

DEPARTAMENT DE PSICOBIOLOGIA Y PSICOLOGIA
SOCIAL

EFFECTO DE LA AMITRIPTILINA SOBRE LA EVITACION
INHIBIDORA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS

ESTRELLA EVERSS VILLALBA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2002

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 7 de Març de 2003 davant un tribunal format per:

- Dr. D. Vicente Simón Pérez
- Dr. D. Concepción Vinader Caerol
- Dr. D. Emilio Ambrosio Flores
- Dr. D. Araceli Puigcerver Martínez
- Dr. D. Alfonso Pitarque Gracia

Va ser dirigida per:

Prof. Dr. D. Andrés Parra i Dra. Dña. M^a Carmen Arenas

©Copyright: Servei de Publicacions
Estrella Everss Villalba

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-5717-5

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



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Psicología
Área de Psicobiología

*Efecto de la amitriptilina
sobre la evitación inhibitoria
en ratones machos y hembras*

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Estrella Everss Villalba

Dirigida por:

Dr. Andrés Parra Guerrero

Dra. M^a Carmen Arenas Fenollar

Valencia, Otoño 2002



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Psicología

Área de Psicobiología

La Dra. M. Carmen Arenas Fenollar y el Dr. Andrés Parra Guerrero, ambos Profesores Titulares del Área de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universitat de València,

INFORMAN

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

En Valencia, a 10 de septiembre de 2002

Fdo. Dra M. Carmen Arenas Fenollar

Fdo. Dr. Andrés Parra Guerrero

*A mi hermana, mi madre y mi padre.
A José Luis.*

La elaboración de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas a las que estoy sinceramente agradecida:

A Andrés Parra, por sus enseñanzas como persona y como profesional del que he aprendido el significado de la vocación docente e investigadora y al que le deseo de todo corazón que algún día recoja los frutos anhelados y merecidos de tal dedicación; durante todos estos años he disfrutado contribuyendo con mis experimentos a esta interesante línea de investigación de la que él ha sido su creador y máximo impulsor,

A Carmen Arenas, por ayudarme desde el principio con las pequeñas correcciones y las grandes dudas, siempre con una gran dosis de paciencia y de una cómplice sonrisa,

A Concha Vinader, por sus consejos y por ser ejemplo de una enorme fuerza vital para compatibilizar los avatares cotidianos con los profesionales,

A Santiago Monleón, por sus charlas en los pasillos y por la sencillez con que él completa un grupo investigador en el que es muy fácil y grato integrarse,

A Arantxa, por su amistad y por su ayuda tanto física como mental en los experimentos y en su valoración posterior; espero que su actividad como investigadora no haya hecho más que empezar y que nada ni nadie impida que su nobleza en carácter y en su motivación científica se apague, sin descuidar un ápice su recién estrenado papel de madraza,

A Helena, por conocer mis problemas y mis alegrías con sólo escuchar mi voz y por estar ahí desde hace mucho tiempo,

A Paz "la grande", por ser una amiga muy especial que pocos tienen el lujo de disfrutar y tener esa vitalidad que tan gustosamente está dispuesta a compartir,

A Paloma Botella, por su carismática presencia, sus constantes detalles y por su tesis doctoral sobre la cafeína de la que tanto aprendí,

A Ana Martos, por compartir tema de tesis doctoral, años de esfuerzo y alguna que otra salida nocturna; espero que la vida le depara muchas cosas para quien tanto y tan en silencio ha estado luchando por su futuro día a día,

A Arantza Gorostiaga, por ser tan buena compañera de viaje, tan buena anfitriona, tan profesional y tan buena profesora de cuitas,

A mis compañeros del coro, en especial a Rafa, Cris, Manu, Cruz y Abdón, por interesarse por el estado de la tesis y por mi estado personal en cada ensayo,

A Eva, por colaborar conmigo en pequeños detalles con su sempiterna sonrisa y sus interminables rizos,

A Cristina, Marigel, José Luis Payá, Inés, Paloma Vicens, Juan, Miguel Ángel, Maribel y demás personas que han estado a lo largo de estos años y en distintos momentos cerca de mí,

A Ferrán, por cuidarme y cuidar de mis ratones,

A mi hermana, mi madre y mi padre, por su sacrificio personal y económico, por creer y confiar en mí, por mimarme y quererme de la manera en que lo han hecho; sin ellos nada de esto hubiera sido posible y nunca les estaré lo suficientemente agradecida; espero que estas líneas sirvan para recordárselo constantemente,

A José Luis, mi otro gran y necesario pilar en mi vida, por su re-motivación y sus sabios consejos personales y profesionales, su amor sincero y su comprensión a deshora y sin medida,

A la Consellería de Educación y Ciencia por concederme una beca FPI que tan gran alivio económico supuso para poder investigar durante estos años, a la Generalitat Valenciana por el Proyecto de Investigación GV97-SH-22-89 que permitió materializar algunas ideas de nuestro grupo investigador, a Pilar Villalba Garnica, jefa del área para la prestación farmacéutica y el medicamento de la Consellería de Sanidad, por proporcionarme los datos de consumo de la amitriptilina en la Comunidad Valenciana, a las trabajadoras de la Hemeroteca de Medicina por haber sido tan amables y tan efectivas en la búsqueda de artículos antes de que Internet nos facilitara esta tarea y a José Luis Castillejo, por los libros generosamente regalados de Ariel Psicología,

A Swetty, por sacarme a pasear de vez en cuando,

A todos los ratones participantes en esta investigación.



I. Parte Teórica

Capítulo 1 <i>Introducción</i> 3
Capítulo 2 <i>Depresión</i>	
2.1. Definición 7
2.2. Clasificación 9
2.3. Bases biológicas de la depresión 14
2.4. Tratamiento de la depresión 27
2.5. Diferencias de sexo en la depresión 30
Capítulo 3 <i>Memoria</i>	
3.1. Introducción 36
3.2. El proceso de almacenamiento de la memoria 38
3.3. Sistemas de memoria 41
3.3.1. Memoria a corto y a largo plazo 41
3.3.2. Memoria declarativa y no declarativa 44
3.3.3. Memoria de trabajo 48
3.4. Modelos animales de memoria 51
3.5. Neurobiología de la memoria 53
3.5.1. Anatomía de la memoria 53
3.5.2. Sistemas de neurotransmisión que intervienen en la memoria 60
3.5.3. Biología molecular de la memoria 65
Capítulo 4 <i>Antidepresivos</i>	
4.1. Historia, clasificación y características generales 68
4.2. Mecanismo de acción de los antidepresivos 72
4.3. Efectos terapéuticos de los antidepresivos 79
4.4. Efectos secundarios de los antidepresivos 83
4.5. Amitriptilina 87

Capítulo 5	<i>Antidepresivos y memoria</i>	
5.1.	Introducción: depresión y memoria 98
5.1.1.	Memoria a corto y a largo plazo 100
5.1.2.	Memoria declarativa y no declarativa 100
5.1.3.	Memoria de trabajo 102
5.2.	La relación entre antidepresivos y memoria en el marco de la plasticidad neural 103
5.3.	Efectos cognitivos de la amitriptilina en seres humanos 108
5.3.1.	Administración aguda de amitriptilina 108
5.3.2.	Administración crónica de amitriptilina 109
5.4.	Efectos cognitivos de otros antidepresivos en seres humanos 111
5.5.	Efectos de la amitriptilina sobre la memoria en animales 117
5.6.	Efectos de otros antidepresivos sobre la memoria en animales 119
Capítulo 6	<i>El condicionamiento de evitación inhibitoria</i>	
6.1.	Introducción 124
6.2.	Definición y características 125
6.3.	Tipos de evitación inhibitoria 126
6.3.1.	La latencia de bajada 126
6.3.2.	El pasar al otro lado 127
6.3.3.	Test de dos compartimentos 128
6.4.	Neurobiología de la evitación inhibitoria 129
6.4.1.	Estructuras biológicas implicadas 131
6.4.2.	Sistemas de neurotransmisión implicados 147
	A. Sobre el sistema colinérgico 148
	B. Sobre los sistemas monoaminérgicos 161
	C. Sobre el sistema glutamatérgico 175
	D. Sobre el sistema histaminérgico 179
	E. Sobre el sistema gabaérgico 181
	F. Sobre otros sistemas 185

II. Parte Experimental

Capítulo 7 <i>Objetivos e hipótesis</i> 202
Capítulo 8 <i>Experimento 1: Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración aguda de amitriptilina</i>	
8.1. Introducción 208
8.2. Material y métodos 210
8.3. Resultados 216
8.4. Discusión 220
Capítulo 9 <i>Experimento 2: Estudio del posible efecto de "aprendizaje dependiente del estado" de la amitriptilina en la evitación inhibitoria</i>	
9.1. Introducción 227
9.2. Material y métodos 228
9.3. Resultados 231
9.4. Discusión 234
Capítulo 10 <i>Experimento 3: Estudio del efecto de la administración crónica preentrenamiento de amitriptilina en la evitación inhibitoria</i>	
10.1. Introducción 238
10.2. Material y métodos 239
10.3. Resultados 241
10.4. Discusión 242
Capítulo 11 <i>Experimento 4: Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración crónica de amitriptilina</i>	
11.1. Introducción 244
11.2. Material y métodos 245
11.3. Resultados 247
11.4. Discusión 249
Capítulo 12 <i>Experimento 5: Estudio del efecto de la administración aguda postentrenamiento de otras dosis de amitriptilina en la evitación inhibitoria</i>	
12.1. Introducción 256
12.2. Material y métodos 257
12.3. Resultados 258
12.4. Discusión 260

Capítulo 13 <i>Experimento 6: Estudio del efecto del pretratamiento agudo con piracetán sobre la administración aguda postentrenamiento de amitriptilina y del efecto de la cafeína en la evitación inhibitoria</i>	
13.1. Introducción 263
13.2. Material y métodos 265
13.3. Resultados 268
13.4. Discusión 271
Capítulo 14 <i>Experimento 7: Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor del pretratamiento crónico con piracetán sobre la administración crónica de amitriptilina</i>	
14.1. Introducción 279
14.2. Material y métodos 280
14.3. Resultados 283
14.4. Discusión 287
Capítulo 15 <i>Discusión general</i> 295
Capítulo 16 <i>Conclusiones</i> 316
Capítulo 17 <i>Referencias</i> 319

*¿Qué disección deberé efectuar y a
dónde para comenzar a entender la
naturaleza humana?*

Leonardo de Vinci

I. Parte Teórica

Capítulo 1

Introducción

La depresión es un trastorno mental que afecta a un gran número de personas en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation, WHO) espera que para el 2020 sea la segunda causa de enfermedad (y con ello de incapacidad) con respecto al resto de las enfermedades (Murray y López, 1996; 1997). Aunque la relación entre depresión y memoria no está aún muy clara (Meyers y Bruce, 1998) se sabe que este trastorno conlleva alteraciones de la memoria (Austin y cols., 2001) y, en ocasiones, su tratamiento mediante antidepresivos hace que dichos deterioros desaparezcan, permanezcan o incluso empeoren (Riedel y van Praag, 1995). Por todo ello, es necesario el estudio en profundidad de la acción de dichos fármacos sobre los procesos de aprendizaje y memoria, primero en los animales y luego en las personas (Amado-Boccaro y cols., 1995). La presente tesis doctoral tiene como objetivo principal el estudio de los efectos de un antidepresivo tricíclico, la *amitriptilina*, administrado de forma aguda y crónica, sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras.

La *amitriptilina* es un antidepresivo clásico que posee muchos efectos secundarios y que sigue siendo uno de los tratamientos más eficaces en la práctica clínica para la depresión (Barbui y Hotopf, 2001). En muchos estudios está considerado como el antidepresivo tricíclico de mayor impacto cognitivo (Amado-Boccaro y cols., 1995) debido principalmente a algunos de sus muchos efectos secundarios (Feighner, 1999).

En nuestro grupo de investigación, se han estudiado los efectos de algunos antidepresivos sobre la evitación inhibitoria, por ejemplo, con *amitriptilina* (Everss y cols., 1999), con *fluoxetina* (Casino, 1998; Monleón y cols., 2001; Monleón y cols., 2002), y con *maprotilina* (Parra y cols., 2000; Martos, 2002) o sobre el laberinto de Morris, por ejemplo, con *maprotilina* (Ferrer, 2000) o *amitriptilina* (Ortega, 2001). Los resultados obtenidos han mostrado que el mayor efecto amnésico sobre la evitación inhibitoria se corresponde con el antidepresivo de mayor poder anticolinérgico, la *amitriptilina*.

Con la presente tesis doctoral se pretende continuar en esta línea de investigación y profundizar en el estudio de los efectos derivados de la administración de la *amitriptilina*, cuyo estudio comenzó en una investigación anterior en la que se administró de manera aguda con tres dosis diferentes y se estudió su efecto sobre la consolidación de la evitación inhibitoria en una caja de evitación activa (Everss y cols., 1999). Aquí, la investigación se va a ver ampliada empleando una caja de evitación inhibitoria, con otras dosis de *amitriptilina* (administradas de forma aguda y crónica), junto con otras sustancias (*piracetán* y *cafeína*) e incluyendo otro aparato (laberinto elevado en cruz).

La técnica conductual empleada ha sido el condicionamiento de evitación inhibitoria, un tipo de aprendizaje que se adquiere en un solo ensayo. Básicamente consiste en condicionar al animal para que evite un estímulo aversivo (en nuestro caso, un shock eléctrico) suprimiendo una conducta propia de la especie (la de cruzar al lado oscuro cuando se está en el lado iluminado). En el entrenamiento, los ratones aprendieron que cruzar al lado oscuro suponía recibir una descarga eléctrica; en el test, aquellos que recordaban evitaban el estímulo aversivo permaneciendo en el lado iluminado más segundos que en el entrenamiento o incluso durante los 298 segundos establecidos como límite. Esta tarea se ha utilizado en muchos estudios en los que, como en nuestro caso, se pretende investigar la intervención farmacológica en los procesos de aprendizaje y memoria, ya que es una tarea muy sensible al momento de administración del fármaco (Bammer, 1982; Izquierdo y Medina, 1997 a y b; Paratcha y cols., 2000; Izquierdo y McGaugh, 2000). Previa a las investigaciones experimentales, en los capítulos que siguen, se realiza una descripción de la patología de la depresión en la cual se analizan, además, las posibles bases biológicas y las diferencias de sexo que se dan en este trastorno (Capítulo 2). En cuanto a la memoria se describe el proceso de almacenamiento, los sistemas de memoria, los modelos animales de memoria, haciendo especial hincapié en la neurobiología de la misma (Capítulo 3).

En el Capítulo 4, se hace una clasificación de los antidepresivos y se señalan los mecanismos de acción, usos en la práctica clínica, efectos secundarios más frecuentes y un apartado especial dedicado a la *amitriptilina*, el antidepresivo que se ha empleado en la presente tesis doctoral. La relación de los antidepresivos y de la depresión con la memoria así como el efecto de la *amitriptilina* en la memoria de seres humanos y de los animales se detallan en el Capítulo 5. El Capítulo 6 está dedicado al condicionamiento de evitación inhibitoria, en el que se detallan los distintos tipos que se están

empleando, así como las bases biológicas de tal condicionamiento. Las hipótesis formuladas en esta tesis doctoral conforman el Capítulo 7. La contribución experimental se distribuye a lo largo de siete experimentos. En el Experimento 1 (Capítulo 8) se analiza simultáneamente el efecto de la administración aguda postentrenamiento de 7.5, 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* sobre la consolidación de la evitación inhibitoria y sobre la exploración del laberinto elevado en cruz. En el Experimento 2 (Capítulo 9) se estudia el posible aprendizaje dependiente del estado del animal. Para continuar con el estudio del efecto de este fármaco, se analiza el efecto de la administración de 30 mg/kg de *amitriptilina* durante 21 días antes del entrenamiento en evitación inhibitoria y su efecto sobre las latencias del entrenamiento y las del test (Experimento 3) (Capítulo 10); el estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración postentrenamiento durante 21 días de 30 mg/kg de *amitriptilina* sobre la evitación inhibitoria y sobre el laberinto elevado en cruz se lleva a cabo en el Experimento 4 (Capítulo 11). En el Experimento 5 (Capítulo 12), se estudia la administración aguda de 4 y 35 mg/kg de *amitriptilina* postentrenamiento sobre la evitación inhibitoria. En el Experimento 6 (Capítulo 13), se comprueba el efecto de la administración aguda de 100 mg/kg del nootropo *piracetán* sobre la administración aguda postentrenamiento de suero fisiológico, de 30 mg/kg de *amitriptilina* o sobre la combinación *amitriptilina* y *cafeína* (1 mg/kg) en la evitación inhibitoria. Por último, en el Experimento 7 (Capítulo 14), se evalúa simultáneamente el efecto del pretratamiento subcrónico de 100 mg/kg de *piracetán* ante el tratamiento crónico de suero fisiológico ó 30 mg/kg de *amitriptilina* antes y después del entrenamiento, sobre la evitación inhibitoria y sobre la exploración del laberinto elevado en cruz. En el Capítulo 15 se incluye una discusión general y en los Capítulos 16 y 17 se incluyen, respectivamente, las conclusiones a las que se ha llegado tras la realización de los experimentos y las referencias bibliográficas empleadas.

La experimentación animal realizada en esta tesis doctoral se ha hecho de acuerdo con la normativa europea (European Communities Council Directive) del 24 de Noviembre de 1984 (86/609/EEC) y según la normativa legal de España (Real Decreto 223/1988) por el que se ha minimizado el sufrimiento de los animales.



Hombre apoyado. Georges Seurat (1881-1882)

Capítulo 2

Depresión

2.1. Definición

La depresión es un trastorno mental que se encuadra dentro del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) como un trastorno del estado de ánimo cuya característica principal es una alteración del humor. Se caracteriza por la presencia de al menos uno de estos dos síntomas fundamentales (1) estado de ánimo deprimido y/o (2) pérdida generalizada de interés o de la capacidad para experimentar placer. La depresión también produce en las personas que la sufren sentimientos de culpabilidad excesivos o no apropiados, pérdida de energía (enlentecimiento psicomotor), pérdida del apetito y del deseo sexual, ideación suicida recurrente, sueño alterado (insomnio o hipersomnia), desasosiego, falta de objetivos, etc. y cuyo tratamiento, por ejemplo con antidepresivos, produce un aumento del ánimo, una mejora en el apetito y en los patrones de sueño, disminución de los sentimientos de culpabilidad, de indefensión, de inutilidad, etc. (Nemeroff, 1998). También son muy importantes los efectos a nivel social que la depresión conlleva y que se traducen en pérdida de energía para funcionar socialmente, mantener relaciones personales y de trabajo, etc. (Hirschfield y cols., 2000; Lépine, 2001). Algunos autores piensan que la depresión tiene ciertas características adaptativas heredadas, quizás, de nuestros ancestros que permiten al individuo defenderse, adaptarse mejor a los cambios de un contexto en el que esforzarse por cumplir unos objetivos podría poner en peligro su integridad (Nesse, 2000).

Entre un 5-12% en el caso de los hombres y entre un 10-12% en las mujeres sufrirán algún episodio depresivo en su vida (Nemeroff, 1998). La Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation, WHO) espera que para el 2020 sea la segunda causa de enfermedad (y con ello de incapacidad), con respecto al resto de las enfermedades, por delante incluso de los accidentes de tráfico (Murray y López, 1996, 1997). Se calcula que un 20% de las personas que reciben atención primaria padecen algún tipo de trastorno depresivo y de éstas, un 5% sufren depresión mayor (Paykel y Priest, 1992). Se estima que cerca del 90% de las personas que sufren depresión jamás ha acudido a la consulta por su problema, con lo que no pueden ser ni diagnosticados ni tratados y se estima en un 40% las depresiones que remiten espontáneamente, sin ningún tipo de tratamiento (Del Río, 1997). Cada vez la edad de inicio es más precoz, pero es entre los 20 y los 40 años cuando es más probable padecer depresión que de no tratarse, puede conducir al suicidio (Stahl, 1998c). Sin embargo, este trastorno también se da en niños y adolescentes, en una proporción considerable, con sintomatología parecida a la descrita en los adultos y de similares consecuencias (Son y Kirchner, 2000). En los estudios transculturales, la depresión presenta rasgos comunes y una prevalencia similar, lo cual demuestra que es algo universal (Doris y cols., 1999; Niklson y Reimitz, 2001).

A lo largo de la vida del deprimido, la depresión se presenta de forma episódica: puede haber remisión o recuperación si reduce en un 50% los síntomas depresivos; si la depresión reaparece en los dos meses siguientes a la recuperación, entonces se dice que el paciente ha sufrido una recaída, y recurrencia si esto ocurre después de pasados dos meses (ver Figura 2.1.). Los episodios pueden durar años y la mitad de las personas que padecen un único episodio tienen riesgo de recurrencia. Keller y Boland (1998) destacan que más del 40% de las personas que se recuperaron de un episodio de depresión unipolar tuvieron una recurrencia después de dos años, y pasados 5 años, este porcentaje aumentó al 60%. La probabilidad de recurrencia aumenta en el caso de ser mujer, de haber padecido muchos episodios y de haber estado durante mucho tiempo sin ser tratado (Mueller y cols., 1999). En ocasiones, el deprimido no sigue un tratamiento para su enfermedad y la mayoría de los episodios de depresión que no son tratados pueden durar de 6 a 24 meses e incluso más de dos años (Stahl, 1998c). Lo que es evidente es que la depresión es una patología crónica (Montgomery y cols., 2001) que requiere un tratamiento continuado de psicoterapia y farmacoterapia para su control (Dunner, 2001).

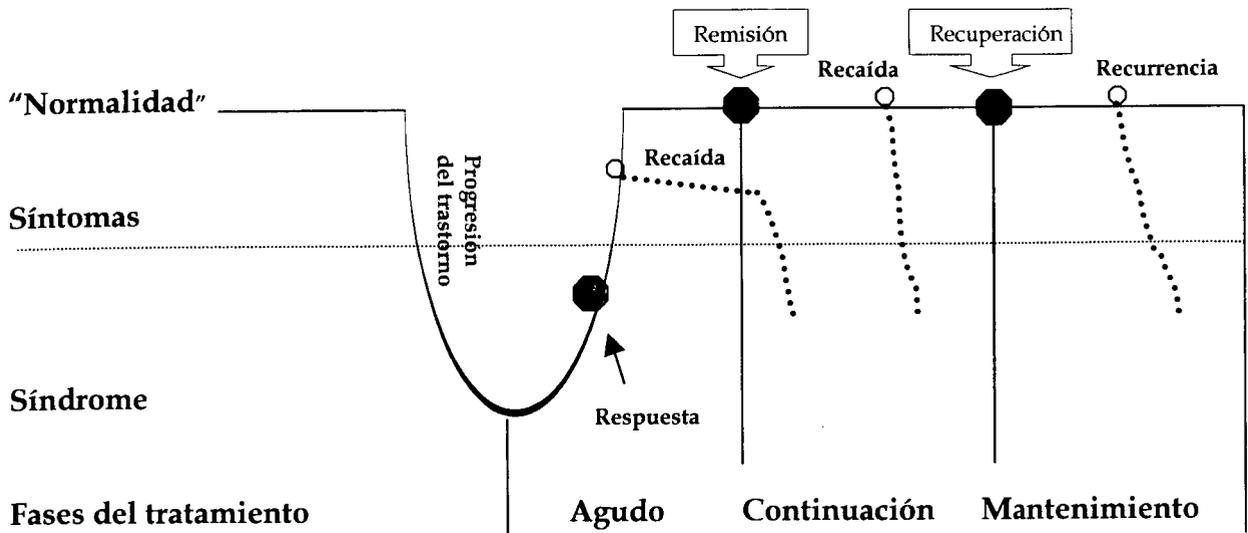


Figura 2.1. Evolución de la depresión con episodios de normalidad, remisión, recaída, recuperación y recurrencia (Traducido de Kupfer, 1991).

2.2. Clasificación

La depresión puede ser clasificada en distintas tipologías. Si tenemos en cuenta la existencia o no de factores ambientales que provoquen la depresión, podemos hablar de depresiones endógenas en las que no hay tales factores y depresiones reactivas en las que estos factores explican el inicio del trastorno. Se habla de depresiones psicóticas cuando el trastorno concurre con ideas delirantes, alucinaciones y un alejamiento del mundo real y depresiones neuróticas en las que tales características no se dan. También se puede dividir entre depresión bipolar (o trastorno bipolar), caracterizado por períodos alternativos de manía y depresión y depresión unipolar, aquella que se da sin períodos de manía. Cuando se quiere indicar que hay causas somáticas (desencadenantes o no) se habla de depresión primaria o secundaria. Prescindiendo de la clasificación internacional del ICD-10, la más exhaustiva y útil es la del APA, en cuyo manual, el DSM-IV, clasifica los trastornos del estado de ánimo en:

- **Trastornos depresivos (depresión unipolar):**
 - Trastorno depresivo mayor
 - Trastorno distímico
 - Trastorno depresivo no especificado
 - Trastorno disfórico premenstrual

El **trastorno depresivo mayor** se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores (los criterios se muestran en la Tabla 2.2.C.).

El **trastorno distímico** se caracteriza por al menos dos años en los que ha habido más días con estado de ánimo depresivo que sin él, acompañado de otros síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor. Es una forma de depresión leve pero que dura mucho.

El **trastorno depresivo no especificado** se incluye para codificar los trastornos con características depresivas que no cumplen los criterios para un trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo o trastorno adaptativo con estado de ánimo mixto ansioso y depresivo (o síntomas depresivos sobre los que hay una información inadecuada o contradictoria).

Aquí también se incluye el **Trastorno disfórico premenstrual**, clasificado en el DSM-IV dentro del Trastorno depresivo no especificado y que se caracteriza por un estado de ánimo acusadamente deprimido, ansiedad importante, marcada labilidad afectiva, etc. que interfiere en las actividades normales de la persona y que se dan con regularidad durante la última semana de la fase luteínica (remitiendo a los pocos días del inicio de las menstruaciones) en la mayoría de los ciclos menstruales del último año.

- **Trastornos bipolares (depresión bipolar):**

- Trastorno bipolar I
- Trastorno bipolar II
- Trastorno ciclotímico
- Trastorno bipolar no especificado

El **trastorno bipolar I** se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores.

El **trastorno bipolar II** se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco.

El **trastorno ciclotímico** se caracteriza por al menos dos años de numerosos períodos de síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio maníaco y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.

El **trastorno bipolar no especificado** se incluye para codificar trastornos con características bipolares que no cumplen criterios para ninguno de los trastornos bipolares específicos definidos en esta sección (o síntomas bipolares sobre los que se tiene una información inadecuada o contradictoria).

- **Otros trastornos del estado de ánimo:**

- Trastorno del estado de ánimo debido a ... (indicar enfermedad médica)
- Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias
- Trastorno del estado de ánimo no especificado

El **trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica** se caracteriza por una acusada y prolongada alteración del estado de ánimo que se considera un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica (ver Tabla 2.2.A).

El **trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias** se caracteriza por una acusada y prolongada alteración del estado de ánimo que se considera un efecto fisiológico directo de una droga, un medicamento, otro tratamiento somático para la depresión o la exposición a un tóxico (ver Tabla 2.2.B).

El **trastorno del estado de ánimo no especificado** se incluye para codificar los trastornos con síntomas afectivos que no cumplen los criterios para ningún trastorno del estado de ánimo y en los que es difícil escoger entre un trastorno depresivo no especificado y un trastorno bipolar no especificado.

Tabla 2.2.A. TRASTORNOS MÉDICOS Y PSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS CON LA DEPRESIÓN (TRASTORNO DEL ESTADO DE ÁNIMO DEBIDO A ENFERMEDAD MÉDICA)
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades neurológicas degenerativas: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Huntington - Patología vascular cerebral - Enfermedades metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de vitamina B12 - Enfermedades endocrinas: <ul style="list-style-type: none"> Hiper e hipotiroidismo Hiper e hipoparatiroidismo Hiper e hipofunción corticosuprarrenal - Enfermedades autoinmunes - Infecciones víricas o de otro tipo: <ul style="list-style-type: none"> Hepatitis Mononucleosis Virus de la inmunodeficiencia humana - Algunos tipos de cáncer: <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma de páncreas.

Nota: Tomado del DSM-IV (APA, 1995).

Tabla 2.2.B. SUSTANCIAS QUE PUEDEN PROVOCAR SÍNTOMAS DEPRESIVOS (TRASTORNO DEL ESTADO DE ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS)
<ul style="list-style-type: none"> - Dosis altas de reserpina, corticoides y esteroides anabolizantes. - Los metales pesados y las toxinas (por ejemplo, sustancias volátiles como la gasolina y la pintura, insecticidas organofosforados, gases nerviosos, monóxido de carbono, dióxido de carbono).

Nota: Tomado del DSM-IV (APA, 1995).

Los criterios para el diagnóstico de los citados trastornos requieren la presencia o ausencia de determinados episodios afectivos (conjunto de síntomas): episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco.

Otros tipos de depresión que aparecen en el DSM-IV son:

DEPRESIÓN ANSIÓGENA: cumple los requisitos de una depresión mayor, pero además, hay síntomas de ansiedad; dentro del Trastorno de ansiedad no especificado, el DSM-IV define el Trastorno mixto ansioso-depresivo, que cursa con síntomas de ansiedad y depresión clínicamente significativos, aunque no se cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno del estado de ánimo específico ni de un trastorno de ansiedad específico.

Tabla 2.2.C. CRITERIOS PARA DEFINIR UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR
A. Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) ó (2). No incluir los síntomas claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.
(1) estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros. En niños y adolescentes el estado puede ser irritable.
(2) disminución acusada del interés o la capacidad para el placer en todas o algunas de las actividades, la mayor parte del día, casi cada día según él o los demás.
(3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso o pérdida o aumento del apetito casi cada día. En niños valorar el fracaso en lograr los aumentos esperables.
(4) insomnio o hipersomnia casi cada día.
(5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día, observable por los demás y que no sean meras sensaciones de inquietud.
(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 (no los simples autorreproches de enfermo).
(8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día, bien visto por los demás o por él mismo.
(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, deterioro social, laboral o en otras áreas.
D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica (hipotiroidismo).
E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas 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.

Nota: Tomado del DSM-IV (APA, 1995).

DEPRESIÓN ATÍPICA: Se define por la reactividad del estado de ánimo y la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: aumento del apetito o del peso, hipersomnia, abatimiento (sensación de brazos y piernas cansadas) y un patrón muy prolongado de extrema sensibilidad a la percepción de rechazo interpersonal y con ausencia de los rasgos que se calificarían como melancólicos o catatónicos.

TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL: Similar a la depresión mayor, incluye un ansia por tomar carbohidratos (lo que conduce a ganar peso) , sobre todo en el invierno y en el cual el tratamiento con fototerapia es efectivo.

DEPRESIÓN POSTPARTO: El parto puede precipitar un episodio depresivo mayor, en cuyo caso se señala la especificación de inicio en el posparto. Las mujeres con trastorno bipolar I tienen un mayor riesgo de presentar episodios posteriores (a menudo psicóticos) en el período del posparto inmediato. El período premenstrual

puede asociarse con un empeoramiento de un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco ya existente (ver Apartado 2.5).

DEPRESIÓN PSICÓTICA: Puede formar parte de la depresión mayor y de los desórdenes bipolares, cursa con alucinaciones e ilusiones que pueden estar relacionadas o no con los temas depresivos (de culpa, de persecución, etc.) y se da en mayor proporción en las mujeres.

TRASTORNO DEPRESIVO POSTPSICÓTICO: Los síntomas típicos de un episodio depresivo mayor sólo aparecen en la fase residual de la esquizofrenia; sin embargo, en el trastorno esquizoafectivo y en el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos debe haber un período de superposición entre el episodio psicótico y el depresivo en un momento dado.

DEPRESIÓN SECUNDARIA A OTRAS ENFERMEDADES MENTALES

Esquizofrenia: Por un lado se cumplen los criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor. El episodio depresivo mayor se superpone y aparece exclusivamente durante la fase residual de la esquizofrenia y no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o de una enfermedad médica.

Demencia: En las personas ancianas suele ser difícil determinar si los síntomas cognoscitivos (por ejemplo, desorientación, apatía, dificultades para concentrarse, pérdida de memoria) son atribuibles a una demencia o a un episodio depresivo mayor. El estado premórbido del sujeto puede ayudar a diferenciar un episodio depresivo mayor de una demencia, ya que en ésta suele haber una historia de deterioro de las funciones cognoscitivas, mientras que el sujeto con un episodio depresivo mayor es mucho más probable que tenga un estado premórbido relativamente normal y un deterioro cognoscitivo brusco asociado a la depresión (Gareri y cols., 2000).

Los estudios no establecen claramente una relación directa entre síntomas depresivos y declive cognitivo, pero en ciertos casos, sí se ha podido presagiar a partir de los síntomas depresivos, futuras pérdidas cognitivas en ancianos (Bassuk y cols., 1998). Pitt y Yousef (1997) sostienen que la depresión está unida a la demencia y que su tratamiento es esencial para elevar la calidad de vida del anciano aunque no su memoria. Esto es vital para evitar síntomas depresivos enmascarados como problemas somáticos de otra índole que no hagan sino empeorar la vida del anciano (Gareri y cols., 2000).

2.3. Bases biológicas de la depresión

La etiología de la depresión no está clara. Se trata de un trastorno heterogéneo que abarca muchos cambios neuroquímicos, sin olvidar los factores genéticos, que junto con los ambientales juegan un papel importante (Sullivan y cols., 2000). Las similitudes que existen entre los cambios biológicos y la sintomatología depresiva permiten establecer hipótesis acerca de esta patología, la mayoría de las cuales se han reforzado con la investigación de los mecanismos de acción de los antidepresivos, con los estudios de familias biológicas, familias adoptivas, determinadas poblaciones (como los Amish) y estudios de gemelos. En la depresión mayor, el estudio con gemelos monocigóticos y dicigóticos ha permitido concluir que la depresión es igualmente heredable en ambos sexos, pero hay diferencias en el riesgo a padecerla (Kendler y Prescott, 1999) y en el caso de las mujeres gemelas monocigóticas, los factores ambientales son los que explican las diferencias entre ellas (Kendler y Gardner, 2001). Algunos genes del cromosoma 11, diversas regiones del cromosoma 18 y un sitio del cromosoma 21, junto con los cromosomas 4, 6, 13 y 15 son algunos de los genes a los que se les atribuye su participación en la patofisiología de la depresión (Doris y cols., 1999). Sin embargo, todas estas investigaciones están pendientes de ser corroboradas con mayor número de estudios. Hasta la fecha, ningún estudio ha mostrado mayor carga de unos genes u otros para explicar la depresión y de conocerlo tendría una utilidad clínica limitada (Duffy y cols., 2000). A continuación, se resumen algunas hipótesis, su base teórica genuina, sus posteriores modificaciones y los aspectos a favor y en contra:

- A. PERSPECTIVAS CENTRADAS EN ALTERACIONES EN LOS NIVELES SINÁPTICOS DE NEUROTRANSMISORES (Años 50-70)**
 - A.1. HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA**
 - A.2. HIPÓTESIS DOPAMÍNICA**
 - A.3. HIPÓTESIS COLINÉRGICA**
 - A.4. HIPÓTESIS GABAÉRGICA**
 - A.5. HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA**
- B. OTRAS PERSPECTIVAS**
 - B.1. HIPÓTESIS DE LA ADAPTACIÓN RECEPTORIAL (Años 80)**
 - B.2. HIPÓTESIS NEUROENDOCRINA (Años 90)**
 - B.3. MODELO DE DIÁTESIS-ESTRÉS DE LAS ALTERACIONES DEL ÁNIMO (Años 90)**
 - B.4. HIPÓTESIS DE LA PLASTICIDAD NEURONAL HIPOCAMPAL (Años 1990-2001)**

A. PERSPECTIVAS CENTRADAS EN ALTERACIONES EN LOS NIVELES SINÁPTICOS DE NEUROTRANSMISORES

A.1. HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA

Base teórica y modificaciones

Conocida también como hipótesis de las aminas biógenas, es la unión de la teoría catecolaminérgica de Schildkraut (1965) que sostenía que la depresión se producía como consecuencia del déficit de las catecolaminas (principalmente noradrenalina) y de la teoría de las indolaminas (Coppen, 1967), que defendía el déficit de serotonina como responsable de la depresión. Dicha unión postula que en la depresión se da un hipofuncionamiento de ambos sistemas de neurotransmisión, inspirándose en las acciones de los fármacos empleados en su tratamiento, en la acción contraria que supondría la manía y en que ambos sistemas se necesitan entre sí para lograr un correcto balance.

Aspectos a favor

- Todos los estudios realizados hasta la fecha confirman que ambos neurotransmisores están claramente implicados en la depresión (Schatzberg y Schildkraut, 1995; Maes y Meltzer, 1995; Dinan, 1996; Mann y cols., 1996; Leonard, 1997; Delgado y Moreno, 2000; Naughton y cols., 2000; Ressler y Nemeroff, 1999, 2000; Drevets, 2000; Blier y cols., 2001; Racagni, 2001).
- El mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresivos eleva los niveles de estos neurotransmisores (son agonistas monoaminérgicos) (Blier y de Montigny, 1999) y la reserpina, un antihipertensivo que actúa disminuyendo dichos niveles, es depresógena (Stahl, 1998c).
- La *reboxetina*, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir exclusivamente la recaptación de serotonina y la recaptación de noradrenalina, es eficaz para aliviar los síntomas de la depresión (Humble, 2000; Wong y cols., 2000). Los nuevos antidepresivos tienen en común con los clásicos el aumentar la neurotransmisión monoaminérgica con sólo una dosis (Hindmarch, 2001).
- Hay una regulación recíproca entre el sistema noradrenérgico y el serotoninérgico y ambos están implicados tanto en la etiología de la depresión como en el mecanismo de acción de los antidepresivos (Mongeau y cols., 1997). El sistema noradrenérgico también está modulado con el tratamiento crónico con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Linnoila y cols., 1982) y para que se

produzca la regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos las vías serotoninérgicas deben estar intactas (Brunello y cols., 1982).

