10 y el F-A2.5 ($p \geq 0.05$), que no presentaron mayores latencias de cruce en la retención (ver Fig. 6.9.2).

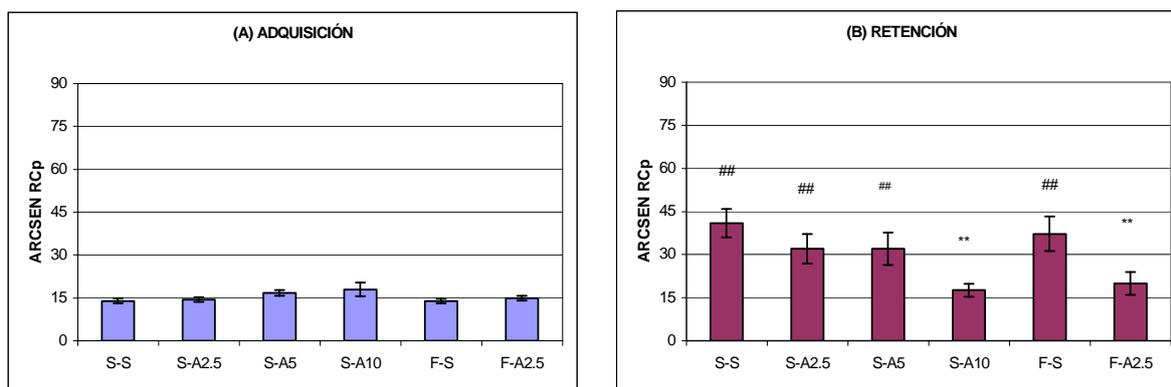


Fig. 6.9.2. Efecto del tratamiento con fluoxetina y amitriptilina sobre la evitación inhibitoria. Media \pm ETM de la transformación a arcoseno de la raíz cuadrada de las proporciones de las latencias de cruce A: adquisición, B: retención. S: salino, F: 15 mg/kg de fluoxetina, A2.5, A5, A10: 2.5, 5, 10 mg/kg de amitriptilina. ** $p \leq 0.01$ vs. S-S. ## $p \leq 0.01$ vs adquisición.

6.9.4- Discusión

En este experimento el grupo que recibe únicamente la dosis de 2.5 mg/kg de amitriptilina no muestra diferencias con el control, como tampoco las muestra el grupo que recibe únicamente la dosis de 15 mg/kg de fluoxetina. El grupo que recibe 10 mg/kg de amitriptilina muestra un deterioro del aprendizaje de evitación inhibitoria, observado al comparar sus latencias con las del grupo control en la retención. Asimismo, al comparar las latencias de este grupo en la retención con las de la adquisición observamos que no existen diferencias entre ellas (no ha habido aprendizaje).

Se ha observado previamente que la administración crónica de fluoxetina (20 mg/kg i.p., dosis superior a la aquí administrada) a ratones deterioró el aprendizaje de evitación inhibitoria en machos pero no en hembras (Monleón y cols., 2002).

Sin embargo, al administrar una dosis de fluoxetina (15 mg/kg) que por sí misma no produce deterioro (ya observado por Arenas y cols., 2006) junto con una dosis no deteriorante de amitriptilina, sí encontramos un deterioro del aprendizaje. Este deterioro es incluso similar al encontrado al administrar una dosis claramente deteriorante de amitriptilina (10 mg/kg). El grupo que recibe los dos fármacos de forma combinada tampoco muestra diferencias entre las latencias registradas en la retención y las registradas en la adquisición, tampoco ha realizado aprendizaje. Es interesante ver cómo dos sustancias administradas en dosis que no producen efecto al ser administradas de forma aislada, sí produzcan deterioro al ser administradas de forma combinada. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el sistema de neurotransmisión serotoninérgico está implicado en el deterioro producido por la amitriptilina.

Kumar y Kulkarni (1996) observaron que la fluoxetina (10 mg/kg) era capaz de producir efectos en el sentido opuesto a los observados en este experimento (revirtiendo deterioro producido por escopolamina), pero fue administrada postadquisición.

En la literatura encontramos que la microinfusión de sustancias (agonistas, antagonistas o neurotransmisores) en el hipocampo y estructuras relacionadas apoyan la idea de que la serotonina interfiere con la formación de la memoria a largo plazo de la evitación inhibitoria (Izquierdo y Medina, 1997; Izquierdo y cols., 1998). Por ejemplo, la administración postadquisición del agonista de 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) en corteza insular deteriora el aprendizaje de evitación inhibitoria en ratas (Mello y cols., 2001).

La literatura muestra datos contradictorios sobre el efecto de la fluoxetina sobre la memoria en animales, pero cuando es administrada antes de la adquisición el resultado más frecuente es el de deterioro (Monleón y cols., 2008).

Finalmente queremos resaltar que, entre los mecanismos de acción de la amitriptilina (ver apartado 2.3.3.) el único en común con la fluoxetina es el de la inhibición de la recaptación de serotonina. Por lo tanto se debe atribuir a este neurotransmisor la responsabilidad de los efectos encontrados en el grupo F-A2.5 mg/kg.

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN GENERAL

El principal objetivo de este trabajo era estudiar la contribución del sistema de neurotransmisión histaminérgico en la acción deteriorante de la amitriptilina, antagonista de los receptores histaminérgicos H_1 , sobre la memoria, ampliándose después al estudio de la posible participación del sistema de neurotransmisión serotoninérgico en dicha acción deteriorante. Los experimentos realizados pueden quedar encuadrados en cuatro grupos:

- 1- Experimentos en los que se deciden aspectos metodológicos a utilizar en los siguientes: intensidad de shock eléctrico, dosis de amitriptilina y momento de administración de la misma (Experimentos 1, 2 y 3).
- 2- Experimentos en los que se estudian los efectos de la L-histidina, precursor de la histamina, sobre el deterioro en el aprendizaje de evitación inhibitoria producido por la amitriptilina (Experimentos 3, 4 y 5). Bajo la hipótesis de que la acción antihistaminérgica de la amitriptilina pueda contribuir al deterioro observado en el aprendizaje, la administración de un precursor de la histamina contrarrestaría su efecto antihistaminérgico, esperándose con ello que revirtiera el deterioro producido por la amitriptilina.
- 3- Experimentos en los que se estudian los efectos de la pirilamina, antagonista del receptor H_1 de la histamina, sobre el deterioro en el aprendizaje de evitación inhibitoria producido por la amitriptilina (Experimentos 6, 7 y 8). La administración de un antagonista histaminérgico potenciaría los efectos antihistaminérgicos de la amitriptilina, favoreciendo con ello su acción deteriorante sobre el aprendizaje.
- 4- Grupo de experimento único en el que se estudia los efectos de la fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, sobre el deterioro en el aprendizaje de evitación inhibitoria producido por la amitriptilina (Experimento 9).

Tras el primer experimento, que se realizó simultáneamente a otro en el mismo laboratorio en el que se utilizaron las dosis de 0.3 y 0.5 mA. (Urquiza, 2007) se decidió que la intensidad de shock eléctrico a utilizar en los siguientes experimentos fuera 0.3 mA. Se tomó esta intensidad porque sitúa la media de la evitación en un punto intermedio entre el mínimo y el máximo que permite teóricamente influir, en un sentido o en otro, mejorando o empeorando la ejecución de los animales. Con esta intensidad se produce aprendizaje de la tarea de evitación inhibitoria y se evita sufrimiento innecesario al animal.

Las dosis utilizadas de amitriptilina fueron 2.5 mg/kg (Experimentos 5, 8, 9), 5 mg/kg (Experimentos 3, 8, 9), 10 mg/kg (Experimentos 3, 5, 8, 9), 20 mg/kg (Experimento 3) y 30 mg/kg (Experimentos 1, 2). La administración única de 2.5 mg/kg de amitriptilina no produce efectos sobre la prueba de evitación inhibitoria. En el caso de hacerlo combinada con otras sustancias, sigue sin hacer efecto al ser administrada con pirilamina, pero sí cuando fue combinada con fluoxetina. La administración de 5 mg/kg produjo deterioro en el aprendizaje en los Experimentos 3 y 8, pero no en el Experimento 9. La dosis de 10 mg/kg de amitriptilina deteriora en todos los experimentos en que se empleó (Experimentos 3, 5, 8, 9). La administración de 20 mg/kg de amitriptilina no produjo efectos significativos (Experimento 3). En previos estudios se ha realizado la observación de que la dosis intermedia no produce efecto. Mientras que la dosis más alta utilizada, de 30 mg/kg, de amitriptilina no ofrece dudas respecto a su efecto deteriorante e incluso amnésico en ratones que realizan la prueba de evitación inhibitoria cuando es administrada preadquisición (Experimento 2). El efecto deteriorante observado no está enmascarado por el efecto deteriorante motor puesto que la latencia de cruce de los sujetos tratados con 30 mg/kg se ve incrementada en la fase de test, cuando los animales están libres de fármaco. La dosis de 10 mg/kg parece ser la más adecuada para combinar con otras sustancias. Dosis inferiores podrían ser inefectivas mientras que dosis más altas son innecesarias.

Respecto al momento de administración de la misma podemos afirmar que se observan más efectos cuando se administra 30 min antes de la adquisición del aprendizaje (en todos los experimentos excepto en el primero se realiza en ese momento) que cuando se administra inmediatamente tras ella (Experimentos 1 y 2).

De hecho no hemos podido replicar los resultados obtenidos por Everss (2003) en cuanto al momento de administración. Parece que ocurre con la amitriptilina lo mismo que en el caso de las benzodiazepinas o la escopolamina, que administradas antes de la adquisición tienen más efecto que administradas inmediatamente después (Bammer, 1982; Rush, 1988; Parra y cols., 2000).

En ninguno de los experimentos realizados con el precursor de la histamina L-histidina se observó efecto sobre el aprendizaje, en dosis de 250 mg/kg (Experimento 4), 500 mg/kg (Experimentos 3 y 4) y 1000 mg/kg (Experimentos 4 y 5), ni solo ni en combinación con amitriptilina. Cuando se estudió el efecto de la pirilamina sobre la actividad locomotora no se observaron resultados significativos, utilizándose 5 y 20 mg/kg (Experimento 6). La pirilamina tampoco produjo efectos sobre el aprendizaje, en dosis de 5, 10 ni 20 mg/kg (Experimento 7) ni aún cuando esta última dosis fue administrada junto 2.5, 5 o 10 mg/kg de amitriptilina (Experimento 8).

Así pues, nuestros resultados no apoyan ni el efecto favorecedor ni el deteriorante del sistema histaminérgico en el aprendizaje. En la mayoría de casos revisados se refiere una mejora del aprendizaje tras la potenciación de este sistema cuando previamente se ha producido un deterioro en el mismo con otra sustancia (escopolamina en ratas: Chen, 2000, Chen y Kamei, 2000, Chen y Shen, 2002). Hasta tal punto se cree en la mejoría que produce sobre la memoria que llega a sugerirse que un aumento de la disponibilidad de histamina se traduce en efectos beneficiosos en tareas cognitivas (Bacciottini y cols., 2001). En el caso de Miyazaki y cols., 1995 (quienes utilizaron escopolamina en ratones) este efecto a su vez era revertido por la administración de pirilamina.

Sin embargo también hay estudios en que se refiere un deterioro del aprendizaje tras la administración de histidina (Rubio y cols., 2001). Quizás estas diferencias sean debidas a la utilización de una tarea (evitación activa) y un animal (ratas) diferentes a los utilizados en la presente tesis. Cuando el aparato utilizado fue la piscina de Morris, no se observaron efectos (Rubio y cols., 2002). En evitación inhibitoria, pero con peces, también se observó deterioro (Medalha y cols. 2000, Pereira y cols., 2006).

La administración de 15 mg/kg de fluoxetina no produjo efectos significativos por sí misma, sin embargo sí se observó una disminución de las latencias de cruce en la fase de retención cuando se administró combinada con una dosis de amitriptilina que por sí

misma tampoco resulta efectiva (2.5 mg/kg) (Experimento 9).

En la literatura revisada también se encuentran resultados contradictorios en cuanto al papel del sistema serotoninérgico en el aprendizaje. En unos casos se describe una falta de deterioro o una mejoría en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Flood y Cherkin, 1987; Meneses y Hong, 1995; Arenas y cols., 2006). En otros se detallan experimentos en que agonistas de receptores de la serotonina producen deterioro (Myhrer, 2003).

Se ha observado en algunos de los experimentos de la presente tesis que las hembras realizan un mejor aprendizaje que los machos (presentan mayores latencias en la retención) sin observarse interacción con el tratamiento. Las diferencias de sexo en el aprendizaje de evitación inhibitoria han sido previamente referidas (Berger-Sweeney y cols., 1995; Monleón y cols., 2001). Estas diferencias no son debidas a diferencias en actividad locomotora espontánea porque machos y hembras no difieren en esta medida en anteriores experimentos (Monleón y cols., 2001), aunque otros autores han encontrado que los ratones machos son más activos que las hembras (Beatty, 1979).

También se ha observado que la administración de estradiol a ratones (machos y hembras) de avanzada edad mejora el aprendizaje en las tareas de evitación inhibitoria y en el laberinto de agua (Frye y cols., 2005), por lo que es atribuible a diferencias en la actividad hormonal.

Es arriesgada la atribución de los efectos observados a un determinado mecanismo de acción, debido a las complicadas interacciones existentes entre ellos (Meneses y Hong, 1995).

La formación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria en el hipocampo de roedores implica la activación de receptores del glutamato, cambios en segundos mensajeros, aumento de la actividad de las proteinquinasas, cambios en las subunidades de los receptores del glutamato y un incremento de los factores de transcripción genética. Estos sucesos están tempranamente modulados en la adquisición por una gran variedad de mecanismos neurales y hormonales. Las influencias neuronales reguladoras en el hipocampo están constituidas por grupos de fibras originadas en el septum, locus coeruleus, rafe dorsal y medial y núcleo tuberomamilar, que son, respectivamente colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas. La amitriptilina inhibe

las neuronas piramidales del hipocampo (Mongeau y cols., 1997; Haas y Panula, 2003).

El sistema colinérgico es sabido que participa en los procesos de atención, aprendizaje y memoria. Sin embargo no es el único responsable de estos procesos.

El sistema histaminérgico, objeto de nuestro estudio, sintetiza la histamina en neuronas específicas situadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior. Entre las estructuras a las que proyectan sus fibras se encuentra la corteza cerebral, la amígdala y el hipocampo (Haas y Panula, 2003; Hill y cols., 1997).

En este trabajo no hemos encontrado efectos ni de la L-histidina ni la pirilamina, ni al ser administradas solas ni en combinación con amitriptilina. El hecho de que no se encuentre una potenciación del deterioro producido por la amitriptilina es un dato más que confirma que el sistema histaminérgico no está implicado en el deterioro cognitivo producido por la amitriptilina. Los resultados obtenidos en esta tesis no refuerzan el sentido deteriorante ni favorecedor del sistema histaminérgico sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria ni administrado solo ni cuando interactúa con el antidepresivo objeto de nuestro estudio.

Se ha descrito ampliamente la actividad moduladora de la histamina, que difiere en sus efectos sobre el aprendizaje en función de factores como la tarea utilizada o la región del cerebro implicada (Passani y Blandina, 2007). Estos autores refieren una mejoría del aprendizaje tras la administración intracerebral de sustancias que potencian el sistema histaminérgico, mientras ocurre lo contrario cuando el lugar donde se administra es la amígdala. El efecto que el sistema histaminérgico pueda tener sobre el aprendizaje está a menudo relacionado con su interacción con el sistema colinérgico. La activación de los receptores histaminérgicos regula las vías intracelulares como la cascada del AMPc, y modula los cambios de plasticidad involucrados en la consolidación de la memoria.

Sin embargo los resultados encontrados en la literatura, aunque a veces muestran efectos, éstos no son concluyentes en función de la revisión realizada, ya que se encuentran efectos opuestos entre ellos. Hay autores que afirman que el sistema histaminérgico y colinérgico tienen efectos opuestos e interactúan en el proceso de retención, en contra de quienes mantienen que dicha interacción se manifiesta en una

mejora del proceso de aprendizaje (Philippu y Prast, 2001; Bacciottini y cols., 2001; Eidi y cols., 2003; Pasanni y Blandina, 2004).

Estas y otras discrepancias en la literatura sugieren que los efectos de la histamina y de los agonistas y antagonistas de sus receptores sobre la consolidación de la memoria es muy dependiente de la metodología utilizada, del momento, vía y lugar de la administración y del tipo de prueba utilizada. Por ejemplo, cuando es administrada en CA1 la histamina mejora la consolidación a través de un mecanismo que implica la activación de los receptores H₂. Sin embargo la histamina endógena de CA1 no parece participar en la consolidación de la memoria de evitación inhibitoria (da Silva y cols., 2006).

Quizás se pueda explicar la falta de efectos del sistema histaminérgico en la memoria centrándonos en los receptores del hipocampo sobre el que inciden sus proyecciones. Aunque el grupo específico de neuronas piramidales de CA3 involucradas en la descarga está determinado por inputs sensoriales provenientes del cortex entorrinal y la descarga en el área dentada, su umbral y extensión están controlados por la excitabilidad subcortical ya explicada. La excitabilidad evocada en CA3 induce a su vez potenciación a largo plazo en el área CA1. Esto se observa con la ACh y con otros neurotransmisores. Sin embargo, aunque también es aplicable para la histamina, ésta actúa sobre los receptores H₂ situados en el hipocampo (Haas y cols., 1995). Siendo los receptores H₁ los implicados en la acción de la amitriptilina y la de los fármacos utilizados en esta tesis, es posible que dé explicación a la carencia de efectos del sistema histaminérgico (Haas y cols., 1995).

El sistema serotoninérgico juega un papel muy importante en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo así como en el aprendizaje y la memoria (Meneses y Hong, 1995; Meneses, 1999). La mayoría de las neuronas serotoninérgicas tienen sus somas en los núcleos del rafe, pero desde ahí hay proyecciones a la mayoría de las áreas cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria (Flórez y Pazos, 1997) (ver Fig. 7.1). Las vías y los receptores serotoninérgicos se encuentran distribuidos por áreas cerebrales relevantes para estos procesos (Barnes y Sharp, 1999).