- En los sujetos deprimidos está alterada la función y la densidad de los receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1A} (Sanz y cols., 1995) y hay evidencia de muchas alteraciones en ambos sistemas, aunque en diferente dirección (Ressler y Nemeroff, 1999). Hay un aumento de los receptores serotoninérgicos postsinápticos 5-HT₂ en el cerebro de personas deprimidas que no tomaban antidepresivos (Yates y cols., 1990).

- En los pacientes deprimidos que están recuperándose, vuelven a presentarse rápidamente los síntomas depresivos si siguen una dieta pobre en triptófano, un precursor de la serotonina (Benkelfat y cols., 1994), lo cual no ocurre tan rápidamente en los no deprimidos (Delgado y cols., 1994).

Aspectos en contra

- No se puede sostener que la mejoría clínica tras la administración de antidepresivos se base sólo en el aumento de monoaminas, ya que la cocaína es también un agonista monoaminérgico y no tiene propiedades antidepresivas (Stahl, 1998a).

- La demora en la mejoría clínica cuando los niveles de neurotransmisores aumentan inmediatamente tras su administración (Blier, 2001).

- La existencia de antidepresivos que no bloquean la recaptación ni de la serotonina, ni de la noradrenalina como la *mianserina* (Stahl, 1998a) o la *tianeptina* que, paradójicamente, incrementa la recaptación de serotonina (Del Río, 1997).

- Los metabolitos de la noradrenalina (MHPG) y los de la serotonina (5-HHIAA) no están reducidos en todos los deprimidos y la depleción de serotonina, por sí misma, no provoca depresión en sujetos sanos (Stahl, 1998c).

A.2. HIPÓTESIS DOPAMÍNICA

Base teórica y modificaciones

En la década de los 70, algunos investigadores sugirieron la participación de la catecolamina dopamina en la etiología de la depresión (McClure, 1973; Randrup y cols., 1975) y por ejemplo, el ácido homovanílico y el dihidroxifenilacético (ambos metabolitos de la dopamina), estaban disminuidos en algunos tipos de depresiones (van Praag y Korf, 1971; Berger y cols., 1980). En la década de los años 80 y 90 otros

estudios relacionaron también dopamina y depresión (Elbert y cols., 1996).

Aspectos a favor

- La transmisión de dopamina mejora tras el tratamiento crónico con antidepresivos (Willner, 1995).
- Los antidepresivos provocan cambios en los receptores dopaminérgicos del sistema mesolímbico (D'Aquila y cols., 2000), sistema de gran importancia en el control de la motivación y la recompensa (afectados en la depresión) (Willner, 1995).
- Las regiones identificadas como importantes en la depresión unipolar están implicadas en la modulación de la dopamina, junto a la de serotonina y noradrenalina (Drevets y cols., 1997).
- La administración crónica de un antidepresivo tricíclico (*amitriptilina*) corrige el aumento de los niveles de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ en el cuerpo estriado y rebaja las concentraciones del transporte de dopamina, únicamente en los ratones transgénicos (Cyr y cols., 2001).
- El *bupropion* es un antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina (Ascher y cols., 1995), como la *venlafaxina*, que además inhibe la recaptación de serotonina y de noradrenalina (Stahl, 1998a).
- Otros agentes dopaminérgicos como el *amisulpiride* o el *sulpiride* tienen propiedades antidepresivas (Drago y cols., 2000; Verbeeck y cols., 2001).
- La *reserpina*, que disminuye los niveles de dopamina, o los neurolépticos, que bloquean los receptores dopaminérgicos, inducen depresión (Stahl, 1998a; D'Aquila y cols., 2000).

Aspectos en contra

- Esta teoría no puede justificar todos los cambios que se producen en la depresión, ni cómo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden llegar a ser eficaces antidepresivos; ni tampoco la demora en la mejoría clínica de la depresión tras la toma de antidepresivos (Stahl, 1998c).
- En ocasiones, la unión a los receptores D₂ y D₃ es más evidente en una administración aguda que en el tratamiento crónico con antidepresivos (Rogoz y Dziedzicka-Wasylewska, 1999).

A.3. HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Base teórica y modificaciones

En la década de los 70 también se relacionó la depresión con un desajuste entre el equilibrio colinérgico y el adrenérgico que produciría un aumento de acetilcolina en aquellas áreas reguladoras del ánimo (Janowsky y cols., 1972, 1983). Estudios posteriores apoyaron esta teoría al estudiar, por ejemplo, las posibles respuestas fisiológicas que mediaban en los receptores colinérgicos o la mayor densidad de los receptores muscarínicos en el caso de las personas deprimidas (Baker y Dewhurst, 1985).

Aspectos a favor

- La reserpina y otras sustancias agonistas colinérgicas, como la fisostigmina producen síntomas depresivos, mientras que aquellas con efectos anticolinérgicos tienen efectos antidepresivos (Dilsaver y Coffman, 1989).

Aspectos en contra

- No se puede sostener como única alteración en la etiología de la depresión ni la explica completamente.

A.4. HIPÓTESIS GABAÉRGICA

Base teórica y modificaciones

Berrettini y cols., (1984) estudiaron la participación del ácido gamma-amino butírico (GABA) en la depresión y algunos estudios clínicos mostraban niveles reducidos de este neurotransmisor en los pacientes deprimidos que no estaban bajo tratamiento (Sanacora y cols., 1999).

Aspectos a favor

- Algunos agonistas gabaérgicos, como las benzodiazepinas tienen propiedades antidepresivas (Petty y cols., 1995) y algunos antidepresivos, como la *fenelcina*, aumentan la presencia del GABA en el cerebro de ratas (Baker y cols., 2000) así como los estabilizadores del estado de ánimo o el electroshock que aumentan los niveles de GABA en el cerebro de ratas (Baker y Dewhurst, 1985).

Aspectos en contra

- Esta teoría no explica cómo antidepresivos que no inciden en este sistema pueden ejercer como tales.

A.5. HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA

Base teórica y modificaciones

Durante la década de los 90, se descubrió que en el mecanismo de acción de los antidepresivos podría estar implicado este sistema y, en concreto, de los ocho receptores glutamatérgicos conocidos, el NMDA (Trullas y Skolnick, 1990), muy relacionado con la potenciación a largo plazo. Posteriores estudios confirmaron la relación entre este receptor, el sistema glutamatérgico y los antidepresivos (Vetulani y Nalepa, 2000).

Aspectos a favor

- Los receptores de NMDA se ven afectados con la administración crónica de antidepresivos: por ejemplo, la *desipramina* modifica la actividad de las neuronas glutamatérgicas (Bouron y Chatton, 1999).
- El *litio* facilita la regulación de la recaptación del glutamato y los antagonistas de los receptores NMDA, como la *ketamina*, actúan como antidepresivos, lo cual se ha comprobado en varios modelos animales (Trullas y Skolnick, 1990; Skolnick 1999; Skolnick y cols., 2001).
- Nowak y cols., (1993) comprobaron que los antagonistas del Ca^{2+} , del que el receptor NMDA es ligando dependiente, producen un efecto parecido al de los antidepresivos en ese receptor.
- El bloqueo de la recaptación de adenosina o su mayor liberación por un lado, y por otro, la consiguiente activación de los receptores de adenosina A_1 pueden ser los responsables del efecto inhibitor de los antidepresivos en la liberación de glutamato y aspartato (Golembiowska y Dziubina, 2001).

Aspectos en contra

- Se han encontrado alteraciones en los receptores NMDA de la corteza frontal de muertos por suicidio (Nowak y cols., 1995) que en otros estudios no se han descrito (Kamali y cols., 2001).
- Los hallazgos que relacionan el glutamato con la depresión son escasos y muy variados (Belsham, 2001).

B. OTRAS PERSPECTIVAS

B.1. HIPÓTESIS DE LA ADAPTACIÓN RECEPTORIAL

Base teórica y modificaciones

Según esta hipótesis debido a la disminución de neurotransmisores disponibles en la hendidura sináptica, los receptores β -adrenérgicos estarían regulados al alza (en el número o en la sensibilidad de los receptores ya existentes), que provocaría los síntomas depresivos. Es decir, la depresión sería consecuencia de la expresión desmesurada de los receptores y los antidepresivos actuarían regulando a la baja esos receptores. Esta disminución en la sensibilidad se produce gradualmente por la acción de los antidepresivos que han elevado los niveles de neurotransmisores en el espacio sináptico (Sulser y cols., 1978). Dewhurst (1968) ya postulaba cambios en la sensibilidad del receptor en la depresión, pero fue durante la década de los 80 cuando un gran número de estudios corroboraron dicha posibilidad (Baker y Dewhurst, 1985).

Aspectos a favor

- El cambio neuronal que parece acompaña en el tiempo a la mejoría clínica provocada por la administración de antidepresivos sería esta regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos, principalmente (Stahl, 1998c).
- La administración de antidepresivos reduce la densidad de los receptores β -adrenérgicos en la corteza cerebral y el efecto opuesto se ha obtenido con la administración de depresógenos con la reserpina (Vetulani y cols., 1976).

Aspectos en contra

- No se ha registrado de manera consistente un déficit de noradrenalina, de serotonina, o de sus metabolitos en el cerebro de los pacientes deprimidos, aunque sí una disminución en la concentración del metabolito de serotonina en el fluido cerebroespinal (Arranz y cols., 1997) y en algunos estudios, hipofuncionamiento serotoninérgico en la corteza prefrontal y en el rafe dorsal-medial (Kamali y cols., 2001).
- El fenómeno regulador de los receptores β -adrenérgicos no se da en todos los antidepresivos; por ejemplo, la administración crónica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pacientes depresivos normaliza la alteración en la función y densidad de los receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1A} (Sanz y cols., 1995).
- Los estudios más recientes apoyan una adaptación receptorial al alza de la

cascada del AMPc tras el tratamiento crónico de antidepresivos, aunque los niveles de los receptores adrenérgicos estén decrecidos; Vaidya y Duman (2001) sostienen que quizás haya receptores residuales como para aumentar la noradrenalina disponible en la sinapsis tras un tratamiento con antidepresivos con lo que, aun estando reducidos los niveles de los β -receptores, el aumento del neurotransmisor sería suficiente para regular al alza el sistema AMPc. Esta aparente paradoja se explica con detalle en el Capítulo 4 (ver Figura 4.2.B).

B.2. HIPÓTESIS NEUROENDOCRINA

Base teórica y modificaciones

Esta teoría también conocida como hipótesis del receptor corticosteroide o del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal señala que la depresión estaría asociada al deterioro de este receptor que aumentaría desmesuradamente la liberación de neurohormonas y provocarían los síntomas depresivos (Holsboer, 2000). Ciertamente, son característicos de la depresión los cambios en este eje cuyo desorden incrementaría la secreción del factor liberador de corticotropina (FLC), lo que a su vez estimularía a la hormona adrenocorticotrópica que conllevaría la liberación de cortisol (y en general, de los glucocorticoides de la corteza adrenal) (Bateman y cols., 1989; Roozendaal, 2000; Dinan, 2001b) que los haría más susceptibles a pequeños acontecimientos estresantes (Sapolsky, 2000). Precisamente, la hipótesis de Sapolsky gira en torno a la idea de que un periodo de estrés o una excesiva secreción de glucocorticoides ocasiona una regulación a la baja de los receptores glucocorticoides en las neuronas hipocampales. El riesgo de futuras depresiones se incrementaría progresivamente con cada recurrencia y sería el correlato conductual de la vulnerabilidad producida por el estrés a nivel neuronal: para el sujeto cada vez es más difícil enfrentarse a los cambios (Thase, 2001; Holsboer, 2001).

Aspectos a favor

- Los cambios que se producen en el ánimo y a nivel hormonal son paralelos en el tiempo (Holsboer, 1995).
- Las alteraciones biológicas que se dan en este eje están ampliamente documentadas: en las personas deprimidas, por ejemplo, altos niveles de cortisol o el hecho de que la dexametasona (un glucocorticoide sintético) no engañe al hipotálamo para que no siga elevando los niveles (Dinan, 2001a).

- Los síntomas depresivos y los ocasionados por la disfunción del mencionado eje remiten con antidepresivos (Holsboer, 1995, 1999, 2001). De hecho, hay una relación directa entre responder al tratamiento y tener normalizado este eje (Rubin y cols., 1995; Heuser y cols., 1996) y algunos autores sugieren que el tratamiento de la depresión podría ser modularlo (Dinan, 2001a).

- En roedores, la administración de FLC produce en los animales conductas relacionadas con la depresión, como por ejemplo, la reducción de la ingesta de comida, de la capacidad exploratoria, etc. (Boyer, 2000).

- La hipercortisolemia se observa en los deprimidos crónicos (Sapolsky, 2000) y podría ser la responsable del daño en el hipocampo que interrumpiría la actividad inhibitoria del hipotálamo, lo que a su vez elevaría los niveles del factor liberador de corticotropina y disminuiría la hormona ACTH (Sheline, 2000).

- El complejo amígdala-hipocampo es una estructura vulnerable a los efectos de los glucocorticoides que pueden producir una pérdida de neuronas (McEwen, 2001) lo que, a su vez, provoca la desregulación del eje HPA (Sapolsky y cols., 1986) cuya anómala regulación podría ser el origen de la depresión. Los deterioros cognitivos se asocian a su regulación, cuyo equilibrio depende de la producción de los glucocorticoides e influye en el hipocampo (Roozendaal, 2000).

- Leonard (2001) sostiene que la depresión mayor podría ser una enfermedad psiconeuroinmunológica en la que el incremento en las citocinas pro-inflamatorias del cerebro tendrían un papel esencial en los cambios de la actividad de los neurotransmisores y del eje HPA; de hecho, la mayoría de los antidepresivos (los tricíclicos, los inhibidores selectivos, el litio, o los inhibidores de la monoaminoxidasa) normalizan la activación patológica de las citocinas en la depresión las cuales regulan, a su vez, funciones claramente afectadas en la depresión como el sueño o la ingesta (Maes, 2001).

- Algunos estudios han encontrado que la administración de glucocorticoides, imitando los niveles liberados por estrés, produce atrofia en el hipocampo (Sapolsky, 2000) y el bloqueo de los receptores de la hormona liberadora de corticotrópicos podría ser un mecanismo de acción antidepresivo (Holsboer, 1999).

- Los estudios que apoyan esta teoría defienden que los antidepresivos extenderían su mecanismo de acción más allá de los receptores de membrana de las

monoaminas e implicarían la mejora de la función de este receptor corticosteroide (Holsboer, 1999,2001). Los altos niveles de glucocorticoides serían los responsables de los problemas de memoria de los deprimidos (Jameison y Dinan, 2001).

- El estrés impide la neurogénesis en las neuronas granulares del giro dentado y atrofia las dendritas de la región CA3 hipocampal, lo cual puede ser un rasgo de los trastornos afectivos (McEwen y Magarinos, 2001).

Aspectos en contra

- Se ha defendido que las disfunciones que se localizan en el hipotálamo, la hipófisis anterior y la corteza adrenal se producen como causa de la depresión (Holsboer, 2001), pero esto podría ser el resultado.

- Como en los anteriores casos, no explica por sí sola, toda la patofisiología de la depresión.

B.3. MODELO DE DIÁTESIS-ESTRÉS DE LAS ALTERACIONES DEL ÁNIMO

Base teórica y modificaciones

Este modelo propuesto por Nemeroff (1998) combina los factores ambientales y los genéticos de la depresión, con las hipótesis de alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, en el hipocampo y las producidas a nivel hormonal. Sostiene que las personas heredan una cierta predisposición innata (diátesis) para desarrollar la depresión que se desencadena con la aparición de ciertas experiencias (estrés). Una experiencia temprana negativa o trauma puede conllevar una permanente hiperactividad del sistema noradrenérgico y del FLC lo que conllevaría una pérdida neuronal en el hipocampo que provocaría su volumen disminuido y dejaría el sistema sensibilizado para responder ante la mínima situación de estrés. Ante la continua presencia de situaciones estresantes, el sistema cronificaría su hiperactividad. El sistema FLC y la secreción de cortisol constantes causarían alteraciones en los receptores de los glucocorticoides, facilitarían la muerte neuronal en el hipocampo de ratas y la desregulación del eje HPA (Sapolsky y cols., 1986) base para la aparición de trastornos del ánimo y de ansiedad.

Aspectos a favor

- Los estudios con gemelos han mostrado que la depresión tiene un carga genética, que podría ser esta vulnerabilidad de la que habla Nemeroff. Muchas

investigaciones han mostrado que una experiencia temprana negativa puede derivar en depresión y que además provoca alteraciones neurobiológicas importantes que se reflejan en el eje HPA, el sistema CFR, el hipocampo y el sistema noradrenérgico (Sadek y Nemeroff, 2000).

- Los estudios con animales muestran niveles altos de hormonas liberadoras de corticotrópicos, adrenocorticotrópicos y corticosteroides si durante las primeras fases de vida se les somete a estrés; la administración crónica con antidepresivos normaliza estos niveles (Soblosky y Thurmond, 1986).

- Hay un gran paralelismo entre los cambios que se dan en el eje ante estrés crónico y ante la depresión que los relaciona (Blackburn-Munro y Blackburn-Munro, 2001). La producción excesiva y crónica de cortisol facilita la muerte neuronal en el hipocampo, lo que, a su vez, provoca la desregulación del eje HPA (Sapolsky y cols., 1986).

- La mayoría de los trastornos de ansiedad son desórdenes primarios que incrementan el riesgo de padecer depresión (Wittchen y cols., 2000) y ambos trastornos comparten algunos rasgos comunes, como por ejemplo, la desregulación neuroendocrina, la regulación al alza de los receptores β , etc. (Boyer, 2000).

Aspectos en contra

- El propio Nemeroff reconoce las limitaciones de su modelo: ni todas las personas tienen esa predisposición genética, ni todos han tenido un trauma temprano al que atribuir posteriormente el inicio de la depresión y tampoco explica las diferentes tipologías de la depresión.

B.4. HIPÓTESIS DE LA PLASTICIDAD NEURONAL HIPOCAMPAL

Base teórica y modificaciones

Ninguna de las anteriores perspectivas explicaban totalmente la patología de la depresión, aunque cada una de ellas apuntaba detalles que permitían conocer más sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos y la etiología de la depresión, reconociendo la complejidad de ambos.

- Los estudios de Duman y sus colaboradores defienden el papel de la plasticidad neuronal en la etiología de la depresión y en la acción de los antidepresivos (Duman y cols., 1997; 2000). La depresión podría surgir cuando los sistemas neuronales no se adaptaran correctamente en respuesta a la aparición de estímulos

externos, como por ejemplo, el estrés o por una vulnerabilidad genética. La disfunción de las vías adaptativas que controlan la plasticidad neuronal estaría modulada por los antidepresivos que, bien anulando esta disfunción o bien estimulando la plasticidad adaptativa apropiada, ejercerían sus efectos terapéuticos y protegerían a esas neuronas de daños posteriores e incluso podrían revertir el deterioro causado por el estrés (Sapolsky, 1996; Duman y cols., 1999) lo que también explicaría la demora en la mejoría clínica de los antidepresivos (Duman y cols., 1997). Este modelo explica la vulnerabilidad individual al estrés y a la depresión, derivada de la variación genética (por ejemplo, una mutación del CREB o del BDNF) o producida por factores ambientales (exposición a neurotoxinas, hipoxia, etc.) que vuelve vulnerable al organismo ante un episodio de estrés o de otros factores precipitantes.

Aspectos a favor

- Los primeros estudios sugerían que los antidepresivos podrían inhibir la cascada molecular promovida por el estrés crónico, relacionado con el desencadenamiento de la depresión a nivel de transcripción genética (Schwaninger y cols., 1997).
- La administración crónica de antidepresivos aumenta factores neurotróficos disminuidos en la depresión y que son muy importantes en la plasticidad neuronal: la proteína nuclear a la que se puede unir el AMPcíclico (CREB) cuyo aumento junto al incremento de la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, incrementaría la expresión de BDNF (esencial para la supervivencia neuronal durante el desarrollo humano y para su funcionamiento en la edad adulta) (Nibuya y cols., 1995; Duman y cols., 1999; Vaidya y Duman, 2001).
- Antidepresivos tan diferentes en su mecanismo de acción inmediato como son los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, influyen del mismo modo en algunos cambios bioquímicos intracelulares (Brunello y Racagni, 1998).
- Con las técnicas de neuroimagen y los estudios postmortem, se ha descrito atrofia y muerte neuronal en los cerebros de los pacientes con depresión mayor; concretamente:
 - atrofia celular en la corteza prefrontal dorsolateral y en la orbitofrontal, pérdida de células en la corteza prefrontal e incremento celular en el hipotálamo y en la corteza

orbitofrontal (Davidson y cols., 1999; Drevets y cols., 1997; Rajkowska, 2000; Drevets, 2001). Por su parte, Shah y cols., (1998) describen atrofia en la corteza temporal izquierda, incluyendo el hipocampo anterior izquierdo en pacientes con depresión crónica, en comparación con sujetos sanos o deprimidos ya recuperados.

- anormalidades funcionales y estructurales de las áreas de la corteza prefrontal medial y orbital, en la amígdala, el estriado y el tálamo (Drevets, 2000; Rajkowska, 2000) y del sistema serotoninérgico en el hipocampo (Fujita y cols., 2000),
 - disminución del volumen del hipocampo y de la amígdala, la corteza frontal, el putamen, la glándula pituitaria y el núcleo caudado, así como otro tipo de anormalidades, relacionadas con el metabolismo, el flujo sanguíneo y los receptores de los neurotransmisores (Sapolsky, 1996, 2000; Sheline y cols., 1996, 1999; Sheline, 2000; Sapolsky y Duman, 2000),
 - patrones de actividad peculiares en las áreas límbicas y las corticales, concretamente en el corteza cingulada anterior y ventral (Drevets y cols., 1997; Davidson y cols., 1999; Drevets, 2000).
- En los estudios post-mortem de los sujetos deprimidos también se ha hallado un nivel disminuido de CREB en la corteza cerebral y un aumento en aquellos que estaban recibiendo tratamiento (Dowlatshahi y cols., 1998).

Aspectos en contra

Es la hipótesis más reciente y completa sobre la patofisiología de la depresión, y hasta el momento, todas las investigaciones están confirmando el papel de la plasticidad neuronal en la depresión. Pero los mecanismos de algunos de estos resultados se desconocen y hace falta más investigación que no sólo se base en el hipocampo.

En la actualidad, las explicaciones sencillas que señalaban como responsable de la depresión una única dimensión (por ejemplo, la disminución de neurotransmisores) están siendo reconsideradas y se investiga la relación de la depresión con las actividades moleculares, los segundos mensajeros, las citokinas o el calcio, los factores de transcripción y demás cambios celulares, los cambios hipocampales, la regulación del eje HPA, etc. (Hindmarch, 2001; Wong y Licinio, 2001; Barros y cols., 2002).

Los estudios de neuroimagen y de electrofisiología, junto con las investigaciones clínicas de lesiones cerebrales, detallan las áreas cerebrales que se

encuentran alteradas en el cerebro de las personas deprimidas (Doris y cols., 1999) y con técnicas biotecnológicas y sofisticados modelos animales, también la expresión de genes que están asociados con rasgos particulares de los antidepresivos y de los cambios adaptativos en el cerebro (Yamada e Higuchi, 2002). Drevets (2000, 2001) defiende que las anormalidades que se dan en los trastornos del estado de ánimo implican, por un lado, al sistema límbico-talámico-cortical (que incluye la amígdala, el tálamo medial, la corteza prefrontal medial y orbital) y, por otro lado, el sistema límbico-cortical-estriado-pálido-talámico (que implica componentes del circuito anterior junto con partes del estriado y del pálido). Muchos estudios también han corroborado el papel esencial de la corteza (prefrontal, parietal y anterior) y de la amígdala en la depresión (Elliott, 1998; Davidson y cols., 1999; Drevets y cols., 1997; Rajkowska, 2000; Drevets, 2000, 2001).

Damasio (1997) resalta la importancia que para el estudio de la depresión tiene la neurobiología de la emoción en sus muchas dimensiones (molecular, celular, social, etc.) que guía y organiza nuestra conducta para lograr unas metas. Para todo ello, nuestro organismo necesita tener intacto el "circuito emocional del cerebro humano" en el que parece estar implicada la corteza prefrontal (región ventromedial y región dorsolateral) y la amígdala (ambas fundamentales también como ya veremos en el siguiente capítulo, para la memoria), además del hemisferio derecho, el estriado ventral, la corteza anterior cingulada y la corteza insular (Davidson e Irwin, 1999).

2.4. Tratamiento de la depresión

Sea cual sea la etiología de la depresión, los neurotransmisores implicados y/o las áreas anatómicas afectadas, en lo que los investigadores coinciden es en que cualquier tipo de psicoterapia en combinación con la administración de antidepresivos es el mejor tratamiento que se puede seguir a la hora de tratar los síntomas depresivos y prevenir la aparición de nuevos episodios. A continuación, se describen algunas de las terapias alternativas a los antidepresivos (descritos ampliamente en el Capítulo 4) para los casos en los que la combinación psicoterapia más antidepresivos no se puede emplear o no es efectiva.

El Hipérico

El Hipérico (*Hypericum Perforatum*) es una planta silvestre medicinal también conocida como corazoncillo ó hierba de S. Juan, comercializada en España como

Hipérico Arkocápsulas (Arkochim España, S.A.) sobre la que se han realizando estudios tanto en humanos como en animales, que corroboran su perfil antidepresivo y su recomendación para aliviar los síntomas de las depresiones moderadas (Di Carlo y cols., 2001; Greeson y cols., 2001). Philipp y cols., (1999) comprobaron que tomar 350 mg tres veces al día era tan efectivo como tomar 100 mg/día del antidepresivo tricíclico *imipramina*. Su administración crónica, al igual que ocurre con otros antidepresivos, conlleva cambios en los receptores β -adrenérgicos y en la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ en la corteza cerebral de ratas (Teufel-Mayer y Gleitz, 1997). Su administración reduce los niveles plasmáticos de la *amitriptilina* (Johnne y cols., 2001), el antidepresivo tricíclico objeto de estudio de la presente tesis doctoral.

La privación selectiva o total de sueño

La alteración del sueño está presente como síntoma en la depresión. Mientras que las personas con depresión reactiva (aquella en la que los factores ambientales explican el inicio de la depresión) tienden a presentar hipersomnias, aquellas con depresión endógena tienen el sueño poco profundo, con reducción del sueño de ondas delta (estadios 3 y 4) y un incremento del estadio 1, tendencia a despertarse con frecuencia y cuyo sueño MOR (movimiento ocular rápido) se produce antes y con mayor proporción de episodios en la primera mitad de la noche. El tratamiento consiste en despertar al sujeto deprimido cuando entra en esta fase (es una privación del sueño selectiva). Estas personas, al igual que ocurre con la toma de antidepresivos, necesitan esperar varias semanas para notar la mejoría que en algunos casos es duradera. También se puede mantener una noche despierto a la persona deprimida (privación total de sueño) en cuyo caso el efecto terapéutico es inmediato (hay una mejora de los síntomas tras una única noche de privación de sueño en un 60% de los casos), pero en cuanto recupera su patrón normal de sueño, los síntomas depresivos reaparecen (Kuhs y Tolle, 1991).

La fototerapia

Es el tratamiento más empleado y efectivo para tratar el trastorno afectivo estacional (Wileman y cols., 2001) que se manifiesta por hipersomnia, hiperfagia y cansancio. La fototerapia se emplea también para tratar la depresión postparto (Clayton, 1998). Tiene su base en que la luz actúa como un marcador (o *zeitgeber*) que sincroniza la actividad del reloj biológico del ciclo día-noche. Los ritmos circadianos

están controlados por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Se hipotetiza que las personas que sufren este trastorno necesitan un marcador más intenso de lo normal para poner en hora su reloj biológico (Carlson, 1999). Hay evidencia de que la luz matinal es más eficaz para el alivio de la depresión que la vespertina, al influir en el ritmo de la melatonina (Terman y cols., 2001). En el estudio de Fritzsche y cols., (2001) se comprobó que la fototerapia era más efectiva en aquellos deprimidos que respondían bien a la privación total de sueño que en aquellos que no resultaban beneficiados de la fototerapia.

El ejercicio

Según Babyak y cols. (2000) el ejercicio puede ser un buen tratamiento para la depresión mayor, cuyo beneficio se mantendría incluso tras 10 meses. Sin embargo, tras una revisión sobre el tema Lawlor y Hopker, (2001) concluyen que son necesarias más investigaciones para determinar la efectividad del ejercicio. Lo que sí se ha comprobado es que la combinación de antidepresivos y actividad física aumenta la expresión del factor neurotrófico cerebral (BDNF) (Russo-Neustadt y cols., 2001).

La terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) puede parecer extrema y desfasada, pero desde su aparición en 1934, ha sido una de los tratamientos más empleados y más efectivos para tratar los síntomas depresivos graves. El paciente es anestesiado y sus músculos paralizados con una sustancia química; la sacudida eléctrica produce una convulsión semejante a un ataque epiléptico y unas pocas convulsiones pueden aliviar los síntomas depresivos cuyo mecanismo de acción, aún hoy, es un misterio (Fink, 2001). Aunque con la aparición de los psicofármacos su uso disminuyó, más tarde se recuperó, y hoy en día sigue evitando los suicidios de las personas que no mejoran con antidepresivos (por ejemplo, en los ancianos deprimidos) (Gareri y cols., 2000). Incluso es el tratamiento que en mayor medida mejora la calidad de vida de los pacientes hospitalizados (McCall y cols., 2001). También se puede emplear para la depresión mayor, aunque es necesario la administración posterior de antidepresivos para evitar recaídas (Sackeim y cols., 2001) y para la depresión posparto (Clayton, 1998) aunque se es consciente de los problemas de memoria que esta terapia conlleva (Fink, 2001). En la mayoría de los estudios se ha confirmado que presenta las mismas propiedades terapéuticas que los antidepresivos, e incluso comparte con ellos efectos sobre la plasticidad sináptica hipocampal en ratas (Vaidya y cols., 2000).

Éstas son algunas de las terapias alternativas o complementarias para el tratamiento de la depresión que tienen una base científica y cuyos beneficios han sido comprobados por diversos investigadores, pero también hay otras terapias de gran aceptación social como la acupuntura, la aromaterapia, la hipnoterapia, los masajes, la musicoterapia, la homeopatía, la naturopatía, etc. (Ernst y cols., 1998).

2.5. Diferencias de sexo en la depresión

En la epidemiología de la depresión hay claras diferencias de sexo corroboradas a lo largo de muchos estudios y revisiones, que han descartado un posible “artefacto social” (Weissman y Klerman, 1977,1985; Weissman y cols., 1984, 1993; Culbertson, 1997; Kornstein, 1997; Kornstein y cols., 2000; Piccinelli y Wilkinson, 2000). Así, salvo en el desorden o trastorno bipolar, en el que hombres y mujeres presentan la misma prevalencia (ver Figura 2.5), en los demás trastornos del ánimo las mujeres presentan mayor prevalencia que los hombres, en una relación de 2:1 (Weissman y cols., 1984, 1993; Weissman y Klerman, 1985) que en algunas investigaciones se ha situado incluso en 3:1 (Klerman y Weissman, 1989).

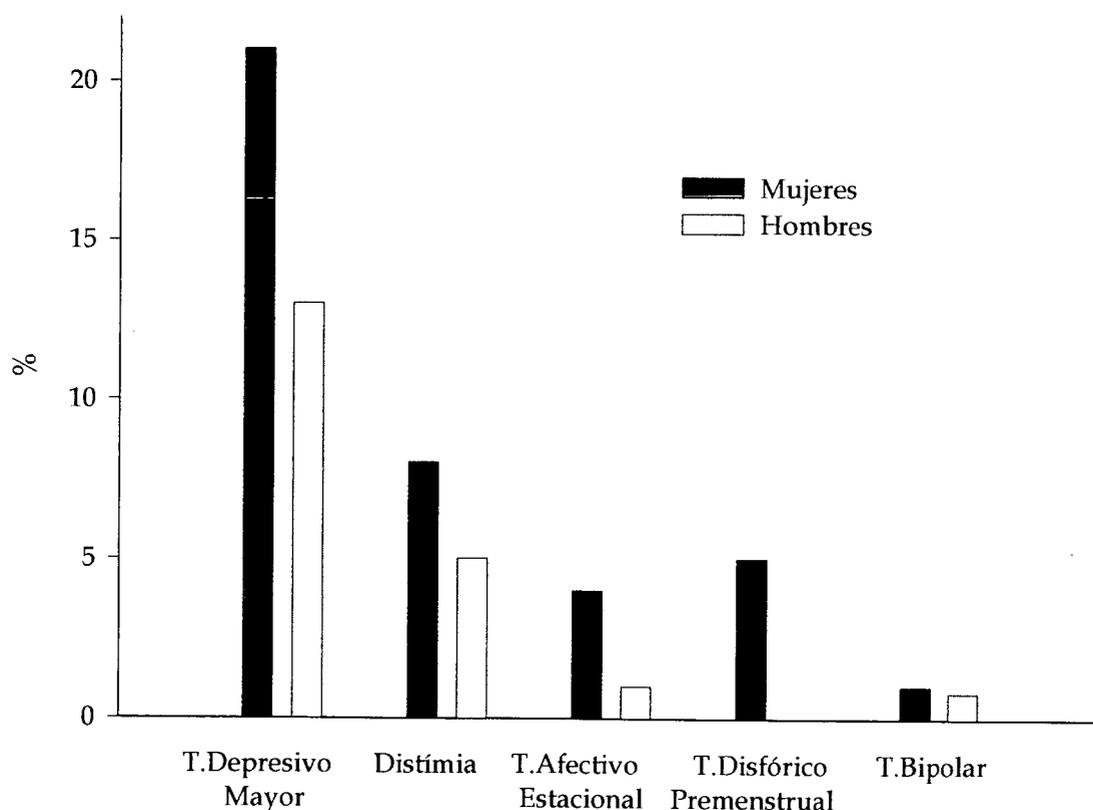


Figura 2.5. Diferencias de sexo en la prevalencia de los trastornos de estado de ánimo (Adaptado de Kornstein y McEnany, 2000).

Estos datos son consistentes con los estudios realizados sobre distintas poblaciones y distintas clases sociales (Byrne, 1981; Weissman y cols., 1993; Patel, 2001), pero hay excepciones: estas diferencias se anulan en sociedades tradicionales o en muestras homogéneas de poblaciones, como la de los Amish de Pensilvania, en ciudades de África o con los judíos ortodoxos de Londres (Weissman y cols., 1984; Culbertson, 1997; Piccinelli y Wilkinson, 2000). Los estudios del efecto generacional (cohorte), han concluido que el incremento de la prevalencia de la depresión ha aumentado, así como la edad de inicio, especialmente en las mujeres jóvenes, a partir de la Segunda Guerra Mundial (Weissman y cols., 1984; Weissman y Klerman, 1985). Estas diferencias de sexo no comienzan a darse hasta la pubertad y, posteriormente, se mantienen en la madurez (Weissman y Klerman, 1977). El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar una depresión unipolar es también mayor para las mujeres que para los hombres (Weissman y cols., 1993). La prevalencia puntual para los trastornos del estado de ánimo es del 5-9% en mujeres y en hombres del 2-3% (APA, 1995). La probabilidad de sufrir un episodio depresivo mayor es de un 5-12% para los hombres, mientras que para las mujeres es de un 10-12% (Nemeroff, 1998). Entre los 25 y los 44 años es más probable padecer este trastorno, siendo las tasas más bajas a partir de los 65 años en ambos sexos (APA, 1995). La prevalencia fue del 19.6% para los hombres y del 46% para las mujeres en una población clínica anciana española (Zunzunegui y cols., 1998).

Kornstein y cols., (2000) concluyeron en su investigación sobre diferencias de género y depresión crónica que las mujeres deprimidas con respecto a los hombres:

- tienen un comienzo más prematuro de la enfermedad y además están más afectadas,
- tienen una historia familiar previa de trastornos afectivos con mayor probabilidad,
- presentan mayores deterioros en su entorno social,
- presentan más trastornos de sueño, mayor retardo psicomotor y mayor somatización de los síntomas.

Sin embargo, en otros trabajos los resultados varían (probablemente debido a las diferencias en los diseños de las investigaciones) y no encuentran diferencias en relación a la edad de inicio del episodio (Weissman y cols., 1993), la duración del episodio, la gravedad de los síntomas o el curso de la depresión (Simpson y cols.,

1997). Estos últimos, por ejemplo, realizaron un estudio a lo largo de 15 años con pacientes diagnosticados de depresión unipolar, y no encontraron más que ligeras diferencias de género en el curso de la enfermedad (por ejemplo, las mujeres tuvieron recurrencias más pronto que los hombres). Pero por lo demás, no se distinguieron, ni en el tiempo que necesitaron para recuperarse de los síntomas, ni en el comienzo de la primera recaída, ni tampoco en el número de recurrencias en años posteriores ni en la gravedad de los mismos (Simpson y cols., 1997).

Así pues, aunque en algunos aspectos no se hayan obtenido diferencias de género, las relativas a la prevalencia de la depresión son contundentes. Cabe preguntarse ahora si estas diferencias tienen alguna explicación. Piccinelli y Wilkinson (2000) apenas conceden peso a la carga genética, biológica o social para explicar el porqué de estas diferencias y sostienen que las diferencias de género en la depresión son una realidad para la que no encuentran explicación. Las razones psicosociales incluyen factores como, diferencias en la socialización, en la vivencia del estrés, la victimización, el bajo estatus social, etc., mientras que las biológicas barajan hipótesis relacionadas con la genética, la neuroanatomía, los neurotransmisores, la neuroendocrinología, la función reproductora, etc. (McEwen y cols., 1998; Kornstein y McEnany, 2000). Diversos estudios han mostrado lo siguiente:

✓ Aunque la genética tiene un papel importante en la etiología de la depresión, en relación con las diferencias de género, parece que se hereda por igual en hombres y mujeres, pero que hay diferencias de sexo en el riesgo a padecerla (Kendler y Prescott, 1999). De hecho, incluso entre pares de gemelos monocigóticos se encuentran diferencias que obedecen a problemas sociales y de autoconcepto y diferencias interpersonales (Kendler y Gardner, 2001).