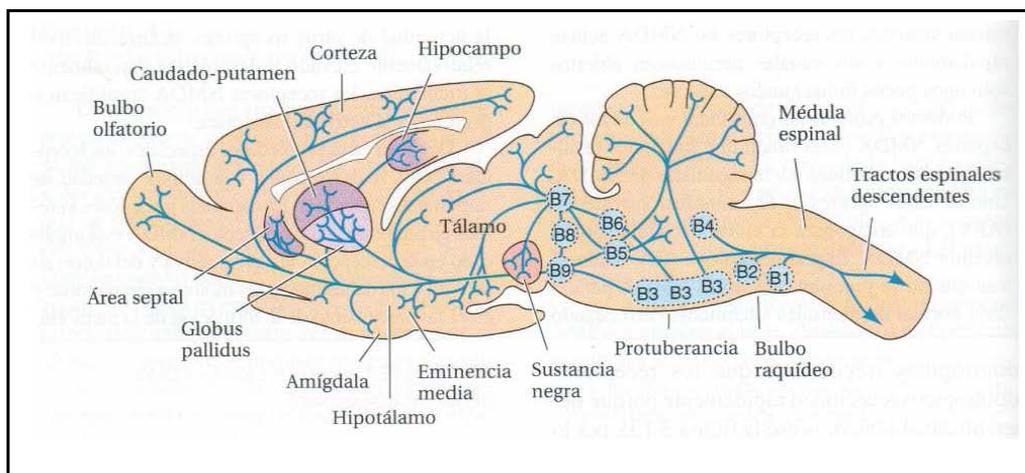


Fig. 7.1. Principales vías serotoninérgicas en el cerebro de rata (Tomado de Rosenzweig y cols., 2001, p. 116).

De hecho, algunos de los fármacos que bloquean su recaptación y aumentan el nivel de serotonina en la hendidura sináptica (p.e., algunos antidepresivos), mejoran la ejecución de tareas aprendidas tanto en animales (Flood y Cherkín, 1987; Meneses y Hong, 1995) como en humanos (Amado-Boccaro y cols., 1995). Los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y los agonistas de 5-HT₄ mejoran el aprendizaje (Meneses, 1999; Barnes y Sharp, 1999). Sin embargo, en ocasiones la literatura muestra resultados contrarios (por ejemplo, con la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Su reducción en el hipocampo se ha relacionado con desórdenes cognitivos presentes en trastornos como la depresión y la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, algunos autores defienden que los tratamientos con antidepresivos inciden en esta estructura incrementando o disminuyendo la neurotransmisión de serotonina y de noradrenalina (Mongeau y cols., 1997).

En una interesante y profunda revisión realizada por Myhrer (2003) encontramos los efectos de cambios neuroquímicos de diferentes neurotransmisores sobre diferentes tareas (evitación inhibitoria, piscina de Morris, laberinto radial, y actividad exploratoria espontánea). Concretamente se observa un efecto común de la serotonina: los agonistas deterioran la tarea mientras la depleción de serotonina no produce efectos.

La serotonina (5-HT) ha sido implicada en las funciones cognitivas. En general la literatura describe bien una mejoría, bien una falta de deterioro, en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Flood y Cherkin, 1987; Meneses y Hong, 1995; Arenas y cols., 2006). En humanos, los ISRS a altas dosis tienden a deteriorar los sistemas relacionados con el aprendizaje, mientras que dosis bajas estimulan tests de atención y memoria (Dumont y cols., 2005).

Las interacciones del sistema colinérgico con el serotoninérgico también han sido objeto de estudio en diversas investigaciones. El sistema serotoninérgico por sí mismo tiene unos efectos ínfimos sobre las funciones cognitivas. Pero cuando es combinado con el colinérgico la interacción produce unos efectos que pueden tener unas marcadas consecuencias. Sin embargo no está claro si ambos sistemas actúan directamente sobre los procesos cognitivos o si sus efectos conductuales son consecuencia de alteraciones sinérgicas a niveles no conductuales. Todavía se complica más cuando nos preguntamos si estas diferencias ocurren a nivel neuroanatómico o neuroquímico. Es posible que el sistema colinérgico actúe en primer lugar sobre la agudeza en las tareas cognitivas, mientras el serotoninérgico module el aprendizaje a través de otras vías, como la motivacional o motora. Y esto a su vez podría depender del proceso cognitivo objeto de estudio. Steckler y Sahgal (1995) realizaron una revisión de las interacciones serotocolinérgicas, y en ella podemos observar cómo algunas de las estructuras sobre las que interactúan coinciden con las estructuras sobre las que actúan los antidepresivos en algunos estudios, y que a su vez participan en los procesos de memoria y aprendizaje. Concretamente refieren la importancia de estas interacciones a nivel hipocampal, y en las proyecciones colinérgicas y serotoninérgicas a tálamo y corteza. En cuanto al tipo de tarea estudiada, en las tareas de memoria de trabajo (en las que el animal debe recordar información sólo durante el tiempo que dura un ensayo) se observan mejor estas interacciones que en otros tipos de memoria.

Pero no sólo el hipocampo es importante en el proceso de aprendizaje de evitación inhibitoria. También lo son las estructuras subcorticales. El tálamo es una estructura formada por varios núcleos subcorticales que forma parte del diencefalo. Recibe inputs tanto de la amígdala como del hipocampo. Entre sus núcleos tiene especial relevancia el núcleo geniculado medial, cuya lesión deteriora el aprendizaje de la respuesta emocional condicionada a estímulos auditivos (de hecho, la mayoría de la información

sensorial pasa por el tálamo) (Meunier y cols., 1993). Su estudio mostró que están dañados los núcleos mediodorsales del tálamo y, en algunos casos, los cuerpos mamilares (Pinel, 2001), complejo de núcleos subcorticales cuya lesión deteriora el aprendizaje de la respuesta condicionada a estímulos auditivos. Según Squire y cols., (1993) el tálamo medial y el lóbulo temporal medial (de quien recibe proyecciones) juegan un importante papel en el aprendizaje y la memoria. También se ha observado que el tálamo anterior y los cuerpos mamilares desarrollan un papel en el aprendizaje de condicionamiento al miedo mediante descargas eléctricas en ratas (Conejo y cols., 2007). Una lesión en el tálamo medial tiene repercusiones en la memoria explícita, aunque los lóbulos temporales mediales estén intactos (Gabrieli y cols, 1998). El tálamo junto con otras estructuras, se activa ante tareas que requieren el recuerdo de información episódica (Wiggs y cols., 1999).

Las funciones cognitivas de un organismo provienen de interacciones entre varios sistemas de neurotransmisión en diferentes estructuras cerebrales como hipocampo o corteza, pero también de influencias sobre la memoria de otras funciones cerebrales diferentes de las nombradas habitualmente (agudeza sensorial, arousal, atención...) (Cassel y Jeltsch, 1995), así como de estructuras no consideradas como esenciales para dichas funciones. Recientemente se ha observado que la estimulación mediante electrodos del fornix e hipotálamo producen un aumento de la memoria. Este resultado fue inesperado, ya que el descubrimiento ocurrió tras una operación cuyo objetivo era reducir el apetito de un paciente con obesidad (Hamani y cols., 2008).

Los procesos de aprendizaje y los efectos de los antidepresivos quizás compartan mecanismos de acción, a través de cambios en la plasticidad sináptica. Es arriesgada la atribución a un determinado mecanismo de acción de los efectos observados debido a las complicadas interacciones existentes entre ambos (Meneses y Hong, 1995) por lo que es necesaria la realización de nuevos experimentos para llegar a resultados concluyentes.

Los resultados obtenidos en la presente tesis apoyan la hipótesis de que el sistema de neurotransmisión histaminérgico no está implicado en el deterioro sobre el aprendizaje producido por la amitriptilina, mientras sí podría estarlo el serotoninérgico. Esto podría tener una serie de implicaciones para la clínica en humanos. Apoyarían la hipótesis de

que los efectos deteriorantes sobre la memoria de los antidepresivos en seres humanos no son efectos secundarios, sino probablemente efectos terapéuticos. El efecto de la amitriptilina sobre el sistema serotoninérgico (el mismo implicado en la mejora clínica de los pacientes con depresión tratados con antidepresivos) puede ser en parte responsable del deterioro del aprendizaje. En la literatura se encuentran referencias a un mismo mecanismo subyacente a los efectos terapéuticos de los psicofármacos: deterioro de la memoria (Parra, 2003). De hecho, los procesos de aprendizaje y los antidepresivos quizás compartan mecanismos de acción, a través de cambios en la plasticidad sináptica (Castrén y cols, 2005). Se ha observado que hay un aumento de la actividad del citocromo c oxidasa (C.O., indicador de metabolismo neuronal) en varias regiones del sistema límbico de ratones tras la tarea de evitación inhibitoria y que el metabolismo en esta zona disminuyó (a la vez que no se produjo aprendizaje) tras la administración aguda de 20 mg/kg amitriptilina (González-Pardo y cols., 2008).

La consideración de las interacciones entre los sistemas serotoninérgico-colinérgico en humanos es importante por varias razones (Steckler y Sahgal, 1995):

- La existencia de trastornos psiquiátricos como demencias, Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, que cursan con cambios en ambos sistemas. Es importante tenerlo en cuenta para la aplicación de estrategias de tratamiento efectivas.
- Hay fármacos que son utilizados por su acción sobre uno de los dos mecanismos de acción, pero que en realidad afectan a ambos. Nos podríamos encontrar con un fármaco que, mediante la combinación de disminución colinérgica y aumento de la actividad serotoninérgica aumente el deterioro cognitivo.

Como reflexión final me gustaría plantear un acercamiento a las implicaciones que estos resultados podrían conllevar en el estudio de la administración de antidepresivos a seres humanos. En primer lugar se podría utilizar este modelo de aprendizaje animal (evitación inhibitoria), pero siendo la administración de los tratamientos de forma crónica para una mayor similitud con la administración en humanos. Si se replicaran estos resultados en experimentos con administración crónica, se apoyaría la hipótesis de que los efectos deteriorantes sobre la memoria de los antidepresivos no son efectos secundarios, sino probablemente efectos terapéuticos. Otra posibilidad es estudiar los

procesos de aprendizaje y memoria en seres humanos, tanto en sujetos diagnosticados con trastorno depresivo que se encuentren bajo tratamiento farmacológico como sujetos sanos. De esta manera se podrían detectar posibles deficiencias cognitivas (deterioro de la memoria, dificultades en las situaciones cotidianas, laborales o sociales) producidas por fármacos que inciden en el sistema serotoninérgico (que a su vez interactúa con el colinérgico), y que, aun siendo terapéuticas, en caso de existir deberían ser conocidas y controladas, posibilitando una más adecuada evaluación de riesgos/beneficios.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

- 1- La amitriptilina (30 mg/kg) no tuvo efecto sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria si se administra postadquisición (Experimentos 1 y 2).
- 2- La amitriptilina administrada 30 min antes de la adquisición sí tiene un efecto deteriorante en el aprendizaje de la prueba de evitación inhibitoria en las dosis de 5, 10 y 30 mg/kg (Experimentos 2, 3, 5, 8 y 9).
- 3- No se observa deterioro del aprendizaje con la dosis baja de amitriptilina (2.5 mg/kg) en cuatro grupos de seis que recibieron su administración, ya que los ratones mostraban latencias similares al control (Experimentos 5, 8 y 9).
- 4- Los ratones que reciben shock de 0.4 mA realizan mejor aprendizaje que los que reciben 0.2 mA, observándose una mayor retención en sucesivos registros de la latencia de cruce (Experimento 1).
- 5- En el laberinto en cruz elevado se observó deterioro motor producido por 30 mg/kg de amitriptilina (Experimento 2).
- 6- En el laberinto en cruz elevado no se observaron efectos de la amitriptilina (30 mg/kg) sobre la ansiedad (Experimento 2).
- 7- Las hembras aprendieron mejor que los machos la evitación inhibitoria en los Experimentos 4, 5, 7 y 8, sin encontrarse diferencias en los demás experimentos.
- 8- La administración del precursor de la histamina L-histidina no produce alteraciones en el aprendizaje de esta tarea con ninguna de las dosis administradas (250, 500 y 1000 mg/kg) en ratones (Experimentos 3, 4 y 5). Todos los grupos realizaron aprendizaje de la tarea.
- 9- La administración de L-histidina no revierte el deterioro producido por la amitriptilina en la evitación inhibitoria (Experimento 5).

10- La administración del antagonista de H₁ pirilamina (5 y 20 mg/kg) no produce efectos en la actividad locomotora de los ratones (Experimento 6).

11- La pirilamina por sí misma no produce alteraciones en el aprendizaje de esta tarea con ninguna de las dosis administradas (5, 10 y 20 mg/kg) en ratones (Experimentos 7 y 8). Todos los grupos realizaron un buen aprendizaje de la tarea.

12- La administración de pirilamina (20 mg/kg) no aumenta el efecto deteriorante de la amitriptilina (Experimento 8).

13- Al administrar una dosis de fluoxetina (15 mg/kg) que por sí misma no produce deterioro junto con una dosis no deteriorante de amitriptilina (2.5 mg/kg), sí encontramos un deterioro del aprendizaje (Experimento 9).

14- De todo ello podemos concluir:

- a) que el sistema histaminérgico no parece estar implicado en el deterioro del aprendizaje de evitación inhibitoria producido en ratones machos y hembras por la administración pre-adquisición de amitriptilina.
- b) probablemente sí esté implicado el sistema serotoninérgico, aunque es necesaria la realización de una mayor investigación para llegar a tal afirmación.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ABEL T, LATTAL KM (2001) Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 11:180-187.
- ABERG ND, BRYWE K G, ISGAARD J (2006) Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *The Scientific World Journal*, 6: 53-80.
- ACEVEDO SF, OHTSU H, BENICE TS, RIZK-JACKSON A, RABER J (2006a) Aged dependent measures of anxiety and cognition in male histidine decarboxylase knockout (Hdc^{-/-}) mice. *Brain Research*, 1071: 113-123.
- ACEVEDO SF, PFANKUCH T, OHTSU H, RABER J (2006b) Anxiety and cognition in female histidine decarboxylase knockout (Hdc^{-/-}) mice. *Behavioural Brain Research*, 168: 92-99.
- ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO AR (1998) The human amygdala in social judgement. *Nature*, 393:470-474.
- AGUILAR MA, MIÑARRO J, SIMÓN VM (2004) Morphine potentiates the impairing effects of neuroleptics on two-way active conditioned avoidance response in male mice. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28: 225-237.
- AHOKAS A, KAUKORANTA J, WAHLBECK K, AITO M (2001) Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62: 332-336.
- AIRAKSINEN E, WAHLIN A, LARSSON M, FORSELL Y (2006) Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 96:107-110.
- AKKAYA C, SIVRIOGLU EY, AKGOZ S, EKER SS, KIRLI S (2006) Comparison of efficacy and tolerability of reboxetine and venlafaxine XR in major depression and major depression with anxiety features: an open label study. *Human Psychopharmacology*, 21: 337-345.
- ÁLAMO C, LÓPEZ-MUÑOZ F, CUENCA E (1998) Contribución de los antidepresivos y reguladores del humor al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos. *Revista electrónica de psiquiatría*, 22. http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num2/art_7.htm
- ALMEIDA MA, IZQUIERDO I (1986) Memory facilitation by histamine. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 283: 193-198.

- ALMEIDA MA, IZQUIERDO I (1988) Intracerebroventricular histamine, but not 48/80, causes posttraining memory facilitation in the rat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 291: 202-207.
- ÁLVAREZ EO, BANZAN AM (1986) Histamine in dorsal and ventral hippocampus. II. Effects of H1 and H2 histamine antagonists on exploratory behaviour in male rats. *Physiology and Behavior*, 37: 39-45.
- ÁLVAREZ EO, BANZAN AM (1996) Hippocampal histamine receptors: possible role on the mechanisms of memory in the rat, II. *Journal of Neural Transmission*, 103: 147-156.
- ÁLVAREZ EO, RUARTE MB, BANZAN AM (2001) Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioural Brain Research*, 124: 195-202.
- ÁLVAREZ EO, RUARTE MB (2002) Histaminergic neurons of the ventral hippocampus and the basolateral amygdala of the rat: functional interaction on memory and learning mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 128: 81-90.
- ÁLVAREZ EO, RUARTE MB (2004) Glutamic acid and histamine-sensitive neurons in the ventral hippocampus and the basolateral amygdala of the rat: functional interaction on memory and learning processes. *Behavioral Brain Research*, 152: 209-219.
- ALFONSO J, FRASCH AC, FLUGGE G (2005) Chronic stress, depression and antidepressants: effects on gene transcription in the hippocampus. *Reviews in the Neurosciences*, 16: 43-56.
- ALGARABEL S, SOLER M.J (1991) La psicología del aprendizaje humano y de la memoria. En: *La memoria humana*. C. Serrano, Valencia.
- ALLAIN H, LIEURY A, BRUNET-BOURGUIN F, MIRABAUD C, TREBON P, LE COZ F, GANDON JM (1992) Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxacine and maprotiline. *Psychopharmacology*, 106:S54-S61.
- AMADO-BOCCARA I, GOUGOULIS N, POIRIER-LITTRÉ MFP, GALINOWSKI A, LÔO H (1995) Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19:479-493.
- AMBROGI LORENZINI CG, BALSÌ E, BUCHERELLI C, SACCHETTI B, TASSONI G (1999) Neural topography and chronology of memory consolidation: a review of functional inactivation findings. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71:1-8.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) (2003) *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-IV-R. Masson, Barcelona.
- ANDERSON AK, PHELPS EA (2001) Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of