✓ Algunos defienden la existencia de ciertos factores neuropsicológicos como, por ejemplo, la interacción entre la actividad del hemisferio derecho posterior y la función del eje HPA, que explicarían la mayor predisposición de la mujer a la depresión (Heller, 1993) mientras que otros lo atribuyen a las diferencias halladas a nivel central y periférico del metabolismo de la serotonina, junto a una mayor sensibilidad del eje (Maes y Meltzer, 1995). Con la tomografía por emisión de positrones (TEP) se ha encontrado diferencias de sexo significativas en la síntesis de serotonina (hasta un 52% más alta en hombres) (Nishizawa y cols., 1997). En los ancianos, también se han puesto de manifiesto claras diferencias de sexo (Murphy y cols., 1996). Parece lógico pensar,

por tanto, que el sexodimorfismo en las estructuras y las funciones cerebrales podrían estar mediando las diferencias en la sintomatología depresiva.

✓ Stahl (1998b) describe los efectos de las hormonas reproductoras sobre los neurotransmisores y las hormonas claramente implicados en la patogénesis de la depresión: resalta el papel del estrógeno e incluso propone su coadministración junto con los antidepresivos en el tratamiento de la depresión para las mujeres. De hecho, en otros trabajos se reconoce la importancia de los ciclos vitales, tales como el ciclo menstrual, el embarazo, el periodo postparto y la menopausia en relación a la aparición de los síntomas depresivos, todos ellos relacionados con bajos niveles de estrógenos (Yonkers, 1998; Desai y Jann, 2000; Kornstein y McEnany, 2000):

- **El ciclo menstrual.** La fase premenstrual podría predisponer a la aparición de un periodo de depresión o empeorar uno ya existente (Endicott, 1993).

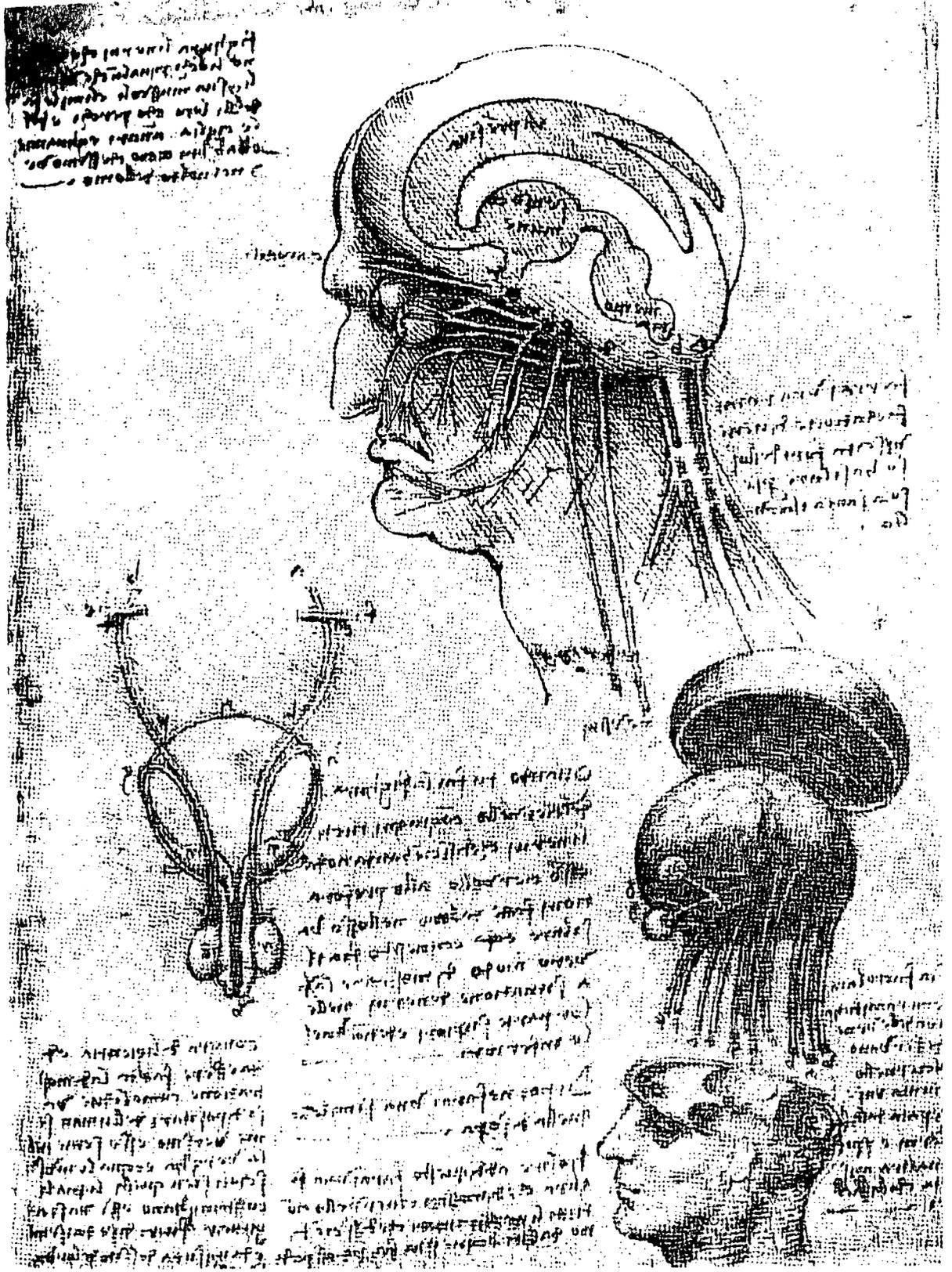
- **El embarazo.** Desai y Jann, (2000) reúnen datos para demostrar que el embarazo en sí mismo no es un factor precipitante de la depresión, ya que la prevalencia es similar a la de las mujeres no embarazadas, pero sí puede haber durante este periodo factores de riesgo que desencadenen síntomas depresivos, lejos de la creencia clásica de que el embarazo era una protección contra la depresión.

- **El periodo postparto.** Este trastorno está recogido en el DSM-IV y utilizada los mismos criterios que para una depresión mayor, ya que ambas presentan prevalencia similar en la población femenina. Najman y cols., (2000) realizaron un estudio longitudinal para confirmar si la depresión postparto era un mito o se podía considerar una realidad. Las madres eran evaluadas entre el tercer y quinto día, a los 6 meses y a los 5 años después de dar a luz. El estudio mostró que la mayoría de las madres (2/3 de la muestra) tuvieron periodos de depresión tras el nacimiento de su hijo, pero duraron pocas semanas y los síntomas fueron leves, como también sucedía en otros países.

- **Menopausia.** Afecta a las mujeres a partir de los 50 años y supone el cese del ciclo menstrual durante al menos un año. Durante esa época, se presentan síntomas de tristeza, inestabilidad del ánimo y cambios cognitivos, de los cuales se desconoce exactamente la causa, pero se piensa que se deben a los cambios en las hormonas reproductoras que se dan en ese momento o a los cambios que indirectamente se dan en otros sistemas (Haynes y Parry, 1998). En sí misma no es un factor precipitante de la depresión, pero en aquellos casos en los que hay una historia

previa de trastornos afectivos, la menopausia es un periodo de riesgo de recurrencias (Desai y Jann, 2000).

Por otro lado, las mujeres que toman antidepresivos pueden tener un perfil distinto al de los hombres debido a estas diferencias hormonales. Aunque el estudio de Yonkers y cols., (1992), no mostró diferencias de sexo en la respuesta al tratamiento con antidepresivos, Frackiewicz y cols., (2000) si encontraron que la *imipramina* era más eficaz en las mujeres que en los hombres. El estudio de Martényi y cols., (2001) llegó a la conclusión de que la *fluoxetina* y la *maprotilina* eran igual de eficaces en hombres que en mujeres, pero entre las mujeres la *fluoxetina* era la más eficaz, sobre todo en aquellas que estaban en su periodo reproductivo. Los antidepresivos actúan de igual manera durante el ciclo menstrual y la menopausia pero la toma de anticonceptivos afecta al metabolismo de los antidepresivos (Desai y Jann, 2000). En su acción farmacocinética (concentración plasmática, volumen de distribución, etc.) sí que hay diferencias, por ejemplo, en la población anciana (Gareri y cols., 2000), en las mujeres embarazadas, donde el volumen de distribución está alterado y también en la concentración plasmática de determinados antidepresivos tricíclicos en la población normal (Pollock, 1997). En otras investigaciones reflejadas en Pollock (1997) también se han encontrado diferencias debidas a otros factores, como eliminación, vida media, fijación proteica, el citocromo P450, etc.



Estudios del cráneo y del cerebro. Weimar Folio (1508). Leonardo da Vinci.

"...the memory trace of an experience is not laid down in any lasting way either during or immediately after the experience. Rather, it appears that short-term processes provide a temporary basis for recall of experiences and that the consolidation of long-term traces involves processes occurring over relatively long intervals of time."
(McGaugh, 1966)

3.1. Introducción

Los griegos vieron en la memoria a la madre de sus musas, la diosa *Mnemosyne*. En aquellas sociedades que no conocían la escritura, la memoria tenía gran importancia, ya que permitía recordar experiencias pasadas aprendidas. En la actualidad, como en aquel entonces, la memoria nos permite mantenernos en contacto con la realidad. Al hablar de memoria es necesario referirse a otro proceso importante, el aprendizaje, al cual la memoria está estrechamente unida. Se sabe que se ha aprendido algo cuando se intenta recuperar posteriormente de la memoria. Si entendemos por memoria los cambios más o menos duraderos que se producen en el sistema nervioso como fruto de una experiencia, antes necesariamente se ha tenido que dar esa experiencia que se quiere aprender (Kandel y cols., 1997). La distinción entre ambos conceptos se precisó a partir de los estudios con pacientes amnésicos, los cuales podían aprender pero no recordar lo que habían aprendido.

El primer estudioso que realizó un trabajo científico sobre la memoria en los seres humanos fue Ebbinghaus (1885) quien realizó un programa experimental basado en el aprendizaje repetitivo y en la retención de material muy simple en condiciones

controladas. Esto le permitió establecer, entre otras, la relación lineal existente entre la cantidad de información a aprender y el tiempo que se requiere para conseguir retenerla. A partir de sus estudios, otros investigadores comenzaron a interesarse por la memoria, tanto en seres humanos como en animales (Milner y cols., 1998). 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, siguen siendo la base de muchas investigaciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

A partir de investigaciones en las que se sugería que la información nueva era frágil y se consolidaba con el tiempo, Müller y Pilzecker propusieron en 1900 la hipótesis de la "perseveración-consolidación de la memoria" la cual postulaba que *"los trazos de la memoria eran inicialmente frágiles tras el aprendizaje, pero que después se consolidaban con el tiempo"*. Ahora se sabe que la estabilidad de lo aprendido se va incrementando gradualmente, lo cual supone su consolidación (McGaugh, 2000). Lashley (1950) centró su investigación en la localización del "engrama", en la huella dejada en el cerebro por un recuerdo que él creyó localizar en la neocorteza. La hipótesis de Müller y Pilzecker se revitalizó en 1949 debido a dos hechos fundamentales: (1) la investigación tanto en animales como en casos clínicos del efecto de las descargas eléctricas (Fink, 2001) y (2) sostener la existencia de dos mecanismos de memoria diferentes, un sistema a corto plazo y uno a largo plazo (Hebb, 1949; Gerard, 1949). Pero sin duda, fue el estudio del paciente H.M. el que más resultados generó durante la década de los 50 y las posteriores (Milner y cols., 1998). A este paciente se le extirparon las áreas mediales de sus lóbulos temporales para aliviarle de su grave epilepsia. Esta lobectomía temporal medial bilateral también eliminó parte del hipocampo, la amígdala y la corteza adyacente, estructuras todas ellas de gran importancia en la memoria. La operación, aunque fue un éxito a nivel clínico, le produjo graves daños en la memoria: H.M. fue incapaz de recordar eventos recientes aun cuando su memoria de trabajo, el recuerdo de eventos menos recientes y el aprendizaje de habilidades permanecían intactos. Sin embargo, para la ciencia, su evaluación supuso el postulado de nuevas teorías acerca de la memoria y del almacenamiento de la información siendo "la piedra Roseta" de las bases neurales de la memoria, a partir de lo cual, se generó una actividad investigadora amplísima (Pinel, 2001).

Hasta la fecha, se han realizado experimentos controlados con animales y se han seguido investigando casos clínicos de pacientes, con algún tipo de amnesia, para avanzar en su estudio. Además, en los últimos años se ha incrementado enormemente el interés por estudiar los procesos moleculares/estructurales de la memoria. Prueba de ello es la concesión en el 2000 del Premio Nobel en Fisiología y Medicina a Eric R. Kandel, por su contribución a la investigación sobre los mecanismos moleculares implicados en la formación de la memoria.

3.2. El proceso de almacenamiento de la memoria

La formación de la memoria requiere una serie de etapas sucesivas (ver Figura 3.2.A): por un lado, recibir y codificar esa información que llega al almacén a corto plazo (Adquisición), para después gradualmente poder almacenarla en la memoria a largo plazo (Consolidación) y gracias a las etapas anteriores, acceder a esa información mediante el recuerdo (Reconsolidación). Todas estas etapas están relacionadas entre sí, por lo que un fallo en alguna de ellas repercutiría en las demás (Baddeley, 1994).



Figura 3.2.A. Modelo esquematizado de los procesos cognitivos durante la formación de la memoria (Tomado de Sandi y cols., 2001, p. 78).

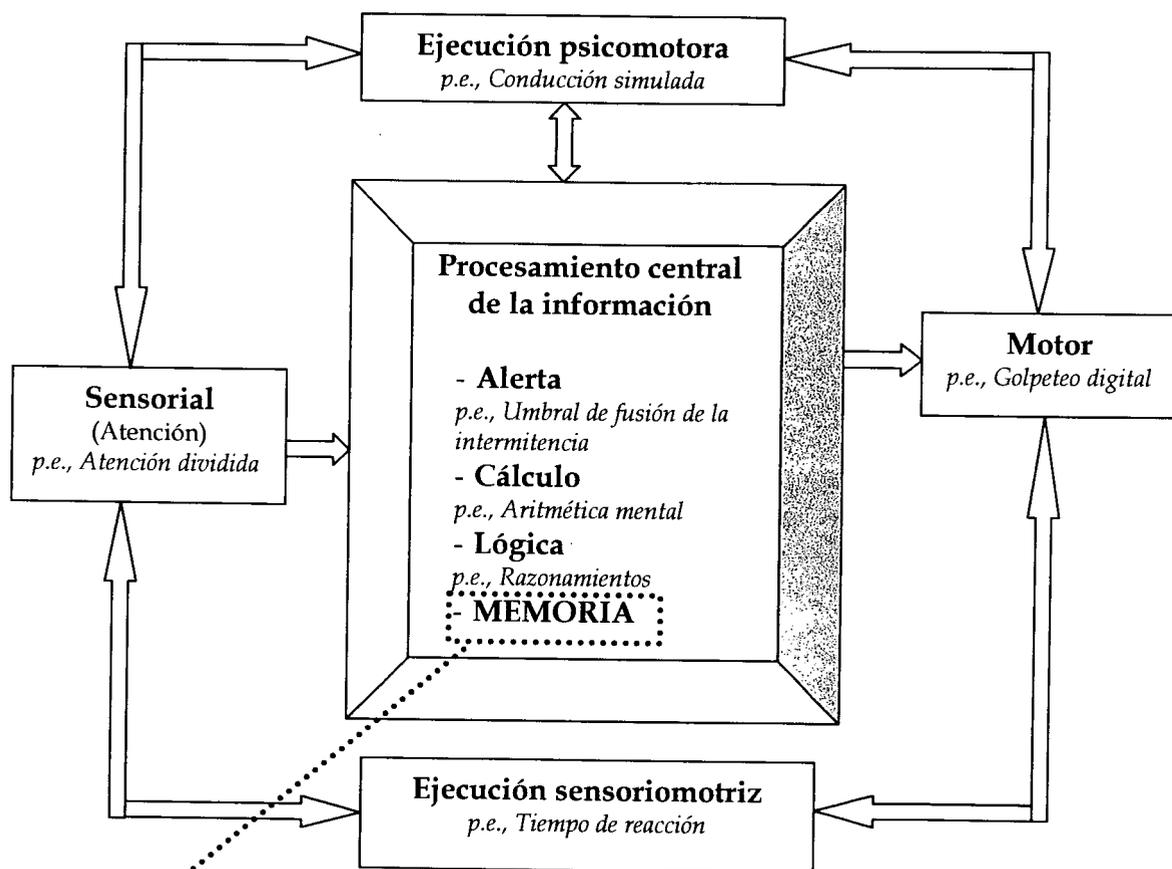
El estudio de estas fases por separado es complicado ya que las técnicas tradicionalmente empleadas pueden estar afectando a más de una durante el proceso, aunque el empleo de nuevas técnicas farmacológicas, genéticas o lesiones reversibles, están concretando cada vez más dichas características (Izquierdo y McGaugh, 2000; Abel y Lattal, 2001). Los estudios más recientes de las bases moleculares de estos procesos muestran que muchas señales están implicadas en diversas fases de la memoria, pero que las vías moleculares puede que sean requeridas sólo para determinados periodos (Abel y Lattal, 2001):

Adquisición Es una de las fases más estudiadas, en la que parecen prioritarias las relaciones temporales sobre diversas áreas. Esta fase implica procesos sinápticos temporales y comparte algunos mecanismos moleculares y áreas con la consolidación y con el recuerdo (Nyberg y cols., 1996, 2000; Abel y Lattal, 2001).

Consolidación Los cambios sinápticos desencadenados durante el aprendizaje adquieren estabilidad y permanencia a través de la transcripción y traslación específica de ciertos genes, de manera que la información adquirida se establece de manera gradual en la memoria a largo plazo (Matynia y cols., 2001). Aunque durante algún tiempo se pensó que una vez completado el periodo la memoria se almacenaba sin poder ser manipulada, ahora se sabe que esta fase es susceptible de ser modificada, que adquiere estabilidad con el tiempo (McGaugh, 2000) y que, aún consolidada, se torna frágil cuando se reactiva (Millin y cols., 2001). La consolidación no ocurre en un solo sistema cerebral, sino que es la interacción entre diferentes áreas cerebrales independientes (Nadel y Bohbot, 2001). Para explicar la relación entre adquisición y consolidación se barajan tres posibilidades: (1) que los procesos moleculares que se dan en la adquisición estuvieran activos durante bastante tiempo, (2) que en la adquisición se iniciara una cascada de cambios moleculares en diferentes periodos de tiempo o (3) que en la consolidación se repitieran los cambios neurales activados durante la adquisición (Abel y Lattal, 2001).

Reconsolidación La recuperación de esa memoria, también llamada recuerdo o evocación, permite valorar el aprendizaje de una tarea aprendida. La investigación de esta fase se complica al ser difícil no interferir en la ejecución de la tarea. Los estudios han mostrado que, aún con características propias, el recuerdo comparte muchos de los cambios que se producen en la adquisición (Millin y cols., 2001) y que en ambas fases se activan las mismas regiones cerebrales (Nyberg y cols., 2000). Algunos estudios sugieren que durante el recuerdo, la memoria podría volver a consolidarse, por lo que cada vez que recordamos estaríamos exponiendo de nuevo la información recordada a posibles interferencias (Shulz, 2000; Nadel y Bohbot, 2001). De hecho, Dudai (2000) se pregunta por qué el cerebro invierte tanta energía en la consolidación inicial de una memoria para luego permitir que cada vez que se recuerda se pierda por una interferencia, y él mismo sugiere que quizás se trate de un mecanismo para integrar de manera activa nueva información en los datos ya almacenados. A Nadel y Bohbot (2001) este hecho les permite explicar la razón por la que los recuerdos menos recientes son los más resistentes a sufrir interferencias y que las calidades de las memorias (adquiridas y recordadas) sean distintas. Para Nader y cols., (2001) sin embargo, no se crean nuevas memorias sino que son las antiguas las que se reconsolidan una vez guardadas, necesitando en ambos casos la síntesis de proteínas. Faltaría por determinar qué ocurre en los casos de recuperación de la memoria tras

una amnesia retrógrada y la coexistencia de nuevas y viejas memorias (Miller y Matzel, 2000; Millin y cols., 2001). El olvido supondría la pérdida de la información almacenada en la memoria, a veces de manera necesaria y beneficiosa para dar paso a nueva información (Klein, 1994). La amnesia retrógrada es el ejemplo evidente de la fragilidad de esa memoria (Jarrard, 2001). En la Figura 3.2.B se mencionan algunas de las pruebas empleadas para evaluar en los seres humanos la memoria y los efectos amnésicos.



MEMORIA DE TRABAJO Y A CORTO PLAZO

Recuerdo y reconocimiento inmediato de números (en el mismo orden o al revés), recuerdo libre de palabras, reconocimiento de palabras escuchadas previamente, etc.

MEMORIA A LARGO PLAZO

DECLARATIVA (explícita)

Semántica: Amplitud de dígitos, categorización, fluidez verbal, recuerdo de frases, recuerdo con claves semánticas, etc.

Episódica: Recuerdo con claves gráficas, reconocimiento de material verbal o visuoespacial, etc.

NO DECLARATIVA (implícita)

Leer o dibujar a través del espejo, leer de izquierda a derecha, completar fragmentos de palabras o de dibujos, etc.

Figura 3.2.B. Categorización de algunas de las pruebas empleadas en la investigación sobre memoria. Adaptada de Hindmarch, 1980 y completada a partir de Ilsley y cols., 1995; Gathercole, 1999 y Patat, 2000.

3.3. Sistemas de memoria

James (1980) distinguía entre memoria primaria y memoria secundaria, las cuales en 1958 Broadbent, atendiendo a su duración denominó memoria a corto plazo y memoria a largo plazo, respectivamente; en relación a ésta última y considerando el contenido, Tulving en 1972 diferenció entre memoria episódica y memoria semántica. Atkinson y Shiffrin (1968), propusieron un modelo de almacenamiento de la información en tres etapas: la memoria sensorial, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo y como eslabón entre éstas dos últimas, se propuso la existencia de una memoria intermedia, que supondría un sistema de búsqueda o recuperación (Rosenzweig y cols., 1993; Kandel y cols., 1997). Rolls (2000) distingue cuatro sistemas de memoria: (1) el formado por la amígdala y la corteza orbitofrontal, implicado en la emoción y la motivación; (2) el que forman las áreas visuales corticales temporales, esenciales para la representación de objetos; (3) el representado por el hipocampo, relevante para la memoria episódica y el aprendizaje espacial y (4) el que implica a las cortezas temporales y frontales para la memoria a corto plazo.

Los múltiples sistemas que se interrelacionan formando complejas unidades dinámicas actúan, según Kim y Baxter, (2001), bajo tres características básicas: independencia, unión y competición. Así, cuando los sistemas actúan con independencia, sólo uno es esencial en un aprendizaje particular, mientras que las interacciones de sinergia entre los sistemas de memoria permiten compartir alguna responsabilidad en esa memoria y la competición permite a un sistema adquirir más relevancia de lo normal cuando el otro sistema está dañado, por ejemplo, por una lesión (Kim y Baxter, 2001). Sin embargo, el estudio individual de los sistemas de memoria sigue siendo muy útil para identificar los sustratos de la memoria a nivel anatómico-fisiológico-molecular, como se hace a continuación:

3.3.1. Memoria a corto y a largo plazo

James en 1890 se preguntaba si la memoria a corto plazo era un paso necesario para la memoria a largo plazo o si eran formas separadas de memoria. Se debía demostrar que sobre la misma tarea y con el mismo animal una podía ser bloqueada sin alterar la otra. Con los estudios de farmacología conductual, se ha podido bloquear selectivamente la memoria a corto plazo sin afectar la de largo plazo, así como aumentar selectivamente la memoria a corto plazo mientras se dañaba la memoria a largo plazo, por lo que parece que obedecen a mecanismos separados pero

simultáneos (Medina y cols., 1999; Izquierdo y cols., 1998b; 1999 y 2000a; Izquierdo y McGaugh 2000; Vianna y cols., 2000a).

Con estudios clínicos, se ha comprobado que la memoria a largo plazo también se puede bloquear inhibiendo la síntesis de proteínas durante el entrenamiento, sin que la memoria a corto plazo se vea afectada (Davis y Squire, 1984) y que son diferentes algunas de las estructuras cerebrales implicadas en la formación de la memoria a corto plazo (Gathercole, 1999) y a largo plazo (Squire y cols., 1993; Rolls, 2000). Por métodos farmacológicos, también se ha determinado que varias áreas corticales (CA1, corteza entorrinal, corteza parietal y cíngulo anterior) son comunes en la formación de la memoria a corto y a largo plazo. Los cambios celulares que están implicados en la plasticidad sináptica son normalmente clasificados como memoria a corto plazo si se ven modificadas proteínas que ya existían y a largo plazo, si se producen nuevas (Jodar y Kaneto, 1995; Milner y cols., 1998). Riedel y cols., (2001) establecen al menos tres señales para el establecimiento de nuevas proteínas que consoliden a largo plazo la memoria.

Los estudios señalan que habría una organización dependiente del tiempo desde la memoria a corto a la memoria a largo plazo, donde el hipocampo sería el encargado de adquirir y guardar transitoriamente esa memoria para luego ser almacenada de manera definitiva en las áreas corticales (Squire y cols., 2001), además se ha confirmado lo siguiente:

- por la actividad en ambas áreas, la información sería al principio dependiente del hipocampo pero después pasaría a serlo de estructuras neocorticales (Bontempi y cols., 1999). Sin embargo, Nadel y Bohbot (2001) aunque reconocen la necesidad de ambas áreas para almacenar la información, consideran que el recuerdo no es el mismo en ambos casos, por lo que no se trataría de una transferencia de información entre áreas.

- para la memoria permanente se requiere la plasticidad cortical dependiente de la proteincinasa CaMKII, ya que los ratones modificados genéticamente carentes de esta enzima sólo podían retener la información entre 1 y 3 días desde el entrenamiento, pero no después (Frankland y cols., 2001).

- la región CA1 es esencial para consolidar a largo plazo las nuevas memorias, facilitando su transferencia a la corteza cerebral (Shimizu y cols., 2000).

- las lesiones corticales, a diferencia de las hipocampales, dañan las memorias más remotas (Teng y Squire, 1999).

El hecho de que las lesiones de la formación hipocampal sólo afectaran a la memoria intermedia episódica hizo pensar en dos posibles mecanismos en la formación de la memoria a largo plazo. En el primer modelo (A) (Figura 3.3.1.A) con los niveles de acetilcolina (ACh) altos, la información codificada en las estructuras corticales pasaría a través de la corteza entorrinal y el giro dentado a la región CA3, donde la modificación sináptica formaría una representación intermedia, tomando diferentes elementos de la memoria episódica.

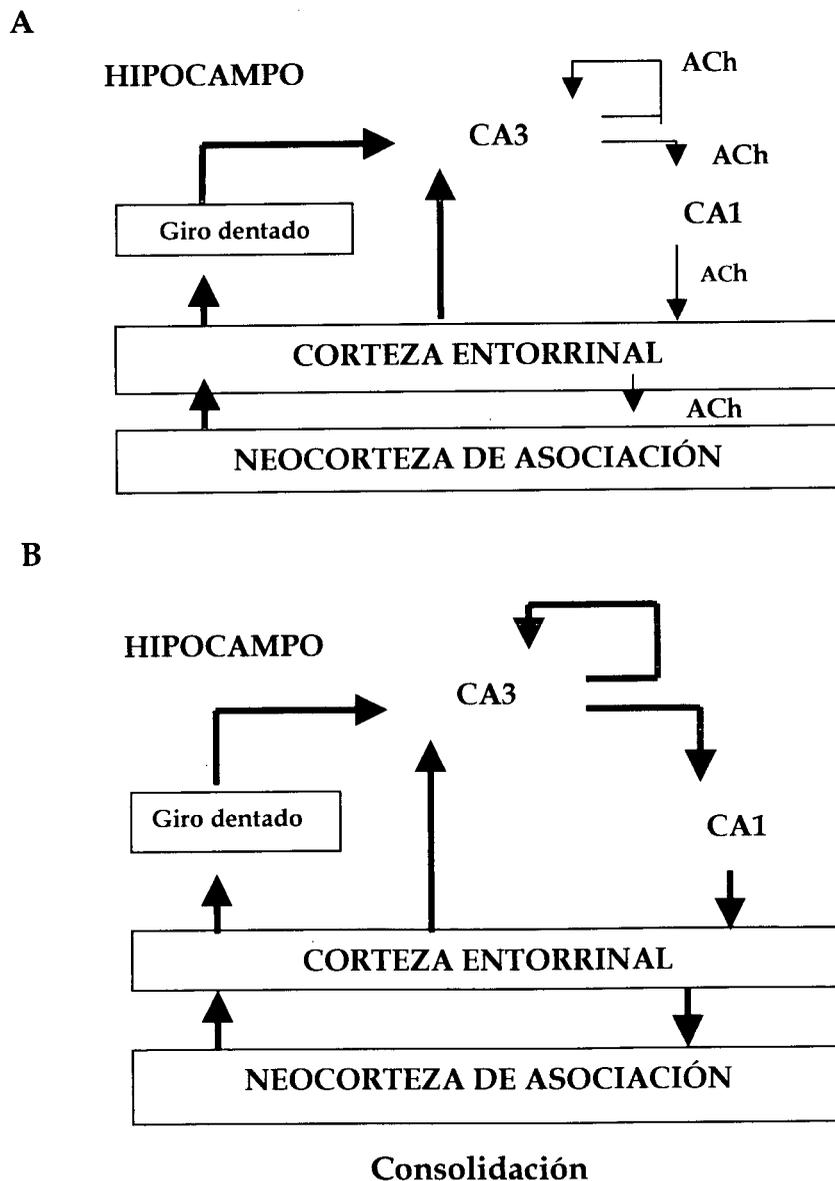


Figura 3.3.1.A. Modelo de almacenamiento de la información en la memoria a largo plazo: cuando los niveles de acetilcolina son altos (A) o bajos (B). Flechas finas: conexiones suprimidas por la modulación colinérgica; flechas gruesas: conexiones menos sensibles a la modulación colinérgica; ACh: acetilcolina (Tomado de Hasselmo, 1999, p. 352).

La supresión colinérgica de un feedback excitatorio a CA1, a la corteza entorrinal y a la neocorteza de asociación sería lo bastante fuerte como para permitir una recuperación inmediata, y además prevenir la distorsión de la información que está siendo codificada. Cuando la acetilcolina está a niveles bajos (B), ese feedback excitatorio no se suprime, provoca que las asociaciones se reactiven en CA3 y que se formen en CA1, en la corteza entorrinal y en la neocorteza, lo que posibilita una lenta consolidación de la memoria a largo plazo episódica en dichas estructuras (Hasselmo, 1999).

Los casos particulares de amnesia de algunos pacientes permitieron comprender que la memoria a largo plazo estaba formada por diferentes componentes que dependían a su vez de estructuras cerebrales distintas. De este modo, se pudo establecer una diferenciación entre memoria declarativa y memoria no declarativa (Thompson y Kim, 1996) ambas con características operativas distintas y que dependen de diversas estructuras anatómicas (Squire y cols., 1993; Rolls, 2000).

3.3.2. Memoria declarativa y no declarativa

El paciente H.M. sufría una grave amnesia anterógrada tras practicarle una lobectomía temporal medial que posteriormente se comprobó le afectaba al hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y la mitad del complejo hipocampal (giro dentado, hipocampo y subiculum) (Corkin y cols., 1997). Por esta razón, durante años ha sido tomado como modelo excepcional de memoria humana y evaluado en numerosas pruebas para comprobar el alcance de sus lesiones. Por ejemplo, en la tarea de dibujar a través de un espejo (aprendizaje motor) se observó que cada día su rendimiento mejoraba, aunque él no recordaba haber realizado la prueba. La selectividad de su amnesia sugirió la existencia de dos tipos de memoria, cuyos sistemas neurales podrían actuar en paralelo y así, tener dañado un sistema (como era el caso H.M. en relación a la memoria declarativa) y conservar el otro relativamente intacto (Knowlton y cols., 1996; Kandel y cols., 1997), suposición que ha sido apoyada posteriormente por más autores (Thompson y Kim, 1996; Squire y Zola, 1996; Rolls, 2000).

Memoria Declarativa

La memoria declarativa, también llamada explícita, intencional o relacional, implica la asociación de una serie de estímulos simultáneos acerca de una situación

ocurrida en un tiempo y lugar determinados, proporcionando familiaridad (consciencia) a los sucesos ya acontecidos (Thompson y Kim, 1996). Su aprendizaje es rápido pero no-seguro, ya que es posible olvidar la información o no poder recuperarla. Pero es un tipo de memoria bastante flexible, ya que se puede acceder a ella desde varios sistemas, cambiar de contexto y aún así seguir recordando. La memoria declarativa depende fundamentalmente de estructuras y proyecciones del lóbulo temporal medial, del diencéfalo (más concretamente, del tálamo medial) y del hipocampo para su posterior almacenamiento en las regiones corticales (Zola-Morgan y Squire, 1993; Squire y Zola, 1996; Kandel y cols., 1997; Eichenbaum, 1997 y 1999; Lavenex y Amaral, 2000; Squire y cols., 2001). Algunos autores subdividen la memoria declarativa en memoria episódica y memoria semántica, ambas sostenidas por estructuras diferentes:

Memoria episódica

Es un tipo de memoria autobiográfica, necesaria para lo que sucede en un contexto espacio-temporal concreto y que nos permite conservar experiencias personales y los hechos de nuestra vida (Nyberg y Tulving, 1996). Aunque algunos defienden que la memoria episódica sólo es posible en los humanos, otros defienden la posibilidad de que los animales también la tengan (Griffiths y cols., 1999). La memoria episódica sirve principalmente para orientarse en el tiempo y en el espacio (pasado y futuro) y también permite el recuerdo de sucesos puntuales, con lo que aumenta a su vez la memoria semántica. Hay quienes postulan que la memoria episódica es indispensable para la memoria semántica (Baddeley, 1994), mientras que para otros, esto se pone en duda (Squire y cols., 1993). La memoria episódica se basa en la actividad del circuito neural que uniría los lóbulos temporales al hipocampo y a los lóbulos frontales (Baddeley, 1994). Con técnicas de neuroimagen se ha constatado la activación de la corteza parietal medial bilateral, la corteza frontal derecha, el tálamo y el cerebelo en tareas de recuperación de información episódica (Markowitsch, 1995; Wiggs y cols., 1999) que no revelan diferencias de sexo en estas áreas, aun cuando las diferencias de sexo a nivel conductual son evidentes: las mujeres son superiores en lo verbal y lo episódico, mientras que los hombres lo son en lo visuoespacial (Nyberg y cols., 2000).

Memoria semántica

Es más genérica que la memoria episódica y hace referencia al conocimiento

que se tiene del mundo y de los acontecimientos (Nyberg y Tulving, 1996). En tareas de recuperación de información semántica se ha observado, mediante técnicas de neuroimagen, la activación de la corteza prefrontal lateral izquierda y temporal anterior cuando un objeto es reconocido, nombrado, imaginado y cuando se leen y contestan preguntas acerca de él (Martin y Chao, 2001).

Memoria No Declarativa

En contraste con la memoria declarativa, la memoria no declarativa (también llamada implícita, procedimental o incidental) es la relativa a los procesos en los que se muestran habilidades y hábitos, así como aprendizajes de tipo perceptivo o motor. Su aprendizaje es lento, pero más seguro que en el caso de la memoria declarativa (Squire y cols., 1993) pero es más específica de las condiciones en que la información se adquiere (Reber y cols., 1996). En este tipo de memoria, se acumula destreza y automatización a través de ensayos reiterados, aunque no haya conciencia de la información y del aprendizaje logrados y se manifiesta básicamente por un aumento del rendimiento (como lo que le ocurría a H.M.) por lo que se hace evidente que tanto en el aprendizaje como en la memoria están implicados procesos inconscientes (Cleeremans y cols., 1998). La memoria no declarativa depende de muchas áreas cerebrales pero, en contraste con la memoria declarativa, parece no depender del hipocampo y sí del neocórtex, como los circuitos del cerebelo y de la amígdala (Squire, 1992). La memoria no declarativa se puede subdividir en:

- Procedimental (aprendizaje asociativo)

Son los conocimientos que nos permiten realizar una tarea y se distingue entre:

Habilidades motoras y hábitos

Las habilidades, a diferencia de los hábitos, son procedimientos motores, perceptibles y/o cognitivos que sirven para desenvolverse en el mundo. Los hábitos son como tendencias que guían la conducta y que se desarrollan a partir de una determinada situación, de la que se puede ser o no consciente, de ahí que Squire y cols. (1993) incluyan estos dos procesos dentro de la memoria no declarativa. A partir de los estudios con enfermos de Parkinson, se sabe que el sistema corticoestriatal, el sistema neocórtex y sus proyecciones podría ser relevantes para este tipo de memoria (Squire y cols., 1993; Knowlton y cols., 1996), aunque se ha constatado que algunas conductas automáticas pueden ser ejecutadas y aprendidas (aunque con

problemas) habiendo sido dañados los ganglios basales (Wise, 1996).

Condicionamiento

El condicionamiento se podría definir, en términos generales, como un aprendizaje del tipo estímulo-respuesta, que permite aprender a realizar un tipo de conducta ante la presentación de un determinado estímulo. Si la asociación se establece entre dos estímulos, el condicionamiento se denomina clásico; si la relación se da entre una respuesta y un estímulo concreto, el condicionamiento recibe el nombre de instrumental (Klein, 1994). En el condicionamiento clásico de respuesta condicionada al miedo, por ejemplo, la estructura relevante tanto en animales como en humanos parece ser la amígdala (Schafe y LeDoux, 2000), aunque algunos autores no están de acuerdo con dicha afirmación (Wilensky y cols., 2000).

- Precondicionamiento sensorial

El precondicionamiento sensorial, también llamado tarea de representación perceptual o priming, consiste en facilitar la recuperación de estímulos perceptivos presentados con anterioridad, con lo que se logra una ejecución mejor para su identificación cuando se presentan junto a estímulos novedosos, lo que implica la adquisición de nueva información y no simplemente la activación de la previa (Squire, 1992; Squire y cols., 1993; Kandel y cols., 1997), por ejemplo, se les presenta a los sujetos las primeras letras de una palabra y se les pide que la completen rápidamente; normalmente, completan antes las palabras que ya han sido presentadas en comparación con las vistas por primera vez. Los pacientes con amnesia, demuestran que esta tarea requiere memoria no declarativa y que es independiente de la declarativa, ya que ellos la realizan igual de bien, a pesar de no recordar explícitamente haber visto la lista original (Pinel, 2001). En este tipo de aprendizaje se sabe que están implicadas las cortezas frontal, parietal, inferotemporal y occipital (Gabrieli, 1998).

- Aprendizaje no asociativo: habituación, sensibilización e impronta

En este apartado se incluye la habituación, la sensibilización y la impronta ya que ninguna de ellas depende de la asociación entre dos estímulos. La sencillez de ambos tipos de aprendizaje ha posibilitado el estudio de las bases moleculares de la memoria. En el primer caso, desciende la respuesta a un estímulo moderado, mientras que en la sensibilización aumenta la respuesta (Kandel y cols., 1997). El tercero de los

ejemplos incluidos en este grupo, la impronta, permite la adquisición no espontánea de la conducta de aproximación y seguimiento (sobre todo en polluelos recién nacidos) ante un estímulo no concreto.

Para algunos autores, la memoria implícita fue la primera en evolucionar y la progresión de los sistemas de memoria explícita permitieron posteriormente el uso flexible de la información, por ejemplo, para utilizar el conocimiento implícito de una forma diferente o en un contexto diferente. Sin embargo, hay muchas situaciones con componentes de ambos aprendizajes y la repetición constante puede transformar la memoria declarativa en no declarativa (Kandel y cols., 1997; Morgado, 1998).

3.3.3. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es un sistema responsable del almacenamiento temporal, la activación y el mantenimiento de la información, esencial para un amplio rango de funciones cognitivas que incluyen la comprensión, el razonamiento y el aprendizaje (Goldman-Rakic, 1996; Baddeley, 1992). Este autor puntualizó en sus trabajos previos y en los posteriores que la memoria de trabajo no era un sistema unitario, sino un número determinado de subsistemas cruciales en tareas de aprendizaje, razonamiento y comprensión en las que es necesario mantener la información en un almacén temporal para completar una tarea compleja (Baddeley y Hitch, 1974; Baddeley, 1992; 1996; 1998; 2000).

Baddeley (1996), definió este sistema como una memoria a corto plazo similar a la del modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) que, como ellos mismos defendían, tendría una capacidad limitada y temporal. A partir de estudios neuropsicológicos con pacientes normales y con aquellos que tenían alguna lesión, dicho modelo original se ha podido desarrollar. El modelo de dicha memoria, que permite mantener y manipular la información *on line*, requería, según el modelo original de Baddeley de 1974, un sistema de control atencional o central ejecutiva para manipular y coordinar la información almacenada, planificando y organizando actividades y dos sistemas esclavos: por un lado, un bucle articulado o fonológico (encargado de la información verbal) y por otro lado, un sistema visuoespacial que manipulara las imágenes visuales (Ver Figura 3.3.3.A); a su vez, estos sistemas estarían fragmentados en otros procesos (Baddeley, 1992).

La central ejecutiva, localizada en los lóbulos frontales, coordinaría la

información venida de estos dos sistemas esclavos. Los estudios de neuroimagen han corroborado la existencia de subsistemas dentro de este sistema y por ejemplo, se sabe que la codificación de la memoria episódica depende de la región frontal izquierda, mientras que su recuerdo activa la región frontal derecha (Baddeley, 1998). El sistema visuoespacial, proporcionaría la información relacionada con las imágenes (por ejemplo, la posición de las fichas en el juego del ajedrez), y a su vez estaría dividido en otros componentes (visuales y espaciales).

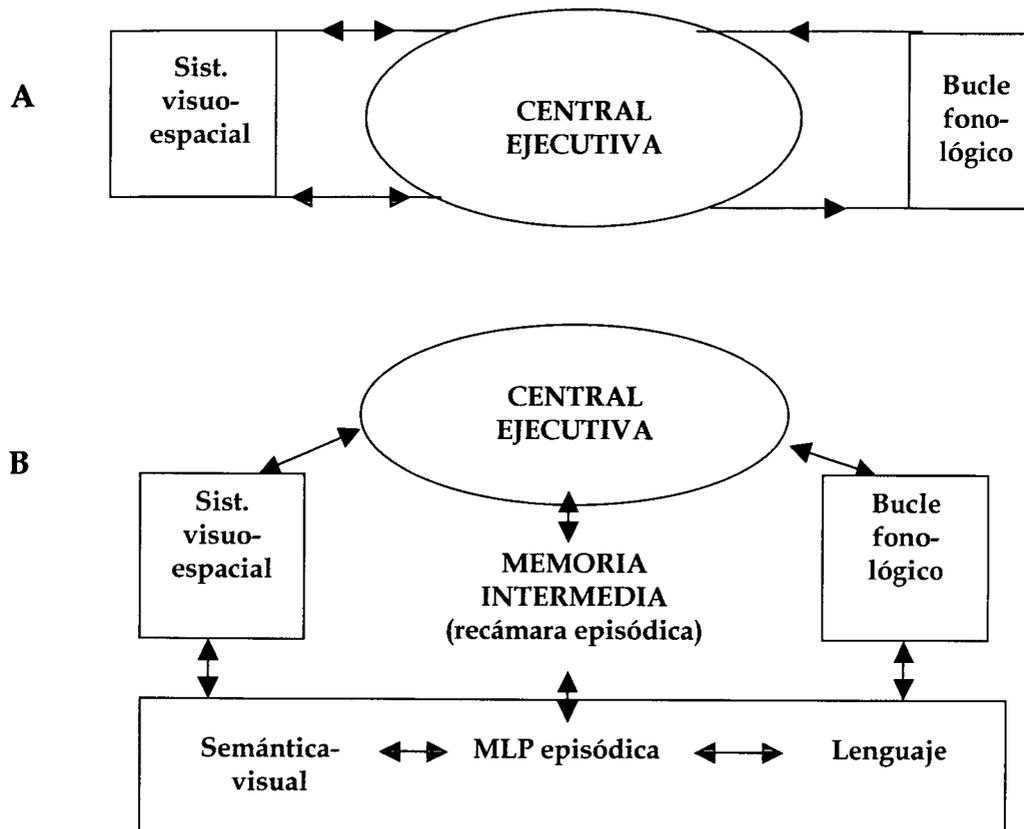


Figura 3.3.3.A Representación básica del modelo de memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (1974) (Tomado de Baddeley, 1992, p. 557). B. Ampliación del modelo de memoria de trabajo con la introducción de la memoria intermedia (recámara episódica o de los recuerdos explícitos) (Tomado de Baddeley, 2000, p. 421).

Dicho subsistema estaría controlado por el hemisferio derecho (en concreto, en las áreas 6, 19, 40 y 47), aunque se defiende la interacción de más regiones cerebrales (Gathercole, 1999). El otro de estos sistemas esclavos, el bucle fonológico, tendría como funciones, por ejemplo, la comprensión de la conversación bajo determinadas condiciones, la adquisición de una lengua extranjera, mantener información verbal y acústica, etc. (Baddeley, 1992; 1998; 2000). Los estudios clínicos han asociado dichas funciones a las áreas 40 y 44 de Brodmann (Gathercole, 1999).

Los avances en la investigación permitieron, por un lado, apoyar la existencia de esos sistemas de memoria, y por otro, destapar algunas lagunas. El modelo ampliado de la memoria de trabajo ha intentado subsanarlas, aunque el propio autor reconoce sus limitaciones. Baddeley (2000) (Ver Figura 3.3.3.B) reafirma el papel de la central ejecutiva como controladora e integradora de los subsistemas fonológico y visuoespacial, pero ahora a ésta le confiere una capacidad de almacén de la que antes carecía y además concibe un cuarto sistema, una memoria intermedia episódica cuya función es también claramente integradora. Esta ampliación permitiría la formación de una representación episódica a partir de la unión de distintos sistemas y desde la memoria a largo plazo. Según este autor, la memoria intermedia serviría como un modelo espacial que estaría separado de la memoria a largo plazo, pero a su vez, sería una plataforma para la memoria episódica a largo plazo. Los sistemas cognitivos tales como el lenguaje y el conocimiento semántico, serían los que nos permitirían acumular estos conocimientos en la memoria a largo plazo. El conocimiento consciente sería el modo por el que se recuperaría información de esa memoria intermedia y los sistemas fonológico y visuoespacial seguirían siendo una parte esencial en el modelo de la memoria de trabajo (Baddeley, 2000).

Para algunos, la memoria de trabajo sería como una especie de memoria explícita a corto plazo (Morgado, 1998), mientras que, para otros, sería un puente hacia la memoria a largo plazo, independiente de la memoria a corto plazo (Laroche, 1999). En la mayoría de los casos, supone el contraste con la llamada memoria de referencia, la cual supondría la memoria a largo plazo de condicionamientos en un ambiente estable, como ocurre en la memoria estímulo-respuesta. En relación al aprendizaje animal, la memoria de trabajo se refiere al almacenamiento de la información a través de muchos ensayos realizados durante el mismo día, por ejemplo, en el laberinto radial (Glassman, 1999) aunque para Baddeley (2000) esto estaría más cerca de la memoria a largo plazo.

En la memoria de trabajo son esenciales el cerebelo (Desmond y Fiez, 1998), la corteza prefrontal con la corteza de asociación posterior (Arnsten, 1998) y también el hipocampo, éste último como mediador espacial, temporal y lingüístico de la información recibida (Kesner, 1998) y cuya función se vería modificada con la edad (Mitchell y cols., 2000). En un estudio comparativo se comprobó que, en los jóvenes, los cambios en la memoria de trabajo se dan más en el área parietal, mientras que en los ancianos los cambios se dan más en las áreas frontales (McEvoy y cols., 2001).

Nyberg y cols., (2002) detectaron regiones en común entre la memoria de trabajo y la episódica a largo plazo mediante técnicas de neuroimagen (por ejemplo, TEP): para la memoria de trabajo parecen fundamentales las regiones parietales y premotoras, para la memoria episódica de recuerdo y reconocimiento, la corteza frontal polar e inferior derecha, parietal medial y lateral, mientras que para la episódica relacionada con los hechos, lo sería la región temporal medial y frontal inferior izquierda y el cerebelo derecho. Para Funahashi (2001) los procesos de memoria de trabajo observados en la corteza prefrontal explicarían cómo desde esta área se coordinan varios procesos para ejercer el control (ejecutivo) dinámico que permita cumplir determinados objetivos.

3.4. Modelos animales de memoria

Hasta los sistemas nerviosos simples de los invertebrados muestran formas elementales de aprendizaje y memoria, es decir, modifican su conducta en base a la experiencia y constituyen excelentes modelos de memoria. La investigación sobre la memoria animal tiene como objetivo entender el proceso por el cual la información aprendida en un momento determinado influye en el comportamiento futuro del animal; qué tipo, cuánta y durante cuánto tiempo la información se puede retener (Pearce, 1997). Además de los términos ya comentados, cuando los sujetos de estudio son animales, se emplean otros términos para referirse a los procesos de aprendizaje y memoria, tales como memoria activa e inactiva (Lewis, 1979), retención a corto y a largo plazo (Pearce, 1997) o la más empleada memoria de trabajo y de referencia (Baddeley y Hitch, 1974). Ésta última también llamada operativa o declarativa a corto plazo, concepto difícil de aplicar a la memoria animal, ya que implica ser o no consciente de los datos que se aprenden. Aunque los animales no tienen marcadores conductuales de cómo son conscientes de la información adquirida, sí que se sabe que poseen cierto conocimiento del mundo y que se adaptan a él; la existencia de memoria episódica en animales se hace más evidente en el caso de determinadas especies de pájaros (Griffiths y cols., 1999).

La memoria espacial también es considerada memoria declarativa. Eichenbaum (1999) la equipara a la memoria declarativa en humanos ya que según este autor, ambas necesitan una representación relacional y flexible de la memoria. En los animales es esencial para su supervivencia y se ha investigado la existencia de mapas cognitivos que el animal construye de su entorno para guiarse hasta la comida, construido gracias a la interpretación de las informaciones sensoriales que aprende

durante la exploración de su entorno (Pearce, 1997). En el hipocampo hay numerosas neuronas que se activan específicamente cuando un animal pasa por un determinado lugar de su entorno, las llamadas neuronas de lugar (O'Keefe y Dostrovsky, 1971). Algunos autores subdividen la memoria espacial en memoria de trabajo y de referencia, cuyos modelos animales serían el laberinto radial de Olton y el laberinto acuático de Morris, respectivamente:

El laberinto radial de Olton

En animales, la memoria de trabajo equivaldría al almacenamiento de la información sobre un ensayo específico de una prueba. Esta memoria es la que se emplea para memorizar tareas que varían con la respuesta del animal, como ocurre en el laberinto radial diseñado por Olton y Samuelson en 1976, en el que deben aprender a no repetir el brazo del que ya se consiguió comida. Se puede estudiar por un lado, la memoria a corto plazo (recordar en el mismo día los brazos en los que ha estado) y por otro, la memoria a largo plazo (recordar de un día para otro que tras el pasillo hay comida). Se ha demostrado que la retención a corto plazo para esta tarea es amplia y duradera en diferentes especies (ratas, abejas, palomas, etc.) (Pearce, 1997).

El laberinto acuático de Morris

La memoria de referencia equivale al recuerdo de los aspectos que permanecen constantes de un ensayo a otro, sirve para recordar una tarea que no cambia durante el procedimiento, como se pide, por ejemplo, en la ejecución del laberinto acuático de Morris (Morris y cols., 1982). Este laberinto consiste en una piscina de agua turbia en la que hay una plataforma que el animal, al principio por azar, encuentra (y se sube a ella) y que conforme pasan los días la encuentra cada vez más rápidamente, salvo los que tienen una lesión en el hipocampo que tardan lo mismo o más que en los primeros ensayos (Squire, 1992). En comparación con la memoria a corto plazo de los seres humanos, los animales tiene mayor capacidad y duración e incluso algunos defienden la existencia de una memoria espacial a largo plazo (Laroche, 1999).

Elección demorada de objetos diferentes a la muestra

Esta prueba diseñada por Mishkin y Delacour en 1975, junto con los mencionados laberintos, son considerados los modelos animales de memoria que más se aproximarían a la memoria declarativa, pero que tendrían posibles componentes también a nivel no declarativo (Bureš, 1993). En teoría evalúa el recuerdo de un evento

ocurrido con anterioridad, aunque para otros en realidad se está evaluando la familiaridad (Griffiths y cols., 1999).

Cabe mencionar un modelo animal de memoria no declarativa muy empleado: la evitación inhibitoria (Bureš, 1993). Aunque a esta tarea se le dedica el Capítulo 6 de la presente tesis doctoral, simplemente mencionar que esta prueba se aprende en un único ensayo, y que consiste en una primera fase en la que se castiga al animal con un shock si cruza al otro lado y se mide la latencia de cruce; y una segunda fase en la que se mide también la latencia de respuesta y se observa las diferencias en las latencias en ambas fases.

3.5. Neurobiología de la memoria

3.5.1. Anatomía de la memoria

No hay actividad nerviosa que no se vea afectada en alguna medida por el aprendizaje o por la memoria y dada la gran cantidad de aprendizajes y memorias posibles, la capacidad de adquirir, almacenar y evocar información implica muchas áreas cerebrales de las cuales algunas desempeñan un papel más relevante que otras. Como dijeron Kandel y cols., (1997) *“las bases neurales de la memoria se resumen en dos principios generales: (1) la memoria tiene fases, (2) la memoria se localiza en diferentes lugares en todo el Sistema Nervioso”*. El primer principio ya se ha comentado, a continuación, se destacan las áreas relevantes en la memoria, no sin antes señalar y coincidir con Jarrard (2001) en que la dificultad de entender e integrar todos los estudios reside en considerar ciertas estructuras como pertenecientes o no a determinadas áreas, en entender la importancia del área lesionada y su extensión sí como a diferencias en la terminología empleada en la literatura científica.

I. METENCÉFALO

Cerebelo

Es una estructura esencial para aprendizaje de respuestas condicionadas adquiridas por condicionamiento clásico sin afectar a las respuestas no condicionadas (reflejas) (Thompson y Kim, 1996). Su papel ha sido ampliamente investigado en el condicionamiento de respuesta de la membrana nictitante en conejos (Thompson y Krupa, 1994; Stanton, 2000) y en otros circuitos (Raymond y cols., 1996). 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).

II. DIENCÉFALO

Tálamo

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 (la mayoría de la información sensorial pasa por el tálamo). 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. Una lesión en el tálamo medial tiene repercusiones en la memoria explícita, aunque los lóbulos temporales mediales estén intactos (Gabrieli, 1998). El tálamo junto con otras estructuras, se activa ante tareas que requieren el recuerdo de información episódica (Wiggs y cols., 1999).

III. TELENCEFALO

III.1. Corteza cerebral

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 hipocampal 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, medial parietal, 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).

III.2.Lóbulos

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y conlleva una degeneración neuronal importante, la creación de unos 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 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 (Stefanacci y cols., 2000). En otros estudios, el lóbulo frontal parece fundamental para la memoria episódica (Schacter y cols., 1998), ya que su lesión afecta a la solución de problemas (Gabrieli, 1998). Se ha visto que el lóbulo temporal medial se activa con el recuerdo de las memorias declarativas, lo cual parece que se correlaciona con mayor exactitud en la información; su activación también se refleja en el aprendizaje procedimental que está mediado por el cuerpo estriado y que es esencial para el comienzo del aprendizaje de habilidades y para la memoria declarativa reciente (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.

III.3.Sistema límbico

III.3.1. Formación hipocampal: la información circula de la corteza entorrinal hacia el giro dentado, de ahí al hipocampo, subiculum y vuelve a la corteza entorrinal antes de regresar a las áreas sensoriales (Gluck y Myers, 1998). El subiculum media las interacciones entre la formación hipocampal y la corteza cerebral (O'Mara y cols., 2000) (Figura 3.3.1.A) y sólo la información muy integrada alcanza la formación

hipocampal (Lavenex y Amaral, 2000). Las lesiones de la formación hipocampal revelan deterioro de la memoria declarativa y de la memoria de acontecimientos recientes (Squire y cols., 2001).

III.3.1.1. Giro dentado La importancia de esta estructura viene determinada por su relación con los subcampos hipocampales CA1 y CA3 en la amnesia anterógrada (Gabrieli, 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).

III.3.1.2. Corteza entorrinal Es la fuente principal de entradas hacia la formación hipocampal y además de proyectar a la circunvolución dentada, tiene proyecciones directas y recíprocas a las regiones CA1 y CA3 del hipocampo y al subículo (Lavenex y Amaral, 2000) (Figura III.3.1.2). 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 del entrenamiento (Izquierdo y Medina, 1997a) y es fundamental para la memoria de reconocimiento (Suzuki y cols., 1993).

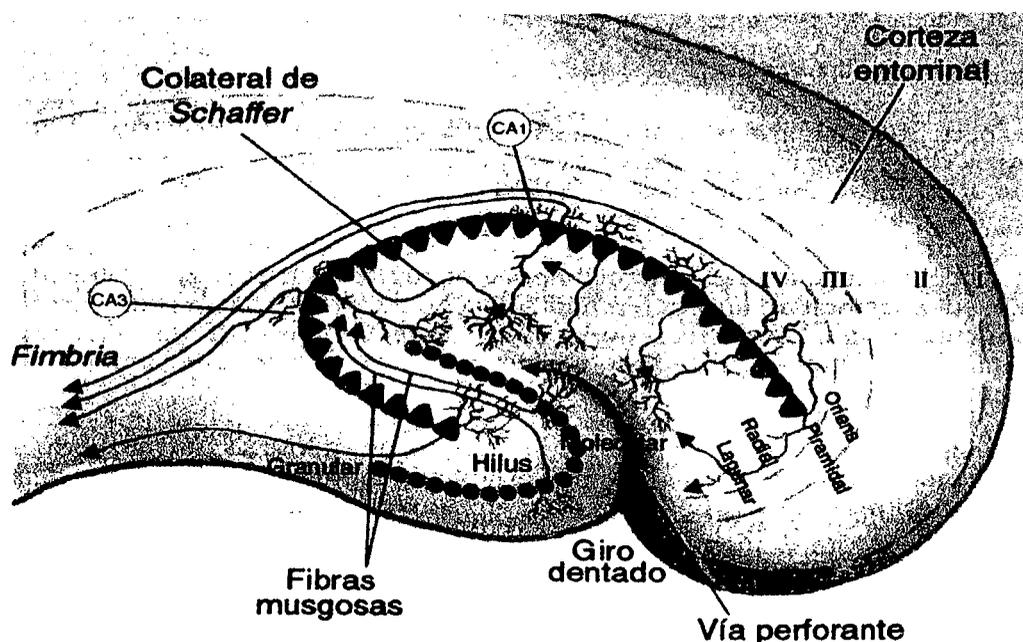


Figura III.3.1.3. Componentes principales del hipocampo: corteza entorrinal, CA1, CA3 y giro dentado (Tomado de Sandi y cols, 2001, p. 89).

III.3.1.3. Hipocampo 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 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).

III.3.2. Corteza cingulada: la administración en esta área de antagonistas colinérgicos, de agonistas gabaérgicos y serotoninérgicos deteriora la retención de la memoria de varias tareas en animales (Farr y cols., 2000b).

III.3.3. Fórnix: Es la mayor proyección hipocampal subcortical, cuyas lesiones tienen efectos leves en la memoria (Squire y cols., 1993). En animales, el entrenamiento para 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).

III.4. Amígdala

La amígdala es vital para la consolidación de la memoria, como han demostrado los estudios en los que su lesión la bloquea (Roosendaal y McGaugh, 1996; McGaugh y cols., 1996; McGaugh, 2000; Roosendaal, 2000) (Figura III.4). Para Torras y cols., (2001) la amígdala sería un sistema modulador de la memoria: (1) si su activación facilita/deteriora la memoria, (2) si no fuera necesaria para los procesos de aprendizaje y memoria pero sí para la manifestación de los efectos moduladores de otras sustancias y (3) si modulara el almacenamiento de la memoria en otras zonas (por ejemplo, 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 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). Wilensky y cols., (2000) sostienen su papel modulador en los condicionamientos clásicos y en la evitación inhibitoria, pero no en el condicionamiento de miedo. Sin embargo, Nader y cols., (2000) han demostrado que

tras el entrenamiento de este condicionamiento, la consolidación y la reconsolidación se bloquean si se impide la síntesis de proteínas con la administración de *anisomicina* después del entrenamiento y antes del test, respectivamente.

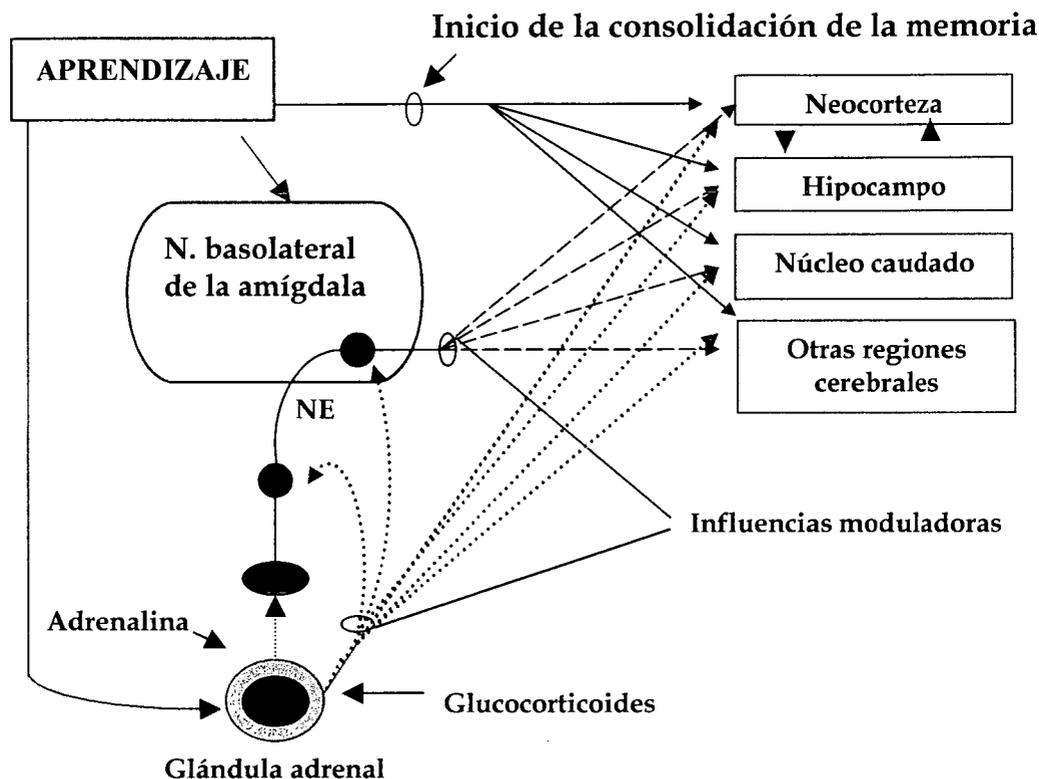


Figura III.4. Los sistemas neurobiológicos que regulan la consolidación de la memoria, con especial mención del papel de la amígdala en dicho proceso; NE: noradrenalina (Traducido de McGaugh, 2000).

III.4.1. Cuerpo estriado: 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 el hipocampo y la amígdala (Ambrogio Lorenzini y cols., 1999).

A modo de resumen, las investigaciones hasta el momento han permitido localizar en las siguientes áreas cerebrales los siguientes tipos de memoria (Figura 3.4.2.). De cualquier modo, de conseguir localizar el circuito cerebral implicado en cada tipo de memoria no significaría que se pudiera localizar en un área concreta, dada la naturaleza compleja del cerebro de los vertebrados. Además, incluso localizándolas para cada función, podemos encontrar variaciones y así, por ejemplo, algunas investigaciones han mostrado que los cerebros de los ancianos emplean para la misma tarea, áreas diferentes que las empleadas por los jóvenes (Grady, 2000).

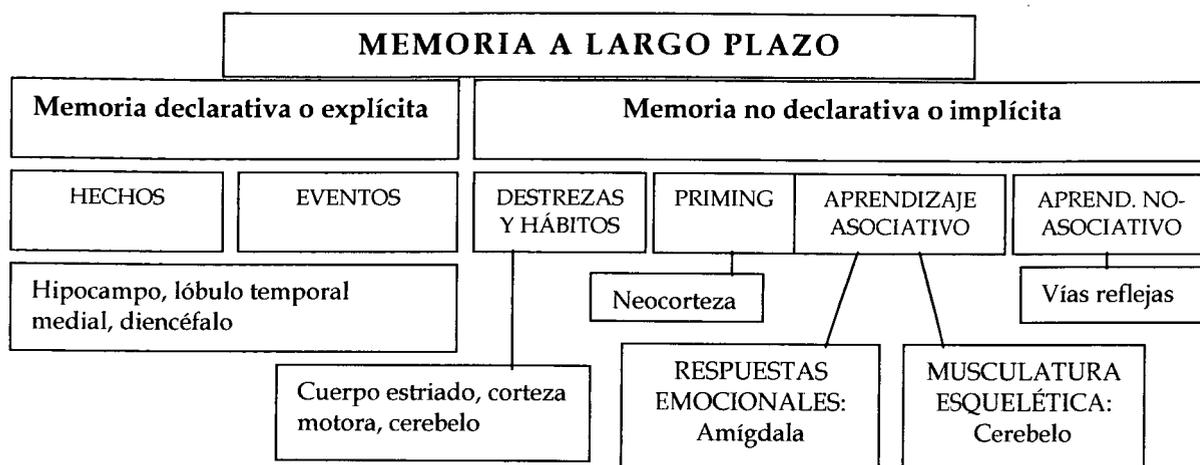


Figura 3.4.2. Taxonomía de la memoria a largo plazo y las estructuras cerebrales asociadas (Traducido de Thompson y Kim, 1996, p. 13439).

3.5.2. Sistemas de neurotransmisión que intervienen en la memoria

La farmacología conductual ha ayudado a esclarecer los procesos de memoria y los sistemas implicados en la regulación y consolidación de la misma; lo cual se ha hecho más evidente con la ayuda de las microinfusiones en zonas cerebrales muy específicas (Izquierdo y McGaugh, 2000). Estos estudios, junto con otras investigaciones, han permitido determinar la implicación de los siguientes sistemas de neurotransmisión:

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO

El sistema colinérgico tiene componentes esenciales del circuito neural del aprendizaje y la memoria, tanto en seres humanos como en animales. En muchos estudios se ha demostrado que, si este sistema se ve afectado, los procesos de memoria también se ven afectados. Por ejemplo, si disminuimos la neurotransmisión colinérgica mediante la administración antes del entrenamiento de *colina oxidasa*, la adquisición de la evitación inhibitoria se deteriora (Ikarashi y cols., 2000). Las neuronas colinérgicas están presentes de modo abundante en el sistema nervioso central y a nivel periférico, la fuente principal de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se encuentra en el llamado núcleo basal de Meynert, y también en la banda diagonal de Broca adyacente y el septum y se proyectan ampliamente en la corteza cerebral y en el hipocampo (Flórez y Pazos, 1997) (ver Figura 3.5.2.A). Los receptores colinérgicos se dividen en dos categorías: nicotínicos y muscarínicos; los nicotínicos son los encargados de mediar la rápida transmisión sináptica del sistema nervioso central y

del periférico. Los receptores muscarínicos son los que parecen estar más implicados en los procesos de memoria, ya que estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral están densamente poblados de ellos (Flórez y Pazos, 1997).

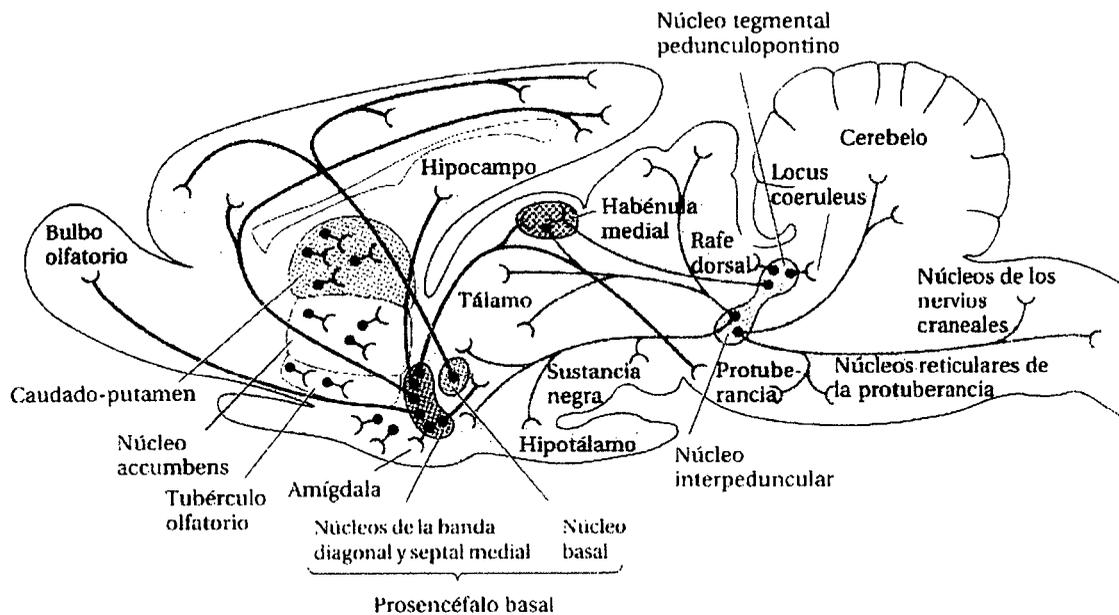


Figura 3.5.2.A. Principales vías colinérgicas en el cerebro de rata (Tomado de Rosenzweig y cols., 2001, p. 110).

Las investigaciones de Deutsch durante la década de los 60 y 70 permitieron hipotetizar que la formación de la memoria implicaba un nivel óptimo y dependiente en el tiempo de acetilcolina (ACh) en las sinapsis colinérgicas (Deutsch, 1971), y ahora se sabe que es esencial para las diferentes etapas de la memoria (Hasselmo, 1999). Además: (1) las lesiones del núcleo basal magnocelular (NBM) en ratas desencadenan deterioros en la memoria que son contrarrestados con la administración de sustancias que aumentan la actividad colinérgica, como por ejemplo, la *fisostigmina* (Dekker y cols., 1991), (2) una menor actividad de la colina acetiltransferasa en la corteza y en el hipocampo son, entre otras, las anomalías más consistentes y graves que se encuentran en los enfermos de Alzheimer (Fibiger, 1991; Blokland, 1996; George-Hyslop, 2001), lo que conlleva problemas de aprendizaje y memoria (Everitt y Robbins, 1997; Flórez y Dierssen, 1997), (3) hay numerosos estudios en los que se han descrito los efectos facilitadores del aprendizaje de algunos agonistas muscarínicos que incrementan la actividad colinérgica y el efecto inverso de algunos antagonistas colinérgicos en seres humanos (por ejemplo, Dekker y cols., 1991; Fibiger, 1991; Levey, 1996; Riedel y van Praag, 1995) y en animales (p.e., Sansone y cols., 1993; Vinader-

Caerols y cols., 1996; Senda y cols., 1997; McDonald y Overmier, 1998; Martos y cols., 1999; Farr y cols., 2000b).

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS

Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico

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). Durante la ejecución de pruebas cognitivas la liberación de dopamina en la amígdala se incrementa (Fried y cols., 2001) y algunos experimentos corroboran la interacción entre acetilcolina y dopamina en relación a la memoria (Castellano y cols., 1996).

Principalmente sobre el Sistema Noradrenérgico

Las neuronas noradrenérgicas se encuentran principalmente localizadas en las regiones tegmentales de la protuberancia y el bulbo, formando núcleos que se proyectan extensamente a todo el sistema nervioso central, alcanzando desde la corteza cerebral hasta la médula espinal; su densidad máxima se halla en la neocorteza (Flórez y Pazos, 1997) (Ver Figura 3.5.2.B).

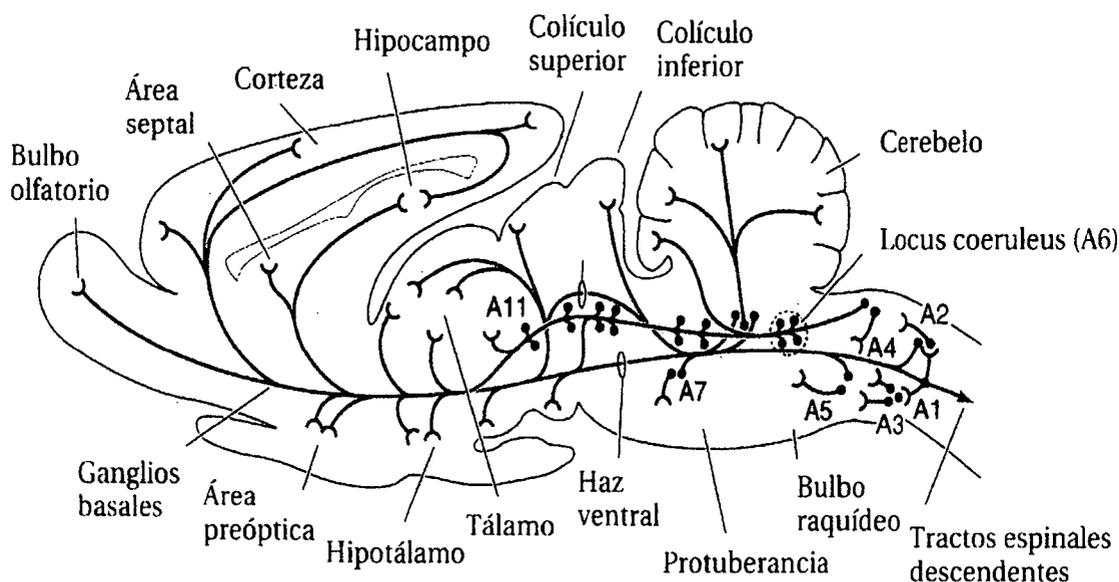


Figura 3.5.2.B. Principales vías noradrenérgicas en el cerebro de ratona (Tomado de Rosenzweig y cols., 2001, p. 113).

Los tres tipos principales de receptores adrenérgicos: los α_1 , α_2 y los β -adrenoreceptores abundan tanto en el hipocampo como en la amígdala (Meana y García-Sevilla, 1997). La administración de agonistas noradrenérgicos, como los antidepressivos, incrementa la actividad de este sistema y tiene repercusiones en la memoria (Capítulo 5).

Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico

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 (Flórez y Pazos, 1997) (Figura 3.5.2.C). Las vías y los receptores serotoninérgicos se encuentran distribuidos por áreas cerebrales relevantes para estos procesos (Barnes y Sharp, 1999).

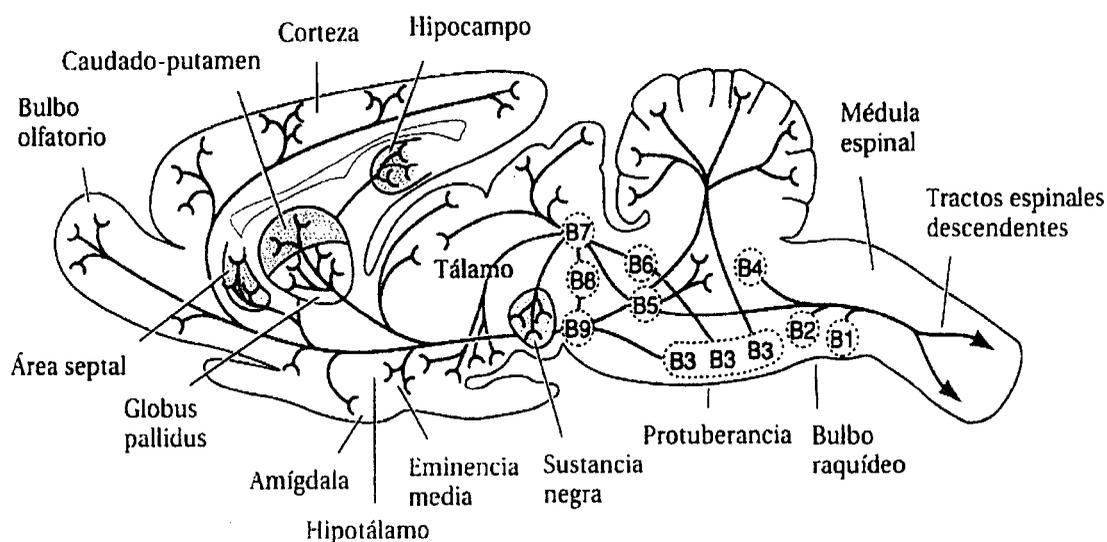


Figura 3.5.2.C. Principales vías serotoninérgicas en el cerebro de rata (Tomado de Rosenzweig y cols., 2001, p. 116).