- emotionally salient events. *Nature*, 411:305-309.
- AUSTIN MP, ROSS M, MURRAY C, O'CARROLL RE, EBMEIER KP, GOODWIN GM (1992) Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 25: 21-30.
- AUSTIN MP, MITCHELL P, GOODWIN GM (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178: 200-206.
- ARDENGI P, BARROS D, IZQUIERDO LA, BEVILAQUA L, SCHRÖDER N, QUEVEDO J, RODRÍGUEZ C, MADRUGA M, MEDINA JH, IZQUIERDO I (1997) Late and prolonged post-training memory modulation in entorhinal and parietal cortex by drugs acting on the cAMP/protein kinase A signalling pathway. *Behavioural Pharmacology*, 8: 745-751.
- ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S, MARTOS A, EVERSS E, FERRER-AÑÓ A, PARRA A (2006) Are the effects of the antidepressants amitriptyline, maprotiline and fluoxetine on inhibitory avoidance state-dependent? *Behavioural Brain Research*, 166: 150-158.
- ARNSTEN AET (1998) Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2: 436-447.
- ARRANG JM, GARBARG M, SCHWARTZ JC (1983) Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature*, 302: 832-837.
- ATTAWAY CM, OMPTON DM, TURNER MD (1999) The effects of nicotine on learning and memory: A neuropsychological assessment in young and senescent Fisher rats. *Physiology and Behavior*, 67: 421-431.
- ATKINSON RC, SHIFFRIN RM (1971) The control of short-term memory. *Scientific America*, 225: 82-90.
- AZANZA JR (Ed) (2000) *Guía Práctica de Farmacología del Sistema Nervioso Central*. Madrid.
- BABYAK M, BLUMENTHAL J, HERMAN S, KHATRI P, DORAISWAMY M, CRAIGHEAD W, BALDEWICZ T, KRISHNAN R (2000) Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine*, 62: 633-638.
- BACCIOTTINI L, PASSANI MB, MANNAIONI PF, BLANDINA P (2001) Interactions between histaminergic and cholinergic systems in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 124: 183-194.
- BACKSTROM T, ANDERSSON A, ANDREE L, BIRZNIECE V, BIXO M, BJORN I, HAAGE D, ISAKSSON M, JOHANSSON JM, LINDBLAD C, LUNDGREN P, NYBERG S, ODMARK IS, STROMBERG J, SUNDSTROM-POROMAA I, TURKMEN S, WAHLSTROM G, WANG M,

- WIHLBACK AC, ZHU D, ZINGMARK E (2003) Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007: 42-53.
- BADDELEY A (1994) Las memorias humanas. *Mundo Científico*, 124, 150, 802-807.
- 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.
- BANASR M, SOUMIER A, HERY M, MOCAER E, DASZUTA A (2006) Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 59: 1087-1096.
- BAN TA (2006) Academic psychiatry and the pharmaceutical industry. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30: 429-434.
- BALDI E, LORENZINI CA, SACCHETTI B, TASSONI G, BUCHERELLI C (1998) Entorhinal cortex and fimbria-fornix role in rat's passive avoidance response memorization. *Brain Research*, 799: 270-277.
- BARATTI C, KOPF SR (1996a) The post-training memory enhancement induced by physostigmine and oxotremorine in mice is not state-dependent. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65:121-124.
- BARATTI C, KOPF SR (1996b) A nitric oxide synthase inhibitor impairs memory storage in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65: 197-201.
- BARBUI C, HOTOPIF M (2001) Amitriptyline vs. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 178: 129-144.
- BARBUI C, GUAIANA G, HOTOPIF M (2004) Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*, 37: 93-97.
- BARCO A, BAILEY C, KANDEL ER (2006) Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *Journal of Neurochemistry*, 97: 1520-1533.
- BARNES NM, SHARP T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38: 1083-1151.
- BARROS DM, MELLO e SOUZA T, DE DAVID T, CHOI H, AGUZZOLI A, MADCHE C, ARDENGHI P, MEDINA JH, 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.
- BASSUK SS, BERKMAN LF, WYPIJ D (1998) Depressive symptomatology and incident cognitive

- decline in an elderly community sample. *Archives of General Psychiatry*, 55: 1073-1081.
- BEATTY WW (1979) Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. *Hormones and Behavior*, 12: 112-163.
- BEAUNIEUX H, HUBERT V, WITKOWSKI T, PITEL AL, ROSSI S, DANION JM, DESGRANGES B, EUSTACHE F (2006) Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, 14: 521-539.
- BELL JK, McQUEEN DS, REES JL (2004) Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in BalbC mice. *British Journal of Pharmacology*, 142: 374-380.
- BENDER BG (2005) Cognitive effects of allergic rhinitis and its treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 25: 301-312, vi-vii.
- BERACOCHEA D (2006) Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *The Scientific World Journal*, 6: 1460-1465.
- BERGER-SWEENEY J, ARNOLD A, GABEAU D, MILLS J (1995) Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behavioral Neuroscience*, 5: 859-873.
- BERNAERTS P, LAMBERTY Y, TIRELLI E (2004) Histamine H3 antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice. *Behavioural Brain Research*, 154: 211-219.
- BEVILAQUA L, ARDENGHI P, SCHRÖDER N, BROMBERG E, SCHMITZ PK, SCHAEFFER E, QUEVEDO J, BIANCHIN M, WALZ R, MEDINA J, IZQUIERDO I (1997) Drugs acting upon the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signalling pathway modulate memory consolidation when given late after training into rat hippocampus but not amygdala. *Behavioural Pharmacology*, 8: 331-338.
- BEVILAQUA LR, BONINI JS, ROSSATO JI, IZQUIERDO LA, CAMMAROTA M, IZQUIERDO I (2006) The entorhinal cortex plays a role in extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85: 192-197.
- BIANCHIN M, DA SILVA RC, SCHMITZ PK, MEDINA JH, IZQUIERDO I (1994) Memory of inhibitory avoidance in the rat is regulated by glutamate metabotropic receptors in the hippocampus. *Behavioural Pharmacology*, 5: 356-359.
- BLANDINA P, GIORGETTI M, BARTOLINI L, CECCHI M, TIMMERMAN H, LEE P, PEPEU G, GIOVANNINI MG (1996) Inhibition of cortical acetylcholine release and cognitive performance by

- histamine H3 receptor activation in rats. *British Journal of Pharmacology*, 119: 1656-1664.
- BLANDINA P, EFOUDEBE M, CENNI G, MANNAIONI P, PASAN MB (2004) Acetylcholine, histamine and cognition: two sides of the same coin. *Learning and memory*, 11: 1-8.
- BLIER P (2003) The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *European Neuropsychopharmacology*, 13: 57-66.
- BLIER P (2004) How many good antidepressant medications have we missed? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29: 248-249.
- BLUM S, HEBERT AE, DASH PK (2006) A role for the prefrontal cortex in recall of recent and remote memories. *Neuroreport*, 17: 341-344.
- BOLINSKEY PK, NEALE MC, JACOBSON KC, PRESCOTT CA, KENDLER KS (2004) Sources of individual differences in stressful life event exposure in male and female twins. *Twin Research*, 7: 33-38.
- BOTELLA P, PARRA A (2003) Coffee increases state anxiety in males but not in females. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18: 141-143.
- BOWEN DM, ALLEN SJ, BENTON JS, GOODHART MJ, HAAN EA, PALMER AM, SIMS NR, SMITH CCT, SPILLANE JA, ESIRI MM, NEARY D, SNOWDON J S, WILCOCK GK, DAVISON AN (1983) Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 41: 266-272.
- BOWERY NG (2006) GABA_B receptor: a site of therapeutic benefit. *Current Opinion in Pharmacology*, 6: 37-43.
- BRAND AN, JOLLES J, GISPEN-DE WIED C (1992) Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders*, 25:77-86.
- BRESLOW R, KOCSIS J, BELKIN B (1981) Contribution of the depressive perspective to memory function in depression. *American Journal of Psychiatry*, 138: 227-230. Citado en Vallejo, 1991.
- BRETT M, BAXENDALE S (2001) Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 26: 339-362.
- BRIONI DJ (1993) Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 28: 3-27.
- BROCCO M, DEKEYNE A, VEIGA S, GIRARDON S, MILLAN MJ (2002) Induction of hyperlocomotion in mice exposed to a novel environment by inhibition of serotonin reuptake. A pharmacological characterization of diverse classes of antidepressant agents. *Pharmacology*,

- Biochemistry and Behavior*, 71: 667-680.
- BROQUET, K E (1999) Status of treatment of depression. *Southern Medical Journal*, 92: 846-856.
- BROSEN K (2004) Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie*, 59: 5-12.
- BROWN RE, STEVENS DR, HAAS HL (2001) The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*, 63: 637-72.
- BRUNELLO N, RACAGNI G (1998) Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacology*, 13: S13-S19.
- BUDAVARI S (1996) *The Merck Index*, 12ª Edición. Whitehouse Station, Nueva York.
- BURES J (1993) Critical appraisal of behaviour tests used for evaluation of age-related memory deficits in animals. *Neuroscience Research Communications*, 13: 35-38.
- BURES J, BURESOVÀ O, HUSTON JP (1983) *Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior*. Elsevier Academic Publishers, Netherlands.
- BURKE WJ (2004) Selective versus multi-transmitter antidepressants: are two mechanisms better than one? *Journal of Clinical Psychiatry*, 65: 37-45.
- BUTLER T, PAN H, EPSTEIN J, PROTOPODESCU X, TUESCHER O, GOLDSTEIN M, CLOITRE M, YANG Y, PHELPS E, GORMAN J, LEDOUX J, STERN E, SILBERSWEIG D (2005) Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport*, 16: 1233-1236.
- CACABELOS R, ÁLVAREZ XA (1991) Histidine decarboxylase inhibition induced by alpha-fluoromethylhistidine provokes learning-related hypokinetic activity. *Agents Actions*, 33: 131-134.
- CAMPBELL S, MACQUEEN G (2004) The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29: 417-426.
- CANGIOLI I, BALDI E, MANNAIONI PF, BUCHERELLI C, BLANDINA P, PASSANI MB (2002) Activation of histaminergic H3 receptors in the rat basolateral amygdala improves expression of fear memory and enhances acetylcholine release. *European Journal of Neuroscience*, 16: 521-528.
- CARLSON NR (2005) *Fisiología de la conducta*. 8ª Edición. Addison-Wesley Iberoamericana España SA, Madrid.
- CARLEZON W, DUMAN RS, NESTLER EJ (2005) The many faces of CREB. *Trends in Neuroscience*, 28: 436-445.

- CARLINI VP, GAYDOU RC, SCHIÖTH HB, DE BARIOGLIO SR (2007) Selective serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine) decreases the effects of ghrelin on memory retention and food intake. *Regulatory Peptides*, 140: 65-73.
- CARRASCO MC, VICENS P, VIDAL J, REDOLAT R (2006) Effects of co-administration of bupropion and nicotinic agonists on the elevated plus-maze test in mice. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30: 455-462.
- CARRIÉ I, DEBRAY M, BOURRE J, FRANCÈS H (1999) Age-induced cognitive alterations in OF1 mice. *Physiology and Behavior*, 66: 651-656.
- CASAS J, GILBERT-RAHOLA J, CHOVER AJ, MICÓ JA (1995) Test-dependent relationship of the antidepressant and analgesic effects of amitriptyline. *Methods and Findings of Experimental and Clinical Pharmacology*, 17: 583-588.
- CASSEL JC, JELTSCH H (1995) Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*, 69: 1-41.
- CASTELLANO C, MELE A, OLIVEIRO A (1996) Glutamatergic - cholinergic interaction on memory consolidation in mice. *Psychobiology*, 24: 57-61.
- CASTELLANO C, CESTARI V, CIAMEI A (2001) NMDA receptors and learning and memory processes. *Current Drug Targets*, 2: 273-283.
- CASTREN E (2005) Is mood chemistry? *Nature Reviews. Neuroscience*, 6: 241-246.
- CEPEDA MS, FARRAR JT (2006) Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *Journal of Pain*, 7: 119-128.
- CHAN KH, MORELL JR, JARRAD LE, DAVIDSON TL (2001) Reconsideration of the role of the hippocampus in learned inhibition. *Behavioral Brain Research*, 1: 111-130.
- CHANG YC, TZENG SF, YU L, HUANG AM, LEE HT, HUANG CC, HO CJ (2006) Early-life fluoxetine exposure reduced functional deficits after hypoxic-ischemia brain injury in rat pups. *Neurobiology of Disease*, 24: 101-113.
- CHECKLEY, S (1996) The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin*, 52: 597-617.
- CHEN Z, KAMEI C (2000) Facilitating effects of histamine on spatial memory deficit induced by scopolamine in rats. *ACTA Pharmacologica Sinica*, 21: 814-818.
- CHEN Z, CHEN JQ, KAMEI C (2001) Effect of H1-antagonists on spatial memory deficit evaluated by 8-arm radial maze in rats. *ACTA Pharmacologica Sinica*, 22: 609-613.

- CHEN Z, SHEN YJ (2002) Effects of brain histamine on memory deficit induced by nucleus basalis-lesion in rats. *ACTA Pharmacologica Sinica*, 23: 66-70.
- CHEN D, FU WU C, SHI B, XU YM (2002) Tamoxifen and toremifene cause impairment of learning and memory function in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71: 269-276.
- CIMADEVILLA JM, KAMINSKY Y, FENTON A, BUREŠ J (2000) Passive and active place avoidance as a tool of spatial memory research in rats. *Journal of Neuroscience Methods*, 102: 155-164.
- CIPOLOTTI L, SHALLICE T, CHAN D, FOX N, SCAHILL R, HARRISON G, STEVENS J, RUDGE P (2001) Long-term retrograde amnesia: the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, 39: 151-172.
- CIPRIANI A, BRAMBILLA P, FURUKAWA T, GEDDES J, GREGIS M, HOTOPF M, MALVINI L, BARBUI, C (2005) Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD004185.
- CLAYTON EC, WILLIAMS CL (2000) Posttraining inactivation of excitatory afferent input to the locus coeruleus impairs retention in an inhibitory avoidance learning task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73:127-140.
- CLAPHAM J, KILPATRICK GH (1994) Thioperamide, the selective histamine H3 antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 259: 107-114.
- COLOMBO PJ, GOLD PE (2004) Multiple memory systems. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 169-170.
- CONEJO NM, GONZALEZ-PARDO H, VALLEJO G, ARIAS JL (2007) Changes in brain oxidative metabolism induced by water maze training. *Neuroscience*, 145: 403-412.
- CONEJO NM, GONZALEZ-PARDO H, LÓPEZ M, CANTORA R, ARIAS JL (2007) Induction of c-Fos expresión in the mammillary bodies, anterior thalamus and dorsal hippocampus after fear conditioning. *Brain Research Bulletin*, 74: 172-177.
- CONEJO NM, GONZALEZ-PARDO H, LÓPEZ M, CANTORA R, ARIAS JL (2007) Brain c-Fos immunocytochemistry and cytochrome oxidase histochemistry after a fear conditioning task. *Psicothema*. 19: 295-301.
- COOKSON J (1993) Side-effects of antidepressants. *British Journal of Psychiatry*, 163: 20-24.
- COUDORÉ F, FIALIP J, ESCHALIER A, LAVARENNE J (1994a) Plasma and brain pharmacokinetics of amitriptyline and its demethylated and hydroxylated metabolites after acute intraperitoneal

- injection in mice. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 19: 5-11.
- COUDORÉ F, FIALIP J, ESCHALIER A, LAVARENNE J (1994b) Mice plasma and brain pharmacokinetics of amitriptyline and its demethylated and hydroxylated metabolites after half-life repeated administration. Comparison with acute administration. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 8: 525-531.
- COUDORÉ F, BESSON A, ESCHAILER A, LAVARENNE J, FIALIP J (1996) Plasma and brain pharmacokinetics of amitriptyline and its demethylated and hydroxylated metabolites after one and six half-life repeated administrations to rats. *General Pharmacology*, 27: 215-219.
- CROZATIER C, FARLEY S, MANSUY IM, DUMAS S, GIROS B, TZAVARA ET (2007) Calcineurin (protein phosphatase 2B) is involved in the mechanisms of action of antidepressants. *Neuroscience*, 144: 1470-1476.
- CPS Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (2004) *The Canadian Drug Reference for Health Professionals*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association.
- CUSAK B, NELSON A, RICHELSON E (1994) Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, 114: 559-565.
- CZECH B, SIMON M (2005) Neuroplasticity and depression. *Psychiatry Hungarian*, 20: 4-17.
- DA SILVA WC, BONIBI JS, BEVILAQUA LR, IZQUIERDO I, CAMMAROTA M (2006) Histamine enhances inhibitory avoidance memory consolidation through a H2 receptor-dependent mechanism. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86: 100-106.
- DANION JM, WILLIARD-SCHOROEDER D, ZIMMERMANN M, GRANGÉ D, SCHLIENGER J, SINGER L (1991) Explicit memory and repetition priming in depression. *Archives General of Psychiatry*, 48: 707-711.
- DANION JM (1993) Antidépresseurs et mémoire. *L'Encéphale*, 19: 417-422.
- DASZUTA A, BAN M SR, SOUMIER A, HERY M, MOCAER E (2005) Depression and neuroplasticity: implication of serotonergic systems. *Thérapie*, 60: 461-468.
- DAVIDSON RJ, IRWIN W (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3: 11-21.
- DAVIDSON RJ (2001) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (supl 11): 46-50.
- DE PABLO JM, PARRA A, SEGOVIA S, GUILLAMON A (1989) Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*, 46: 229-237.