De hecho, algunos de los fármacos que bloquean su recaptación y aumentan el nivel de serotonina en la hendidura sináptica (p.e., algunos antidepressivos), mejoran la ejecución de tareas aprendidas tanto en animales (Flood y Cherkin, 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, ver Capítulo

5 o con la administración de otro tipo de agonistas que no son antidepresivos, ver Capítulo 6). 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 (Brezun y Daszuta, 1999).

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

La memoria también se relaciona con el sistema glutamatérgico, cuyo neurotransmisor es el glutamato. Además de su participación en la depresión, se ha descubierto que, en las personas con demencia los terminales de las neuronas glutamatérgicas están degeneradas, sin que los receptores postsinápticos estén necesariamente mermados (Belsham, 2001). El NMDA, uno de sus receptores, está implicado en la potenciación a largo plazo, proceso que inicia la formación de la memoria y que lo necesita en las primeras fases de diversas tareas (Schröder y cols., 2000; Izquierdo y McGaugh, 2000; Izquierdo y cols., 2000c). La potenciación de la actividad de los sistemas colinérgico y glutamatérgico inducida por ejemplo, con estrógenos, corrobora también esta interacción, ya que esta unión mejora los procesos de memoria (Farr y cols., 2000a). La participación de los receptores NMDA en el CA1 hipocampal es esencial para la consolidación de la memoria de diversas tareas (test de Morris y de preferencia de lugar), pero no para su recuperación (Shimizu y cols., 2000).

D. SOBRE EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO

Diversos estudios sugieren la idea de que la histamina modula procesos tales como la locomoción, la agresividad o el aprendizaje y la memoria, aunque su contribución necesita ser más investigada (Yanai y cols., 1998). Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas se encuentran en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, cuya inactivación facilita la consolidación de la memoria de evitación inhibitoria (Frisch y cols., 1999). Los receptores histaminérgicos H₁, H₂ y H₃ se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cerebro de las ratas: la mayor concentración de H₁ en el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala y en las capas exteriores de la corteza del núcleo pontino y de H₃ ampliamente distribuidos en las áreas donde hay inervación histaminérgica (Passani y cols., 2000).

E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO

También el GABA, el neurotransmisor inhibitor más importante del sistema nervioso central, está presente en muchas de las áreas relevantes para los procesos de memoria. La presencia de neuronas gabaérgicas en la corteza cerebral, la amígdala, el septum, el hipocampo y el núcleo basal magnocelular (Flórez y Pazos, 1997), 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 acaecidos en los sistemas colinérgicos o dopaminérgicos (Rammsayer y cols., 2000).

3.5.3. 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 el cíngulo anterior y posterior son también cruciales para la formación de la memoria y requieren mecanismos bioquímicos esenciales como son los receptores de glutamato, las proteincinasas C (PKC) y el MAPK (Wolf, 1998).

La potenciación a largo plazo, 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 adenilciclasa (AC) y por el fosfoinositol (FI) (ver Figura 3.5.3.). Gracias al primero, los segundos mensajeros (AMPc) activan la proteincinasa 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 cinasas) (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 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 proteincinasa PKC y la dependiente del calcio/calmodulina (CaMKII) (ver Figura 3.5.3.).

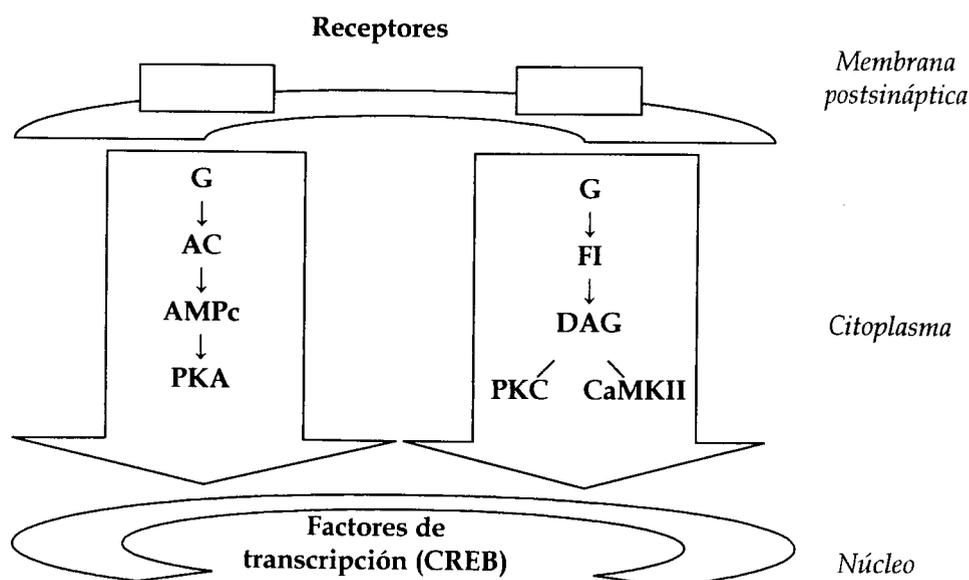


Figura 3.5.3. Sistemas de segundos mensajeros ligados a receptores asociados a proteínas G (G) y vías de transducción intracelular: adenilciclasa (AC), el sistema AMPc (AMPc); proteincinasa A (PKA) y C (PKC); sistema fosfoinositol (FI); sistema diacilglicerol (DAG) y proteincinasa dependiente del calcio/calmodulina (CaMKII) (Adaptado de Álamo y cols., 1998).

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, tipo CREB, que habían sido previamente fosforilados por las proteincinasas. Así, las proteínas recién sintetizadas inducen de nuevo modificaciones que se autoperpetúan con la activación persistente de las cinasas 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).

4.1. Historia, clasificación y características generales

Los antidepresivos son los fármacos más usados para el tratamiento de la depresión, pero no son los únicos, como tampoco es exclusivo su uso para este trastorno. Su administración produce el alivio de los síntomas depresivos en un 65-75% de los pacientes diagnosticados de depresión mayor y la recuperación completa en un 40-50% de estos casos (Frazer, 1997). Si se diferencia entre un desorden episódico y uno crónico, en el primero el objetivo de los antidepresivos es intervenir brevemente para minimizar los síntomas depresivos; en el segundo mantener un tratamiento efectivo para evitar la aparición de un nuevo episodio, en el caso de las depresiones crónicas (Kupfer y Frank, 2001), y sobre todo para aquellas personas que han sufrido 3 ó más episodios (Thase, 2001).

Los antidepresivos conforman un grupo de fármacos de difícil clasificación y pueden agruparse en función de varios criterios (lista elaborada a partir de Parra, 1997; Del Río, 1997; Braña y Tabasco, 1998; DeVane, 2000; Gareri y cols., 2000 y Pinder, 2001):

A. POR LA ESTRUCTURA QUÍMICA

ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS:

- **TRICÍCLICOS:** *imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, amoxapina, tianeptina, lofepramina.*
- **TETRACÍCLICOS:** *maprotilina, levoprotalina, mianserina, viloxacina, zimelidina.*

B. POR EL MECANISMO DE ACCIÓN

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA:

• **IRREVERSIBLES**

- No selectivos: *iproniacida, isocarboxacida, fenelcina, tranilcipromina, nialamida.*
- Selectivos: IMAO-A: *clorgilina.* IMAO-B: *selegilina, pargilina.*

- **REVERSIBLES DE LA MAO-A (RIMA):** *moclobemida, brofaromina, toloxatona, cimoxatona.*

- **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA:** *paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citaloprán.*

- **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA:** *reboxetina.*

- **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA:** *venlafaxina, milnaciprán.*

- **INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA:** *bupropion.*

- **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT_{2A} E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA:** *trazodona, nefazodona.*

- **OTROS ANTIDEPRESIVOS SIN CLASIFICAR Y OTRAS SUSTANCIAS CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS:** *Mirtazapina, antagonista no selectivo de los heterorreceptores y adrenoceptores α_2 presinápticos; carbonato de litio y carbamacepina; buspirona, ipsapirona, gepirona, agonistas parciales 5HT_{1A}; sulpiride y amisulpiride, antagonistas D₂.*

Ban (2001) establece 10 categorías para la clasificación de los antidepresivos:

1. Bloqueadores no selectivos de la recaptación predominantemente de noradrenalina: *amitriptilina, doxepina, imipramina.*
2. Bloqueadores no selectivos de la recaptación predominantemente de serotonina: *clomipramina y venlafaxina.*
3. Bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina: *fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.*
4. Bloqueadores selectivos de la recaptación de noradrenalina: *amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina.*
5. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y bloqueadores selectivos de los receptores 5-HT_{2A}: *trazodona y nefazodona.*
6. Agentes noradrenérgicos y serotoninérgicos, bloqueadores selectivos de los receptores α -adrenérgicos, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}: *trimipramina y mirtazapina.*
7. Bloqueadores de la captación selectiva del receptor dopaminérgico: *bupropion.*

8. Precusores de la serotonina: *triptófano*.
9. Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa: *fenelcina*, *tranilcipromina*.
10. Inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa tipo A: *moclobemida*.

Los primeros antidepresivos, durante los años 50, se descubrieron por casualidad, gracias a la administración de una sustancia para la hipertensión, la *reserpina*, que tenía síntomas depresivos asociados. Dicha sustancia actúa vaciando las vesículas sinápticas de su contenido y ello provoca un descenso de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina. Este hallazgo significó el comienzo de las hipótesis acerca de la depresión, en concreto, de la hipótesis amínica (Capítulo 2). Posteriores estudios permitieron descubrir los primeros antidepresivos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y, en concreto, fue a finales de los años 50, cuando Kline sintetizó la *iproniacida*, sustancia creada en principio para el tratamiento de la tuberculosis, pero utilizada después como antidepresivo y comercializada como tal desde 1957 (Braña y Tabasco, 1998). Antes de esa fecha no había ningún tratamiento farmacológico que fuera capaz de aliviar los síntomas depresivos.

En 1956, Kuhn descubrió la *imipramina*, del grupo de los antidepresivos llamados tricíclicos, considerada inicialmente como un fármaco “antiesquizofrénico”, aunque su efecto como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, no fue descubierto hasta 1964 por Glowinski y Axelrod, se convirtió en el primer antidepresivo tricíclico usado clínicamente (Braña y Tabasco, 1998) e inició la era de los antidepresivos tricíclicos desplazando a los inhibidores de la monoaminoxidasa de incómodos efectos secundarios. Con la investigación de nuevas sustancias a partir de la década de los 80, se extendió el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Estos fármacos mostraban igual efectividad clínica pero menores efectos secundarios que los anteriores (Peretti y cols., 2000). A partir de los años 90 se comenzaron a investigar fármacos que incidieran de manera más selectiva en los sistemas de neurotransmisión. En el 2000 y hasta la fecha, se han perfilado los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos de los antidepresivos, como son las adaptaciones en la cascada del sistema AMPc, en la expresión genética de los factores neurotróficos CREB y BDNF y de la plasticidad neuronal (Vaidya y Duman, 2001). En la Tabla 4.1.A. se muestra el uso de los antidepresivos según la década (Tomada de Möller y Volz, 1996 y actualizada con Pinder, 2001; Skolnick y cols., 2001).

Tabla 4.1.A. HISTORIA DEL USO DE LOS ANTIDEPRESIVOS	
DÉCADA	EJEMPLOS
1957- 1979	<i>lproniazida</i> y los antidepresivos tricíclicos: <i>imipramina</i> , <i>clomipramina</i> , <i>amitriptilina</i> .
1960 - 1965	Inhibidores de la monoaminoxidasa: <i>fenelcina</i> , <i>pargilina</i> , <i>tranilcipromina</i> .
1970 - 1980	. Nueva generación de tricíclicos: <i>lofepramina</i> . . Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: <i>maprotilina</i> , <i>levoprotalina</i> . . Antidepresivos atípicos: <i>mianserina</i> , <i>trazodona</i> .
1980 - 1990	. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: <i>fluoxetina</i> , <i>fluvoxamina</i> , <i>sertralina</i> , <i>paroxetina</i> , <i>citaloprán</i> .
1980 - 1995	. Reversibles e inhibidores selectivos de la MAO tipo A: <i>moclobemida</i> , <i>brofaromina</i> , <i>cimoxatona</i> .
1975 - 2000	. Antidepresivos noradrenérgicos y específicamente serotoninérgicos: <i>mirtazapina</i> .
1985 - 2000	. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina: <i>venlafaxina</i> .
2001- actualidad	. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina: <i>reboxetina</i> . . Antagonistas del NMDA, antidepresivos que actúen sobre las proteínas G, los segundos mensajeros, los factores de transcripción, etc.

El tratamiento con antidepresivos pretende aliviar los síntomas antidepresivos y prevenir la recurrencia de los mismos. Las investigaciones actuales van encaminadas a conseguir un antidepresivo ideal cuyas características, según DeVane (2000) serían:

Tabla 4.1B. CARACTERÍSTICAS DEL ANTIDEPRESIVO IDEAL	
EFICACIA	. Que cure o alivie los síntomas. . Que sea efectivo para la mayoría de los pacientes. . Que dicha efectividad se produzca rápidamente. . Que sus efectos terapéuticos se mantengan con un tratamiento continuo. . Que ofrezca una relación consistente y predecible dosis/ efecto.
SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS	. Baja incidencia de efectos adversos. . Mínima posibilidad de toxicidad por sobredosis. . Bajo o nulo deterioro cognitivo. . Efectos beneficiosos en la calidad de vida.
FARMACOCINÉTICA	. Disposición consistente y predecible. . Vías de eliminación múltiples. . Ajustes de dosis convenientes. . Baja interacción con otros fármacos.

Según datos del Sistema Nacional de Salud, sólo en la Comunidad Valenciana durante el año 2001 se consumieron antidepresivos por valor de 46.647.640,08 euros de los cuales 8.657.427,57 correspondieron a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y 1.187.867,35 a antidepresivos cíclicos. De estos últimos, concretamente se vendieron 143.909 envases de *amitriptilina* que supusieron un gasto farmacéutico de 269.310,23 euros, siendo el precio medio por receta de 1,87 euros (Generalitat Valenciana, 2002).

4.2. Mecanismo de acción de los antidepresivos

Aún hoy se desconoce con exactitud el mecanismo de acción de los antidepresivos, a pesar de ser ampliamente usados para el tratamiento de la depresión y de otras enfermedades desde hace décadas. 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. Para Yamada e Higuchi (2002) tres son 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 (Figura 4.2.A.):

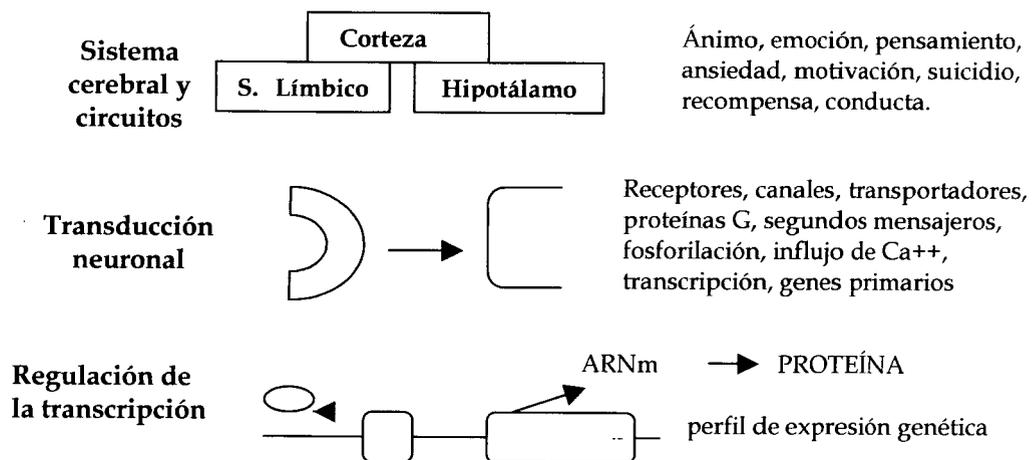


Figura 4.2.A. Dimensiones necesarias para entender la plasticidad neuronal que subyace a la acción a largo plazo de los antidepresivos (Tomado de Yamada e Higuchi, 2002).

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 serotonina y noradrenalina o la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de noradrenalina, (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). Una de las hipótesis que permite entender la manera en que los antidepresivos cambian el cerebro de los pacientes deprimidos es la siguiente:

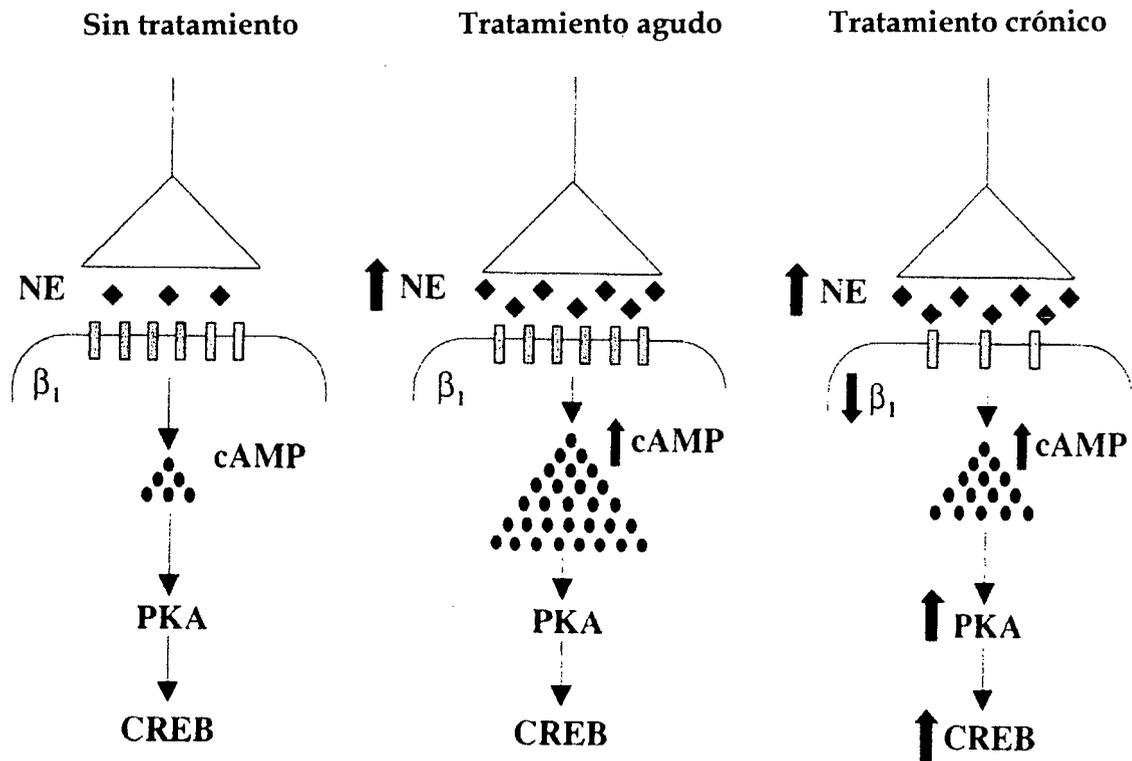


Figura 4.2.B. Modelo explicativo del incremento de la cascada de transducción del adenosín monofosfato cíclico (cAMP, ●) a pesar de la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos β_1 (▭) cuya acción directa es la liberación de noradrenalina (NE, ◆). El sistema del AMPc es el que se encarga de modular las proteincinasas A (PKA) y la posterior modificación del factor de transcripción CREB (Adaptado de Vaidya y Duman, 2001).

En ausencia de tratamiento, los niveles basales por ejemplo de noradrenalina (NE) estimulan la unión de los β_1 -receptores y la cascada del AMPc y por eso, los niveles de ambos bajan (ver Figura 4.2.B.). El tratamiento agudo, aumenta en el espacio sináptico la liberación de NE 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 proteincinasa A (PKA) así como cambios en la expresión genética, incluyendo el factor CREB. El

tratamiento crónico incrementa la NE 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 NE 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) (Figura 4.2.B.) (Duman y cols., 1997; 1999)

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

1. Es necesario esperar al menos una semana para poder observar los efectos antidepresivos, aun cuando los cambios bioquímicos directos son inmediatos (Blier, 2001). Dicha demora se debería, pues, a la necesidad de activar una serie de reacciones bioquímicas intracelulares que a largo plazo modificarán la expresión génica de los neuronas (Vaidya y Duman, 2001).
2. La administración crónica de antidepresivos disminuye la sensibilidad de los β -adrenoceptores que se encuentran en la corteza cerebral (Brunello y Racagni, 1998; Karolewicz y cols., 1999) (ver Tabla 4.2.A.) y la estimulación de los receptores betaadrenérgicos tiene efectos antidepresivos (Del Río, 1997).
3. En células cultivadas se ha activado la regulación al alza mediante el sistema AMPc y del CREB (Duman y cols., 1997) 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).
4. 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).

El estudio de tres antidepresivos con un mecanismo de acción diferente, reflejó cambios bioquímicos comunes y diferentes (Tabla 4.2.A): la *reboxetina* (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina), no tiene ningún efecto en la fosforilización de MAP2, una proteína específica del microtúbulo que es AMPc dependiente, en contraste con lo que sucede con la *desipramina* (antidepresivo tricíclico no selectivo) y la *fluoxetina* (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina). De

igual modo, mientras que ambos son capaces de potenciar la unión del AMPc a la subunidad reguladora de esta proteincinasa, la *reboxetina* hace lo contrario (Brunello y Racagni, 1998). El comportamiento de la *reboxetina* es idéntico al de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en lo referente al incremento de la actividad fosforilizadora de la CaMKII. Por consiguiente, pese a que los diferentes tipos de antidepresivos pueden compartir mecanismos centrales comunes, la vía por la que afectan los citados mecanismos puede ser diferente (Brunello y Racagni, 1998; Landgrebe y cols., 2002).

Tabla 4.2.A.
COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS NEUROBIOQUÍMICOS INTRACELULARES DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ANTIDEPRESIVOS EN RATAS

	FLUOXETINA	REBOXETINA	DESIPRAMINA
Adenilciclasa dependiente de NE	↓ ↔	↓	↓
Receptores β-adrenérgicos	↓ ↔	↓	↓
Unión AMPc con subunidad proteincinasa RII	↑	↓	↑
Fosforilización MAP2	↑	↔	↑
Actividad CaMKII	↑	↑	sin datos
Neuronas hipocampales	↑*	↑*	↑**

Abreviaturas empleadas: NE: noradrenalina; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; MAP2: proteína específica del microtúbulo AMPc dependiente; CaMKII: proteincinasa dependiente de calcio/calmodulina. Símbolos: ↓: disminución; ↔: no cambia; ↑: aumento (Tomado de la recopilación de Brunello y Racagni, 1998; * Malberg y cols., 2000, **Thome y cols., 2000).

Siguiendo la clasificación propuesta en el anterior apartado, se describe con mayor detalle cada uno de estos mecanismos de acción directos de los antidepresivos y en los siguientes apartados, los efectos terapéuticos y los efectos secundarios.

ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS

Los antidepresivos cíclicos son llamados así por su estructura química en forma de anillos que, en el caso de los antidepresivos tricíclicos, está compuesta por tres anillos. El mecanismo de acción de los antidepresivos cíclicos consiste en inhibir principalmente la recaptación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina, lo que les confiere propiedades antidepresivas. Estos permanecen por más tiempo en el espacio sináptico y de este modo se prolongan los potenciales sinápticos. Su perfil farmacológico así como sus efectos secundarios dependen de la afinidad hacia determinados receptores y su actividad sobre los distintos sistemas de neurotransmisión (Feighner, 1999). Los tricíclicos son en realidad, como describe Stahl

(1998a), cinco fármacos en uno: además de su poder inhibitor de la serotonina y de la noradrenalina, los tricíclicos son anticolinérgicos/antimuscarínicos, antihistamínicos (H1) y antagonistas de los receptores adrenérgicos α (ver Tabla 4.2.B.).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO) inhiben la actividad de esta enzima, encargada de destruir las monoaminas sobrantes de los botones terminales, lo que permite mayores niveles de los neurotransmisores liberados en el espacio sináptico. Se denominan irreversibles a aquellos inhibidores que se unen a la enzima y destruyen para siempre su función, mientras que los reversibles no se unen para siempre a esta enzima. Dentro del grupo de los inhibidores de la monoaminoxidasa irreversibles, se encuentran los selectivos de la MAO-A y de la MAO-B ambos subtipos de esta enzima (Del Río, 1997) (ver Tabla 4.2.B.).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Fruto del progreso en la investigación de sustancias antidepresivas más específicas aparece este grupo de antidepresivos cuyo mecanismo de acción inhibe selectivamente la recaptación del neurotransmisor que mayor papel parece tener en las emociones y el estado de ánimo: la serotonina. En 1983 se comercializó en Europa el primer antidepresivo de este grupo, la *fluvoxamina* y posteriormente, aparecieron la *fluoxetina*, la *sertralina*, la *paroxetina* y el *citaloprán*. Su uso, sobre todo el de la *fluoxetina* (más conocida como *Prozac*®), marcó una época en la era de los nuevos antidepresivos. Estos eran una variación estructural de los antidepresivos tricíclicos y en esta modificación albergaba la esperanza de haber encontrado un fármaco que actuara casi exclusivamente en los sistemas relevantes para obtener efectos terapéuticos, pero posteriormente se comprobó que tal especificidad era teórica y que incidían de manera indirecta en otros sistemas de neurotransmisión (por ejemplo, en el noradrenérgico) (Gorman y Sullivan, 2000). La administración crónica de estos antidepresivos conlleva cambios funcionales en el transportador de serotonina (Benmansour y cols., 1999). El mayor uso, que se ha hecho de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se debe no a su mayor eficacia, sino a su amplio uso para muchos otros trastornos, además de para los trastornos del estado de ánimo (Nutt y cols., 1999) y a que se pueden emplear en aquellos sectores de la población más sensibles (p.e., durante el embarazo, en la infancia, adolescencia y en la vejez) (Emslie y Judge, 2000).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA

El primer, y hasta el momento, único antidepresivo de este grupo es la *reboxetina* que parece bloquear únicamente la recaptación de noradrenalina. Los estudios in vitro e in vivo han mostrado que no tiene afinidad por la recaptación de serotonina ni por la de dopamina, ni por los receptores adrenérgicos e histaminérgicos y sólo una débil afinidad por los receptores muscarínicos (Feighner, 1999; Wong y cols., 2000).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

La *venlafaxina*, por ejemplo, tiene acción sobre ambos sistemas de neurotransmisión, como los antidepresivos tricíclicos, pero carece de sus propiedades anticolinérgicas (Harvey y cols., 2000). Su inhibición está en función de la dosis y así, a dosis bajas, inhibe con mayor fuerza la recaptación de serotonina y, a dosis altas, inhibe moderadamente la recaptación de noradrenalina y en menor medida la de dopamina (Frazer, 2001). No interacciona ni con los receptores colinérgicos, ni con los adrenérgicos ni tampoco con los receptores histaminérgicos (Feighner, 1999). El *milnaciprán*, es muy similar a la *venlafaxina* en su mecanismo de acción e inhibe de forma selectiva, al igual que ella, ambos sistemas de neurotransmisión (Sambunaris y cols., 1997; Delini-Stula, 2000) (ver Tabla 4.2.B.).

INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA

El *bupropion* es un bloqueador débil de la recaptación de noradrenalina y de dopamina y, sin embargo, es muy potente a nivel terapéutico debido a su metabolito activo (Ascher y cols., 1995), no inhibe la MAO, ni interacciona con los receptores histaminérgicos, colinérgicos o $\alpha 1$ -adrenoceptores (Feighner, 1999).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT_{2A} E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

En este grupo de antidepresivos, formado por la *trazodona* y la *nefazodona*, tienen ambas acciones duales, por un lado como inhibidores débiles de la serotonina y, por otro, interactúan con los $\alpha 1$ -adrenoceptores. Pero la acción más potente la tienen como antagonistas de los receptores presinápticos 5-HT_{2A}. La *nefazodona* no inhibe la captación de noradrenalina y carece de las propiedades antihistamínicas y antagonistas del $\alpha 1$ -adrenorreceptor que tiene la *trazodona* (Taylor y cols., 1995; Feighner, 1999) (ver Tabla 4.2.B.).

Tabla 4.2.B.
RESUMEN DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

	Inhibición de la recaptación		Antagonismo sobre los receptores			
	5-HT	NA	M ₁	α ₁	DA	H ₁
<i>Amitriptilina</i>	++	++	+++	+++	±	+++
<i>Amoxapina</i>	-	++	+	++	-	-
<i>Citaloprán</i>	+++	-	-	-	-	-
<i>Clomipramina</i>	+++	++	++	++	±	+
<i>Doxepina</i>	+	+	++	+++	-	+++
<i>Fluoxetina</i>	+++	+	-	-	-	-
<i>Fluvoxamina</i>	++	-	-	-	-	-
<i>Imipramina</i>	++	++	++	++	-	++
<i>Lofepramina</i>	++	++	+	++	-	++
<i>Maprotilina</i>	-	++	+	+	+	++
<i>Mianserina</i>	±	++	-	+++	-	+++
<i>Nefazodona</i>	++	+	-	++	-	-
<i>Nortriptilina</i>	+	++	+	++	±	+
<i>Paroxetina</i>	+++	+	-	-	+	-
<i>Sertralina</i>	+++	-	-	-	-	-
<i>Trazodona</i>	+	-	-	++	-	-
<i>Trimipramina</i>	-	+	++	++	-	++
<i>Venlafaxina</i>	+++	++	-	-	+	-

	Liberación de neurotransmisores		Antagonismo sobre los receptores			
	5-HT	NA	M ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	H ₁
<i>Mirtazapina</i>	++	++	-	++	++	++
<i>Moclobemida</i>	++	++	-	+	±	-
<i>Tranilcipromina</i>	++	++	+	+	++	++

Nota: +: baja; ++: moderada; +++: alta; -: sin afinidad; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina y DA: dopamina. (Elaborada a partir de Azanza, 2000).

OTROS ANTIDEPRESIVOS

Mirtazapina: es un antagonista no selectivo de los heterorreceptores y adrenoceptores α₂ presinápticos, con cierto antagonismo también para los α₁ y para los 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ que, a su vez, inciden en los 5-HT_{1A}; tiene muy poca afinidad por los receptores D₁ y D₂, y un efecto leve para los receptores muscarínicos (Frazer, 1997) (Ver Tabla 4.2.B.).

AP7, *ACPC*, *CGP37849*: son antagonistas del NMDA y modulan el cambio metabólico de las monoaminas en el sistema nervioso central, lo que, según algunos estudios, les confiere sus propiedades antidepresivas (Skolnick, 1999).

Carbonato de litio y carbamacepina: ambos son estabilizadores del estado de ánimo; el *litio* parece que actúa como antidepresivo por ser inhibidor de un enzima implicado en el sistema de segundos mensajeros o bien como modulador de las proteínas G y la *carbamacepina* por su modulación en el sistema GABA (Stahl, 1998c).

Buspirona, ipsapirona y gepirona: son agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} y, aunque se usan como ansiolíticos, se piensa también en su capacidad antidepresiva en combinación con otros antidepresivos (Nelson, 2000).

Amisulpride y sulpiride: actúan bloqueando a los receptores presinápticos de la dopamina, y han mostrado tener propiedades antidepresivas (Verbeeck y cols., 2001).

Reid y Stewart (2001) revisan el mecanismo de acción de los antidepresivos a raíz de los nuevos descubrimientos y de las nuevas hipótesis lanzadas, y concluyen que la regulación de la plasticidad neuronal es un proceso esencial en la etiología de la depresión y en el mecanismo de acción de los antidepresivos. Ellos se apoyan, por un lado, en el modelo de Duman y cols., (1997) por el cual la plasticidad neuronal adquiere un papel muy importante en la etiología de la depresión y en los antidepresivos y, por otro, la idea inicial de Schwaninger y cols., (1997) de relacionar los cambios en la transcripción genética, derivados de la administración de antidepresivos, con la plasticidad neuronal, la potenciación a largo plazo y la memoria. Muchos hallazgos (CREB, BDNF, el estrés, los glucocorticoides, el hipocampo y otras áreas, etc.) refuerzan la relación plasticidad sináptica, depresión, estrés y antidepresivos. Los antidepresivos también podrían ser aliviadores de los efectos del aumento excesivo de los glucocorticoides ante situaciones de estrés (Dinan, 2001). El objetivo de los nuevos antidepresivos (la llamada 3ª generación) se está centrando en las proteínas G, la fosforilación de proteínas, los segundos mensajeros, etc. (Pinder, 2001), todos ellos activadores de cambios intracelulares.

4.3. Efectos terapéuticos de los antidepresivos

Se ha adelantado mucho desde que en la década de los 50 se descubrieran los primeros fármacos con propiedades antidepresivas y sería lógico pensar que están desterrados del ámbito terapéutico aquellos fármacos clásicos que causaban muchos efectos no deseados. Sin embargo, los antidepresivos clásicos también se siguen empleando, cada uno por diferentes motivos.

En líneas generales, en la actualidad se recetan los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina o cualquiera de los considerados de nueva generación; los antidepresivos tricíclicos son los antidepresivos de segunda elección (aunque en el caso de los clásicos *imipramina* y *amitriptilina* siguen siendo ampliamente empleados), y los inhibidores de la monoaminoxidasa se emplean, cuando falla el tratamiento con otros antidepresivos (Del Río, 1997). Sin embargo, si se comparan los efectos de los diferentes antidepresivos (p.e., tricíclicos e inhibidores selectivos) se observa que no difieren en su eficacia a la hora de aliviar la depresión en los pacientes (Fremantle y cols., 2000), aunque los más selectivos son los que se aconsejan para los tratamientos más largos y como prevención de posibles recaídas (Hirschfeld, 2000). En conjunto, todos los antidepresivos muestran una eficacia muy parecida y se escoge uno u otro en función de los síntomas del enfermo, el historial farmacológico, edad (los ancianos son más sensibles a los efectos de los fármacos) y sobre todo, los efectos secundarios (Freemantle y cols., 2000). La eficacia es relativa por cuanto se sabe que, sólo un 60-70% de la población responderá a algún tipo de antidepresivo a la primera, y entre un 5-10% no reaccionará a ninguno de los tratamientos (Thase y Rush, 1995) o que de reaccionar, sólo se tratará de una remisión parcial (Fawcett, 1994). Hay un 50% de probabilidad de recaer después de un episodio, y este porcentaje se eleva a un 70% después de dos episodios y a un 90% después de tres (Stahl, 1998c).

Debido a su mecanismo de acción, los antidepresivos actúan como tales transcurridos entre 7 y 15 días de su ingesta (Blier, 2001). Es aconsejable esperar de 4 a 6 semanas para poder determinar si un antidepresivo no está siendo eficaz para un paciente. Si después de administrar un antidepresivo no se observa mejoría, entonces se debe dejar un periodo en el cual no se tome ningún otro antidepresivo (el llamado "wash-out") para empezar con otras terapia farmacológica. Una vez determinado el tratamiento adecuado, su duración depende de muchos factores. Se recomienda que en caso de tratarse de un primer episodio o que el último se hubiera producido hace 5 años, el tratamiento durara entre 6 y 12 meses, y entre 3 y 5 años si el intervalo entre episodios fuese menor de 3 años. Cuando se han sufrido 3 ó más episodios, ó 2 pero se tiene más de 40 años se aconseja el tratamiento de por vida (Greden, 1993). Según Hirschfeld (2000) la mitad de las recaídas se evitarían si se mantuviera la medicación entre 3-6 meses aún después de notar la mejoría.

Tabla 4.3.A. USO DE LOS ANTIDEPRESIVOS PARA LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DEL ÁNIMO	
TRASTORNOS DEPRESIVOS	
– Trastorno depresivo mayor (TDM)	<i>Todos</i>
– Doble depresión (TDM + distimia)	<i>Tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, bupropion, mirtazapina, nefazodona, venlafaxina</i>
– Trastorno disfórico premenstrual	<i>Fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina</i>
DEPRESIÓN ANSIÓGENA	
<i>Tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, mirtazapina, nefazodona, venlafaxina</i>	
DEPRESIÓN ATÍPICA	
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa</i>	
DEPRESIÓN POSTPARTO	
– Depresiva	<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>
– Psicótica	<i>Estabilizadores del humor y antidepresivos en general</i>
DEPRESIÓN SECUNDARIA A OTRAS ENFERMEDADES	
– Esquizofrenia	<i>Tricíclicos</i>
– Demencia	<i>Tricíclicos, selegilina</i>

Nota: Elaborada a partir de Clayton (1998); Schatzberg (2000) y Davidson (2001).

También se ha comprobado la efectividad de muchos antidepresivos como tratamiento preventivo de los síntomas depresivos: *imipramina* (Frank y cols., 1991); *citaloprán* (Hochstrasser y cols., 2001); *fluoxetina* (Cheer y Goa, 2001), etc. Además, su acción en los neurotransmisores incide en una gran cantidad de estructuras cerebrales que regulan otras muchas funciones, de ahí que puedan ser empleados para aliviar otros tipos de desórdenes (Tabla 4.3.B.). Como comenta Stahl (1999, p. 356) “los antidepresivos eran sólo antidepresivos en los años 60. Ahora, son antidepresivos y ansiolíticos, útiles no sólo para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, sino también para los trastornos de ansiedad pasando por el trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, fobia social, trastorno por estrés postraumático y ahora incluso para los trastornos de ansiedad generalizada.”