- DEBATTISTA C (2006) Augmentation and combination strategies for depression. *Journal of Psychopharmacology*, 20: 11-18.
- DEBIEC J, LEDOUX JE (2006) Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071: 521-524.
- DEBIEC J, DOYERE V, NADER K, LEDOUX JE (2006) Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103: 3428-3433.
- DE ESCH IJ, THURMOND RL, JONGEJAN A, LEURS R (2005) The histamine H4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends In Pharmacological Sciences*, 26, 462-469.
- DE MONTIGNY C, HADDJERI N, MONGEAU R, BLIER P (1995) The effects of mirtazapine on the interaction between central noradrenergic and serotonergic systems. *CNS Drugs*, 4 (Sppl 1): 13-17.
- DEN BOER JA, BOSKER FJ, MEESTERS Y (2006) Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 21 suppl 1: S21-4.
- DEKKER J, CONNOR D, THAL L (1991) The role of cholinergic projections from the nucleus basalis in memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15: 299-317.
- DELGADO PL (2004) How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (suppl 4): 25-30.
- DELINI-STULA A (2000) Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Human Psychopharmacology*, 15: 255-260.
- DEL RÍO J (1997) Fármacos antidepresivos, antimaníacos. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) *Farmacología humana*. Masson Barcelona, p. 549-563.
- DERE E, DE SOUZA-SILVA MA, TOPIC B, SPIELER RE, HAAS H, HUSTON JP (2003) Improved negatively reinforced water-maze performance and increased neo- and ventro- striatal dopamine turnover. *Learning and Memory*, 10: 510-519.
- DERE E, DE SOUZA-SILVA MA, SPIELER RE, LIN JS, OHTSU H, HAAS HL, HUSTON JP (2004) Changes in motoric, exploratory and emotional behaviours and neuronal acetylcholine content and 5-HT turnover in histidine decarboxylase-KO mice. *European Journal of Neuroscience*, 20: 1051-1058.
- DESMOND JE, FIEZ JA (1998) Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2: 355-362.
- DEUSCHLE M, KNIEST A, NIEMANN H, ERB-BIES M, COLLA N, HAMANN B, HEUSER I (2004)

- Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: clinical experience. *Pharmacopsychiatry*, 37: 147-151.
- DEUTSCH JA (1971) The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*, 174: 788-794.
- DEUTSCH J A (1983).The cholinergic synapse and the site of memory. En: J.A. Deutsch (Ed.) *The physiological basis of memory*. Academic Press, Nueva York.
- DÍAZ DEL GUANTE MA, RIVAS M, PRADO-ALCALÁ RA, QUIRARTE GL (2004) Amnesia produced by pre-training infusion of serotonin into the substantia nigra. *Synaptic transmission*, 15: 2527-2529.
- DIEHL F, FURSTENAU DE OLIVEIRA L, SÁNCHEZ G, DE OLIVEIRA ALVARES L, LANZIOTTI VB, CERVENANSKY C, KORNISIUK E, JERUSALINKY D, QUILLFELDT (2007) Facilitatory effect of the intra-hippocampal pre-test administration of MT3 in the inhibitory avoidance task. *Behavioural Brain Research*, 177: 227-231.
- DI MATTEO V, DE BLASI A, DI GIULIO C, ESPOSITO E (2001) Role of 5-HT_{2C} receptors in the control of central dopamine function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22: 229-232.
- DI MATTEO V, DI MASCIO M, DI GIOVANNI G, ESPOSITO E (2000) Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: possible involvement of serotonin 2C receptors. *Psychopharmacology*, 150: 45-51.
- DONALDSON DI, PETERSEN SE, BUCKNER RL (2001) Dissociating memory retrieval processes using fMRI: evidence that priming does not support recognition memory. *Neuron*, 31: 1047-1059.
- DOWLATSHAHI D, McQUEEN GM, WANG JF, YOUNG LT (1998) Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 352: 1754-1755.
- DOYLE KM, FEERICK S, KIRKBY DL, EDDLESTON A, HIGGINS GA (1998) Comparison of various NMDA receptor antagonists in a model of short-term memory and over behaviour. *Behavioural Pharmacology*, 9: 671-681.
- DOZOIS D, DOBSON K (2001) Information processing and cognitive organization in unipolar depression: specificity and comorbidity issues. *Journal of Abnormal Psychology*, 110: 236-246.
- DREVETS WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48: 813-29.
- DUDAI Y (2000) The shaky trace. *Nature*, 406: 686- 687.
- DUJARDIN K, LAURENT B (2003) Dysfunction of the human memory systems: role of the dopaminergic transmission. *Current Opinion in Neurology*, 16 Suppl2: S11-6.

- DUMAN RS, HENINGER GR, NESTLER EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry*, 54: 597-606.
- DUMAN RS, MALBERG J, THOME J (1999) Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 46: 1181-1191.
- DUMAN RS, MALBERG J, NAKAGAWA S, D'SA C (2000) Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48: 732-739.
- DUMONT GJ, DE VISSER SJ, COHEN AF, VAN GERVEN JM (2005) Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59: 495-510
- DUVAL F, MOKRANI MC, ORTIZ JA, SCHULZ P, CHAMPEVAL C, MACHER JP (2005) Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 7: 273-282.
- DUMONT GJ, DE VISSER SJ, COHEN AF, VAN GERVEN JM (2005) Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59: 495-510.
- EASTON, NORTON, GOODWILLIE, PFAFF (2004) Sex differences in mouse behavior following pyrilamine treatment: role of histamine 1 receptors in arousal. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 79: 563-572.
- EBERT D, FEISTEL H, LOEW T, PIRNER A (1996) Dopamine and depression. Striatal dopamine D2 receptor Spect before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology*, 126: 91-94.
- EBMEIER KP, DONAGHEY C, STEELE J D (2006) Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367: 153-167.
- EICHENBAUM H, SCHOENBAUM G, YOUNG B, BUNSEY M (1996) Functional organization of the hippocampal memory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 13500-13507.
- EICHENBAUM H (1997) How does the brain organise memories? *Science*, 277: 330-332.
- EICHENBAUM H (1999) The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural Brain Research*, 103: 123-133.
- EICHENBAUM H (2001) The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research*, 127: 199-207.

- EIDI M, ZARRINDAST M, EIDI SO, PARIVAR K (2003) Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology*, 465: 91-96.
- ERCEG S, MONFORT P, CAULI O, MONTOLIU C, LLANSOLA M, PIEDRAFITA B, FELIPO V (2006) Role of extracellular cGMP and of hyperammonemia in the impairment of learning in rats with chronic hepatic failure. Therapeutic implications. *Neurochemistry International* 48: 441-446.
- ERIKSON PS, WALLIN L (2004) Functional consequences of stress-related supresión of adult hipocampal neurogénesis-a novel hipótesis on the neurobiology of burnout. *ACTA Neurologica Scandinavica*, 110: 275-280.
- EVERSS E (2002) *Efecto de la amitriptilina sobre la evitación inhibitoria en ratones machos y hembras*. Tesis Doctoral, Valencia.
- EVERSS E, PARRA A (1998) Inhibitory avoidance in a two-way shuttle-box. *Psicothema*, 10: 387-391.
- EVERSS E, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S, PARRA A (1999) Effects of amitriptyline on memory consolidation in male and female mice. *Medical Science Research*, 27: 237-239.
- EVERSS E, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S, PARRA A (2005) Piracetam Counteracts the effects of amitriptyline on inhibitory avoidance in mice. *Behavioural Brain Research*, 159: 235-242.
- FARKAS L, CROWE SF (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 SA, UEZU K, CREONTE T, FLOOD J, MORLEY J (2000) Modulation of memory processing in the cingulate cortex of mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65: 363-368.
- FAVA M (2000) Weight gain and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (supl 11): 37-41.
- FAVA M (2003) The role of serotoninérgico and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 13): 26-29.
- FEIL R, HOFMANN F, KLEPPISCH T (2005) Function of cGMP- dependent protein kinases in the nervous system. *Reviews in the Neurosciences*, 16: 23-41.
- FERNÁNDEZ-NOVOA L, CACABELOS R (2001) Histamine functions in brain disorders. *Behavioural Brain Research*, 124: 213-233.
- FERNÁNDEZ-PÉREZ S, PACHE DM, SEWELL RD (2005) Coadministration of fluoxetine and

- WAY100635 improves short-term memory function. *European Journal of Pharmacology*, 522: 78-83.
- FERRER-AÑÓ A (2000) *Efecto de la maprotilina en la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial en ratones: piscina de Morris*. Tesis de Licenciatura, Valencia.
- FERRY B, McGAUGH JL (1999) Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72: 8-12.
- FERNÁNDEZ-BALLESTEROS R (1994) Evaluación de la depresión. En: *Evaluación conductual hoy*. Pirámide, Madrid.
- FERNÁNDEZ-NOVOA L, CACABELOS R (2001) Histamine function in brain disorders. *Behavioural Brain Research*, 124: 213-233.
- FILE, SE. (1992). Behavioural detection of anxiolytic action. In: Elliot, J.M., Heal,D:J., Marsden, C.A., editors. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 25-44.
- FIN C, DA CUNHA C, BROMBERG E, SCHMITZ PK, BIANCHIN M, MEDINA J, IZQUIERDO I (1995) Experiments suggesting a role for nitric oxide in the hippocampus in memory processes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63: 113-115.
- FINK M (2001) Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders*, 63: 1-15.
- FITZSIMONS CP, MONCZOR F, FERNANDEZ N, SHAYO C, DAVIO C (2004) Mepyramine, a histamine H1 receptor inverse agonist, binds preferentially to a G protein-coupled of the receptor and sequesters G protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279: 34431-34439.
- FLOOD JF, CHERKIN A (1987).Fluoxetine enhances memory processing in mice. *Psychopharmacology*, 93: 36-43.
- FLOOD JF, UEZU K, MORLEY JE (1998) Effect of histamine H2 and H3 receptor modulation in the septum on post-training memory processing. *Psychopharmacology*, 140: 279-284.
- FLOREZ J, PAZOS A (1997) Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) *Farmacología humana*. Masson Barcelona, p. 409-433.
- FLUGGE G, VAN KAMPEN M, MIJNSTER MJ (2004) Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell and Tissue Research*, 315: 1-14.
- FONTANA D J, INOUE G T, JOHNSON R M (1994) Linopirdine (DuP996) improves performance in several tests of learning and memory by modulation of cholinergic neurotransmission. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49: 1075-1082.
- FOSSATI P, AMAR G, RAOUX N, ERGIS AM, ALLILAIRE JF (1999) Executive functioning and

- verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89: 171-187.
- FOSSATI P, HARVEY PO, LEBASTARD G, ERGIS AM, JOUVENT R, ALLILAIRE JF (2004) Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatry Research*, 38: 137-144.
- FOX GB, ESBENSHADE TA, PAN JB, BROWMAN KE, ZHANG M, BALLARD ME, RADEK RJ, MINER H, BITNER RS, KRUEGER KM, YAO BB, FAGHIH R, RUETER LE, KOMATER VA, DRESCHER KU, BUCKLEY MJ, SULLIVAN JP, COWART MD, DECKER MW, HANCOCK AA (2005) Selective H3 receptor (H3R) blockade: broad efficacy in cognition and schizophrenia. *Inflammation Research*. 54 Suppl 1: S23-4.
- FRACKIEWICZ EJ, SRAMEK JJ, CUTLER NR (2000) Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Annual of Pharmacotherapy*, 34: 80-88.
- FRANKLAND PW, O'BRIEN C, OHNO M, KIRKWOOD A, SILVA AJ (2001) A-CaMKII-dependent plasticity in the cortex is required for permanent memory. *Nature*, 411: 309-313.
- FRAZER A (1997) Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (supl 6): 9-25.
- FRAZER A (2001) Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (supl 12):16-23.
- FREY U, MORRIS GM (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385: 553-536.
- FRIED I, WILSON CL, MORROW JW, CAMERON KA, BEHNKE ED, ACKERSON LC, MAIDMENT NT (2001) Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nature Neuroscience*, 4: 201-206.
- FRISCH C, HASENÓHRL RU, HUSTON JP (1999) Memory improvement by post-trial injection of lidocaine into the tuberomammillary nucleus, the source of neuronal histamine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72: 69-77.
- FRITZSCHE M, HELLER R, HILL H, KICK H (2001) Sleep deprivation as a predictor of response to light response in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 62: 207-215.
- FRYE CA, RHODES ME, DUDEK B (2005) Estradiol to aged female or male mice improves learning in inhibitory avoidance and water maze tasks. *Brain Research*, 1036: 101-108.
- FUCHS E, CZECH B, FLUGGE G (2005) *Drug Development Research*, 65: 309-317.
- FUCHS E, FLUGGE G, CZECH B (2006) Remodeling of neuronal networks by stress. *Frontiers in Bioscience*, 11: 2746-2758.

- FUJIMOTO K, IKEGUCHI K, YOSHIDA M (1992) Impaired acquisition, preserved retention and retrieval of avoidance behaviour after destruction of pedunclopontine nucleus areas in the rat. *Neuroscience Research*, 13: 43-51.
- FUNNELL MG, CORBALLIS P.M, GAZZANIGA, M.S (2000) Cortical and subcortical interhemispheric interactions following partial and complete callosotomy. *Archives of Neurology*, 57: 185-189.
- GABRIELI JDE, BREWER JB, POLDRACK RA (1998) Images of medial temporal lobe functions in human learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70: 275-283.
- GAFFAN D (2001) What is a memory system? Horel's critique revisited. *Behavioural Brain Research*, 127: 5-11.
- GALLASSI R, DI SARRO R, MORREALE A, AMORE M (2006) Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, 91: 243-250.
- GAO WJ, KRIMER LS, GOLDMAN-RAKIC PS (2001) Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98: 295-300.
- GARCIA R, VOUIMBA RM, BAUDRY M, THOMPSON RF (1999) The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, 402: 294-296.
- GARCIA-HOZ V (2003) Signalization and stimulus-substitution in Pavlov's theory of conditioning. *The Spanish Journal of Psychology*, 6: 168-176.
- GARERI P, FALCONI U, DE FAZIO P, DE SARRO G (2000) Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology*, 61: 353-396.
- GASBARRI A, SULLI A, INNOCENZI R, PACITTI C, BRIONI JD (1996) Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience*, 74: 1037-1044.
- GEORGE-HYSLOP PH (2001) Componentes de la enfermedad de Alzheimer. *Investigación y Ciencia*, 2: 50-57.
- GERASHCHENKO D, CHOU TC, BLANCO-CENTURION CA, SAPER CB, SHIROMANI PJ (2004) Effects of lesions of the histaminergic tuberomammillary nucleus on spontaneous sleep in rats. *Sleep*, 27: 1275-1281.
- GHELARDINI C, GALEOTTI N, GIULIANI F, BARLOCCO D, BARTOLINI A (1998) Antiamnesic

- activity of the nicotinic agonist DBO-83 in mice. *Drug Development Research*, 45: 45-51.
- GHELARDINI C, GALEOTTI N, MANNELLI L, CAPPELLI A, ANZINI M, BARTOLINI A (2001) Antiamnesic effect of the two novel κ -opioid agonists, VA-100 and VA-101, in the mouse passive avoidance test. *Drug Development Research*, 54: 12-18.
- GHI P, FERRETTI C, BLENGIO M, PORTALEONE P (1995) Stress-induced changes in histaminergic system: effects of diazepam and amitriptyline. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51: 65-68.
- GHOSE K, SEDMAN E (1987) A double blind comparison of the pharmacodynamic effects of single doses of lofepramine, amitriptyline, and placebo in elderly subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 33: 505-509.
- GIOVANNINI MG, BARTOLINI L, BACCIOTTINI L, GRECO L, BLANDINA P (1999) Effects of histamine H3 receptor agonists and antagonists on cognitive performance and scopolamine-induced amnesia. *Behavioural Brain Research*, 104: 147-155.
- GIOVANNINI MG, EFOUDEBE M, PASSANI MB, BALDI E, BUCHERELLI C, GIACHI F, CORRADETTI R, BLANDINA P (2003) Improvement in fear memory by histamine-elicited ERK2 activation in hippocampal CA3 cells. *Journal of Neuroscience*, 23: 9016-9023.
- GITLIN M (2006) Treatment-resistant bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 11: 227-240.
- GLUCK M A, MYERS CE (1997) Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 48: 481-514.
- GOBBI G, BLIER P (2005) Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on serotonergic, noradrenergic and hippocampal neurons: comparison with antidepressant drugs. *Peptides*, 26: 1383-1393.
- GOLD PE (1986) The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, 46: 87-98.
- GOLD PE (2004) Coordination of multiple memory systems. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 230-242.
- GOLDMAN-RAKIC PS, CASTNER SA, SVENSSON TH, SIEVER LJ, WILLIAMS GV (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, 174: 3-16.
- GONZÁLEZ-PARDO H, CONEJO NM, ARIAS JL, MONLEÓN S, VINADER-CAEROLS C, PARRA A (2008) Changes in brain oxidative metabolism induced by inhibitory avoidance learning and acute administration of amitriptyline. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 89: 456-462.

- GORENSTEIN C, CALDEIRA DE CARVALHO S, ARTES R, MORENO RA, MARCOURAKIS T (2006) Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacology*, 185: 84-92.
- GOULD E, TANAPAT P, McEWEN BS, LÜGGE G, FUCHS E (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkey is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95: 3168-3171.
- GOULD E (1999) Serotonin hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 21:46S-51S.
- GOULD GG, ALTAMIRANO AV, JAVORS MA, FRAZER A (2006) A comparison of the chronic treatment effects of venlafaxine and other antidepressants on serotonin and norepinephrine transporters. *Biological Psychiatry*, 59: 408-414.
- GRAEFF FG, GUIMARAES FS, DE ANDRADE TGCS, DEAKIN JFW (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54: 129-141.
- GRAUER MT, UHR, M (2004) P-glycoprotein reduces the ability of amitriptyline metabolites to cross the blood brain barrier in mice after a 10-day administration of amitriptyline. *Journal of Psychopharmacology*, 18: 66-74.
- GRISOLIA S (1997) El genoma humano. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 24: 147-157.
- GREDEN JF (1994) Introduction: Part III. New agents for the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 55: 32-33 (suppl.)
- HAAS HL, SERGUEEVA OA, VOROBYEV VS, SHARONOVA IN (1995) Subcortical modulation of synaptic plasticity in the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 66: 41-44.
- HAAS LF (2001) Vladimir Mikhailovich Bechterev (1857-1927). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70: 743.
- HAAS H, PANULA P (2003) The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 4: 121-130.
- HAGAN JJ, JANSEN JH, NEFKENS FE, DE BOER T (1990) Therapeutic effect of THA on hemicholinium-3-induced learning impairment is dependent of serotonergic and noradrenergic systems. *Psychopharmacology-Berlin*, 101: 376-383.
- HALEY TJ (1983) Physical and biological properties of pyrilamine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72: 3-12.

- HAMANI C, MCANDREWS MP, COHN M, OH M, ZUMSTEG D, SHAPIRO CM, WENNBURG RA, LOZANO AM (2008) Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Annals of Neurology*, 29; 63:119-123.
- HAMON M, BOURGOIN S (2006) Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *European Neuropsychopharmacology*, 16: S625-S632.
- HAMPTON RR, SCHWARTZ BL (2004) Episodic memory in nonhumans: what and where, is when? *Current Opinion in Neurobiology*, 14: 192-197.
- HANCOCK AA (2006) The challenge of drug discovery of a GPCR target: analysis of preclinical pharmacology of histamine H3 antagonists/inverse agonists. *Biochemical Pharmacology*, 71: 1103-1113.
- HARDER J A, KELLY M E (1997) The effect of several putative cognition enhancers on a water maze acquisition deficit produced by pCPA + scopolamine combination treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 56: 657-661.
- HARVEY PO, LE BASTARD G, POCHON JB, LEVY R, ALLILAIRE JF, DUBOIS B, FOSSATI P (2004) Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38: 567-576.
- HARVEY PO, FOSSATI P, POCHON JB, LEVY R, LEBASTARD G, LEHÉRICY S, ALLILAIRE JF, DUBOIS B (2005) Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, 26: 860-869.
- HEBB DO (1949) *The organization of behaviour*. Wiley-Interscience. New-York.
- HEINSBROEK R, van HAAREN F, van DE POLL N (1988) Sex differences in passive avoidance behavior of rats: sex-dependent susceptibility to shock-induced behavioral depression. *Physiology and Behavior*, 43: 201-206.
- HEISE GA (1981) Learning and memory facilitators: experimental definition and current status. *TIPS*, 2: 158-160.
- HILL MR, STITH RD, MCCALLUM RE (1988) Human recombinant IL- 1 alters glucocorticoid receptor function in Reuber hepatoma cells. *Journal of Immunology*, 141: 1522-1528.
- HINDMARCH I (1998) The behavioural toxicity of antidepressants: effects on cognition and sexual function. *International Clinical Psychopharmacology* 13: Suppl 6: S5-8.
- HINDMARCH I (1999) Behavioural toxicity of antianxiety and antidepressant agents. *Human Psychopharmacology*, 14: 137-141.

- HINDMARCH I, RIGNEY U, STANLEY N, BRILEY M (2000) Pharmacodynamics of milnacipran in young and elderly volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49: 118-125.
- HIRSCHFELD RMA (2000) Antidepressants in long-therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101 (supl 403): 35-38.
- HOLAHAN MR, WHITE NM (2002) Conditioned memory modulation freezing, and avoidance as measures of amygdala-mediated conditioned fear. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77: 250-275.
- HOLMBERG G (1981) Critical flicker fusion (CFF) test for sedative effect of antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 290: 289-301.
- HOLSBOER F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research*, 33: 181-214.
- HOLSBOER F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23: 477-501.
- HOLSBOER F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62: 77-91.
- HOLSCHER C (2003) Time, space and hippocampal functions. *Reviews in the Neurosciences*, 14: 253-284.
- HUANG YW, HU WW, CHEN Z, ZHANG LS, SHEN HQ, TIMMERMAN HR, YANAI K (2004) Effect of the histamine H3-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats. *Behavioural Brain Research*, 151: 287-293.
- HUGHES JR, STEAD LF, LANCASTER T (2005) Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine & Tobacco Research*, 7: 491-499.
- HUSTON JP, WAGNER U, HASENOHRI RU (1997) The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: evidence for an inhibitory role. *Behavioural Brain Research*, 83: 97-105.
- HUZARSKA M, ZIELINSKI M, HERMAN ZS (2006) Repeated treatment with antidepressants enhances dopamine D1 receptor gene expression in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 532: 208-213.
- IGNARRO LJ (2002) Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *Journal of Cardiac Surgery*, 17: 301-306.

- INOUE I, YANAI K, KITAMURA D, TANIUCHI I, KOBAYASHI T, NIIMURA K, WATANABE T, WATANABE T (1996) Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 13316-13320.
- IRMAN-FLORJANC T (2004) Amitriptyline and citalopram inhibit histamine-induced cardiovascular effects in rats. *Inflammation Research*, 53, suppl 1: S97-S98.
- ISAAC M (1999) Where are we going with SSRIs?. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (Suppl 3): S101-S106.
- ISLEY JE, MOFFOOT APR, O'CARROLL RE (1995) An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35: 1-9.
- IWABUCHI K, KUBOTA Y, ITO C, WATANABE T, WATANABE T, YANAI K (2004) Methamphetamine and brain histamine: a study using histamine-related gene knockout mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025: 129-134.
- IZQUIERDO I, MEDINA JH (1997a) Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68: 285-316.
- IZQUIERDO I, MEDINA JH (1997b) The biochemistry of memory formation and its regulation by hormones and neuromodulators. *Psychobiology*, 25: 1-9.
- IZQUIERDO I, BARROS DM, MELLO E SOUZA T, DE SOUZA M, IZQUIERDO LA, MEDINA JH (1998a) Mechanisms for memory types differ. *Nature*, 393: 635-636.
- IZQUIERDO I, IZQUIERDO LA, BARROS DM, MELLO e SOUZA T, DE SOUZA M, QUEVEDO J, RODRÍGUEZ C, SANTANA MK, MADRUGA M, MEDINA JH (1998b) Differential involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-term and long-term memory. *Behavioral Pharmacology*, 9: 421-427.
- IZQUIERDO I, MEDINA JH, IZQUIERDO LA, BARROS DM, DE SOUZA M, SOUZA T (1998c) Short- and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63: 219-224.
- IZQUIERDO I, McGAUGH JL (2000) Behavioural Pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behavioural Pharmacology*, 11: 517-534.
- IZQUIERDO LA, BARROS DM, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000) 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.

- IZQUIERDO LA, BARROS DM, VIANNA MR, COITINHO A, DE DAVID E SILVA T, CHOI H, MOLETTA B, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2002) Molecular pharmacological dissection of short- and long- term memory. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 22: 269-287.
- IZQUIERDO I, BEVILAQUA LR, ROSSATO JI, BONINI JS, MEDINA JH, CAMMAROTA M (2006) Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends in Neuroscience*, 29: 496-505.
- IZQUIERDO LA, BARROS DM, DA COSTA JC, FURINI C, ZINN C, CAMMAROTA M, BEVILAQUA LR, IZQUIERDO I (2007) A link between role of two prefrontal areas in immediate memory and in long-term memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88: 160-166.
- JAFARI-SABET M (2006) NMDA receptor blockers prevents the facilitatory effects of post-training intra-dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 169: 120-127.
- JANOWSKY DS, EL-YOUSEF M, DAVIS JM, SEKERKE HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2: 632-635.
- JANOWSKY DS, RISCH SC, GILLIN JT (1983) Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7: 297-307.
- JANOWSKY DS, GOLDEN RN, RAPAPORT M. (1988) *Neurochemistry of depression and mania*. En Georgotas A y Cangro R (dirs.): *Depression and Mania*, 244- 264, Elsevier, New York.
- JELTSCH-DAVID H, KOENIG J, CASSEL JC (2008) Modulation of cholinergic functions by serotonin and possible implications in memory: General data and focus on 5-HT(1A) receptors of the medial septum. *Behavioural Brain Research*, 2008 Mar 4 (e-pub ahead of print).
- JODAR L, KANETO H (1995) Synaptic plasticity: stairway to memory. *Japanese Journal of Pharmacology*, 68: 359-387.
- JOHNSON LR, FARB C, MORRISON JH, McEWEN BS, LEDOUX JE (2005) Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience*, 136: 289-299.
- KALIN NH, DAWSON G, TARIOT P, SHELTON S, BARKSDALE C, WEILER S, THIENEMANN M (1987) Function of the adrenal cortex in patients with major depression. *Psychiatry Research*, 22: 117-125.
- KALIVAS PW, JACKSON D, ROMANIDIES A, WYNDHAM L, DUFFY P (2001) Involvement of pallidothalamic circuitry in working memory. *Neuroscience*, 104: 129-136.

- KAMEI C, CHUNG YH, TASHAKA K (1990) Influence of certain H1-blockers on the step-through active avoidance response in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 102: 312-318.
- KAMEI C, TASAKA K (1991) Participation of histamine in the step-through active avoidance response and its inhibition by H1-blockers. *Japanese Journal of Pharmacology*, 57: 473-482.
- KAMEI C, OKUMURA (1993) Influence of histamine depletion on learning and memory recollection in rats. *Psychopharmacology*, 111: 376-382.
- KAMEI C (2001) Involvement of central histamine in amygdaloid kindled seizures in rats. *Behavioural Brain Research*, 124: 243-250.
- KAMEYAMA T, NAGASAKA M, YAMADA K (1985) Effects of antidepressant drugs on a quickly-learned conditioned-suppression response in mice. *Neuropharmacology*, 24: 285-290.
- KAMINSKI RM, OLKOWSKA D, KOZICKA M, KLEINROK Z, CZUCZAR SJ (2004) L-Histidine is a beneficial adjuvant for antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Amino Acids*, 26: 85-89.
- KANDEL ER, JESSELL TM, SCHWARTZ JH (1997) *Neurociencia y conducta*. Prentice Hall, Madrid.
- KARAMANAKOS PN, PAPPAS P, MARSELOS M (2004) Involvement of the brain serotonergic system in the locomotor stimulant effects of chlorpheniramine in Wistar rats: implication of postsynaptic 5-HT1A receptors. *Behavioural Brain Research*, 148: 199-208.
- KELLER MB (2004) Remission vs response: the new old standard of antidepressant care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (suppl4): 53-59.
- KEMPERMANN G (2002) Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience*, 22: 635-638.
- KENDLER K, PRESCOTT CA (1999) A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 56: 39-44.
- KENDLER KS, GARDNER CO, PRESCOTT CA (2006) Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *American Journal of Psychiatry*, 163: 115-124.
- KERR JS, POWELL J, HINDMARCH I (1996) The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *British Journal of Pharmacology*, 42: 239-241.
- KESSELS RP, POSTMA A, WIJNALDA EM, DE HAAN EH (2000) Frontal-lobe involvement in spatial memory: evidence from PET, fMRI and lesion studies. *Neuropsychology review*, 10: 101-113.

- KHALIFA AE (2003) Zuclopenthixol facilitates memory retrieval in rats: possible involvement of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75: 755-762.
- KILTS CD (2003) Potential new drug delivery systems for antidepressants: an overview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 18): 31-33.
- KING BM (2006) The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiology and Behavior*, 87: 221-244.
- KLEMM WR (1989) Drug effects on active immobility responses: what they tell us about neurotransmitter systems and motor functions. *Progress in Neurobiology*, 32: 403-22.
- KLINT T (1991) Effects of 8-OH-DPAT and buspirone in a passive avoidance test in the elevated plus-maze test in rats. *Behavioural Pharmacology*, 2: 481-489.
- KNEGTERING H, EIJCK M, HUISJSMAN A (1994) Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs and Aging*, 5: 192-199.
- KOBAYASHI K, NODA Y, MATSUSHITA N, NISHII K, SAWADA H, NAGATSU T, NAKAHARA D, FUKABORI R, YASOSHIMA Y, YAMAMOTO T, MIURA M, KANO M, MAMIYA T, MIYAMOTO Y, NABESHIMA T (2000) Modest neuropsychological deficits caused by reduced noradrenaline metabolism in mice heterozygous for a mutated tyrosine hydroxylase gene. *Journal of Neuroscience*, 20: 2418-2426.
- KOLB B, WALKEY J (1987) Behavioral and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, 23: 127-145.
- KOMATER VA, BROWMAN KE, CURZON P, HANCOCK AA, DECKER MW, FOX GB (2003). H3 receptor blockade by thiperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization. *Psychopharmacology (Berl)*, 167: 363-372.
- KOPP R, BOHDANECKY Z, JARVIK ME (1968) Proactive effect of a single electroconvulsive shock (ECS) on one-trial learning in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 65: 514-517.
- KOROTKOVA TM, SERGEEVA OA, PONOMARENKO AA, HAAS HL (2005) Histamine excites noradrenergic neurons in locus coeruleus in rats. *Neuropharmacology*, 49: 129-134.
- KORZENIEWSKA-RYBICKA I, PŁAŻNIK A (1998) Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59: 331-338.
- KUBOTA Y, ITO C, SAKURAI E, WATANBE T, OHTSU H (2002) Increased methamphetamine-induced locomotor activity and behavioral sensitization in histamine-deficient mice. *Journal of*

- Neurochemistry*, 83: 837-845.
- KUHS H, TOLLE R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biological Psychiatry*, 29: 1129-1148.
- KUMAR S, KULKARNI SK (1996) Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice. *Indian Journal of Experimental Biology*, 34: 431-435.
- LAI M, MCCORMICK JA, CHAPMAN KE, KELLY PAT, SECKL JR, YAU JLW (2003) Differential regulation of corticosteroid receptors by monoamine neurotransmitters and antidepressant drugs in primary hippocampal culture. *Neuroscience*, 118: 975-984.
- LAFEAU, ROCA, MORENO (1997) Trastornos depresivos en patologías médicas. *Psiquiatría.com: Revista electrónica de psiquiatría*, 1 (3).
- LAMBERTI C, IPPONI A, BARTOLINI A, SCHUMACK W, MALMBERG-AIELLO P (1998) Antidepressant-like effects of endogenous histamine and of two histamine H₁ receptor agonists in the mouse forced swim test. *British Journal of Pharmacology*, 123: 1331-1336.
- LAMPING DL, SPRING B, GELENBEG AJ (1984) Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: a double-blind study. *Psychopharmacology*, 84: 254-261.
- LAMPRECHT R, MARGULIES DS, FARB CR, HOU M, JOHNSON LR, LEDOUX JE (2006) Myosin light chain kinase regulates synaptic plasticity and fear learning in the lateral amygdale. *Neuroscience*, 139: 821-829.
- LANE RM, O'HANLON JF (1999) Cognitive and psychomotor effects of antidepressants with emphasis on selective serotonin reuptake inhibitors and the depressed elderly patient. *German Journal of Psychiatry*, 2: 1-42.
- LANFUMEY L, HAMON M (2005) Neurobiology of depression: new data. *Thérapie*, 60: 431-440.
- LAPA GB, MATHEWS TA, HARP J, BUDYGIN EA, JONES SR (2004) Diphenylpyraline, a histamine H₁ receptor antagonist, has psychostimulant properties. *European Journal of Pharmacology*, 506: 237-240.
- LAVENEX P, AMARAL DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10: 420-430.
- LAZAROV NE, GRATZI M (2006) Selective expression of histamine receptors in rat mesencephalic trigeminal neurons. *Neuroscience Letters*, 404: 67-71.
- LEDOUX J (1999) *El cerebro emocional*. Planeta, Barcelona.
- LEONARD BE (1995) Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs*, 4 (Suppl.1): 1-12.

- LEONARD BE (1996) New approaches to the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (Suppl 4): 26-33.
- LEONARD B (2000) Stress, depression and the activation of the immune system. *The world journal of biological psychiatry :the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1: 17-25.
- LEONARD BE (2001a) The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25: 767-780.
- LEONARD BE (2001b) Stress, norepinephrine and depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26 Suppl S11-6.
- LEONARD BE, SONG, C (2002) Changes in the immune system in rodent models of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5: 345-356.
- LEONARD BE (2004) Sigma receptors and Sigma ligands: background to a pharmacological enigma. *Pharmacopsychiatry*, 37: 166-170.
- LESLIE, JC (2006) Herbert Spencer's contributions to behavior analysis: a retrospective review of principles of psychology. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 86: 123-129.
- LEURS R, BAKKER RA, TIMMERMAN H DE ESCH IJ (2005) The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4: 107-120.
- LIBKUMAN TM, STABLER CL, OTANI H (2004) Arousal, valence, and memory for detail. *Memory*, 12: 237-247.
- LIGNEAU X , LIN J, VANNI-MERCIER G, JOUVET M, MUIR JL, GANELLIN CR, STARK H, ELZ S, SCHUNACK W, SCHWARTZ J (1998) Neurochemical and behavioral effects of ciproxifan, a potent histamine H3-receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287: 658-666.
- LINNOILA M, JOHNSON J, DUBYOSKI T, ROSS R, BUCHSBAUM M, POTTER W, WEINGARTNER H (1983) Effects of amitriptyline, desipramine and zimeldine, alone and in combination with ethanol, on information processing and memory in healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 68 (supl 308):175-181.
- LISMAN JE , FALLON JR (1999) What maintains memories? *Science*, 283: 339-340.
- LISTER RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92: 180-185.

- LIVINGSTON MG, LIVINGSTON HM (1999) New antidepressants for old people?. *British Medical Journal*, 318: 1640-1641.
- LORENZINI CA, BALDI E, BUCHERELLI C, TASSONI G (1993) Forced extinction as a means to evaluate consolidation gradient of a passive avoidance response in the rat. *Physiology and Behavior*, 53: 873-877.
- LOUVART H, MACCARI S, LESAGE J, LEONHARDT M, DICKES-COOPMAN A, DARNAUDERY M (2006) Effects of a single footshock followed by situational reminders on HPA axis and behaviour in the aversive context in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 31: 92-99.
- LOZEVA V, VALJAKKA A, LECKLIN A, OLKKONEN H, HIPPELAINEN M, ITKONEN M, PLUMED C, TUOMISTO L (2000) Effects of histamine H1 receptor blocker, pyrilamine, on spontaneous locomotor activity of rats with long-term portacaval anastomosis. *Hepatology*, 31: 336-344.
- LUFT T, FLORES DG, VIANNA MR, SCHWARTSMANN G, ROESIER R, IZQUIERDO I (2006) A role for hippocampal gastrin-releasing peptide receptors in extinction of aversive memory. *Neuroreport*, 17: 935-939.
- LUPIEN SJ, FIOCCO A, WAN N, MAHEU F, LORD C, SCHRAMEK T, TU MT (2005) Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30: 225-242.
- LYNCH ME (2001) Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26: 30-36.
- LYNCH GA (2004) Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 84: 87-136.
- LUFT T, FLORES DG, VIANNA MR, SCHWARTSMANN G, ROESLER R, IZQUIERDO I (2006) A role for hippocampal gastrin-releasing peptide receptors in extinction of aversive memory. *Neuroreport*, 17: 935-939.
- MADSEN TM, GREISEN MH, NIELSEN SM, BOLWIG TG, MIKKELSEN JD (2000) Electroconvulsive stimuli enhance both neuropeptide Y receptor Y1 and Y2 messenger RNA expression and levels of binding in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 98: 33-39.
- MAES M, BOSMANS E, DE JONGH R, KENI G, VANDOO LAEGHE E, NEELS H (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9: 853-858.
- MAGRANI J, DE CASTRO E SILVA E, VARJAO B, DUARTE G, RAMOS AC, ATHANAZIO R, BARBETTA M, LUZ P, FREGONEZE JB (2004) Histaminergic H1 and H2 receptors located within

- the ventromedial hypothalamus regulate food and water intake in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 79: 189-198.
- MAGRANI J, DE CASTRO E, SILVA E, RAMOS AC, ATHANAZIO R, BARBETTA M, FREGONEZE JB (2005) Central H1 and H2 receptor participation in the control of water and salt intake in rats. *Physiology and Behavior*, 84: 233-243.
- MAGUIRE EA, BURGESS N, O'KEEFE J (1999) Human spatula navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology*, 9: 171-177.
- MAJ J, DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M, ROGOZ R, ROGÓZ Z (1998) Effect of antidepressant drugs administered repeatedly on the dopamine D₃ receptors in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 351: 31-37.
- MALBERG JE, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 20: 9104-9110.
- MALENKA RC, NICOLL RA (1999) Long-term potentiation- a decade of progress? *Science*, 285: 1870-1874.
- MALIK R, SANGWAN A, SAIGAL R, JINDAL DP, PIPLANI P (2007) Towards better brain management: nootropics. *Current Medicinal Chemistry*, 14: 123-131.
- MALMBERG-AIELLO P, LAMBERTI C, CHELARDINI C, GIOTTI A, BARTOLINI A (1994) Role of histamine in rodent antinociception. *British Journal of Pharmacology*, 111: 1269-1279.
- MALMBERG-AIELLO P, LAMBERTI C, IPPONI A, BARTOLINI A, SCHUNACK W (2001) Evidence for hypernociception induction following histamine H1 receptor activation in rodents. *Life Sciences*, 63: 463-476.
- MALMBERG-AIELLO P, IPPONI A, BARTOLINI A, 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.
- MANDRIOLI R, RAGGI MA (2006) Advances in the enantioseparation of second-generation antidepressant drugs by electrodriven methods. *Electrophoresis*, 27: 213-221.
- MAREN S (1999) Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *TINS*, 22: 561-567.
- MARTOS AJ, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S, ARENAS MC, 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.