Tabla 4.3.B. USO DE LOS ANTIDEPRESIVOS PARA OTROS TRASTORNOS DISTINTOS A LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DEL ÁNIMO
<p>TRASTORNOS DE ANSIEDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de ansiedad generalizada <i>Imipramina, amitriptilina, clomipramina, paroxetina, venlafaxina, nefazodona, mirtazapina</i> - Fobia social <i>Fenelcina, moclobemida, fluvoxamina, paroxetina, sertralina</i> - Trastorno obsesivo-compulsivo <i>Clomipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i> - Ataque de pánico <i>Clomipramina, imipramina, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i> - Trastorno por estrés postraumático <i>Amitriptilina, desipramina, fenelcina, sertralina, fluoxetina, paroxetina</i>
<p>TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa <i>Amitriptilina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>
<p>TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Borderline (agresividad, impulsividad...) <i>Fluoxetina, venlafaxina</i>
<p>T. DE INICIO EN LA INFANCIA, LA NIÑEZ O LA ADOLESCENCIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enuresis nocturna <i>Imipramina, amitriptilina, clomipramina</i>
<p>TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo <i>Fluoxetina y sertralina</i> - Drogodependencias <i>Fluoxetina</i>

Nota: Elaborada a partir de Stahl (1999); Schatzberg (2000); Zohar y Westenberg (2000); Azanza (2000) y Davidson (2001).

Como se puede observar, los que mayor espectro de indicaciones clínicas presentan son los inhibidores selectivos. Por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, recomendados para los trastornos de ansiedad (Zohar y Westenberg, 2000; Davidson, 2001) y para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad (Montgomery y Judge, 2000; Feighner y cols., 1998). Aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina provocan ansiedad al principio, ésta disminuye con el tiempo y, a la largo plazo, estos antidepresivos funcionan como ansiolíticos (Stahl, 1998a). La especificidad de los nuevos fármacos inhibidores, además, ha permitido investigar en detalle el papel de los sistemas de neurotransmisión en la depresión. Así, por ejemplo, la especificidad de la reboxetina, ha permitido estudiar el papel de la noradrenalina en el tratamiento de la depresión (Gorman y Sullivan, 2000), así como su eficacia terapéutica en el trastorno afectivo estacional (Hilger y cols., 2001). Pero los antidepresivos también se emplean como tratamiento secundario de otras

enfermedades, para el tratamiento del dolor crónico, como analgésicos (Magni, 1991; Fishbain y cols., 1998; Ansari, 2000; Lynch, 2001), para el tratamiento de la obesidad (Heisler y cols., 1999), en enfermedades crónicas como el cáncer (Billing y Block, 1995), para el deterioro cognitivo en las demencias (por ejemplo, la *selegilina*) (Schneider, 1998), para dejar de fumar (por ejemplo, el *bupropion*) (Feighner, 1999), para el alivio de las migrañas (por ejemplo, *fluoxetina*) (Lynch, 2001), etc.

En ocasiones la mejoría ocasionada por los antidepresivos otorga a los pacientes la fuerza suficiente para llevar a cabo sus ideas suicidas y todos los antidepresivos, incluso los que se pensaban más seguros, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden aumentar el riesgo de suicidio (Müller-Oerlinghausen y Berghöfer, 1999).

4.4. Efectos secundarios de los antidepresivos

Los antidepresivos tienen efectos en varios sistemas de neurotransmisión y, debido a esto, además de los efectos terapéuticos se observan otros efectos que, en casos aislados, obligan a reducir la dosis o a suprimir totalmente el tratamiento. En esta tesis doctoral, de todos los efectos secundarios que presentan los antidepresivos vamos a resaltar los que afectan a la memoria, aunque también hay otros efectos secundarios que son más limitantes y se quieren controlar. A continuación se describen los efectos secundarios de cada uno de los tipos de antidepresivos.

ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos son los que tienen una mayor incidencia a nivel central en la ejecución cognitiva, ya que los receptores muscarínicos de la acetilcolina son los que predominan en el cerebro y los que más relación parecen tener con las funciones que implican atención y memoria. Todos los antidepresivos tricíclicos poseen actividad anticolinérgica, pero difieren en su potencia. No sólo es esta carga la que incide en el funcionamiento cognitivo, sino que su acción antihistamínica y como antagonista α -adrenérgico es responsable de provocar sedación, problemas cognitivos (Riedel y van Praag, 1995) y psicomotores (Tucha y cols., 2002) además de estreñimiento, visión borrosa, sequedad de boca, somnolencia, sudoración, retención urinaria, aumento de peso, etc. (Stahl, 1998a). Esto limita en ocasiones la calidad de vida del paciente, sobre todo en los ancianos (Gareri y cols., 2000), por lo que son sustituidos por otros antidepresivos, con nuevos mecanismos de acción, de igual

eficacia antidepresiva, pero menores efectos secundarios. A veces se tiende a recomendar dosis demasiado bajas que a veces no consiguen los beneficios terapéuticos (Isometsa y cols., 1998; Donoghue e Hylan, 2001). La acción anticolinérgica a nivel del sistema nervioso periférico de los antidepresivos tricíclicos provoca una gran variedad de efectos cardiovasculares, como taquicardia, arritmias, etc. especialmente frecuentes en la población anciana como resultado del bloqueo de los receptores adrenérgicos (α_1), de los histamínicos (H_1), de los muscarínicos y de los serotoninérgicos (5-HT₂), así como de la inhibición de la recaptación de noradrenalina (Gareri y cols., 2000).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Quienes toman este grupo de antidepresivos deben evitar alimentos que contienen tiramina (por ejemplo, el queso), para evitar una grave reacción del sistema simpático. Debido a su acción anticolinérgica pueden provocar, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa. Además pueden producir agitación, irritabilidad, acatisia, temblor, somnolencia diurna, insomnio e hipomanía, ictericia, crisis hipertensiva, hipotensión postural y/o taquicardia (Parra, 1997). Estos antidepresivos suprimen el sueño paradójico, lo cual puede ser considerado un efecto secundario o una ventaja (por ejemplo, para el tratamiento de la narcolepsia) (Del Río, 1997).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina presentan menos efectos secundarios que los anteriores antidepresivos (sus efectos anticolinérgicos son menos pronunciados que los de los tricíclicos) (Frazer, 1997); sin embargo, presentan disfunciones sexuales, que se traducen en una disminución de la libido en los hombres y de anorgasmia en las mujeres, acatisia (inquietud motora), discinesia, temblores y agitación. Como ocurría con los antidepresivos tricíclicos también producen somnolencia, sedación (aunque no bloquean los receptores histamínicos) y con menor frecuencia problemas cardiovasculares (tipo bradicardia o vasoconstricción coronaria). También pueden presentar efectos totalmente contrarios a la toma de los antidepresivos tricíclicos y así, se pueden sufrir vómitos y diarrea (en vez de estreñimiento, en aquellas personas con problemas ya existentes) y pérdida de peso (acción anorexígena, de ahí su uso para la bulimia) (Parra, 1997). La probabilidad de provocar ataques epilépticos es menor a la establecida para los antidepresivos

tricíclicos (Frazer, 1997). Parece que este grupo de antidepresivos son más seguros y se toleran mejor que los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento agudo y crónico de la depresión mayor (Peretti y cols., 2000) (ver Tabla 4.4.).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA

Se ha comprobado que la *reboxetina* se tolera bien y, que los efectos secundarios que presenta, son los relativos a la inhibición de la recaptación únicamente de noradrenalina, ya que no tiene afinidad por otros sistemas de neurotransmisión ni por otros receptores. Algunos de los síntomas adversos que se han documentado son: sequedad de boca, insomnio, ligera taquicardia, estreñimiento y sudoración (Mucci, 1997) que también se presentan con la ingesta de antidepresivos tricíclicos, pero en el caso de la *reboxetina*, con menor frecuencia y, en pacientes ancianos, parece más segura, al no provocar hipotensión (Nutt, 2001).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

Algunos estudios clínicos han descrito únicamente un incremento de la presión sanguínea y sedación con el tratamiento de *venlafaxina* (Feighner, 1999; Schatzberg, 2000). Como no presenta interacción con otros fármacos parece aconsejable para los ancianos que suelen estar bajo más de un tratamiento a la vez (Gareri y cols., 2000). A corto plazo, no tiene ningún efecto sobre el peso corporal, pero a largo plazo lo aumenta (Fava, 2000). El *milnaciprán* carece de toxicidad en caso de sobredosis, produce sedación, tiene ligeros efectos anticolinérgicos y no produce hipotensión (Mir y Taylor, 1997) (ver Tabla 4.4.).

INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA

Los efectos del *bupropion* a nivel endocrino pueden producir irregularidades menstruales (Stahl, 1998a), pero entre sus efectos adversos apenas figura un pequeño porcentaje de disfunciones sexuales en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Chernin, 2001). Su administración crónica parece que conlleva pérdida de peso (Fava, 2000).

Tabla 4.4.
RESUMEN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

	Anticolinérgicos	Sedación	Hipotensión ortostática	Convulsiones	Alteraciones cardíacas
<i>Amitriptilina</i>	+++	+++	++	++	+++
<i>Amoxapina</i>	++	+	+	++	+
<i>Citaloprán</i>	-	-	-	+	-
<i>Clomipramina</i>	+++	+++	++	++	+++
<i>Desipramina</i>	+	+	++	+	++
<i>Doxepina</i>	++	++	+	++	+
<i>Fluoxetina</i>	-	-	-	+	-
<i>Fluvoxamina</i>	-	-	-	+	-
<i>Imipramina</i>	++	++	+++	++	+++
<i>Lofepramina</i>	+	++	++	+	+
<i>Maprotilina</i>	++	++	+	+++	++
<i>Mianserina</i>	+	++	+	++	+
<i>Mirtazapina</i>	-	++	+	+	-
<i>Moclobemida</i>	-	-	+	+	-
<i>Nefazodona</i>	+	+	+	+	+
<i>Nortriptilina</i>	++	++	+	+	++
<i>Paroxetina</i>	-	++	-	+	-
<i>Reboxetina</i>	+	-	++	+	+
<i>Sertralina</i>	-	-	-	+	-
<i>Tranilcipromina</i>	++	-	++	++	+
<i>Trazodona</i>	+	++	++	+	+
<i>Trimipramina</i>	+++	+++	++	++	++++
<i>Venlafaxina</i>	-	-	-	+	-

Nota: +: bajo; ++: moderado; +++: alta; ++++: muy alta; -: sin efectos. (Elaborada a partir de Azanza, 2000).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT_{2A} E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Tanto la *trazodona* como la *nefazodona* producen sedación (por el bloqueo histaminérgico), mareos, empeoran la concentración y producen letargia. El priapismo (erecciones prolongadas y normalmente dolorosas) puede presentarse con la *trazodona* y en menor medida con la *nefazodona*, con la cual además se puede presentar una ligera disfunción sexual (Feighner, 1999). A diferencia de otros antidepresivos, los pacientes tratados con *nefazodona* no varían su peso corporal, ni sufren de disfunción sexual (Robinson y cols., 1996), pero puede ocasionar sensación de boca seca, estreñimiento y náuseas (Cyr y Brown, 1996).

La *mirtazapina* no tiene efectos secundarios relacionados con el sistema

colinérgico (Ver Tabla 4.4) y son mínimos los ocasionados por el noradrenérgico o el serotoninérgico, aunque sí presenta los efectos relacionados con el sistema histaminérgico, como sedación, incremento del apetito, aumento de peso (Fava, 2000) y disfunción sexual (Gorman, 1999). En comparación con otros antidepresivos, presenta un mejor perfil de tolerabilidad (Stahl y cols., 1997) y parece que su efecto terapéutico empieza antes que el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Quitkin y cols., 2001).

También se estudian las posibles diferencias de sexo en los efectos de los antidepresivos, considerando variables como el peso, la distribución corporal, la producción de hormonas, el fármaco elegido, etc. Raskin (1974) encontró que las mujeres jóvenes (menores de 40 años) respondían peor a la *imipramina* que los mayores de 40 años de ambos sexos. En la depresión atípica, Davidson y Pelton (1986) constataron que las mujeres respondían mejor a los inhibidores de la monoaminoxidasa que a los antidepresivos tricíclicos, mientras que en los hombres esta preferencia estaba invertida. Con la administración de *amitriptilina* algunos autores no han encontrado diferencias en los niveles plasmáticos (Ziegler y Biggs, 1977) y, sin embargo, con posterioridad, han hallado mayores niveles de *amitriptilina* en las mujeres y ancianos que en los varones jóvenes (Preskorn y Mac, 1985). En el caso de las mujeres, ello podría ser debido a la administración conjunta con otros fármacos, como por ejemplo, los contraceptivos orales, que inciden en los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos. Otros estudios clínicos, sin embargo, no han encontrado evidencia de tales diferencias (Yonkers y cols., 1992; Hirschfeld, 1995).

4.5. Amitriptilina

En esta tesis doctoral se ha elegido uno de los antidepresivos más importantes y más ampliamente recetados para el alivio de los síntomas depresivos: la *amitriptilina*. Este fármaco pertenece al grupo de los antidepresivos tricíclicos, que conforman un grupo bastante heterogéneo. La *amitriptilina* fue introducida en el ámbito clínico en 1961 (*Elavil*[®]) para el tratamiento de la depresión (Velasco y Álvarez, 1988). En muchos países es el más empleado como alternativa a la *fluoxetina* (Freemantle y cols., 2000) y algunos defienden su liderazgo como antidepresivo durante sus 40 años de existencia, incluso frente a los nuevos antidepresivos (Barbui y Hotopf, 2001). En la actualidad, se receta ampliamente en todo el mundo (Vetulani y Nalepa, 2000) bajo diferentes nombres comerciales (Budavari, 1996; Reynolds, 1982; Azanza, 2000):

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); *Amitriptol*® (Italia); *Amyline*® (USA); *Amyzol*® (USA); *Annolytin*® (Japón); *Apo-Amitriptyline*® (Canadá); *Deprelío*® (España); *Deprex*® (Canadá); *Dohme*®; *Domicel*®; *Domical*® (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).

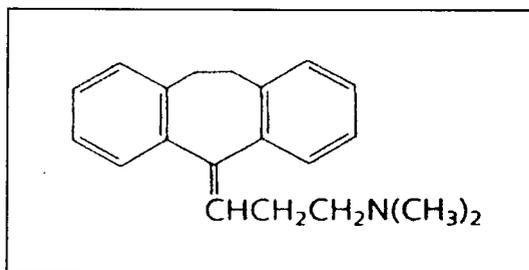
En España se comercializa bajo los nombres de *Deprelío*®, *Mutabase*®, *Nobritol*® y *Tryptizol*® (Azanza, 2000). El coste de cada caja no supera los 4 euros (frente a los casi 31 que cuesta una de *Prozac*®) (Peisker y cols., 2000). En muchos estudios ha demostrado ser superior a la administración de placebo y tan efectiva como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque con más efectos secundarios (Barbui y Hotoph, 2001). 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 en dos o tres dosis 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 3 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).

Además de ser un eficaz antidepresivo, la *amitriptilina* también se emplea como analgésico, para aliviar los dolores de cabeza, las migrañas y el dolor crónico (Lynch, 2001) y puede ser tan efectiva como los ansiolíticos en las depresiones que cursan con síntomas ansiógenos (Davidson, 2001). Se suele usar como comparación para los efectos de otros antidepresivos, por ejemplo, a nivel anticolinérgico (en humanos, por ejemplo, Thompson, 1991; en animales, por ejemplo, Takahashi y cols., 1995).

Farmacocinética

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 C₂₀H₂₃NHCl y su composición química: 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)cicloheptano-5-ylidena)-N,N-dimetilpropilaminahidroclorhidrato.

Estructura química de la amitriptilina.

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).

Distribución

La alta liposubilidad 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 por igual independientemente de la vía empleada en el tejido cerebral, en el cardíaco y en el riñón, pero 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). Los estudios con ratones han comprobado que tanto la *amitriptilina* como sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína P ya que, en ausencia del gen que regula esta proteína, penetran más fácilmente en la barrera hematoencefálica (Uhr y cols., 2000).

Metabolismo y eliminación

El metabolismo de la *amitriptilina* se realiza por medio de una oxidasa que obtiene metabolitos activos como la *nortriptilina* (DMNOR), que también es un antidepresivo. 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 (30-100mg/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). La *amitriptilina* es metabolizada por las siguientes formas de

isoenzimas del citocromo P450 (CYP): el CYP2D6, el CYP2C19, el CYP3A4 y el CYP1A2 (Olesen y Linnet, 1997; Steimer y cols., 2001).

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). 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 si 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 muestras más generales, sólo se ha mostrado una tendencia de los niveles plasmáticos de la *amitriptilina* a incrementar con la edad, 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 los bajos niveles de *amitriptilina* en los pacientes deprimidos tratados con una dosis media de 150 mg/día no responden al fármaco por lo que recomiendan la monitorización farmacéutica 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 y así evaluar los genotipos y de los polimorfismos relacionados con la farmacodinámica y la farmacocinética evitaría, según Steimer y cols., (2001) 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.

Mecanismo de acción de la amitriptilina

En el apartado de los antidepresivos tricíclicos, ya se describió que este grupo era poco selectivo y actuaba en muchos sistemas de neurotransmisión, como si fueran cinco antidepresivos en uno, debido a que inhiben la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina (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 *in vitro* 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) (ver Tabla 4.5.).

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).

Potencia anticolinérgica

La *amitriptilina* es el antidepresivo tricíclico más anticolinérgico que se conoce a partir de investigaciones realizadas sobre 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, 1995).

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	++
	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	+

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

HISTAMINA

Afinidad por los receptores histaminérgicos H₁

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 H₁ 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) que se traduce en una gran acción sedativa, ganancia de peso, etc. (Richelson, 1987; Frazer, 1997; 2001). 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. 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 relacionadas con el control de la ansiedad (Yanai y cols., 1998).

NORADRENALINA

Afinidad por los receptores adrenérgicos (α₁ y α₂)

La *amitriptilina* es un antagonista a nivel agudo de los receptores adrenérgicos α₁ 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 noradrenalina (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 (5-HT₂ y 5-HT₂)

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* por 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 serotonina le confiere su capacidad antidepresiva, junto con la inhibición de la recaptación de noradrenalina (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).

Actividad inhibidora de la recaptación de dopamina

La administración de *amitriptilina* incrementa levemente la liberación de dopamina 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).

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 (sólos 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).

La administración de la *amitriptilina* en animales ha permitido averiguar que:

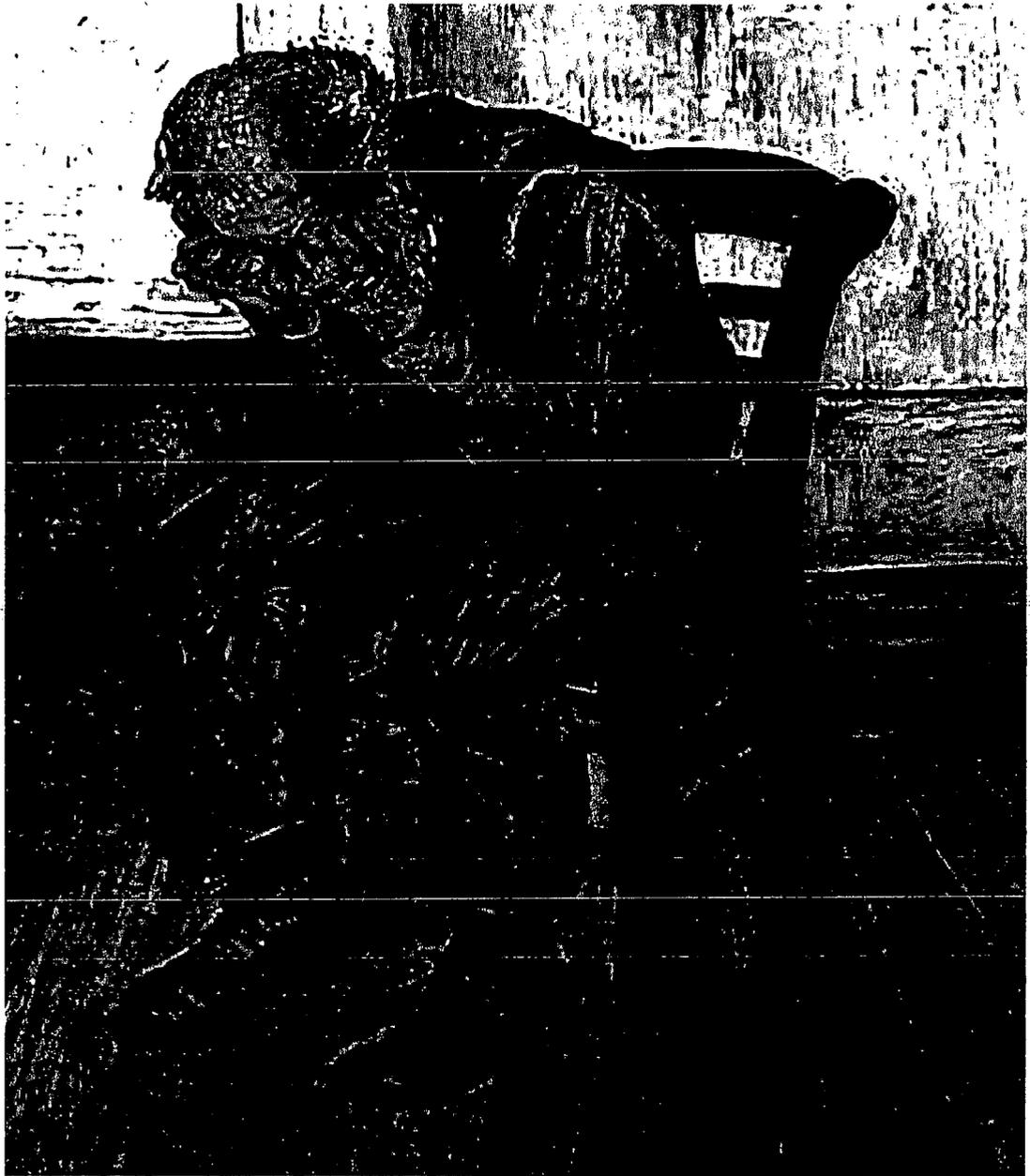
- decrece progresivamente la fijación proteica espontánea de las neuronas noradrenérgicas al locus coeruleus y de las neuronas serotoninérgicas al rafe dorsal en ratas (Scuvée-Moreau y Dresse, 1979),
- inhibe la MAO-A y la MAO-B tanto in vivo como in vitro en ratones cuando se inyecta durante 4 semanas (Egashira y cols., 1996),
- su distribución en los cerdos es más similar a la humana que la que sugiere el estudio con ratas (Hilberg y cols., 1998),
- empleada como modelo de los antidepresivos tricíclicos en células animales inhibe los canales de Na⁺ neuronales en su administración aguda (Pancrazio y cols., 1998) y también los modula en las neuronas sensoriales en ratas, lo cual parece relevante para el efecto analgésico de los antidepresivos (Song y cols., 2000),
- disminuye los niveles ARNm del receptor CRF-R1 en el núcleo basolateral y medial de la amígdala en ratas, pero no sobre aquellos localizados en el núcleo paraventricular hipotalámico cuando es administrada durante 4 semanas, pero no durante 10 días (Aubry y cols., 1999),
- incrementa el transporte de serotonina en el hipocampo en ratas ancianas tratadas durante 10 semanas, quizás para compensar la inhibición propia existente en sus cerebros por el proceso de envejecimiento (Yau y cols., 1999a); esto se produce sin alterar en las ratas jóvenes o en las viejas la expresión ARNm de los receptores

serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₇ en ninguna de las regiones hipocampales (CA1, CA2, CA3 y CA4) y disminuyendo la expresión del ARNm del receptor 5-HT_{1A} en el núcleo del rafe dorsal únicamente de las ratas viejas (Yau y cols., 1999b),

- atenúa el deterioro del aprendizaje espacial en ratas viejas en parte por su acción reductora de los niveles plasmáticos de corticosterona en un tratamiento de 8 meses (Yau y cols., 2002), y
- corrige el aumento de los niveles de los receptores D₁ y D₂ en el estriado y rebajó las concentraciones del transporte de dopamina únicamente sobre ratones transgénicos con una toma diaria durante dos semanas (Cyr y cols., 2001).

También se ha estudiado la administración de la amitriptilina en relación con:

- Pruebas de ansiedad y actividad en animales: como el laberinto elevado en cruz, empleado en algunos experimentos de esta tesis doctoral (Capítulos 8, 11 y 14).
- Pruebas de analgesia: para valorar su efecto antinociceptivo, en animales (p.e., McQuay, 1993; Casas y cols., 1995; Galeotti y cols., 1997; Gray y cols., 1998 y 1999; Feria y Bobet, 1998; Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998; Esser y Sawynok, 1999; Önal y Tuğlular, 1999; Sawynok y cols., 1999; Esser y cols., 2001) y en humanos (p.e., Sawynok y cols., 2001).
- Pruebas de memoria en animales y en humanos, como veremos a continuación (Capítulo 5).



Anciano afligido. Vincent van Gogh (1888)

5.1. Introducción: depresión y memoria

Muchas de las personas que padecen cualquiera de los tipos de depresión comentados en el Capítulo 2, se quejan de problemas de memoria. Así, la depresión no sólo ensombrece la vida del deprimido con pensamientos melancólicos e incluso suicidas, sino que, además, disminuye su funcionamiento en muchos aspectos de su vida. Por ejemplo, comparando la ejecución de una persona deprimida con la de una no deprimida la primera presenta deterioros en el funcionamiento cognitivo, baja atención, lentitud de pensamiento, "agnosia afectiva", para percibir o entender las claves relacionadas con la emoción expresada en la cara de una persona, dificultad en el uso de la memoria de trabajo, en la utilización del material almacenado, dificultad en el "acceso" a recuerdos positivos de si mismo y de la vida (memoria episódica), dificultad en algunos aspectos de la memoria visuoespacial y en la capacidad de abstracción, etc. (Sternberg y Jarvick, 1976; Golinkoff y Sweeney, 1989; Danion y cols., 1991; Thompson, 1991; Austin y cols., 1992; Brand y cols., 1992; Bulbena y Berrios, 1993; Brown y cols., 1994; Bazin y cols., 1994; Ilsley y cols., 1995; Tarbuck y Paykel, 1995; Mitchell y Dening, 1996; Bassuk y cols., 1998; Lane y O'Hanlon, 1999; Degl'Innocenti y Bäckman, 1999; Fossati y cols., 1999; Pelosi y cols., 2000; Sweeney y cols., 2000; Dozois y Dobson, 2001). Estos problemas no se deben a poca motivación por parte del sujeto o a meras distracciones, sino que son un rasgo más de la propia depresión (Austin y cols., 2001). En las investigaciones realizadas, la gravedad de los problemas en la memoria se correlaciona con la gravedad de la depresión (Austin y cols., 1992; Merriam y cols., 1999), evolucionan al tiempo que lo hacen otros síntomas del cuadro patológico y cabría esperar que desaparecieran cuando la depresión se aliviara; los antidepresivos, al ejercer una función terapéutica sobre la depresión, mejorarían indirectamente la memoria de los pacientes y, de hecho, su administración

mejora los pensamientos negativos y otras distorsiones características del pensamiento de los deprimidos (Danion, 1993). De ahí que en los estudios, se intente distinguir entre los efectos directos de los antidepresivos sobre la cognición, relativos a su propiedades farmacológicas intrínsecas, de aquellos producidos indirectamente, secundarios a la mejora del ánimo del paciente que está bajo tratamiento (efectos indirectos) (Danion, 1993; Amado-Boccaro y cols., 1995). Los efectos directos de los antidepresivos se deberían a una acción directa sobre la memoria y así, aquellos fármacos que tienen propiedades anticolinérgicas, además de producir otros efectos ya comentados en el Capítulo 4, pueden afectar negativamente a la memoria (Thompson, 1991; Riedel y van Praag, 1995) de la misma manera que aquellos que carecen de tales propiedades pueden mejorarla (Riedel y cols., 1999).

Estos deterioros cognitivos son más evidentes en los estados depresivos que han comenzado temprano en la vida y han tomado un curso crónico o recurrente, y pueden persistir más allá del episodio depresivo clínico (Post y cols., 2000). Pero los mecanismos para establecer la relación entre la depresión y la memoria está aún por aclarar (Meyers y Bruce, 1998), ya que no se sabe si es una asociación real entre depresión y deterioro o lo que se detecta son unos síntomas que se presentan tanto en las demencias como en las depresiones, tales como apatía, abulia, etc.

Si tenemos en cuenta las etapas de codificación, almacenamiento y recuperación de la información (Capítulo 3) en la depresión estarían dañadas las de recuperación y cuando se requiere un gran esfuerzo, las de codificación (Brand y cols., 1992). En el estudio de Ilsley y cols., (1995), sus pacientes deprimidos podían codificar la información, pero tenían dificultades en los procesos de búsqueda y de recuperación. También se ha constatado que los deprimidos tienen un deterioro perceptivo generalizado, por lo que tienen dificultad, por ejemplo, para reconocer las emociones plasmadas en diferentes fotografías con diversas expresiones faciales (Asthana y cols., 1998) y necesitan más tiempo para reaccionar ante un estímulo (Bulbena y Berrios, 1993). En relación al recuerdo, los deprimidos recuerdan menos información positiva y forman menos asociaciones que los no deprimidos (Dozois y Dobson, 2001). Austin y cols., (2001), en su revisión sobre los estudios realizados sobre depresión y memoria, muestran que esta relación existe, con independencia de la edad del individuo y el grado de gravedad o tipo de depresión, y apuntan que dicha relación se da incluso tras la recuperación de la enfermedad. En voluntarios sanos, la depleción de serotonina, por sí misma, no provoca depresión (Stahl, 1998c), pero sí produce un deterioro

selectivo de la consolidación de la memoria, concretamente de la memoria a largo plazo, sin que parezca afectar a la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo o a otros procesos tales como atención, psicomotricidad, etc. (Riedel y cols., 1999).

5.1.1. Memoria a corto plazo y a largo plazo

Si por memoria a corto plazo entendemos la capacidad limitada y temporal de retener nuevos datos, y por memoria a largo plazo, la capacidad no limitada y atemporal de retenerlos, parece que los deprimidos presentan poca concentración en las tareas que miden la memoria a corto plazo (Squire y Zouzonis, 1988). Sin embargo, otros no han encontrado diferencias significativas entre deprimidos y no deprimidos (Austin y cols., 1992; Brown y cols., 1994; Fossati y cols., 1995; Ilsley y cols., 1995). La evaluación de la memoria a largo plazo en los pacientes con depresión ha reflejado problemas graves en el recuerdo y reconocimiento de material, tanto verbal como visuoespacial, con respecto a los no deprimidos (Sternberg y Jarvick, 1976; Austin y cols., 1992; Brand y cols., 1992). En el estudio de Brown y cols., (1994) con ancianos deprimidos, el deterioro del recuerdo de la información aprendida podía tener una demora de entre 1 y 24 horas, y en todos los casos, estaba deteriorado, por lo que se puede pensar que quizás los deprimidos tienen una mayor sensibilidad a las interferencias. Sin embargo, también hay investigaciones en las que los deprimidos muestran una ejecución normal en las tareas de categorización verbal, aunque producen menos palabras que los que no estaban deprimidos (Fossati y cols., 1999) o presentan tiempos de reacción más lentos sin diferir en otras pruebas de memoria (Riedel y cols., 1999).

5.1.2. Memoria declarativa y no declarativa

La distinción entre memoria declarativa y no declarativa estriba en la recuperación consciente (declarativa) o no (no declarativa) de experiencias previas.

Memoria declarativa

En la mayoría de los estudios, las personas deprimidas evaluadas sólo presentan problemas en aquellas tareas que exigen una memoria declarativa (Danion y cols., 1991; Bazin y cols., 1994; Ilsley y cols., 1995; Beato y Fernández, 1998). Este deterioro se produce ante el recuerdo de carácter verbal (Brand y cols., 1992) y también ante material visuoespacial (Sternberg y Jarvick, 1976; Austin y cols., 1992). Sin embargo, otros autores no encuentren deterioro significativo a nivel de reconocimiento con

respecto a los voluntarios no deprimidos (Fossati y cols., 1995), aunque sí lentitud psicomotora generalizada y problemas en el recuerdo verbal libre (Ilsley y cols., 1995). También hay evidencia de que en los pacientes deprimidos la memoria episódica, la relativa a los hechos personales, está deteriorada (Golinkoff y Sweeney, 1989; Degl'Innocenti y Bäckman, 1999; Sweeney y cols., 2000), mientras que en la memoria semántica presentan una ejecución similar los deprimidos bajo tratamiento y los deprimidos que no se medican (Austin y cols., 1992; Ilsley y cols., 1995) y a la de los voluntarios no deprimidos (Georgieff y cols., 1997). Facilitar el recuerdo mediante claves semánticas no fue diferente entre los sujetos deprimidos y los voluntarios no deprimidos (Georgieff y cols., 1997).

Memoria no declarativa

En la ejecución de tareas automáticas (por ejemplo, completar palabras) no parece que haya diferencias entre los sujetos deprimidos y los no deprimidos (Danion y cols., 1991; Danion, 1993; Ilsley y cols., 1995) lo que refuerza la hipótesis de Graf y Mandler (1984) que defiende que el daño cognitivo que acompaña a la depresión está claramente relacionado con aquellas tareas que requieren de un esfuerzo cognitivo; de este modo, aquellas tareas propias de la memoria implícita al no depender de un recuerdo consciente o autobiográfico no son el resultado de un proceso que necesite esfuerzo, por lo que no se verían afectadas por la depresión. Esta es una de las explicaciones que se dan para entender la disociación entre memoria implícita y memoria explícita (Danion y cols., 1991; Bazin y cols., 1994; Beato y Fernández, 1998), aunque no todos los autores la apoyan (por ejemplo, Golinkoff y Sweeney, 1989; Brown y cols., 1994).

La diferencia entre memoria declarativa y no declarativa es también muy útil para distinguir a los sujetos deprimidos de aquellos que sufren de demencia, los cuales tienen deterioro en ambos niveles (Danion y cols., 1991). Con pacientes ancianos, esta relación es más compleja, ya que el envejecimiento es un proceso que conlleva normalmente el deterioro de la memoria. Sin embargo, aunque los síntomas iniciales de algunas demencias pueden ser de tipo depresivo (Bassuk y cols., 1998) y en algunos casos los primeros síntomas depresivos se traducen con el paso de los años en deterioro cognitivo (Yaffe y cols., 1999), algunos autores defienden que las quejas asociadas con la edad no son las mismas que las asociadas con el estado afectivo (Derouesné y cols., 1999). La comparación entre sujetos por debajo de los 50 y por encima de esa edad permitió corroborar que las quejas de memoria eran más comunes

en los más jóvenes con sintomatología depresiva que en los de mayor edad sin dichos síntomas (Derouesné y cols., 1999). En otra investigación comparativa entre ancianos con demencia y con depresión se constató que aquellos que estaban deprimidos eran los que peor realizaban las pruebas de memoria, atención y recuerdo (O'Connor y cols., 1990); en la discusión del mencionado trabajo se apunta la problemática de esta población a la hora de evaluar su memoria, ya que en ellos, por ejemplo, factores como la fatiga, pueden enmascarar ciertos efectos.

5.1.3. Memoria de trabajo

Si se considera la memoria de trabajo como aquella encargada de mantener la información "on line" para la ejecución de una tarea compleja, algunos autores defienden que ésta sería la que estaría empeorada en la depresión (Pelosi y cols., 2000). Sin embargo, es difícil comparar este resultado con otros estudios ya que cada autor estima con unas características diferentes lo que es memoria de trabajo. Por ejemplo, para Riedel y van Praag (1995) es la que se requiere para calcular, comprar o leer un periódico. Para Tarbuck y Pakel (1995) los deprimidos, con independencia de su edad, tienen problemas en realizar tareas de cierta complejidad, aunque los más ancianos son más lentos a la hora de responder, pero no difieren ni en la ejecución ni en la seguridad de sus respuestas. Fossati y cols., (1999) estudiaron en pacientes jóvenes deprimidos la ejecución de varias tareas y encontraron que los problemas se presentaban en las funciones superiores; otros también han resaltado las dificultades de los deprimidos para realizar asociaciones, organizarse, etc. (Beato y Fernández, 1998). Sin embargo, Purcell y cols., (1997) concluyeron que los problemas en los jóvenes deprimidos eran distintos a los que presentaban los adultos deprimidos: ellos no encontraron deterioros en las tareas de función ejecutiva más complicadas, pero sí en las de atención y velocidad motora. Algunas investigaciones sugieren que estos fallos en la memoria serían el reflejo de un daño en los procesos de recuperación controlados por estructuras subcorticales, ya que los pacientes deprimidos tienen dificultad en planificar y en mantener estrategias de recuperación (Fossati y cols., 1995). En la ejecución de tareas, Brown y cols., (1994) sostenían que en esos pacientes habría un registro inadecuado de la información más que una falta de comprensión de la misma. La investigación de Beato y Fernández (1998) acumula estudios en los que se describe la falta de estrategias eficaces para retener la información, así como dificultad en tareas que requieren concentración y esfuerzo por parte de los deprimidos.

En resumen, los problemas de memoria que parecen asociados a la depresión serían:

Memoria A Corto Plazo			
• <i>Recuerdo libre</i>		▼	Danion y cols., 1991; Ilsley y cols., 1995
• <i>Recuerdo inmediato (nombres, figuras, asociaciones)</i>		▼	Sternberg y Jarvik, 1976; Brown y cols., 1994; Golinkoff y Sweeney, 1989; Pelosi y cols., 2000
• <i>Reconocimiento inmediato de palabras</i>		▶	Golinkoff y Sweeney, 1989; Pelosi y cols., 2000
Memoria A Largo Plazo			
• <i>DECLARATIVA</i>			
<i>Semántica</i>	<i>Recuerdo demorado (con claves semánticas)</i>	▶	Ilsley y cols., 1995; Pelosi y cols., 2000
<i>Episódica</i>	<i>Recuerdo demorado (con claves gráficas)</i>	▼	Deg'Innocenti y Bäckman, 1999; Sweeney y cols., 2000
• <i>NO DECLARATIVA</i>			
	<i>p.e., completar palabras</i>	▶	Danion y cols., 1991; Danion, 1993; Bazin y cols., 1994; Ilsley y cols., 1995

Nota: ejecución similar (▶) o inferior (▼) entre deprimidos y no deprimidos.