- MARTOS A (2002) *Efectos de la maprotilina sobre la evitación inhibitoria en ratones machos y hembras*. Tesis Doctoral, Valencia.
- MASAND PS, GUPTA S (1999) Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harvard Review of Psychiatry*, 7: 69-84.
- MATYNIA A, ANAGNOSTARAS SG, SILVA AJ (2001) Weaving the molecular and cognitive strands of memory. *Neuron*, 32: 557-559.
- MAYFORD M, KANDEL ER (1999) Genetic approaches to memory storage. *Trends in Genetics*, 15: 463-470.
- MCDONALD RJ, DEVAN BD, HONG NS (2004) Multiple memory systems: the power of interactions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 333-346.
- McEWEN BS, SAPOLSKI RM (1995) Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5: 205-216.
- McGAUGH, JL (1989) Dissociating learning and performance: drug and hormone enhancement of memory storage. *Brain Research Bulletin*, 23: 339-345.
- McGAUGH JL, CAHILL L, ROOZENDAAL B (1996) Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93:13508-13514.
- McGAUGH JL, IZQUIERDO I (2000) The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends In Pharmacological Sciences*, 21: 208-210.
- McNAIR DM, KAHN RJ, FRANKENTHALER LM, FALDETTA L (1984) Amoxapine and amitriptyline II. Specificity of cognitive effects during brief treatment of depression. *Psychopharmacology*, 83: 134-139.
- McNAUGHTON BL, LEONARD B, CHEN L (1989) Cortical-hippocampal interactions and cognitive mapping: A hypothesis based on reintegration of the parietal and inferotemporal pathways for visual processing. *Psychobiology*, 17: 230-235.
- McNAY EC, CANAL CE, SHERWIN RS, GOLD PE (2006) Modulation of memory with septal injections of morphine and glucose: effects on extracellular glucose levels in the hippocampus. *Physiology and Behavior*, 87: 298-303.
- MEDALHA CC, COELHO JL, MATTIOLI R (2000) Analysis of the role of histamine in inhibitory avoidance in goldfish. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24: 295-305.

- MEDINA HM, SCHRÖDER N, E IZQUIERDO I (1999) Two different properties of short- and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 103: 119-121.
- MEGURO KI, YANAI K, SAKAI N, SAKURAI E, MAEYAMA K, SASAKI H, WATANABE T (1995) Effects of thioperamide, a histamine H3 antagonist, on step-trough passive avoidance response and histidine decarboxylase activity in senescence-accelerated mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 50: 321-325.
- MELLO e SOUZA T, VIANNA MRM, RODRÍGUEZ C, QUEVEDO J, MOLETA BA, IZQUIERDO I (2000) Involvement of the medial precentral prefrontal cortex in memory consolidation for inhibitory avoidance learning in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 66: 615-622.
- MELLO E SOUZA T, RODRIGUES C, SOUZA MM, VINADÉ E, COITINHO A, CHOI H, IZQUIERDO I (2001) Involvement of the serotonergic type 1A (5-HT1A) receptor in the agranular insular cortex in the consolidation of memory for inhibitory avoidance in rats. *Behavioural Pharmacology*, 12: 349-353.
- MELTZER, EO (2005) Evaluation of the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 80: 1170-1176.
- MENESES A (1999) 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23: 1111-1125.
- MENESES A, HONG E (1995) Effect of fluoxetine on learning and memory involves múltiple 5-HT systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 52: 341-346.
- MEUNIER M, BACHEVALIER J, MISHKIN M, MURRAY EA (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, 13: 5418-5432.
- MEUNIER M, BACHEVALIER J, MISHKIN M (1997) Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia*, 35: 999-1015.
- MEUNIER M, BACHEVALIER J (2002) Comparison of emotional responses in monkeys with rhinal cortex or amygdala lesions. *Emotion*, 2: 147-161.
- MILNER B, SQUIRE LR, KANDEL ER (1998) Cognitive Neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20: 445-468.
- MILNER B (2005) The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatric Clinics of North America*, 28: 599-611.

- MISHARA BL (2006) Cultural specificity and universality of suicide: challenges for the International Association for Suicide Prevention. *Crisis*, 27: 1-3.
- MISHKIN M, DELACOUR J (1975) An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1: 326-334.
- MITCHELL ES, NEUMAIER JF (2005) 5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology and Therapeutics*, 108: 320-333.
- MIYAZAKI S, IMAIZUMI M, ONODERA K (1995) Ameliorating effects of histidine on scopolamine-induced learning deficits using an elevated plus-maze test in mice. *Life Sciences*, 56: 1563-1570.
- MIYAZAKI S, ONODERA K, IMAIZUMI M, TIMMERMAN H (1997) Effects of clobenpropit (VUF-9153), a histamine H₃-receptor antagonist, on learning and memory, and on cholinergic and monoaminergic systems. *Life Sciences*, 61: 355-361.
- MIZUMORI SJ, YESHENKO O, GILL KM, DAVIS DM (2004) Parallel processing across neural systems: implications for a multiple memory system hypothesis. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 278-298.
- MOBARAKEH JI, SAKURADA S, KATSUYAMA S, KUTSUWA M, KURAMASU A, LIN ZY, WATANABE T, HASHIMOTO Y, YANAI K (2000) Role of histamine H₁ receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. *European Journal of Pharmacology*, 391: 81-89.
- MOLINENGO L, DI CARLO G, GHI P (1999) Combined action of thioperamide plus scopolamine, diphenhydramine, or methysergide on memory in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 63: 221-227.
- MOLODTSOVA GF (2005) Metabolism and receptor binding of serotonin in brain structures during performance of a conditioned passive avoidance response. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 35: 685-692.
- MONFORT P, FELIPO V (2007) Hippocampal long-term potentiation is reduced in mature compared to young male rats but not in female rats. *Neuroscience*, 146: 504-508.
- MONFORT P, MUÑOZ MD, FELIPO V (2005) Chronic hyperammonemia in vivo impairs long-term potentiation in hippocampus by altering activation of cyclic GMP-dependent-protein kinase and of phosphodiesterase 5. *Journal of Neurochemistry*, 94: 934-942.
- MONGEAU R, BLIER P, DE MONTIGNY C (1997) The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Reviews*, 23: 145-195.

- MONLEÓN S, PARRA A (1997) Sex differences in escape-avoidance behavior in BALB/c mice after haloperidol administration. *Medical Science Research*, 25: 565-567.
- MONLEÓN S, 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: 279-285.
- MONLEÓN S, VINADER-CAEROLS C, PARRA A (1998) Sex differences in escape-avoidance response in mice after acute administration of raclopride, clozapine, and SCH23390. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 60: 489-497.
- MONLEÓN S, CASINO A, VINADER-CAEROLS C, ARENAS MC (2001) Acute effects of fluoxetine on inhibitory avoidance consolidation in male and female OF1 mice. *Neuroscience Research Communications*, 28: 123-130.
- MONLEÓN S, URQUIZA A, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, PARRA A (2002) Chronic administration of fluoxetine impairs inhibitory avoidance in male but not female mice. *Behavioural Brain Research*, 136: 483-488.
- MONLEÓN S, VINADER-CAEROLS C, ARENAS MC, PARRA A (2008) Antidepressants drugs and memory: insights from animal studies. *European Neuropsychopharmacology*, 18: 235-248.
- MONLEÓN S, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, FERRER A, PARRA A (2008) Effects of anisomycin on inhibitory avoidance in male and female CD1 mice. *Psicothema*, 20: 456-459.
- MONTGOMERY SA, JUDGE R (2000) Treatment of depression with associated anxiety: comparisons of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: S9-S16.
- MONTGOMERY SA, RACAGNI G, NUTT DJ, SCHATZBERG AF, KASPER S, THASE ME (2001) Understanding depression: a long-term, recurring disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62: 379-392.
- MORGADO, I (2005) Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Revisión en Neurociencia*, 40: 289-297.
- MORILAK DA, FRAZER A (2004) Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7: 193-218.
- MORIMOTO T, YAMAMOTO Y, YAMATODANI A (2001) Brain histamine and feeding behavior. *Behavioural Brain Research*, 124: 145-150.

- MORRIS RGM, GARRUD P, RAWLINS JN, O'KEEFE J (1982) Place-navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297: 681-683.
- MORRIS RGM (1998) Down with novelty (synaptic plasticity). *Nature*, 394: 834-835.
- MOSKOWITZ H, BURNS MM (1986) Cognitive performance in geriatric subjects after acute treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology*, 15 Suppl 1: 38-43.
- MOWLA A, MOSAVINASAB M, PANI A (2007) Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27: 67-70.
- MULDER RT, JOYCE PR, FRAMPTON CM, LUTY SE, SULLIVAN PF (2006) Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *American Journal of Psychiatry*, 163: 95-100.
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, BERGHÖFER A (1999) Antidepressants and suicide risk. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 2): 94-99.
- MULLER MB, UHR M, HOLSBOER F, KECK ME (2004) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and mood disorders: highlights from mutant mice. *Neuroendocrinology*, 79: 1-12.
- MURRAY EA, BUSSEY TJ (2001) Consolidation and the medial temporal lobe revisited: methodological considerations. *Hippocampus*, 11: 1-7.
- MYINT AM, LEONARD BE, STEINBUSCH HW, KIM YK (2005) Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 88: 167-173.
- MYHRER, T (2003) Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41: 268-287.
- NADEL L, MOSCOVITCH M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7: 217-227.
- NADEL L, MOSCOVITCH M (2001) The hippocampal complex and long-term memory revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 5: 228-230.
- NADEL L, MOSCOVITCH M (2001) The hippocampal complex and long-term memory revisited. *Trends Preview*, 2 25 mayo, nº103 (*Trends in Cognitive Science*).
- NADEL L, BOHBOT V (2001) Consolidation of memory. *Hippocampus*, 11: 56-60.
- NADER K, SCHAFFE GE, LEDOUX JE (2000) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406: 722-726.

- NAHAS Z, MARANGELL LB, HUSAIN MM, RUSH AJ, SACKEIM HA, LISANBY SH, MARTINEZ JM, GEORGE MS (2005) Two-year outcome of Vagus Nerve Stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66: 1097-1104.
- NATH C, GULATI A, DHAWAN KN, GUPTA GP (1988) Role of central histaminergic mechanism in behavioural depression (swimming despair) in mice. *Life Science*, 42: 2413-2417.
- NELSON CJ, JORDAN WP, BOHAN RT (1997) Daily fluoxetine administration impairs avoidance learning in the rat without altering sensory thresholds. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21: 1043-1057.
- NEMEROFF CB, SCHATZBERG AF (2001) *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Manual de Psicofarmacología para atención primaria*. Ars Medica, Barcelona.
- NETTER FH (2005) *Colección Netter de ilustraciones médicas. Sistema nervioso. Anatomía y Fisiología*. Masson, S.A., Barcelona.
- NEU P, BAJBOUJ M, SCHILLING A, GODEMANN F, BERMAN RM, SCHLATTMANN P (2005) Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research*, 39: 129-135.
- NGUYEN T, SHAPIRO DA, GEORGE SR, SETOLA V, LEE DK, CHENG R, RAUSER L, LEE SP, LYNCH KR, ROTH BL, O'DOWD BF (2001) Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Molecular Pharmacology*, 59: 427-433.
- NIBUYA M, NESTLER EJ, DUMAN RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 16: 2365-2372.
- NISHIBORI M, ITOH Y, OISHI R, SAEKI K (1987) Mechanism of the central hyperglycaemic action of histamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 241: 582-586.
- NOBREGA J, COSCINA D (1987) Effects of chronic amitriptyline and desipramine on food intake and body weight in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27: 105-112.
- NOWAK JZ, ZAWILSKA J (1987) Histamine in the rat brain: effect of acute and chronic treatment with tricyclic antidepressants and H1-antihistaminics. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 37: 147-162.
- NOWAK JZ, ZAWILSKA J (1980) Histamine in the rat brain: effect of treatment with histidine, histamine H1-, and H2-receptor antagonists and tricyclic antidepressants drugs. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 32: 695-702.

- NUTT DJ (2001) The medicine: current treatment advances in depression. En: SA Montgomery y cols. Understanding depression: a long-term, recurring disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62: 382-385.
- NUTT DJ, FORSHALL S, BELL C, RICH A, SANDFORD J, NASK J, ARGYROPOULOS S (1999) Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (supl 3): 81-86.
- NYBERG L (2005) Any novelty in hippocampal formation and memory? *Current Opinion in Neurobiology*, 18: 424-428.
- OGASAWARA T, ITOH Y, TAMURA M, MUSHIROI T, UKAI Y, KISE M, 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.
- ÖGREN SO, COTT JM, HALL H (1981) Sedative/anxiolytic effects of antidepressants in animals. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 290: 277-288.
- OGREN SO, SCHOTT PA, KEHR J, MISANE I, RAZANI H (1999) Galanin and learning. *Brain Research*, 848: 174-182.
- OHTSU OHTSU H, TANAKA S, TERUI T, HORI Y, MAKABE-KOBAYASHI Y, PEJLER G, TCHOUGOUNOVA E, HELLMAN L, GERTSENSTEIN M, HIRASAWA N, SAKURAI E, BUZAS E, KOVACS P, CSABA G, KITTEL A, OKADA M, HARA M, MAR L, NUMAYAMA-TSURUTA K, ISHIGAKI-SUZUKI S, OHUCHI K, ICHIKAWA A, FALUS A, WATANABE T, NAGY A. (2001) Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells. *FEBS Letters*, 502: 53-56.
- O'KEEFE J, DOSTROVSKY T (1971) The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research*, 34: 171-175.
- O'KEEFE J, NADEL L (1978) *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Oxford University Press.
- OMS (2004) *El informe sobre la salud en el mundo: cambiando la historia*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- ONODERA K, YAMATODANI A, WATANABE T, WADA H (1994) Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Progress in Neurobiology*, 42: 685-702.
- ONODERA K, MIYAZAKI S, IMAIZUMI M, STARK H, SCHUNACK W (1998) Improvement by FUB 181, a novel histamine H3-receptor antagonist, of learning and memory in the elevated plus-maze test in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 357: 508-513.

- ORSETTI M, GHI P, DI CARLO G (2001) Histamine H3-receptor antagonism improves memory retention and reverses the cognitive deficit induced by scopolamine in a two-trial place recognition task. *Behavioural Brain Research*, 124: 235-242.
- ORSETTI M, COLELLA L, DELLAROLE A, CANONICO PL, GHI P (2006) Modification of spatial recognition and object discrimination after chronic administration of haloperidol, amitriptyline, sodium valproate or olanzapine in normal and anhedonic rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9: 427-436.
- ORTEGA EM (2001) *Efecto de la administración postentrenamiento de amitriptilina sobre el aprendizaje espacial en ratones CD1 machos y hembras*. Trabajo de Investigación, Valencia.
- OWENS MJ, NEMEROFF CB (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*, 40: 288-295.
- OWENS MJ (2004) Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. *Journal of Clinical Psychiatry*, (Suppl 4): 5-10.
- OXMAN TE (1996) Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (supl 5): 38-44.
- PACHET AK, WISNIEWSKI AM (2003) The effects of lithium on cognition: an update review. *Psychopharmacology*, 170: 225-234.
- PÄLVIMÄKI EP, ROTH B, MAJASUO H, LAAKSO A, KUOPPAMÄKI M, SYVÄLAHTI E, HIETALA J (1996) Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2C} receptor. *Psychopharmacology*, 126: 234-240.
- PAN SY (1995) Features of memory on novel situation and avoidance response: evidence from comparisons between open-field behavior and step-through task. *Acta Pharmacologica Sinica*, 16: 125-129.
- PANULA P, KARLSEDT K, SALLMEN T, PEITSARO N, KASLIN J, MICHELSEN KA, ANICHTCHIK O, KUKKO-LUKJANOV T, LINTUNEN M (2000) The histaminergic system in the brain: structural characteristics and changes in hibernation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 18: 65-74.
- PANZER MJ (2005) Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Annals of Clinical Psychiatry*, 17: 23-29.
- PARATCHA G, FURMAN M, BEVILAQUA L, CAMMAROTA M, VIANNA M, LEVI DE STEIN M, IZQUIERDO I, MEDINA JH (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.

- PARMENTIER R, OHTSU HIROSHI, DJEBBARA-HANNAS Z, VALATX JL, WATANABE T, LIN JS (2002) Anatomical, physiological and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *The Journal of Neuroscience*, 22: 7695-7711.
- PARRA A, PADILLA M, SEGOVIA S, GUILLAMÓN A (1990) Diferencias de sexo en indefensión aprendida en la rata. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 43: 17-22.
- PARRA A (1997) Antidepresivos. En: G Gómez-Jarabo (Ed) *Farmacología de la conducta*. Síntesis, Madrid.
- PARRA A, ARENAS MC, MONLEÓN S, VINADER-CAEROLS C, SIMÓN VM (1999) Sex differences in the effects of neuroleptics on escape-avoidance behavior in mice: a review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64: 813-820.
- PARRA A, MARTOS S, MONLEÓN S, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C (2000) Effects of acute and chronic maprotiline administration on onhibitory avoidance in male mice. *Behavioural Brain Research*, 109: 1-7.
- PARRA A, EVERSS E, MONLEÓN S, VINADER-CAEROLS, V ARENAS MC (2002) Effects of acute amitriptyline on memory, anxiety and activity in male and female mice. *Neuroscience Research Communications*, 31: 135-144.
- PARRA A (2003) A common role for psychotropic medications: memory impairment. *Medical Hypothesis*, 60: 133-142.
- PARRA A, EVERSS E, ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S (2006) Amitriptyline administered after consolidation of inhibitory avoidance does not affect memory retrieval. *Psicothema*, 18: 514-518.
- PASSANI MB, BACCIOTTINI L, MANNAIONI PF, BLANDINA P (2000) Central histaminergic system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24: 107-113.
- PASSANI MB, BLANDINA P (2004) The neuronal histaminergic system in cognition. *Current Medicinal Chemistry - Central Nervous System Agents*, 4: 17-26.
- PASSANI MB, GIANNONI P, BUCHERELLI C, BALDI E, BLANDINA P (2007) *Biochemical Pharmacology*, 73: 1113-1122.
- PANZER MJ (2005) Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Annals of Clinical Psychiatry*, 17: 23-29.
- PAUL VN, CHOPRA K, KULKARNI SK (2002) Histaminergic modulation of stress-induced analgesia

- and cognitive dysfunction. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24: 413-419.
- PAVONE F, BATTAGLIA M, SANSONE M (1997) Prevention of amitriptyline-induced avoidance impairment by tacrine in mice. *Behavioral Brain Research*, 89: 229-236.
- PELOSI L, SLADE T, BLUMHARDT LD, SHARMA VK (2000) Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 111: 1531-1543.
- PELLOW S, CHOPIN P, FILE S, BRILEY M (1985) Validation of open:closed arms entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14: 149- 167.
- PENTTILÄ J, SYVÄLAHTI E, HINKKA S, KUUSELA T, SCHEININ H (2001) The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system. *Psycho-pharmacology*, 154: 343-349.
- PEREIRA P, ARDENGHI P, MELLO e SOUZA T, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2001a) Training in the step-down inhibitory avoidance task time-dependently increases cAMP-dependent protein kinase activity in the entorhinal cortex. *Behavioural Pharmacology*, 12: 217-220.
- PEREIRA P, ARDENGHI P, MELLO e SOUZA T, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2001b) Effects of infusions of the tyrosine kinase inhibitor radicicol into the hippocampus on short- and long-term memory of the inhibitory avoidance task. *Behavioural Pharmacology*, 12: 299-302.
- PEREIRA L, MATTIOLI R (2006) Involvement of histamine receptors in the acquisition of inhibitory avoidance in *Carassius auratus*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30: 1246-1250.
- PÉREZ-GARCÍA C, MORALES L, CANO MV, SANCHO I, ALGUACIL LF (1999) Effects of histamine H3 receptor ligands in experimental models of anxiety and depression. *Psychopharmacology*, 142: 215-220.
- PERRY PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 39: 1-6.
- PHELPS EA, LEDOUX JE (2005) Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48: 175-187.
- PHILIPPU A, PRAST H (2001) Importance in modulatory processes, locomotion and memory. *Behavioural Brain Research*, 124: 151-159.

- PHILLIPS RG, LEDOUX JR (1992) Differential Contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106: 274-285.
- PINEL JPJ (2001) *Biopsicología*. Pearson Educación, S.A., Madrid.
- PYCH JC, CHANG Q, COLON-RIVERA C, GOLD PE (2005) Acetylcholine release in hippocampus and striatum during testing on a rewarded spontaneous alternation task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84: 93-101.
- PORTER RJ, GALLAGHER P, THOMPSON JM, YOUNG AH (2003) Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182: 214-220.
- POWER AE, ROOZENDAAL B, McGAUGH JL (2000) Glucocorticoid enhancement of memory consolidation in the rat is blocked by muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 12: 3481-3487.
- PRELL GD, HOUGH LB, KHANDELWALL J, GREEN JP (1996) Lack of a precursor-product relationship between histamine and its metabolites in brain after histidine loading. *Journal of Neurochemistry*, 67: 1938-1944.
- PRESKORN, SH (1994) Antidepressant drug selection: criteria and options. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (suppl A): 6-22.
- PRESKORN, SH (1996) Effects of antidepressants on the cytochrome P450 system. *American Journal of Psychiatry*, 153: 1655-1657.
- QUILLFELDT JA, ZANATTA MS, SCHMITZ PK, QUEVEDO J, SCHAEFFER E, DE LIMA JB, MEDINA JH, IZQUIERDO I (1996) Different brain areas are involved in memory expression at different times from training. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66: 97-101.
- RAJKOWSKA G, MIGUEL-HIDALGO JJ, WEI J, DILLEY G, PITTMAN SD, MELTZER HY, OVERHOLSER JC, ROTH BL, STOCKMEIER CA (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45: 1085-1098.
- RAMMSAYER TH, RODEWALD S, GROH D (2000) Dopamine-antagonistic, anticholinergic and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Cognitive Brain Research*, 9: 61-71.
- RAO M, DEISTER A, LAUX G, STABEROCK U, HÖFLICH G, MÖLLER HJ (1996) Low serum levels of tricyclic antidepressants in amitriptyline- and doxepin-treated inpatients with depressive syndromes are associated with nonresponse. *Pharmacopsychiatry*, 29: 97-102.
- REDISH AD (2001) The hippocampal debate: are we asking the right questions?. *Behavioural Brain*

- Research*, 127: 81-98.
- REID IC, STEWARD CA (2001) How antidepressants work? New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 178: 299-303.
- RESCORLA RA (2001) Experimental extinction. In: R. R. Rescorla Mowrer, S. B. Klein (eds). *Handbook of contemporary learning theories*. Mahwah: LEA, 119-154.
- RESSLER KJ, NEMEROFF CB (1999) Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 46: 1219-1233.
- RESSLER KJ, NEMEROFF CB (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12: 2-19.
- REYNOLDS JEF (Ed) (1982) *Martindale*. The Extra Pharmacopoeia. 28th edition. The Pharmaceutical Press, London.
- RICHELSON E, NELSON A (1984) Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 230: 94-102.
- RICHELSON E (1987) Pharmacology of antidepressants. *Psychopathology*, 20: S1-S12.
- RICHELSON E (1995) Cholinergic transduction. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psycho-pharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 1081-1099.
- RICHELSON E (2003) Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 13): 5-12.
- RIEDEL WJ, van PRAAG HM (1995) Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs*, 3: 245-259.
- RIEKKINEN M, SIRVIO R, AALTONEN M, RIEKKINEN P (1990) Effects of concurrent manipulations of nicotinic and muscarinic receptors on spatial and passive avoidance learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37: 405-410.
- RIEKKINEN P, RIEKKINEN M, SIRVIÖ R (1993) Cholinergic drugs regulate passive avoidance performance via the amygdala. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267:1484-1492.
- RIEKKINEN M, SIRVIO J, TOIVANEN T, RIEKKINEN P Jr (1995) Combined treatment with a 5-HT_{1A} receptor agonist and a muscarinic acetylcholine receptor antagonist disrupts water maze navigation behavior. *Psychopharmacology (Berlin)*, 122: 137-146.

- RIZK A, CURLEY J, ROBERTSON J, RABER J (2004) Anxiety and cognition in histamine H3 receptor -/- mice. *European Journal of Neuroscience*, 19: 1992-1996.
- RODGERS RJ, JOHNSON NJ (1995) Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52: 297-303.
- ROGOZ Z, SKUZA G, SOWINSKA H (1981) Effects of antihistaminic drugs in tests for antidepressant action. *Polish Journal of Pharmacology & Pharmacy*, 33: 321-335.
- ROLLS ET (1996) A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus*, 6: 601-620.
- ROLLS ET (2000) Memory systems in the brain. *Annual Review of Psychology*, 51:599-630.
- ROMAN DL, WALLINE CC, RODRIGUEZ GJ, BARKER EL (2003). Interactions of antidepressants with the serotonin transporter: a contemporary molecular analysis. *European Journal of Pharmacology*, 479: 53-63.
- ROOF RL, STEIN DG (1999). Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiology and Behavior*, 68: 81-86.
- ROSENBAUM RS, WINOCUR G, MOSCOVITCH M (2001) New views in old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behavioural Brain Research*, 127:183-197.
- ROSENZWEIG MR, BENETT EL, COLOMBO PJ, LEE DW, SERRANO PA (1993) Short-term, intermediate-term, and long-term memories. *Behavioural Brain Research*, 57: 193-198.
- ROSENZWEIG MR, BENETT EL (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, 78: 57-65.
- ROSENZWEIG MR, LEIMAN AL, BREEDLOVE SM (2001) *Psicología Biológica*. Ariel Neurociencia, Barcelona.
- ROSENZWEIG MR (2003) Effects of differential experience on the brain and behaviour. *Developmental Neuropsychology*, 24: 523-540.
- ROUILLON F (1999) Anxiety with depression: a treatment needed. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (Suppl 3): S87-S92.
- ROTA E, BRODA R, CANGEMI L, MIGLIARETTI G, PACCOTTI P, ROSSO C, TORRE E, ZEPPEGNO P, PORTALEONE P (2005) Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment. *Psychiatry Research*, 133: 281-284.
- ROOZENDAAL B, McGAUGH JL (1996) Amygdaloid nuclei lesions differentially after glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and*

- Memory*, 65:1-8.
- ROOZENDAAL B (2000) Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25: 213-238.
- ROOZENDAAL B, QUIRARTE GL, McGAUGH JL (2002) Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala β -adrenoceptor cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 15: 553-560.
- RUBIO S (2000) *El sistema histaminérgico central: su relación con los procesos de memoria espacial y de condicionamiento de evitación*. Tesis Doctoral. Oviedo.
- RUBIO S, BEGEGA A, SANTIN LJ, MIRANDA R, ARIAS JL (2001) Effects of histamine precursor and R-alfa-methylhistamine on the avoidance response in rats. *Behavioural Brain Research*, 124: 177-181.
- RUBIO S, BEGEGA A, SANTIN LJ, ARIAS JL (2002) Improvement of spatial memory by (R)-alfa-methylhistamine, a histamine H3-receptor agonist, on the Morris water-maze in rat. *Behavioural Brain Research*, 129: 77-82.
- RUPKE SJ, BLECKE D, RENFROW M (2006) Cognitive therapy for depression. *American Family Physician (AFP)*, 73: 83-86.
- RUSH DK (1988) Scopolamine amnesia of passive avoidance: a deficit of information acquisition. *Behavioral and Neural Biology*, 50: 255-274.
- RUTKOWSKA A, PIEKOSZEWSKI W, BRANDYS J (1999) Chronopharmacokinetics of amitriptyline in rats. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 20: 117-124.
- RYAN D, MILIS L, MISRI N (2005) Depression during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 51: 1087-1093.
- SACHS GS, GUILLE C (1999) Weight gain associated with use of psychotropic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 21): 16-19.
- SÁDABA B, LÓPEZ DE OCÁRIZ A, SIMÓN M, ARANZA J R (1996) Avances en Psicofarmacología. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 40: 50-62.
- SAKULSRIPONG M, CURRAN H V, LADER M (1991) Does tolerance develop to the sedative and amnesic effects of antidepressants? A comparison of amitriptyline, trazodone and placebo. *European Journal of Pharmacology*, 40: 43-48.
- SANGER DJ, JOLY D (1989) Performance of a passive avoidance response is disrupted by compounds acting at 5HT(1A) receptors. *Behavioural Pharmacology*, 1: 235-240.

- SANSONE M, BATTAGLIA M, PAVONE F (1999) Attenuation by nimodipine of amitriptyline-induced avoidance impairment in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 62: 613-618.
- SANTÍN LJ, RUBIO S, BEGEGA A, MIRANDA R, ARIAS JL (2000) Aprendizaje espacial e hipocampo. *Revista de Neurología*, 31: 455-462.
- SANTOS NR, HUSTON JP, BRANDAO ML (2001) Escape behavior under tonic inhibitory control of histamine H2-receptor mediated mechanisms in the midbrain tectum. *Behavioural Brain Research*, 124: 167-175.
- SANTUCCI AC, SHAW CHRISTINA (2003) Peripheral 8-OH-DPAT and scopolamine infused into the frontal cortex produce passive avoidance retention impairments in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79: 136-141.
- SAPOLSKY RM (1996) Why stress is bad for your brain?. *Science*, 273 :749-750.
- SAPOLSKY RM (2000) The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48: 755-765.
- SCHACTER DL, NORMAN KA, KOUTSTAAL W (1998) The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annual Review of Psychology*, 49: 289-318.
- SCHAFE GE, LE DOUX JE (2000) Memory consolidation of auditory pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 20: 1-5.
- SCHAFE GE, BAUER EP, ROSIS S, FARB CR, RODRIGUES SM, LEDOUX JE (2005) Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 22: 201-211.
- SCHIFFMAN S, ZERVAKIS J, SUGGS M, SHAIQ E, SATTELY-MILLER E (1999) Effect of medications on taste: example of Amitriptyline HCl. *Physiology and Behavior*, 66: 183-193.
- SCHMIDT PJ (2005) Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *American Journal of Medicine*, 118 Suppl 12B:54-8.
- SCHMITT JA, WINGEN M, RAMAEKERS JG, EVERS EA, RIEDEL WJ (2006) Serotonin and human cognitive performance. *Current Pharmaceutical Design*, 12: 2473-2486.
- SCHRÖDER N, DE-PARIS F, ROESLER R, MEDINA JH, SOUZA DO, 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.
- SCHWARTZ JC, ARRANG JM, GARBAG M, POLLARD H, RUAT M (1991) Histaminergic

- transmission in the mammalian brain. *Physiological Reviews*, 71: 1-51.
- SEAMANS JK, DURSTEWITZ D, CHRISTIE BR, STEVENS CF, SEJNOWSKI TJ (2001) Dopamine D1/5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer V prefrontal cortex neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98: 301-306.
- SEMINOWICZ DA, MAYBERG HS, McINTOSH AR, GOLDAPPLE K, KENEDY S, SEGAL Z, RAFI-TARI S (2004) Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22: 409-418.
- SEBBEN M, ANSANAY H, BOCKAERT J (1994) 5-HT₅ receptors positively coupled to the adenylyl cyclase in striatal neurons in culture. *Neuroreport*, 5: 2553-2557.
- SEGAL ZV, KENNEDY S, GEMAR M, HOOD K, PEDERSEN R, BUIS T (2006) Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Archives of General Psychiatry*, 63: 749-755.
- SETLOW B, ROOZENDAAL B, McGAUGH JL (2000) Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 12: 367-375.
- SHELINE YI, WANG PW, GADO MH, CSERNANSKY JG, VANNIER MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 3908-3913.
- SHELINE YI, SANGHAVI M, MINTUN MA, GADO MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss on medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 19: 5034-5043.
- SHELTON RC (2003) The use of antidepressants in novel combination therapies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 2): 14-18.
- SHIMIZU-SASAMATA M, YAMAMOTO M, HARADA M (1993) Cerebral activating properties of indeloxazine HCl and its optical isomers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45: 335-341.
- SHORS TJ, MIESEGAES G, BEYLIN A, ZHAO M, RYDEL T, GOULD E (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410: 372-376.
- SHRAGER Y, GOLD JJ, HOPKINS RO, SQUIRE LR (2006) Intact visual perception in memory-impaired patients with medial temporal lobe lesions. *Journal of Neuroscience*, 26: 2235-2240.
- SHULZ DE (2000) Memories of memories: The endless alteration of the engram. *Neuron*, 28: 25-29.

- SIEGEL JM (2004). The neurotransmitters of sleep. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 16: 4-7.
- SIEVER LJ, DAVIS KL (1985) overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *American Journal of Psychiatry*, 142: 1017-1031.
- SILVA AJ, KOGAN JH, FRANKLAND PW, KIDA S (1998) CREB and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 21:127-148.
- SIMÓN V (2003). La deuda emocional. *Psicothema*, 15: 328-334.
- SIMONS FE, SIMONS KJ (1999) Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clinical Pharmacokinetics*, 36: 329-352.
- SINGER W (1999) Time as coding space? *Current Opinion in Neurobiology*, 9: 189-194.
- SIRVIOE J, RIEKKINEN JR, VALJAKKA A, JOLKKONEN J (1991) The effects of noradrenergic neurotoxin, DSP-4, on the performance of young and aged rats in spatial navigation task. *Brain Research*, 563: 297-302.
- SKOLNICK P (1999) Antidepressants for the new millennium. *European Journal of Pharmacology*, 375: 31-40.
- SKOLNICK P, LEGUTKO B, LI X, BYMASTER FP (2001) Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacological Research*, 43: 411-422.
- SLATER JW, ZECHNICH AD, HAXBY DG (1999) Second-generation antihistamines. A comparative review. *Drugs*, 57: 31-47.
- SLATTERY DA, HUDSON AL, NUTT DJ (2005) Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 18: 1-21.
- SMILEY JF, MESULAM MM (1999) Cholinergic neurons of the nucleus basalis of Meynert receive cholinergic, catecholaminergic and GABAergic synapses: an electron microscopic investigation in the monkey. *Neuroscience*, 88: 241-255.
- SNEDECOR GW, COCHRAN WG (1980) *Statistical Methods*. The Iowa State University Press, Ames.
- SNYDER JS, KEE N, WOTTOWICZ JM (2001) Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *Journal of Neurophysiology* 85: 2423-2431.
- SONG C, LEONARD BE (2005) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29: 627-647.
- SOTRES-BAYON F, CAIN CK, LEDOUX JE (2006) Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 60: 329-336.