5.2. La relación entre antidepresivos y memoria en el marco de la plasticidad neural

En la actualidad, la investigación acerca del efecto terapéutico de los antidepresivos trata de determinar si los cambios en los factores de transcripción y en la expresión de genes son los que les confieren las propiedades terapéuticas. La administración crónica de diferentes tratamientos antidepresivos activa una serie de reacciones bioquímicas intracelulares comunes que, a largo plazo, modifican la expresión génica de los neuronas (Schwaninger y cols., 1997; Duman y cols., 1997, 1999, 2000; Manji y cols., 2001; Vaidya y Duman, 2001). Estos autores propusieron un modelo descriptivo e integrador de los diferentes hallazgos:

El sistema de los receptores β -adrenérgicos y del adenosín monofosfato (AMPC) cuando no hay administración de antidepresivos posee unos niveles basales de neurotransmisores (por ejemplo, NE y 5-HT) (ver Figura 5.2.A.). Con la administración aguda de un antidepresivo estos niveles se elevan y con ellos los receptores postsinápticos que estimulan la formación del AMPC. Las proteínas G constituyen el paso post-receptorial inicial en las vías de transducción intracelular y las acciones de los receptores a ellas ligados (por ejemplo, los receptores 5-HT_{4, 6, 7} o los β adrenérgicos) están mediadas por dos sistemas de segundos mensajeros: uno de ellos es el sistema de la adenilciclase.

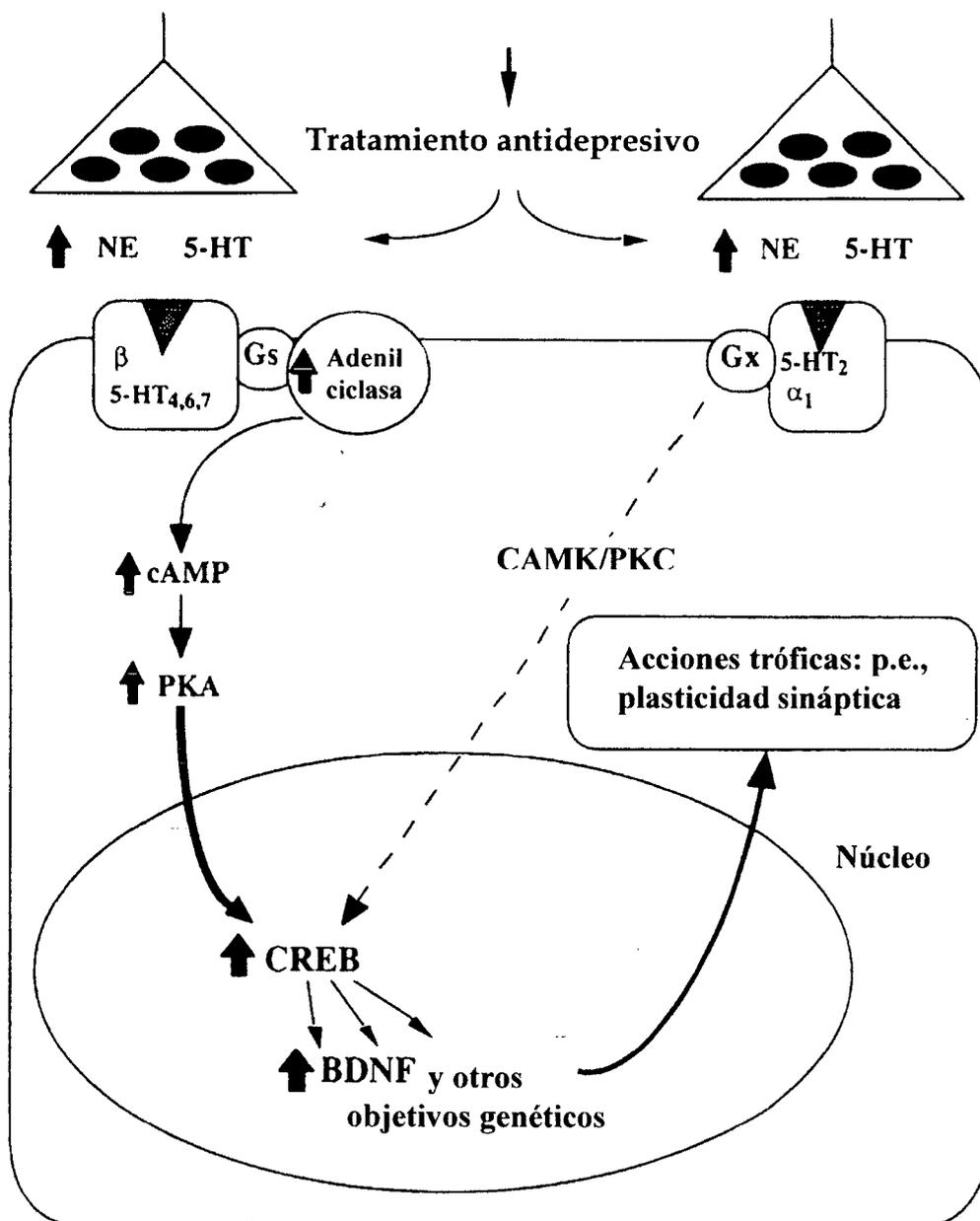


Figura 5.2.A. Influencia de la administración de antidepresivos en el sistema de transducción del AMPc (Traducido de Vaidya y Duman, 2001).

El tratamiento crónico de antidepresivos incrementa el acoplamiento entre las proteínas G (Gs) y la adenilciclase y la cascada de transducción activada por ellos contribuye a la regulación al alza de la actividad transcritora de la proteína nuclear a la que se puede unir el AMPc (CREB) (a través de la fosforilación de las PKA responsables de que la fosforilación del CREB sea trasladada al núcleo). Así, la cascada AMPc puede servir como un receptor postsináptico común para distintos antidepresivos y para aumentar la expresión de CREB.

Además de la regulación de la expresión del BDNF a través de la señal AMPc y del sistema CREB, una vía alternativa podría estar implicada en la internalización de los receptores adrenérgicos α o los serotoninérgicos 5-HT₂ y así influir en la expresión del BDNF independientemente de la cascada del AMPc activando las enzimas CaMKII y las PKC que serían las que fosforilarían y activarían al CREB (ver Figura 5.2.A.).

La pérdida de plasticidad neuronal derivada de la adaptación al estrés podría ser recuperada con la administración de antidepresivos que, a través de la regulación de la cascada del AMPc, CREB y BDNF, incrementarían la proliferación de células progenitoras granulares (neurogénesis) e influirían positivamente en la plasticidad estructural (Duman y cols., 1997, 1999, 2000; McEwen, 1999; Vaidya y Duman, 2001) (Figura 5.2.B.). La variabilidad individual en la vulneración del estrés y la depresión podrían surgir de diferencias en la exposición ambiental o genéticas que predispondrían a ciertos sujetos a aumentar su susceptibilidad a la depresión en respuesta al estrés o a otros factores precipitantes.

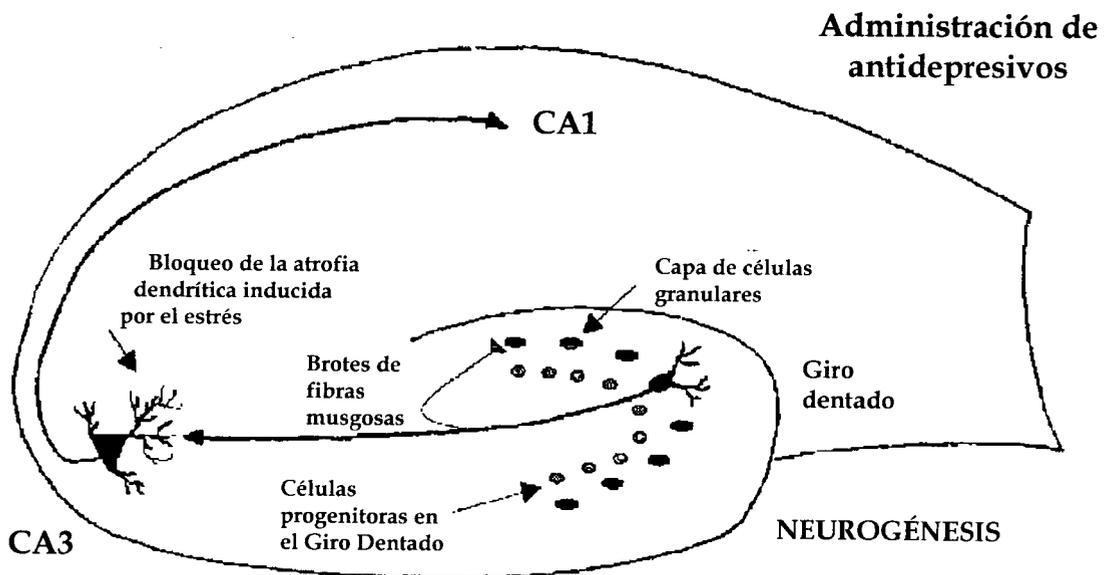


Figura 5.2.B. El proceso de la neurogénesis en las regiones hipocampales CA1 y CA3, la acción del estrés y la facilitadora de la administración crónica de antidepresivos (Adaptado de Duman y cols., 1997).

Esta hipótesis integradora se refuerza con diversos estudios:

El estrés

- Produce glucocorticoides que en exceso pueden suponer una pérdida de neuronas en el hipocampo (McEwen, 1999), que en los estudios con animales se traduce en un deterioro de la memoria (Rooszendaal, 2000; Jameison y Dinan, 2001).

- Las neuronas hipocampales CA3 muestran muerte o atrofia neuronal tras su exposición continua (McEwen, 1999) y aunque las neuronas celulares granulares del giro dentado son relativamente resistentes a su efecto dañino, el estrés impide la neurogénesis adulta en la zona subgranular que supondría la reparación del daño neuronal (Gould y cols., 1998; McEwen y Magarinos, 2001) (ver Figura 5.2.B).

En las personas deprimidas

- La exposición prolongada a estrés y los estímulos aversivos pueden dañarles aún más el hipocampo o la corteza prefrontal a través de la reducción en el número de neuronas y de glías (Sheline y cols., 1996; Duman y cols., 1999) habiendo correlación entre la atrofia hipocampal y el daño en el aprendizaje verbal para algunos investigadores (por ejemplo, Shah y cols., 1998).

La administración crónica de antidepresivos

- Regula al alza la expresión del ARNm del CREB del hipocampo que coincide con el tiempo necesario para ver efectos antidepresivos (Nibuya y cols., 1996; Duman y cols., 1997; 1999) e incrementa la fosforilación y la actividad transcripcional también en el hipotálamo, tálamo, corteza cerebral y amígdala (Thome y cols., 2000).
- Revierte la disminución de CREB en la corteza temporal de los deprimidos (Dowlatshahi y cols., 1998) que contribuiría al incremento en la expresión del factor neurotrófico BDNF en el hipocampo (Nibuya y cols., 1996). Las regiones que exhiben una regulación al alza del BDNF en respuesta a los antidepresivos coinciden en parte con las que muestran una regulación al alza de CREB (Vaidya y Duman, 2001). La infusión directa de BDNF en el cerebro medio ejerce como antidepresivo en la natación forzada y la indefensión aprendida (Siuciak y cols., 1996).
- Incrementa el ARNm del BDNF del hipocampo (Thome y cols., 2000) y previene su disminución por el estrés (Nibuya y cols., 1997). Las ratas expuestas a estrés muestran una disminución en la expresión de BDNF en el hipocampo que se invierte con la administración crónica de antidepresivos (Duman, 1999) y su administración directa deteriora la adquisición y consolidación de la memoria (Ma y cols., 1998).
- Incrementa la proliferación celular dentro de la zona subgranular del giro dentado (concretamente, con *fluoxetina* o *tranilcipromina* y terapia electroconvulsiva)

(Malberg y cols., 2000; Stewart y Reid, 2000). El efecto sobre el brote axonal de las neuronas celulares granulares del giro dentado es bastante duradero, persistiendo 6 meses después del último tratamiento y no aparece por una adaptación a la muerte de las neuronas-diana ya que no hay evidencia de muerte celular tras la terapia electroconvulsiva (Vaidya y cols., 2000).

- Revierte la densidad dendrítica disminuida por una bulbectomía en ratas, tanto en las regiones hipocampales CA1 y CA3 (con la *amitriptilina*) como en el giro dentado (*amitriptilina* y *mianserina*) (Norrholm y Ouimet, 2001). Esta reparación de la atrofia o pérdida de neuronas en el hipocampo también se ha observado en humanos (Rajkowska, 2000).
- Normaliza la activación desmesurada de citocinas que se describe en la depresión, reguladoras, entre otros, del sueño o la cognición (Maes, 2001), reduce los niveles plasmáticos de corticosterona, y previene el deterioro cognitivo asociado con la edad en ratas tratadas durante 8 meses (con *amitriptilina*) (Yau y cols., 2002).

Además, los antagonistas de los receptores NMDA tienen efectos antidepresivos tanto en los modelos animales de depresión como en los mecanismos neuroquímicos de regulación a la baja de estos adrenerreceptores (Skolnick 1999; Petrie y cols., 2000).

Los estudios más recientes corroboran la relación entre las áreas esenciales en el aprendizaje y la memoria, con la depresión, con los efectos de los antidepresivos, el papel del estrés y el de los glucocorticoides (Malberg y cols., 2000; Sheline, 2000; Sapolsky, 2000; Rajkowska, 2000; Holsboer, 2001). La plasticidad neuronal permite al cerebro tener una respuesta adaptativa para enfrentarse a los estímulos aversivos que perturban el balance homeostático y, probablemente, los programas aberrantes de la expresión genética son los que conducen a una disfunción en la plasticidad neuronal contribuyendo a la patogénesis de la depresión (Vaidya y Duman, 2001).

Parece, pues, que antidepresivos de diferente mecanismo de acción regulan los factores de transcripción específicos dirigiendo las adaptaciones a largo plazo a través de su influencia sobre las cascadas de transducción de señales intracelulares (Landgrebe y cols., 2002).

5.3. Efectos cognitivos de la amitriptilina en seres humanos

Los deterioros cognitivos asociados a los estados depresivos pueden mejorar con la administración de antidepresivos, pero también pueden persistir o incluso ser los responsables de tales problemas (Amado-Boccaro y cols., 1995). Si bien es cierto que todos los antidepresivos parecen poseer la misma efectividad clínica, no todos tienen el mismo impacto sobre la memoria. 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).

Hindmarch (1999) denominó "toxicidad conductual" a la acción de ciertos antidepresivos sobre la alerta y la coordinación psicomotora y así, si poco terapéutico es agravar los problemas de memoria de los pacientes deprimidos, más peligroso resulta la sedación y fatiga provocada por algunos antidepresivos, como la *amitriptilina*.

5.3.1. Administración aguda de amitriptilina

Sujetos no deprimidos

Los voluntarios describen que se sienten menos capaces de reaccionar, sedados y que necesitan esforzarse más para concentrarse. En las revisiones consultadas es la

que mayor efecto tiene sobre la memoria, atención y la ejecución motora (Amado-Boccaro y cols., 1995; Lane y O'Hanlon, 1999). 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, 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 (ver Figura 3.2.B). 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).

Sujetos deprimidos

La administración aguda en sujetos deprimidos ha sido poco estudiada, por no tener ninguna efectividad clínica. De entre los que se han realizado, los resultados coinciden con los obtenidos con sujetos deprimidos, es decir, generalmente hay deterioro cognitivo (Amado-Boccaro y cols., 1995).

5.3.2. Administración crónica de amitriptilina

Sujetos no deprimidos

En la mayoría de los estudios se necesitan tres semanas para que se normalice el deterioro sobre la memoria, la atención y la ejecución motora (Amado-Boccaro y cols., 1995); antes de ese periodo, el fármaco sigue mostrando efectos deteriorantes (Lane y O'Hanlon, 1999). Por ejemplo, en ancianos no deprimidos, tomarla durante 3

días a razón de 50 mg/día, les dificultó despertar, disminuyó su alerta, necesitaron más tiempo para reaccionar y cometieron más errores de ejecución que los controles (Hindmarch y cols., 2000).

^ *Sujetos deprimidos*

En la literatura especializada la mayoría de los trabajos muestran una mejoría de la memoria aproximadamente a la cuarta semana de tratamiento con antidepresivos. 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.

5.4. Efectos cognitivos de otros antidepresivos en seres humanos

ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS

En general, todos los antidepresivos tricíclicos afectan a las funciones cognitivas, pero a nivel individual, cada uno tiene sus propiedades específicas (Riedel y van Praag, 1995). Los efectos secundarios (por ejemplo, la sedación), se manifiestan rápidamente tras su administración, antes que los efectos terapéuticos (Nemeroff y Schatzberg, 2001). La administración aguda en jóvenes voluntarios no deprimidos de tricíclicos produjo deterioro a nivel cognitivo y psicomotor (Riedel y van Praag, 1995). Danion (1993) consideró que son los antidepresivos de este grupo los que más perturban las funciones cognitivas debido a sus efectos anticolinérgicos que aparecen al principio del tratamiento y que luego se normalizan. En el caso de los ancianos deprimidos, debido a la ingesta conjunta de otro tipo de fármacos (polifarmacia) o a los cambios farmacodinámicos/farmacocinéticos, los antidepresivos tricíclicos afectan negativamente a su memoria a corto plazo (Oxman, 1996; Gareri y cols., 2000). A continuación se detalla algunas de estas investigaciones (por orden alfabético):

Amoxapina McNair y cols., (1984) trataron a adultos deprimidos con 173 mg/día durante 3 semanas y observaron que el tratamiento no afectó ni a la atención ni a las pruebas de memoria (inmediata, a corto y a largo plazo).

Desipramina En el estudio de Linnoila y cols., (1983) su administración aguda (100 mg) en jóvenes no deprimidos no repercutió en su capacidad para recordar ni les

disminuyó la alerta o la ejecución psicomotora cuando se les pidió reaccionar ante asociaciones de estímulos concretos aunque a la hora de reconocer palabras leídas minutos antes mostraban menos seguridad en sus respuestas que los controles. En la revisión de Amado-Boccaro y cols., (1995) su administración aguda en sujetos no deprimidos deterioró la memoria, efecto que se desvaneció a la segunda semana de tratamiento.

Doxepina En las revisiones se describe que administrarla crónicamente mejoró el recuerdo, el control y la orientación de los ancianos no deprimidos, sin embargo, en adultos deprimidos deterioró su memoria (Thompson, 1991) y afectó negativamente a la atención y a la ejecución motora (Amado-Boccaro y cols., 1995). Concretamente, la escritura manual estaba más enlentecida en los deprimidos que tomaban este antidepresivo de forma crónica (Tucha y cols., 2002) y su administración aguda (en dosis de 25, 50 ó 75 mg) redujo la habilidad de los jóvenes no deprimidos para detectar cuándo una luz intermitente se convertía en continua y aumentó su sensación de somnolencia (Holmberg, 1981).

Imipramina En pacientes deprimidos, dosis de 150-350 mg/día administradas durante 26 días les ayudó a recordar mejor figuras, datos y asociaciones de palabras a corto plazo, ya que a largo plazo no mostraban problemas ni de memoria ni por el tratamiento (Sternberg y Jarvick, 1976). En la revisión de Thompson (1991) hubo resultados muy variados: sobre los pacientes deprimidos, en unos casos su administración crónica (75-150 mg/día durante 3 semanas) mejoró la memoria a corto plazo, y en otros, no hubo efectos o la deterioró y sobre voluntarios no deprimidos, la administración aguda no afectó a la memoria pero sí a la ejecución motora. En cambio, en la revisión de Amado-Boccaro y cols. (1995) sólo las dosis agudas más altas alteraban la memoria de los sujetos deprimidos o no deprimidos, pero en ambos casos a la cuarta semana de tratamiento se recobraba la normalidad. Tucha y cols., (2002) describieron el agravamiento del enlentecimiento sobre la escritura manual de pacientes deprimidos tratados de manera continuada con este antidepresivo. En otro estudio con jóvenes no deprimidos, las dosis de 25 ó 50 mg no alteraron su capacidad para detectar el paso de una luz intermitente a una continua (Holmberg, 1981).

Lofepramina Las revisiones han descrito que su administración aguda mejoró ligeramente la memoria de los voluntarios no deprimidos (ancianos, Knegtering y cols., 1994 o adultos, Amado-Boccaro y cols., 1995). Hindmarch (1999) evaluó las investigaciones realizadas con pacientes deprimidos tratados crónicamente con este

antidepresivo y concluyó que favorecía o no modificaba su alerta y su capacidad de reacción.

Maprotilina Su administración crónica sobre ancianos deprimidos mejoró ligeramente el recuerdo de la información (Knegtering y cols., 1994) al igual que se describió en jóvenes deprimidos, sobre su atención y vigilancia (Allain y cols., 1992; Amado-Boccaro y cols., 1995).

Mianserina La administración crónica sobre ancianos no deprimidos deterioró la memoria inmediata quizás por los efectos sedativos que impedían la concentración, pero no la memoria a corto plazo que incluso mejoró con el tratamiento (Knegtering y cols., 1994). Los problemas cognitivos y motores descritos con dosis bajas y agudas en sujetos no deprimidos se normalizaron con el tratamiento crónico, tanto en pacientes deprimidos (Amado-Boccaro y cols., 1995) como en los no deprimidos (Thompson, 1991), aunque su administración crónica disminuyó la alerta y la capacidad de reaccionar de los pacientes deprimidos (Hindmarch, 1999).

Nortriptilina Su administración crónica en algunos estudios dañó los procesos de recuperación de la información en ancianos deprimidos, deterioro que se correlacionaba con sus niveles plasmáticos, aunque en otras investigaciones no se describió ningún efecto (Knegtering y cols., 1994). Sin embargo, en sujetos no deprimidos su administración aguda no causó ningún efecto sobre la memoria (Thompson, 1991) y en aquellos en los que sí, los efectos se normalizaron a las dos semanas de tratamiento (Amado-Boccaro y cols., 1995).

Protriptilina En sujetos no deprimidos su administración aguda no causó ningún efecto sobre la memoria en unos casos (Curran y cols., 1988), mientras que en otros mostró claros signos de sedación y deterioro en la memoria (Amado-Boccaro y cols., 1995).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Fenelcina La administración crónica en ancianos deprimidos no alteró la ejecución de ninguna de las tareas de memoria propuestas (Knegtering y cols., 1994).

Moclobemida En adultos no deprimidos su administración aguda anuló los efectos amnésicos de la *escopolamina* (Wesnes y cols., 1990), pero por sí misma no tuvo ningún impacto ni sobre la memoria, ni sobre la atención, sobre adultos deprimidos o no deprimidos (Amado-Boccaro y cols., 1995). En la revisión de estudios de Knegtering y

cols., (1994) su administración aguda en ancianos no deprimidos mejoró la ejecución en algunas tareas de memoria. Su administración crónica en jóvenes deprimidos mejoró la atención y vigilancia en las tareas evaluadas (Allain y cols., 1992) efectos que en otros estudios con personas deprimidas se normalizaron a la semana de tratamiento (Amado-Boccaro y cols., 1995).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

La administración aguda de antidepresivos que tienen un fuerte componente anticolinérgico y antihistamínico conllevan deterioro general en la memoria y se puede sobrentender que las sustancias que no poseen esas propiedades no afecten ni a la memoria ni a la ejecución psicomotora. En general, los antidepresivos de este grupo no alteran el recuerdo de las tareas aprendidas, pero los resultados son variados:

Citaloprán Tucha y cols., (2002) evaluaron la escritura manual de pacientes deprimidos tratados crónicamente con este antidepresivo y encontraron que les redujo su enlentecimiento motor. En la revisión de Lane y O'Hanlon (1999) algunos estudios encontraron mejoría psicomotora incluso con su administración aguda en voluntarios sanos.

Paroxetina Su administración crónica en ancianos deprimidos (Knegtering y cols., 1994) redujo el retardo motor propio de las personas deprimidas (Tucha y cols., 2002). La capacidad de reaccionar ante un determinado estímulo mejoró en los pacientes deprimidos que estaban bajo tratamiento crónico con este antidepresivo (Hindmarch, 1999). En algunas revisiones, como la de Amado-Boccaro y cols., (1995) su administración aguda en sujetos no deprimidos mejoró la memoria, efecto que no se observó a la semana del tratamiento.

Fluoxetina Aunque se han descrito casos aislados de deterioro cognitivo que han remitido con la interrupción del tratamiento (Hall y cols., 2000), en la mayoría de las revisiones realizadas, su administración crónica no tuvo efectos sobre la memoria ni en las personas deprimidas (Thompson, 1991; Knegtering y cols., 1994), ni en las no deprimidas (Amado-Boccaro y cols., 1995). En la revisión de Knegtering y cols., (1994) sobre ancianos deprimidos, ni su administración aguda ni crónica tuvo efectos sobre la memoria. Concretamente, el tratamiento durante 6 semanas (con dosis incrementadas de 20 a 60 mg/día) no varió las puntuaciones obtenidas en la memoria inmediata y a corto plazo de los deprimidos con respecto a los no deprimidos: ambos grupos recordaban series de dígitos y pares asociados de palabras inmediatamente tras su

presentación (Fudge y cols., 1990). En una muestra con voluntarios no deprimidos, tomarla durante 3 semanas afectó negativamente a la vigilancia y a la atención sostenida de los voluntarios (Riedel y van Praag, 1995). En los adultos deprimidos su administración crónica mejoró el enlentecimiento motor descrito en estos pacientes (Tucha y cols., 2002).

Fluvoxamina En las revisiones consultadas, la mayoría de los estudios revelan que en las personas no deprimidas, su administración aguda o crónica no tiene efectos sobre la memoria (Thompson, 1991) y en aquellos pacientes tratados crónicamente con este fármaco la mejoró (Amado-Boccaro y cols., 1995).

Sertralina En ancianos no deprimidos, su administración crónica no alteró la memoria e incluso mejoró la vigilancia y su ejecución motora en diversos estudios detallados en la revisión de Knegtering y cols., (1994). En adultos no deprimidos se describió mejora en la memoria con su administración aguda (Amado-Boccaro y cols., 1995; Lane y O'Hanlon, 1999) y en pacientes deprimidos con la crónica (Lane y O'Hanlon, 1999).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA

Reboxetina Su administración aguda sobre adultos no deprimidos (a dosis de 0.5, 1 ó 4 mg) no repercutió en las pruebas, de memoria, ejecución motora y atención evaluadas 1, 2.25, 3.5, 6 y 9 horas después (Kerr y cols., 1996; Hindmarch, 1998).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

Milnaciprán En jóvenes no deprimidos, tomar una única dosis (12.5, 25, 50 ó 100 mg) no alteró la ejecución de ninguna de las pruebas de memoria, de atención o ejecución motora que se les pasó a las 1, 2, 4 y 6 horas e incluso mejoró en algunos estudios la memoria (Amado-Boccaro y cols., 1995). En el caso de ancianos no deprimidos su administración durante 3 días mejoró su atención (Hindmarch y cols., 2000).

Venlafaxina Diamond (1995) describió problemas de memoria con su administración crónica sobre adultos deprimidos.

INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA

Bupropion Su administración aguda no tuvo efectos sobre la memoria de los adultos no deprimidos (Amado-Boccaro y cols., 1995) o deprimidos (Thompson, 1991), pero tras 35 días de tratamiento mejoró la memoria de los ancianos deprimidos (Branconnier y cols., 1983), aunque otros han descrito incluso delirios asociados con un tratamiento prolongado (Dager y Heritich, 1990).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT_{2A} E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Trazodona En voluntarios no deprimidos, su administración aguda influyó negativamente en las pruebas de memoria, de concentración y de velocidad motora (Curran y cols., 1988; Knegtering y cols., 1994; Amado-Boccarda y cols., 1995). En sujetos deprimidos deterioró la atención en su administración crónica (Hindmarch, 1999), disminuyó la rapidez en la percepción y su alerta, pero mejoró el recuerdo de una lista de palabras a largo plazo tras el tratamiento de 5 semanas (150-200 mg/kg día) (Riedel y cols., 1999). En otros estudios, no mostraron ningún tipo de deterioro los adultos deprimidos que la tomaron durante semanas (Fudge y cols., 1990; Lane y O'Hanlon, 1999).

Se podrían establecer tres grandes grupos de antidepresivos a partir de los estudios revisados:

Antidepresivos con impacto negativo sobre la memoria. Son aquellos antidepresivos que alteran entre otros, los procesos de memoria (ver Tabla 5.4.A.). Según Amado-Boccarda y cols. (1995) a este grupo pertenecerían los antidepresivos que administrados una única vez sobre sujetos deprimidos o no, deterioran la memoria y que tendrían un perfil concreto: alta afinidad por los receptores muscarínicos, noradrenérgicos e histamínicos, aunque también habría antidepresivos cuyo efecto sedativo, al bloquear los receptores de histamina y de noradrenalina producirían lo que Riedel y van Praag, (1995) llaman "efectos pseudoanticolinérgicos".

Antidepresivos sin efectos sobre la memoria. Aquellos que no alteran los procesos de memoria ni en agudo ni en crónico y que son principalmente aquellos desprovistos de efectos anticolinérgicos y sedativos, aunque no son los únicos (ver Tabla 5.4.A.).

Antidepresivos con impacto positivo sobre la memoria. Aquellos cuyo mecanismo de acción no sólo no altera la memoria sino que la mejora, sobre todo con su administración crónica en sujetos deprimidos (ver Tabla 5.4.A.).

Para Thompson (1991) la administración prolongada de antidepresivos se asocia con una mejora en la función cognitiva de los pacientes cuando los síntomas depresivos remiten, y que sólo en casos aislados, se observa un deterioro mayor debido al tratamiento con antidepresivos (ver Tabla 5.4.A.).

Tabla 5.4.A. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA MEMORIA			
ADMINISTRACIÓN AGUDA		ADMINISTRACIÓN CRÓNICA	
NO DEPRIMIDOS	DEPRIMIDOS	NO DEPRIMIDOS	DEPRIMIDOS
Con impacto negativo sobre la memoria			
<i>Desipramina</i> <i>Mianserina</i> <i>Imipramina</i> <i>Trazodona</i> <i>Paroxetina</i> <i>Protriptilina</i>	<i>Imipramina</i>	<i>Mianserina</i>	<i>Doxepina</i> <i>Imipramina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Venlafaxina</i>
Sin efectos sobre la memoria			
<i>Bupropion</i> <i>Desipramina</i> <i>Fluvoxamina</i> <i>Imipramina</i> <i>Milnaciprán</i> <i>Moclobemida</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Protriptilina</i> <i>Reboxetina</i>	<i>Bupropion</i> <i>Moclobemida</i>	<i>Citaloprán</i> <i>Desipramina</i> <i>Fluoxetina</i> <i>Fluvoxamina</i> <i>Imipramina</i> <i>Mianserina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Paroxetina</i> <i>Sertralina</i>	<i>Amoxapina</i> <i>Fenelcina</i> <i>Fluoxetina</i> <i>Imipramina</i> <i>Mianserina</i> <i>Trazodona</i>
Con impacto positivo sobre la memoria			
<i>Lofepramina</i> <i>Milnaciprán</i> <i>Moclobemida</i> <i>Sertralina</i>		<i>Doxepina</i>	<i>Bupropion</i> <i>Imipramina</i> <i>Maprotilina</i> <i>Sertralina</i> <i>Trazodona</i>

Es complicado distinguir los efectos directos de los antidepresivos sobre la memoria de los efectos indirectos, producidos por la mejoría en la enfermedad. Amado-Boccaro y cols., (1995) consideran que la primera semana de tratamiento permite ver los efectos del tratamiento crónico sin que los efectos terapéuticos dificulten la interpretación de los resultados. Aunque algunos estudios han recalado que los problemas de memoria de los deprimidos podrían exacerbarse con los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos, lo cual se evitaría empleando antidepresivos no anticolinérgicos (Fudge y cols., 1990; Danion, 1993), pero esto no siempre es así (ver Tabla 5.4.A.).

5.5. Efectos de la amitriptilina sobre la memoria en animales

Los efectos derivados de la administración de antidepresivos en animales han sido muy variados en cuanto a tareas, procedimientos, cepas, dosis, etc. La administración antes del entrenamiento de 4 mg/kg de *amitriptilina* deterioró la adquisición de la evitación inhibitoria, lo cual mostró en las latencias del test (en ratas, Shimizu-Sasamata y cols., 1993; en ratones, Takahashi y cols., 1995) (ver Tabla 5.5.A).

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).

Tabla 5.5.A.
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE AMITRIPTILINA SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA

DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>					
1 2 4*	i.p.	30m	Ratas ♂	d	Shimizu-S. y cols., 1993
10 30 50	oral	45m	Ratones ♂	0	Suzuki y cols., 1995
0.5 1 2 4*	i.p.	60m	Ratas ♂	d	Takahashi y cols., 1995
10	i.p.	60m	Ratas ♂	0(bulb) ^d	Takeuchi y cols., 1997
0.5 1 2 4*	i.p.	30m	Ratas ♂	↑(esc) ^d	Yamaguchi y cols., 1995
<i>Después del entrenamiento</i>					
1 5 10	i.p.	30m	Ratones ♂♀	d	Kumar y Kulkarni, 1996
1 5* 10*	i.p.	30m	Ratones ♂♀	↑(esc) ^d	Kumar y Kulkarni, 1996
7.5* 15 30*	i.p.	0m	Ratones ♀	a	Everss y cols., 1999
7.5* 15* 30*	i.p.	0m	Ratones ♂	a	Everss y cols., 1999
<i>Antes del test</i>					
0.01 0.1 1	s.c.	30m	Ratas ♂	0	Klint, 1991

Nota: La administración aguda oral, intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de *amitriptilina* en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀) tuvo en las latencias del test efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), no tuvo efectos (0), potenció ↑() o no tuvo efectos 0() sobre los efectos deteriorantes de la escopolamina (esc) o de la bulbectomía (bulb).

En otros casos, administrada durante 14 días mejoró el aprendizaje en aquellas ratas bulbofatomizadas antes del entrenamiento, pero no se observaba este efecto si la administración era aguda o se daba sólo durante 7 días (Takeuchi y cols., 1997) (ver Tablas 5.5.A y B). 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 (ver Tabla 5.5.A). En nuestros estudios, la administración postentrenamiento de 7.5, 15 y 30 mg/kg también bloqueó la consolidación de la evitación inhibitoria en los ratones machos, y en las hembras las dosis de 7.5 y 15 mg/kg (Everss y cols., 1999).

Tabla 5.5.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE AMITRIPTILINA SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN						
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
5* 10*	i.p.	3 días	Ratones ♂	EA	d	Pavone y cols., 1997
5* 7.5*	i.p.	3 días	Ratones ♂	EA	d	Sansone y cols., 1999
0.5 1 2.5* 5*	i.p.	5 días	Ratones ♂	EA	d	Sansone, 1978
10	i.p.	7 días	Ratas ♂	EI	0(bulb) ^d	Takeuchi y cols, 1997
10*	i.p.	14 días	Ratas ♂	EI	↓(bulb) ^d	Takeuchi y cols, 1997

Nota: La administración crónica intraperitoneal (i.p.) de amitriptilina en diferentes momentos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria (EI) o evitación activa (EA) en machos (♂) tuvo en las latencias del test efectos significativamente (*) deteriorantes (d), disminuyó ↓() o no tuvo efectos 0() sobre los efectos deteriorantes de la bulbectomía (bulb).

En ratas, la administración pretest no influyó en el recuerdo del aprendizaje de la evitación inhibitoria (Klint, 1991) (Tabla 5.5.A). 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) (Tabla 5.5.B). 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) (ver Tabla 5.5.B).

5.6. Efectos de otros antidepresivos sobre la memoria en animales

Con la administración de otros antidepresivos sobre el condicionamiento de evitación en roedores se han descrito los siguientes resultados (por orden alfabético) (ver Tabla 5.6.A y B):

Buspirona En ratas machos, la administración aguda de este ansiolítico con propiedades antidepresivas deterioró el recuerdo cuando se administro antes del test (Sanger y cols., 1989; Rowan y cols., 1990; Klint, 1991) pero no varió las latencias en ninguna de las dos fases cuando se administró 30 minutos antes del test (Rowan y cols., 1990).

Citaloprán La succión de los bulbos olfatorios en ratas, supuso un empeoramiento de su aprendizaje con respecto a los animales sin operar, que no pudo ser revertido por este antidepresivo administrado una vez o durante 7 ó 14 días (Takeuchi y cols., 1997).

Antes del entrenamiento su administración aguda mejoró la adquisición en ratas y en ratones atenuó el deterioro inducido por la administración también preentrenamiento de CXM, un inhibidor de la síntesis de proteínas (Shimizu-Sasamata y cols., 1993).

Desipramina En ratones, su administración aguda antes del entrenamiento no tuvo efectos sobre las latencias del test (Bammer, 1982) y en ratas, administrada 40 minutos antes del entrenamiento tampoco modificó las latencias de ninguna fase, pero potenció el efecto amnésico de la *escopolamina* administrada al mismo tiempo, efecto que se replicaba aún cuando el fármaco estuviera metabolizado por haberse administrado 60 horas antes tras una única administración o tras 8 días de inyecciones diarias (Daws y cols., 1998).

Fenelcina La administración preentrenamiento aguda (60 horas o 40 minutos antes) o crónica (durante 8 días) no modificó las latencias de ninguna fase, pero potenció el efecto amnésico de la *escopolamina* sobre el condicionamiento (Daws y cols., 1998).

Fluoxetina Su administración aguda 30 minutos antes del entrenamiento no influyó en las latencias de ninguna fase (Bammer, 1982). Este antidepresivo mejoró la consolidación cuando se administró una dosis tras el entrenamiento siendo el intervalo entrenamiento-test de una semana (Flood y Cherkin, 1987); en otros estudios su administración, sin embargo, no tuvo efectos (Kumar y Kulkarni, 1996; Monleón y cols., 2001), pero revirtió el efecto deteriorante de la *escopolamina* sobre la evitación inhibitoria (Kumar y Kulkarni, 1996). En ratas la administración aguda antes del entrenamiento, revirtió el deterioro inducido previamente por la bulbectomía, mientras que su administración crónica durante 7 ó 14 días no tuvo efectos sobre dicha lesión (Takeuchi y cols., 1997). En ratas, el tratamiento durante 8 días, no varió las latencias del test, ni aún cuando 20 minutos antes del entrenamiento se deterioró la adquisición por la *escopolamina* (Daws y cols., 1998). Su administración aguda postentrenamiento (Urquiza, 2000) o crónica durante 21 días antes del entrenamiento impidió la consolidación en los machos, pero en ninguno de los sexos se alteraron las latencias con su administración crónica postentrenamiento (Monleón y cols., 2002).