- SOUZA MM, MELLO e SOUZA T, VINADÉ E, RODRÍGUEZ C, CHOI H, DEDAVID e SILVA TL, MEDINA I, IZQUIERDO I (2002) Effects of posttraining treatments in the posterior cingulate cortex on short- and long-term memory consolidation for inhibitory avoidance in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77: 202-210.
- SQUIRE LR (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review*, 99: 195-231.
- SQUIRE LR, KNOWLTON B, MUSEN G (1993) The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44: 453-495.
- SQUIRE LR, ZOLA SM (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 13515-13522.
- STAHL SM (1998a) Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 1: Antidepressants have seven distinct mechanism of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (supl 4): 5-14.
- STAHL SM (1998b) Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (supl 4): 15-24.
- STAHL SM (1998c) *Psicofarmacología esencial*. Ariel, Barcelona.
- STAHL SM (1999) Antidepressants: the blue-chip psychotropic for the modern treatment of anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60: 356-357.
- STAHL SM, ZIVKOV M, REIMITZ P, PANAGIDES J, HOFF W (1997) Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96 (supl 391): 22-30.
- STAHL SM, MEGHAN GM (2003) Differences in mechanism of action between current and future antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 13): 13-17.
- STAHL SM (2004) Symptoms and circuits, Part 1: Major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64: 1282-1283.
- STAHL SM (2005) Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor. *CNS Spectrums*, 10: 319-323.
- STAHL SM, GRADY MM, MORET C, BRILEY M (2005) SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums*, 10: 732-747.
- STALEY JK, SANACORA G, TAMAGNAN G, MACIEJEWSKI PK, MALISON RT, BERMAN RM, VYTHILINGAM M, KUGAYA A, RONALD MB, SEIBYL JP, CHARNEY D, INNIS RB (2006)

- Sex differences in diencephalons serotonin transporter availability in major depression. *Biological Psychiatry*, 59: 40-47.
- STANTON ME (2000) Multiple memory systems, development and conditioning. *Behavioural Brain Research*, 110: 25-37.
- STECKLER T, SAHGAL A (1995) The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research*, 67: 165-199.
- STEFANACCI L, BUFALO EA, SCHMOLCK H, SQUIRE LR (2000) Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *Journal of Neuroscience*, 20:7024-7036.
- STEIMER W, MÜLLER B, LEUCHT S, KISSLING W (2001) Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clinica Chimica Acta*, 308: 33-41.
- STEIMER W, POTTER JM (2002) Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clinica Chimica Acta*, 315: 137-155.
- STEIMER W, ZÖPF K, VON AMELUNXEN S, PFEIFFER H, BACHOFER J, POPP J, MESSNER B, KISSLING W, LEUCHT S (2005) Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clinical Chemistry*, 51: 376-385.
- STERNBERG DE, JARVICK ME (1976) Memory functions in depression. Improvement with antidepressants medication. *Archives of General Psychiatry*, 33: 219-224.
- STEVENS DR, ERIKSON KS, BROWN RE, HAAS HL (2001) The mechanisms of spontaneous firing in histamine neurons. *Behavioural Brain Research*, 124: 105-112.
- STEWART CA, REID IC (2000) Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology (Berlin)*, 148: 217-223.
- SUTHERLAND R J, WISHAW I Q, REGEHR J C (1982) Cholinergic receptor blockade impairs spatial localization by use of distal cues in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 96: 4563-4573.
- SULLIVAN PF, NEALE MC, KENDLER KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157: 1552-1562.
- SUN MK, ALKON DL (2006) Differential gender-related vulnerability to depression induction and converging antidepressant responses in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316: 926-932.
- SUZUKI WA, ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR, AMARAL DG (1993) Lesions of the perirhinal and

- parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *Journal of Neuroscience*, 13: 5418-5432.
- SUZUKI M, YAMAGUCHI T, OZAWA Y, OHYAMA M, YAMAMOTO M (1995) Effects of YM796 a novel muscarinic agonist, on disturbance of passive avoidance learning behavior in drug-treated and senescence-accelerated mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275: 725-728.
- SUZUKI WA, CLAYTON NS (2000) The hippocampus and memory: a comparative and ethological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 10: 768-773.
- SWEENEY JA, KMIEC J, KUPFER DJ (2000) Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48: 674-685.
- SWEETMAN SC (2003) *Martindale: guía completa de consulta farmacoterapéutica*. Pharma, Barcelona.
- SZAPIRO G, IZQUIERDO IA, ALONSO M, BARROS D, PARATCHA G, ARDENGHI P, PEREIRA P, MEDINA, JH, IZQUIERDO I (2000) Participation of hippocampal metabotropic glutamate receptors protein kinase A and mitogen-activated protein kinases in memory retrieval. *Neuroscience*, 99:1-5.
- TAKAHASHI K, YAMAMOTO M, SUZUKI M, OZAWA Y, YAMAGUCHI T, ANDOH H, ISHIKAWA K (1995) Effects of cerebral metabolic enhancers on brain function in rodents. *Current Therapeutic Research*, 56:478-485.
- TAKESHITA K, SAKAI K, BACON KB, GANTNER F (2003) Critical role of histamine H4 receptor in leukotriene B4 and mast cell-dependent neutrophil recruitment induced by zymosan in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307: 1072-1078.
- TAKEUCHI H, YATSUGI S, HATANAKA K, NAKATO K, HATTORI H, SONODA R, KOSHIYA K, FUJI M, YAMAGUCHI T (1997) Pharmacological studies on YM992, a novel antidepressant with selective serotonin reuptake inhibitory and 5-HT_{2A} receptor antagonistic activity. *European Journal of Pharmacology*, 329:27-35.
- TASAKA, K (1994) The role of histamine on learning and memory. In: Tasaka, K, editor. *New advances in Histamine Research*. Tokyo: 27-68.
- TASSIN JP (1994) Interrelations between neuromediators implicated in depression and antidepressive drugs. *Encephale*, 20 Spec No 4: 623-628.
- TAUBENFELD SM, WIIG KA, BEAR MF, ALBERINI C (1999) A molecular correlate of memory and amnesia in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 2: 309-310.
- TAYLOR KM, SNYDER SH (1972) Dynamics of the regulation of histamine levels in mouse brain.

- Journal of Neurochemistry*, 19: 341-354.
- TELEGDY G, TIRICZ H, ADAMIK A (2005) Involvement of neurotransmitters in urocortin-induced passive avoidance learning in mice. *Brain Research Bulletin*, 67: 242-247.
- THASE ME (2003) Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (Suppl 13): 18-25.
- THOMPSON PJ (1991) Antidepressants and memory: a review. *Human Psychopharmacology*, 6: 79-90.
- THOMPSON RF, KIM JJ (1996) Memory system in the brain and localization of a memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 13438-13444.
- THOMPSON RF, KRUPA DJ (1994) Organization of memory traces in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, 17: 519-549.
- THOMPSON RF (2005) In search of memory traces. *Annual Review of Psychology*, 56: 1-23.
- THRELFELL S, CRAGG SJ, KALLO I, TURI GF, COEN CW, GREENFIELD SA (2004) Histamine H3 receptors inhibit serotonin release in substantia nigra pars reticulata. *Journal of Neuroscience*, 24: 8704-8710.
- TOLMAN E C (1948) Cognitive maps in rats and men. *Psychological Reviews*, 55: 189-208.
- TORRAS M, PORTELL I, MORGADO I (2001) The amygdaloid body: functional implications. *Revista de Neurologia*, 33: 471-476.
- TOYOTA H, DUGOVIC C, KOEHL M, LAPOSKY AD et al (2002) Behavioral characterization of mice lacking histamine H3 receptors. *Molecular Pharmacology*, 62: 763.
- TSIEN J Z, HUERTA P T, TONEGAWA S (1996) The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87: 1327-1338.
- TSIEN J Z (2000) Building a brainier mouse. *Scientific American*, 282: 62-68.
- TUCHA O, ASCHENBRENNER S, EICHHAMMER P, PUTZHAMER A, SARTOR H, KLEIN HE, LANGE KW (2002) The impact of tricyclic antidepressants and selective serotonin re-uptake inhibitors on handwriting movements of patients with depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 159: 211-215.
- TULVING E (1972) Episodic and semantic memory. In: *Organization of memory* (Tulving E, Donaldson W, eds), pp 382-403. New York: Academic.
- TUOMISTO L, LOZEVA V, VALJAKKA A, LECKLIN A (2001) Modifying effects of histamine on circadian rhythms and neuronal excitability. *Behavioural Brain Research*, 124: 129-135.

- UHR M, STECKLER T, YASSOURIDIS A, HOLSBOER F (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to Mdr1a P-Glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 22: 380-387.
- URQUIZA A (2000) *Efecto de la administración aguda y crónica de fluoxetina sobre la evitación inhibitoria en ratones machos y hembras*. Tesis de Licenciatura, Valencia.
- URQUIZA A (2007) *Estudio de la intervención del sistema colinérgico en el efecto producido por la amitriptilina en una tarea de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras*. Tesis Doctoral, Valencia.
- VAIDYA VA, DUMAN RS (2001) Depression-emerging insights from neurobiology. *British Medical Bulletin*, 57: 61-79.
- VALLEJO J (2005) Trastornos depresivos. En: *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Masson. Barcelona.
- VAN LAAR MW, VOLKERTS ER, VERBATEN MN, TROOSTER S, VAN MEGEN HJ, KENEMANS JL (2002) Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology (Berlin)*, 162: 351-363.
- VAN MEER P, RABER J (2005) Mouse behavioral analysis in systems biology. *Biochemical Journal*, 389: 593-610.
- VAN PRAAG H, CHRISTIE BR, SEJNOWSKI TJ, GAGE FH (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96: 13427-13431.
- VELASCO A, ÁLVAREZ FJ (1988) *Compendio de Psiconeurofarmacología*. Editorial Díaz de Santos, Madrid.
- VELDHUIJZEN DS, KENEMANS JL, VAN WIJCK AJ, OLIVIER B, KALKMAN CJ, VOLKERTS ER (2006a) Acute and subchronic effects of amitriptyline on processing capacity in neuropathic pain patients using visual event-related potentials: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berlin)*, 183: 462-470.
- VELDHUIJZEN DS, VAN WIJCK AJ, VESTER J, KENEMANS JL, KALKMAN CJ, OLIVIER B, VOLKERTS E (2006b) Acute and subchronic effects of amitriptyline 25 mg on actual driving in chronic neuropathic pain patients. *Journal of Psychopharmacology*, 20: 782-788.
- VETULANI J, NALEPA I (2000) Antidepressants: past, present and future. *European Journal of Pharmacology*, 405: 351-363

- VIANNA MRM, IZQUIERDO LA, BARROS DM, WALZ R, MEDINA J, IZQUIERDO I (2000a) Short- and long-term memory: differential involvement of neurotransmitter systems and signal transduction cascades. *Annual Academia Brasileira de Ciencias*, 72: 353-364.
- VIANNA MRM, BARROS DM, SILVA T, CHOI H, MADCHE C, RODRÍGUEZ C, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000b) Pharmacological demonstration of the differential involvement of protein kinase C isoforms in short- and long-term memory formation and retrieval of one-trial avoidance in rats. *Psychopharmacology*, 150: 77-84.
- VIANNA MR, SZAPIRO G, McGAUGH JL, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2001) Retrieval of memory for fear-motivated training initiates extinction requiring protein synthesis in the rat hippocampus. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98: 12251-12254.
- VIANNA MR, COITINHO AS, IZQUIERDO I (2004) Role of the hippocampus and amygdala in the extinction of fear-motivated learning. *Current Neurovascular Research*, 1: 55-60.
- VIANA A, DO REGO JC, VON POSSER G, FERRAZ A, HECKLER AP, COSTENTIN J, KUZES SM (2005) The antidepressant-like effect of hypericum caprifoliatum on forced swimming test results from an inhibition of neuronal monoamine uptake. *Neuropharmacology*, 49: 1042-1052.
- VINADER-CAEROLS C, FERRER-AÑÓ A, ARENAS MC, MONLEÓN S, PARRA A (2002) La maprotilina anula las diferencias entre ratones machos y hembras en el laberinto de agua de Morris. *Psicothema*, 17: 845-849.
- VINADER-CAEROLS C, MARTOS AJ, MONLEÓN S, ARENAS MC, PARRA A (2006) Acute effects of maprotiline on learning anxiety, activity and analgesia in male and female mice. *ACTA Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, 66: 23-31.
- VOHORA D, PAL SN, PILLAI KK (2001) Histamine and selective H3-receptor ligands: a possible role in the mechanism and management of epilepsy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68: 735-741.
- VOHORA D (2004). Histamine-selective H3 receptor ligands and cognitive functions: an overview. *Idrugs*, 7: 667-673.
- VUORILEHTO MS, MELARTIN TK, ISOMETSA ET (2006) Suicidal behaviour among primary-care patients with depressive disorders. *Psychological Medicine*, 36: 203-210.
- WADA, INAGAKI, YAMATODANI, WATANABE (1991) Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? *Trends in Neurosciences*, 14: 415-8.
- WALS SP, KLING MA (2004) VNS and depression: current status and future directions. *Expert Review of Medical Devices*, 1: 155-160.

- WALZ R, ROESLER R, QUEVEDO J, ROCKENBACH IC, AMARAL O, VIANNA MR, LENZ G, MEDINA JH, IZQUIERDO I (1999) Dose-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by immediate post-training infusion of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into cortical structures. *Behavioural Brain Research*, 105: 219-223.
- WALZ R, ROESLER R, QUEVEDO J, SANTANA M, MADRUGA M, RODRÍGUEZ C, GOTTFRIED C, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000) Time-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into cortical and limbic structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73: 11-20.
- WARNER-SCHMIDT JL, DUMAN RS (2006) Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16: 239-249.
- WARRINGTON SJ, TURNER P, SKRUMSAGER BK (1989) Cardiovascular and anticholinergic effects of repeated doses of femoxetine- a comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. *British Journal of Pharmacology*, 27: 343-351.
- WATANABE T, YANAI K (2001) Studies on functional roles of the histaminergic neuron system using pharmacological agents, knockout mice and positron emission tomography. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 195: 197-217.
- WEST CH, WEIS, J (1998) Effects of antidepressant drugs on rats bred for low activity in the swim test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61: 67-79.
- WESTENBERG HGM (1999) Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Suppl 17): 4-8.
- WIGGS CL, WEISBERG J, MARTIN A (1999) Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia*, 37: 103-118.
- WILENSKY AE, SCHAFFE GE, LEDOUX JL (2000) The amygdala modulates memory consolidation of fear-motivated inhibitory avoidance learning but not classical fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 20: 7059-7066.
- WOOD ER, DUDCHENKO PA, ROBITSEK RJ, EICHENBAUM H (2000) Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, 27: 623-633.
- WOOLF NJ (1998) A structural basis for memory storage in mammals. *Progress in Neurobiology*, 55: 59-77.
- YAMADA M, HIGUCHI T (2002) Functional genomics and depression research: beyond the monoamine hypothesis. *European Neuropsychopharmacology*, 12: 235-244.

- YAMAGUCHI T, TAKAHASHI K, SUZUKI M, YAMAMOTO M, ANDOH H, ISHIKAWA K (1995) Effects of indeloxazine hydrochloride, a cerebral activator, on brain function in rodents. *Current Therapeutic Research*, 56: 436-443.
- YANAI K, DANNALS RF, WILSON AA, RAVERT HT, SCHEFFEL U, TANADA S, WAGNER HN (1989) Biodistribution and radiation absorbed dose of (N-methyl 11 C) pyrilamine: a histamine H1 receptor radiotracer. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation- part B, Nuclear Medicine and Biology*, 16: 361-363.
- YANAI K, SON LZ, ENDOU M, SAKURAI E, WATANABE T (1998) Targeting disruption of histamine H1 receptors in mice: behavior and neurochemical characterization. *Life Sciences*, 62: 1607-1610.
- YANAI K, SON LZ, ENDOU M, SAKURAI E, NAKAGAWASAI O, TADANO T, KISARA K, INOUE I, WATANABE T, WATANABE T (1998) Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H₁ receptors. *Neuroscience*, 87: 479-487.
- YANAI K, TASHIRO M (2007) The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron tomography studies. *Pharmacology & Therapeutics*, 113: 1-15.
- YAU JL, NOBLE J, HIBBERD C, ROWE WB, MEANEY MJ, MORRIS RG, SECKL JR (2002) Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *Journal of Neuroscience*, 22: 1436-42.
- YEE BK, HAUSSER J, DOLGOV VV, KEIST R, MOHLER H, RUDOLPH U, FELDON J (2004) GABA receptors containing the alpha5 subunit mediate the trace effect in aversive and appetitive conditioning and extinction of conditioned fear. *European Journal of Neuroscience*, 20: 1928-1936.
- YOUSEF G, RYAN WJ, LAMBERT T, PITT B, KELLET J (1997) A preliminary report: a new scale to identify the pseudodementia syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27: 237-239.
- YOUNG EA, ABELSON JL, CAMERON OG (2005) Interaction of brain noradrenergic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in man. *Psychoneuroendocrinology*, 30: 807-814.
- ZANATTA MS, SCHAEFFER E, SCHMITZ PK., MEDINA JH, QUEVEDO J, QUILLFELDT JA, IZQUIERDO I (1996) Sequential involvement of NMDA receptor-dependent processes in hippocampus, amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in memory processing. *Behavioral Pharmacology*, 7: 341-345.
- ZARRINDAST MR, KHODJASTEHFAR E, ORYAN S, 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 MR, AHMADI R, ORYAN S, PARIVAR K, HAERI-ROHANI A (2002) Effects of alfa-adrenoceptor agonists and antagonists on histamine-induced impairment of memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology*, 454: 193-198.
- ZARRINDAST MR, ASSADI E, ORYAN S, TORKAMAN-BOUTORABI A, SAHEBGHARANI M (2003). Influence of histamine, cimetidine and pyrilamine on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *European Journal of Pharmacology*, 471: 105-112.
- ZARRINDAST MR, FAZLI-TABAEI S, KHALILZADEH A, FARAHMANFAR M, YAHYAVI SH (2005) Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. *Physiology and Behavior*, 86: 154-163.
- ZARRINDAST MR, PARSAEI L, AHMADI S (2008) Repeated administration of histamine improves memory retrieval of inhibitory avoidance by lithium in mice. *Pharmacology*, 81: 187-194.
- ZHU JN, YUNG WH, KWOK-CHONG CB, CHAN YS, WANG JJ (2006) The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Research Reviews*, 52: 93-106.
- ZOLA SM (1998) Memory, amnesia, and the issue of recovered memory: neurobiological aspects. *Clinical Psychology Review*, 18: 915-932.