Gepirona e ipsapirona La administración de estos ansiolíticos con propiedades antidepresivas deterioró el recuerdo cuando se administraron de manera aguda antes del test (Sanger y cols., 1989).

Tabla 5.6.A. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE ANTIDEPRESIVOS SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE LA EVITACIÓN INHIBITORIA

SUSTANCIA	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFEECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>						
<i>Bupiriona</i>	0.5 1* 2*	i.p.	30m	Ratas ♂	0	Rowan y cols., 1990
<i>Citaloprán</i>	10	i.p.	60m	Ratas ♂	0(bulb) ^d	Takeuchi y cols., 1997
<i>Citaloprán</i>	1 3 10*	i.p.	60m	Ratas ♂	+	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Citaloprán</i>	3 10* 30	oral	30m	Ratones ♂	↓(CXM) ^d	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Desipramina</i>	25	i.p.	30m	Ratones ♂	0	Bammer, 1982
<i>Desipramina</i>	10	i.p.	60h	Ratas ♂	0	Daws y cols., 1998
<i>Desipramina</i>	10*	i.p.	60h	Ratas ♂	↑(esc) ^d	Daws y cols., 1998
<i>Desipramina</i>	10	i.p.	40m	Ratas ♂	0	Daws y cols., 1998
<i>Desipramina</i>	10*	i.p.	40m	Ratas ♂	↑(esc) ^d	Daws y cols., 1998
<i>Fenelcina</i>	5	i.p.	60h	Ratas ♂	0	Daws y cols., 1998
<i>Fenelcina</i>	5*	i.p.	60h	Ratas ♂	↑(esc) ^d	Daws y cols., 1998
<i>Fenelcina</i>	5	i.p.	40m	Ratas ♂	0	Daws y cols., 1998
<i>Fenelcina</i>	5*	i.p.	40m	Ratas ♂	0(esc) ^d	Daws y cols., 1998
<i>Fluoxetina</i>	10*	i.p.	60m	Ratas ♂	↓(bulb) ^d	Takeuchi y cols., 1997
<i>Fluoxetina</i>	10	i.p.	30m	Ratones ♂	0	Bammer, 1982
<i>Maprotilina</i>	1 3 10	i.p.	60m	Ratas ♂	0	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Maprotilina</i>	3 10 30	oral	30m	Ratones ♂	0(CXM) ^d	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Maprotilina</i>	5* 10 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	d	Parra y cols., 2000
<i>Trazodona</i>	10*	i.p.	60m	Ratas ♂	↓(bulb) ^d	Takeuchi y cols., 1997
<i>Viloxacina</i>	3 10 30	i.p.	60m	Ratas ♂	0	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Viloxacina</i>	3 10 30	oral	30m	Ratones ♂	0(CXM) ^d	Shimizu-S. y cols., 1993
<i>Después del entrenamiento</i>						
<i>Fluoxetina</i>	5 10	i.p.	0m	Ratones ♂♀	0	Kumar y Kulkarni, 1996
<i>Fluoxetina</i>	5* 10*	i.p.	0m	Ratones ♂♀	↓(esc) ^d	Kumar y Kulkarni, 1996
<i>Fluoxetina</i>	15* 20 25	i.p.	0m	Ratones ♂	a	Urquiza, 2000
<i>Fluoxetina</i>	15 20 25	i.p.	0m	Ratones ♀	0	Urquiza, 2000
<i>Fluoxetina</i>	5 10 20	i.p.	0m	Ratones ♂♀	0	Monleón y cols., 2001
<i>Fluoxetina</i>	5 10 15* 20 25	s.c.	2m	Ratones ♂	+	Flood y Cherkin, 1987
<i>Imipramina</i>	10 20	i.p.	0m	Ratones ♂♀	↑(esc) ^d	Kumar y Kulkarni, 1996
<i>Imipramina</i>	10 20	i.p.	0m	Ratones ♂♀	d	Kumar y Kulkarni, 1996
<i>Maprotilina</i>	5 10 20	i.p.	0m	Ratones ♂	0	Parra y cols., 2000
<i>Antes del test</i>						
<i>Bupiriona</i>	1.2 2.5 5* 10*	i.p.	30m	Ratas ♂	d	Sanger y cols., 1989
<i>Bupiriona</i>	0.5 1* 2*	i.p.	30m	Ratas ♂	d	Rowan y cols., 1990
<i>Bupiriona</i>	0.01 0.1* 1*	s.c.	30m	Ratas ♂	d	Klint, 1991
<i>Gepirona</i>	1.2* 2.5* 5* 10*	i.p.	30m	Ratas ♂	d	Sanger y cols., 1989
<i>Imipramina</i>	7.5 15 30	i.p.	30m	Ratas ♂	0	Sanger y cols., 1989
<i>Ipsapirona</i>	1.2* 2.5* 5* 10*	i.p.	30m	Ratas ♂	d	Sanger y cols., 1989

Nota: La administración aguda oral, subcutánea (s.c.) o intraperitoneal (i.p.) de otros antidepresivos en diferentes momentos [minutos (m), horas (h)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀) tuvo en las latencias del test efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+), no tuvo efectos (0), potenció ↑(), disminuyó ↓() o no tuvo efectos 0() sobre el deterioro inducido por la escopolamina (esc) o la bulbectomía (bulb).

Imipramina En ratones machos y hembras, su administración aguda inmediatamente después del entrenamiento deterioró la consolidación y también potenció el deterioro inducido por la *escopolamina* sobre esta fase (Kumar y Kulkarni, 1996) y en ratas antes del test, su administración aguda no alteró el recuerdo (Sanger y cols., 1989). En el caso de la evitación activa de administrarse 15 minutos antes de cada sesión (5 sesiones de

100 ensayos cada una) según la dosis mejoraba su adquisición, no tenía efectos o la deterioraba (Sansone, 1978).

Maprotilina El tratamiento antes del entrenamiento tanto agudo como crónico deterioró la adquisición, lo cual se evidenció en las latencias del test sin que las del entrenamiento se vieran afectadas, pero si la administración aguda se hacía inmediatamente después del entrenamiento no alteraba las latencias (Parra y cols., 2000). La administración aguda preentrenamiento no tuvo ningún efecto sobre las latencias en ninguna de las dos fases, ni tampoco modificó las latencias disminuidas por la administración de CXM (Shimizu-Sasamata y cols., 1993).

Tabla 5.6.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE OTROS ANTIDEPRESIVOS SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN							
SUSTANCIA	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFEECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>							
Citaloprán	10	i.p.	7 ó 14d	Ratas ♂	EI	0(bulb) ^d	Takeuchi y cols, 1997
Desipramina	10	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	0	Daws y cols., 1998
Desipramina	10*	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	↑(esc) ^d	Daws y cols., 1998
Fenelcina	5	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	0	Daws y cols., 1998
Fenelcina	5*	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	↑(esc) ^d	Daws y cols., 1998
Fluoxetina	10	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	0	Daws y cols., 1998
Fluoxetina	10*	i.p.	8d	Ratas ♂	EI	0(esc) ^d	Daws y cols., 1998
Fluoxetina	10	i.p.	7 ó 14d	Ratas ♂	EI	0(bulb) ^d	Takeuchi y cols, 1997
Fluoxetina	20*	i.p.	21d	Ratones ♂♀	EI	d	Monleón y cols., 2002
Imipramina	0.5*	i.p.	5d	Ratones ♂	EA	+	Sansone, 1978
Imipramina	1 2.5	i.p.	5d	Ratones ♂	EA	0	Sansone, 1978
Imipramina	5*	i.p.	5d	Ratones ♂	EA	d	Sansone, 1978
Maprotilina	5* 10 20*	i.p.	21d	Ratones ♂	EI	d	Parra y cols., 2000
Milnaciprán	20 30 40	oral	22 x 2d	Ratas ♂	EI	0(bulb) ^d	Redmond y cols., 1999
Moclobemida	10*	i.p.	14d	Ratas ♂	EI	+	Frank y Braszko, 1999
Trazodona	10*	i.p.	7 ó 14d	Ratas ♂	EI	↓(bulb) ^d	Takeuchi y cols, 1997
<i>Después del entrenamiento</i>							
Fluoxetina	20	i.p.	21d	Ratones ♂♀	EI	0	Monleón y cols., 2002

Nota: La administración continuada oral o intraperitoneal (i.p.) de otros antidepresivos en diferentes momentos [días (d)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria (EI) o de evitación activa (EA) en machos (♂) y hembras (♀) tuvo en las latencias del test efectos significativamente (*) deteriorantes (d), facilitadores (+), no tuvo efectos (0), potenció ↑(), disminuyó ↓() o no tuvo efectos 0() sobre los efectos deteriorantes de la escopolamina (esc) o de la bulbectomía (bulb).

Milnaciprán Su administración oral en ratas 2 veces al día durante 22 días no tuvo efecto sobre las latencias disminuidas por efecto de una bulbectomía olfatoria que les impidió aprender (Redmond y cols., 1999).

Moclobemida Este antidepresivo administrado diariamente durante 14 días mejoró la adquisición en ratas machos (Frank y Braszho, 1999).

Trazodona En ratas, la administración preentrenamiento aguda o diaria durante 7 ó 14 días, alivió el deterioro en el aprendizaje inducido por la extirpación de los bulbos olfatorios en las latencias del test (Takeuchi y cols., 1997).

Viloxacina Administrada una vez antes del entrenamiento en ratas machos no tuvo ningún efecto sobre el condicionamiento (Shimizu-Sasamata y cols., 1993) y en ratones machos tampoco modificó las latencias disminuidas por la administración de CXM (Shimizu-Sasamata y cols., 1993).

El condicionamiento de evitación inhibitoria

6.1. Introducción

El condicionamiento de escape-evitación es uno de los paradigmas básicos en el condicionamiento instrumental y en él, la conducta del animal, bien impide (evitación), bien interrumpe (escape) la presentación del estímulo aversivo (estímulo incondicionado, EI). La respuesta de evitación constituye tanto un condicionamiento clásico como instrumental, mientras que la respuesta de escape es sólo instrumental. Para que el animal evite es necesario que asocie primero el estímulo condicionado (EC) (por ejemplo, una luz) con el EI (por ejemplo, un shock de determinada intensidad) y luego, asocie la respuesta efectiva (cruzar al otro lado) con el refuerzo negativo (cese del shock). En cambio, para que escape, sólo necesita asociar la respuesta efectiva con el refuerzo negativo (Klein, 1994). En el caso de la evitación podemos diferenciar entre evitación activa y evitación inhibitoria (también llamada evitación pasiva). La evitación activa supone actuar, es decir, impedir que un suceso se presente mediante una determinada conducta. La evitación inhibitoria, en cambio, supone impedir que un estado aversivo se presente mediante una no-respuesta.

A continuación, se describe con más detalle el condicionamiento de evitación inhibitoria, instrumento principal en todos los experimentos que componen la presente tesis doctoral, así como los factores que influyen en su adquisición, los diferentes tipos de evitación inhibitoria y la neurobiología que posiblemente subyace a este tipo de aprendizaje, con especial hincapié en las áreas y sistemas con los que se asocia.

6.2. Definición y características

La evitación inhibitoria, 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 el entrenamiento condicionan al animal para que en el test permanezca inmóvil ante el EC y así que el EI no se presente. Este condicionamiento tiene unas características específicas (Bureš 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) El recuerdo se evalúa comparando las latencias antes y después de aprender el condicionamiento.

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 al entrenamiento) y la memoria a largo plazo,
- (2) permite precisar el momento de administración en el que se podría influir en la consolidación (más complicado en caso de necesitar más ensayos), así como el control exacto de presentación del estímulo o el intervalo entrenamiento-test,
- (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.

Izquierdo y Medina (1998d) defienden que, además de los estudios con lesiones, *“otras técnicas son necesarias para determinar los procesos celulares y subcelulares que*

subyacen a estas estructuras y su interacción con aquellas en otros. Las técnicas de farmacología bioquímica y de imagen han mostrado además que muchas áreas cerebrales están implicadas en la adquisición, almacén y recuperación de tareas simples en ratones como el condicionamiento de parpadeo o el de evitación inhibitoria.”

La evitación inhibitoria es sensible a los deterioros derivados de la inactivación de determinadas áreas (como veremos en el apartado 6.4.1.) o la administración de diversas sustancias (revisadas en el apartado 6.4.2.) 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).

6.3. 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 (Bureš y cols., 1983).

6.3.1. La latencia de bajada

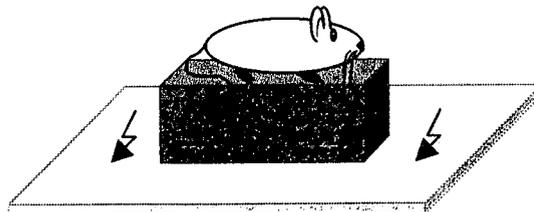


Figura 6.3.1. Representación de la evitación inhibitoria tipo latencia de bajada o “step-down”.

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 (ver Figura 6.3.1.).

El procedimiento típico seguido por Bureš 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 (test). La prueba finaliza cuando el animal desciende o bien permanece más de un minuto en la plataforma sin bajar y los resultados suelen mostrar que los animales presentan cada vez latencias mayores.

6.3.2. El pasar al otro lado

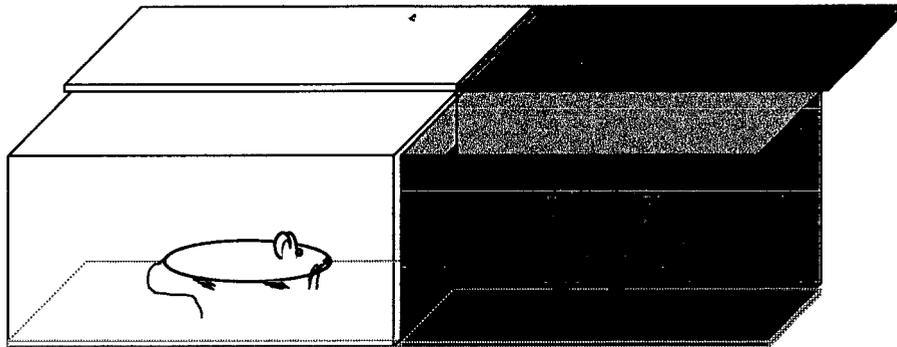


Figura 6.3.2. Representación de la evitación inhibitoria tipo pasar al otro lado o "step-through".

Esta es la técnica estándar para condicionar la 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 6.3.2.). 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 cruza al lado oscuro.

El procedimiento se desarrolla tres fases: en la fase de familiarización al animal se le pone en el lado iluminado y éste tan pronto como descubre el lado oscuro entra en él; permanece algunos segundos y es devuelto a su jaula (esto se repite tres veces con un intervalo de 30 minutos). Inmediatamente después del tercer periodo, se le presenta la tarea de aprendizaje (el shock si cruza del iluminado al osucro) y pasadas 24 horas (test) se mide la latencia cuando el animal cruza (Bureš y cols., 1983).

6.3.3. Test de dos compartimentos

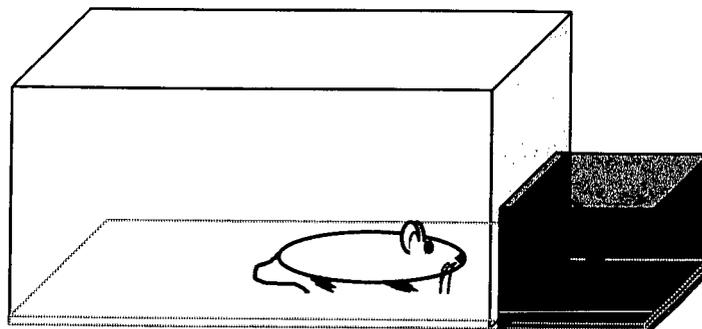


Figura 6.3.3. Representación de la evitación inhibitoria del test de dos compartimentos o "two-compartment test".

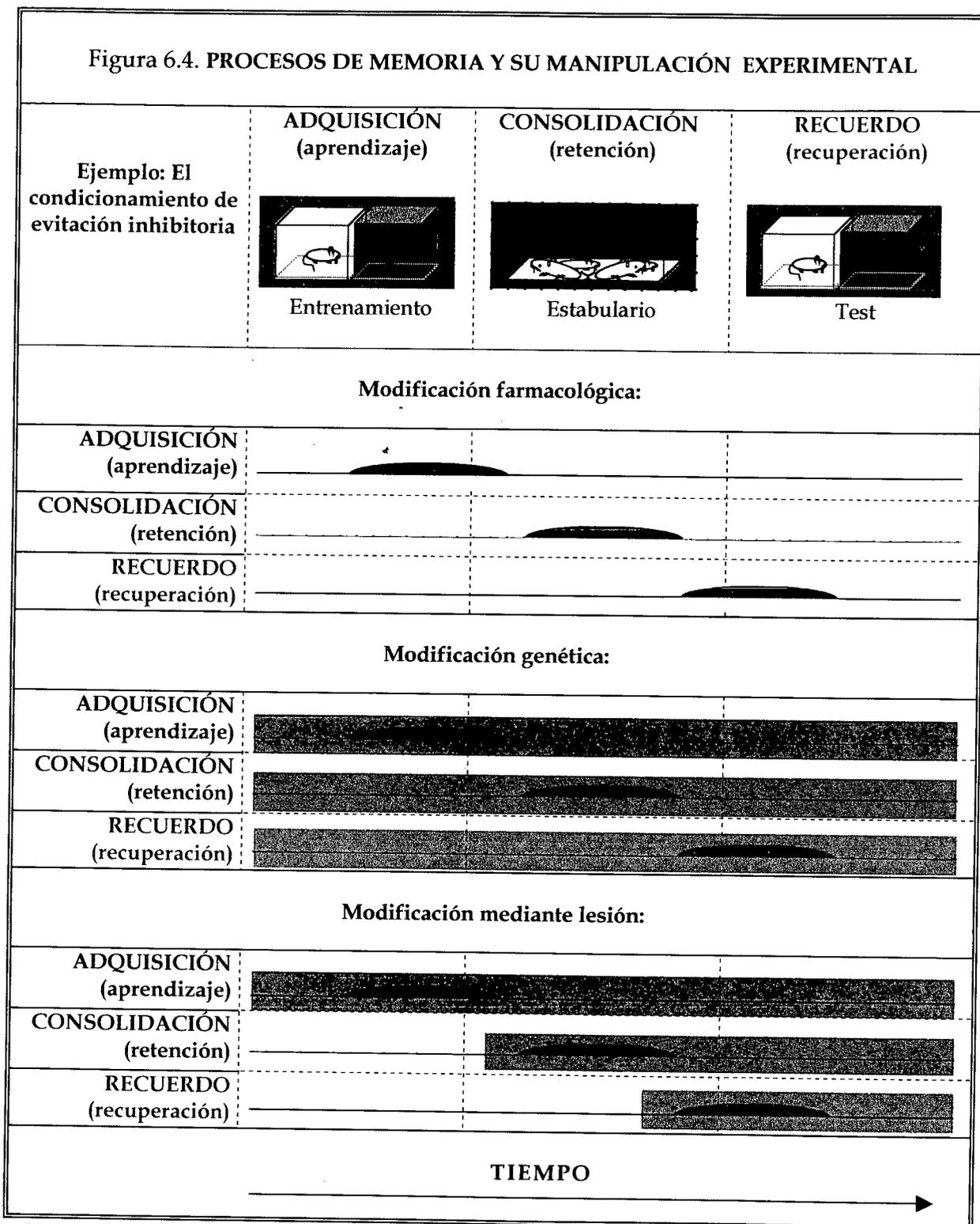
En campo abierto se sabe que los roedores prefieren los sitios pequeños y oscuros a los grandes y con luz, de ahí que, en una caja con dos compartimentos de distintas dimensiones y con diferente luminosidad, los animales pasen más tiempo en el lado oscuro y pequeño. En principio, se mide el tiempo que pasa en ambas (latencia) (Bureš 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, sino que se da de modo intermitente y también con independencia de la exploración. El tiempo que transcurre entre la exploración y el estímulo aversivo es variable y ello ayuda a distinguir entre el efecto de diferentes agentes en la exploración y en la fase de aprendizaje, respectivamente. La principal variable es la permanencia en el lado pequeño durante la última exploración y durante la retención. El número de cruces entre ambos compartimentos también puede servir como indicador de la actividad exploratoria.

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 de condicionar la evitación inhibitoria 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, adaptamos una caja de evitación activa para condicionar 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 para no recibir shock (evitación inhibitoria) sin demarcar explícitamente que debía localizar en relación con los otros segmentos y por las claves extralaberinto (aprendizaje espacial).

6.4. Neurobiología de la evitación inhibitoria

La evitación inhibitoria es muy empleada en la investigación para estudiar la memoria de los animales, entendiendo por memoria *“conservar la conducta aprendida entre el entrenamiento y el test, medida por la diferencia en la ejecución de los dos tiempos”* (Heise, 1981, p. 158). Ya que el almacenamiento de la memoria de lo aprendido no se realiza inmediatamente, sino que pasa un tiempo hasta que se consolida (McGaugh, 2000), la memoria y sus procesos (adquisición, consolidación y recuerdo) 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 (ver Figura 6.4.). Los animales manipulados genéticamente (lo que Izquierdo y McGaugh (2000) entienden como lesión molecular) manifiestan su distinción a lo largo de todo el aprendizaje (de ahí que en la Figura 6.4, las bandas anchas se dibujen desde el principio hasta el fin de los procesos) 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 (por eso en la Figura 6.4. no hay banda ancha que indique efectos intencionados anteriores o posteriores a la administración) (Abel y Lattal, 2001). Al igual que los anteriores tipos de manipulaciones, la administración de los fármacos se pueden realizar en distintos momentos. Así, de administrar el fármaco antes del entrenamiento, se estará incidiendo en el aprendizaje, entendido como *“la adquisición no transitoria de una nueva o de una conducta diferente”* (Heise, 1981, p.158); 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).



Nota: Manipulaciones experimentales diseñadas para valorar la adquisición, la consolidación y el recuerdo de la memoria (con el ejemplo de la evitación inhibitoria) . Las bandas anchas representan el periodo en el que la manipulación sigue teniendo efectos para el aprendizaje. (Adaptada de Abel y Lattal, 2001, p. 182).

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.

6.4.1. Estructuras biológicas implicadas

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). La infusión de determinadas sustancias sobre diversas áreas influye en su adquisición, consolidación o recuerdo, como se verá a continuación. Las investigaciones realizadas con *cafeína* y con *piracetán* se detallan en los Capítulos 13 y 14 (Experimentos 6 y 7, respectivamente). Para facilitar la lectura, las sustancias son descritas sólo la primera vez que aparecen y el mecanismo de todas se resume al final de este Capítulo. A continuación, se dividen los estudios según incidan en el aprendizaje, la consolidación o el recuerdo:

I. 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*, durante 7 días antes del entrenamiento, 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 se deterioró tras la infusión postentrenamiento en la corteza parietal posterior de 50 µg de un inhibidor de la proteincinasa MAPK, el *PD098059*, cuando es inmediatamente después del

entrenamiento (Walz y cols., 1999 y 2000), pero no después de 3 ó 6 horas (Walz y cols., 2000) (ver Figura I). La infusión de 5 μ g de un antagonista de los receptores NMDA glutamatérgicos, AP5, tuvo efectos amnésicos únicamente si se administraba 60 ó 90 minutos tras el entrenamiento, pero no antes, es decir, ni inmediatamente ni a los 30 minutos del entrenamiento (Zanatta y cols., 1996) y también se impidió la consolidación con la infusión de un inhibidor de la proteincinasa A (KT5720) cuando se administró a las 0, 3 y 6 horas, pero no a las 9 horas del entrenamiento (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 del entrenamiento o a las 9 horas (Ardenghi y cols., 1997). Sin embargo, la consolidación mejoró tras la infusión postentrenamiento 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 del entrenamiento, 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 proteincinasa A dependiente del AMPc (PKA) tras el entrenamiento en la evitación inhibitoria se pudo comprobar que no variaba ni a las 0, 1.5, 3 ó 6 horas del entrenamiento (Pereira y cols., 2001a) (ver Figura I).

La consolidación también se pudo bloquear con la infusión postentrenamiento en la corteza prefrontal precentral medial anterior de 0.5 μ g de *muscimol*, un agonista de los receptores GABA_A ó de 0.5 μ g 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 administró las mismas sustancias en la corteza prefrontal precentral medial posterior también se describieron efectos amnésicos si transcurrían 90 minutos del entrenamiento, 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 0.5 μ g en el área precentral medial anterior inmediatamente ó a las 3 horas, pero no pasados 90 minutos (Mello e Souza y cols., 2000). En la corteza precentral medial, la actividad de la PKA no varía tras el entrenamiento en evitación inhibitoria (Pereira y cols., 2001a). En la corteza

granulada insular de la corteza prefrontal, la administración justo después del entrenamiento 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) (ver Figura I).

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

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

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

II. Sistema límbico

II.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, 1998). La información circula de la corteza entorrinal hacia el giro dentado, de ahí al

hipocampo, al complejo subicular y vuelve a la corteza 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 del entrenamiento (Izquierdo y Medina, 1997a). Su inactivación 60 minutos antes del entrenamiento en evitación inhibitoria mediante 5ng de *tetrodotxin* impidió la adquisición, pero cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento o antes del test, 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 del entrenamiento en evitación inhibitoria, pero no antes ni después.

Sobre la corteza entorrinal, la manipulación farmacológica muestra que la administración postentrenamiento 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 del entrenamiento, 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 del entrenamiento (Zanatta y cols., 1996). Cuando se administraron inmediatamente después del entrenamiento 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 postentrenamiento 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).

Figura II.1a. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA

TIEMPO (horas)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<i>Corteza entorrinal</i>	POSTENTRENAMIENTO											
	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 postentrenamiento de diversas sustancias sobre la corteza entorrinal produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la evitación inhibitoria. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas; **: efecto tanto en la MCP (1.5 horas) como en la MLP (24 horas); *: efecto sólo en la MCP.

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 del entrenamiento, 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 el entrenamiento 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 del entrenamiento 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 proteincinasa G (PKG), de *KN62*, un bloqueador de la proteincinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII), de *LY83583*, un inhibidor de la ciclasa guanilil ó de *KT5823*, un inhibidor de la PKG, todas evaluadas a corto y largo plazo (Izquierdo y cols., 2000a) (ver Figura II.1a). 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).

El recuerdo de la evitación inhibitoria se bloqueó con la infusión pretest (10 minutos antes) en la corteza entorrinal de *CNQX*, pasados 1 ó 31, pero no tras 60 días del entrenamiento (Quillfeldt y cols., 1996). La administración 6 minutos antes del test 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 del test (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 (Ambrogi Lorenzini y cols., 1999). En su formación inicial 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), a los 5 minutos del entrenamiento pero no inmediatamente después, a los 15 ó a los 60 minutos (Schröder y cols., 2000). En el Capítulo 3 ya se revisó el papel de la región CA1 del hipocampo dorsal que ahora se detalla.

Los estudios experimentales han mostrado que se **aprende** peor el condicionamiento tras la microinyección en la región hipocampal CA1 10 minutos

antes del entrenamiento de un inhibidor selectivo de la PKC β I/ α (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 β I/ α (Gö6976) de la PKC β I/ α (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 del entrenamiento 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 del entrenamiento 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 Figura II.1b). La consolidación a corto plazo (evaluada a las 1.5 horas) pero no a largo plazo se deterioró cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento 0.05 μ g 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 del entrenamiento (Walz y cols., 2000). La administración justo después del entrenamiento 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 el entrenamiento y no 180 minutos después (Bianchin y cols., 1994); ó con la infusión de 2 μ g de *NO-Arg* inmediatamente después del entrenamiento, 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 del entrenamiento 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 del entrenamiento 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 del entrenamiento (Pereira y cols., 2001b) (ver Figura II.1b).

Figura II.1b. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA											
TIEMPO (horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Hipocampo dorsal (CA1)	POSTENTRENAMIENTO										
	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 postentrenamiento 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 entrenamiento-test fue de 24 horas; **: efecto tanto en la MCP (1.5 horas) como en la MLP (24 horas); *: efecto sólo en la MCP.

En un estudio, se impidió la consolidación de la evitación inhibitoria con la administración a las 3 ó a las 6 horas de 0.5µg de SCH23390, de 0.3µg de timolol, ó de 2.5µg de 8-OH-DPAT, pero no cuando se administró inmediatamente, a las 1.5 ó a las 9 horas del entrenamiento (Bevilaqua y cols., 1997); en otro estudio, la administración de 8-OH-DPAT ó de SCH23390 no variaron las latencias del test 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 del entrenamiento de 0.5µg 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 del entrenamiento (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 o en la memoria a largo plazo (Izquierdo y cols., 1999a) (ver Figura II.1b). También se ha descrito que la consolidación de la evitación inhibitoria mejora con la infusión postentrenamiento 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 el entrenamiento, 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 del entrenamiento, pero no transcurridos 180 minutos del mismo (Bianchin y cols., 1994) (ver Figura II.1b).

La consolidación fue mejor que la de los controles cuando se administró inmediatamente después e incluso pasados 60 ó 150 minutos del entrenamiento 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 del entrenamiento (Bevilaqua y cols., 1997). Sin embargo, en el estudio de Izquierdo y cols., (1998c), la administración de *SKF38393* no varió las latencias en el test, 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 del entrenamiento (Bevilaqua y cols., 1997) (ver Figura II.1b).

La administración 10 minutos antes del test de diversas sustancias sobre el hipocampo dorsal (CA1) mejoró el recuerdo con la administración de *Sp-AMPSc* cuando transcurrieron 24 horas entre el entrenamiento y el test (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 Figura II.1c).

Figura II.1c. SISTEMA LÍMBICO Y EVITACIÓN INHIBITORIA				
	MCP (1.5 ó 3 horas)	MLP		
		24 horas	31 días	
Hipocampo dorsal (CA1)	PRETEST			
	8-OH-DPAT	○	○	
	AP5	○	○	○
	AP5 + novedad		▲	▲
	CNQX	▼	▼	○
	CNQX + novedad		▲	
	G66976		■	
	G67874		■	
	KN62	○	○	○
	NAN-190	○		
	MCPG	■	■	■
	PD098059		▼	▼
	Radicol		▼	
	Rp-AMPSc		▼	▼
	Sp-AMPSc	○	▲	▲
	SCH23390		○	
	SKF38393	○	○	
Timolol	○			

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

El recuerdo empeoró con CNQX pasadas 3 horas del entrenamiento (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 del test 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 del entrenamiento (Izquierdo y cols., 2000c), pero si una hora antes del test 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 pretest 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 pretest de *Gö6976* y de *Gö7874* impidió en ambos casos el recuerdo de la evitación inhibitoria a las 24 horas (Vianna y cols., 2000b). La administración de *SKF38393* ó *8-OH-DPAT* no modificaron las latencias del test cuando se administraron 6 minutos antes del test y se evaluó a los 90 minutos (MCP) ni cuando se administró 90 minutos antes del test 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).

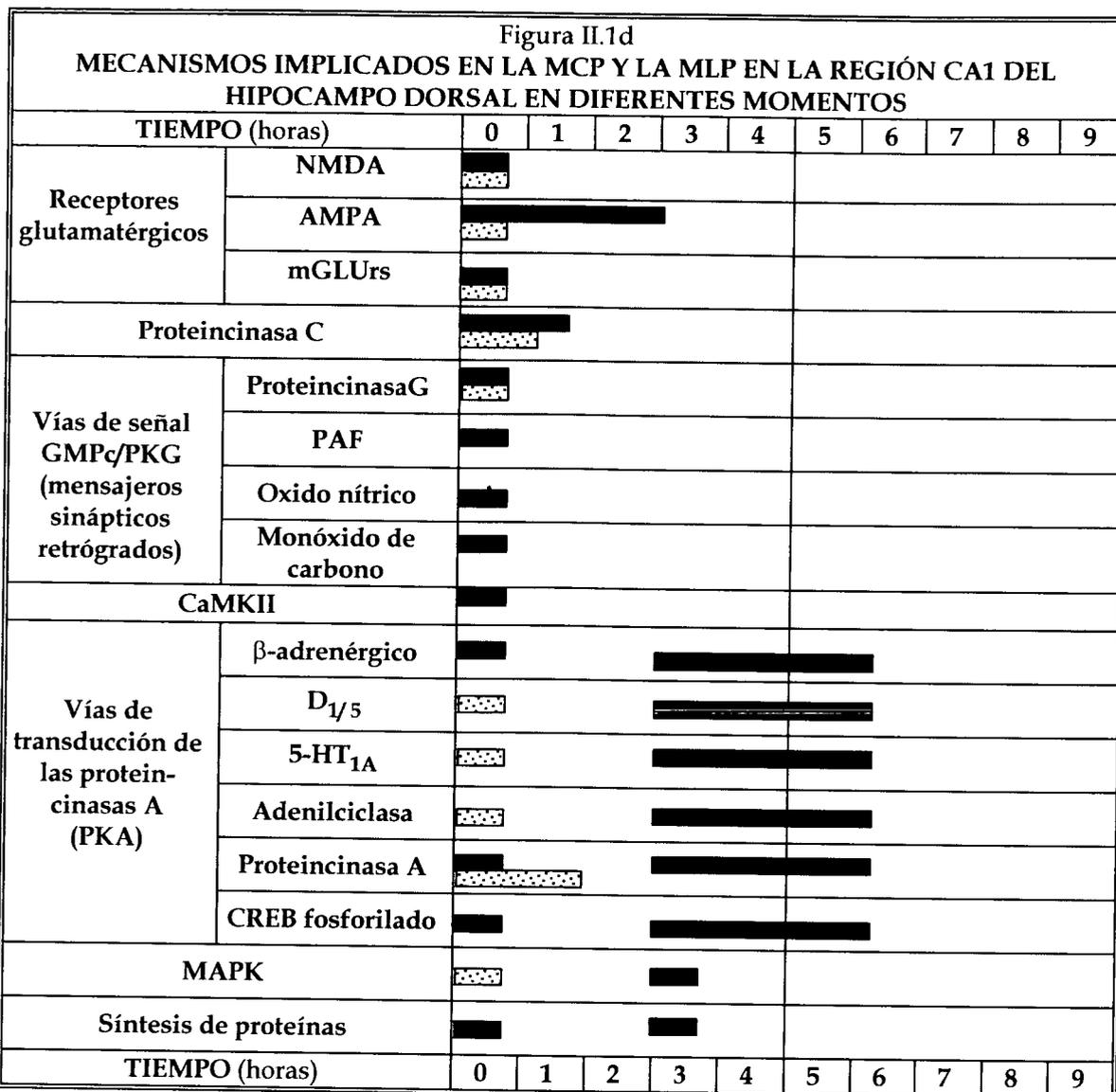
Los trabajos realizados mayoritariamente sobre la región CA1 del hipocampo dorsal y la evitación inhibitoria permitieron (1) concretar los mecanismos moleculares de la formación de la memoria, (2) reconocer que la memoria a corto plazo y a largo plazo eran mecanismos separados pero simultáneos y (3) en el caso de la memoria a largo plazo, determinar que la vía AMPc/PKA es crucial en dos tiempos: justo después del entrenamiento ó 3-6 horas después (Figura II.1d).

II. 2. Corteza cingulada

La administración en la corteza cingulada posterior de 0.5µg de *muscimol* inmediatamente después del entrenamiento deterioró la memoria a corto (evaluada a las 1.5 horas) y a largo plazo (pasadas 24 horas) (Souza y cols., 2002) (ver Figura II.2). 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 del entrenamiento (Pereira y cols., 2001a).

Figura II.2. CORTEZA CINGULADA Y EVITACIÓN INHIBITORIA											
TIEMPO (horas)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
POSTENTRENAMIENTO											
<i>C. cingulada posterior</i>	Muscimol	■**									
	Rp-AMPSc	■*									
	Sp-AMPSc	○**									

Nota: La administración postentrenamiento de diversas sustancias sobre la corteza cingulada produce amnesia (■) o no tiene efectos (○) sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas; **: efecto tanto en la MCP (1.5 horas) como en la MLP (24 horas); *: efecto sólo en la MCP.



Nota: ■ Memoria a corto plazo (MCP); ■ Memoria a largo plazo (MLP); La proteincinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKII), el factor de transcripción mediador de las acciones del AMPc sobre expresión génica (CREB), la proteincinasa activada por el mitógeno (MAPK), el factor activador de los platelets (PAF) y los receptores metabotrópicos del glutamato (mGLUrs) (Tomada de Izquierdo y McGaugh, 2000, p. 528).

III. 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 preentrenamiento 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 preentrenamiento 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., 1999). La administración 6 minutos antes del entrenamiento 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 del entrenamiento (Bianchin y cols., 1999). La administración preentrenamiento de un antagonista de los receptores glucocorticoides (*RU38486*), no varió las latencias ni en el entrenamiento ni en el test, 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 del entrenamiento del agonista de los receptores glucocorticoides, *RU28362*, en el núcleo basolateral de la amígdala, mejoró la **consolidación** (Power y cols., 2000) (ver Figura 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). La administración de determinadas dosis de *clenbuterol* inmediatamente después del entrenamiento, 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 del entrenamiento, pero no inmediatamente ó 360 minutos después (Walz y cols., 2000). La administración justo después del entrenamiento de 5 μ g de *AP5* impidió la consolidación (Bianchin y cols., 1999), pero no afectó una vez transcurridos 30, 60 ó 90 minutos del entrenamiento (Zanatta y cols., 1996). La inactivación de esta zona mediante *muscimol* administrado inmediatamente después del entrenamiento también tuvo efectos deteriorantes para el condicionamiento (Wilensky y cols., 2000), al igual

que con la administración de 1µg de *prazosin*, 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).

Figura III. AMÍGDALA Y EVITACIÓN INHIBITORIA

TIEMPO (horas)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<i>Amígdala</i>	POSTENTRENAMIENTO											
	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 postentrenamiento de diversas sustancias sobre la amígdala produce amnesia (■), deterioro (▼), mejora (▲) o no tiene efectos (○) sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas.

Pero la infusión postentrenamiento en el núcleo de 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) (ver Figura III). La infusión inmediatamente después del entrenamiento 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 del entrenamiento, 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 postentrenamiento 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 del test 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) (ver Figura III).

IV. Otras áreas

Las lesiones químicas del núcleo basal magnocelular (NBM) deterioran el condicionamiento de evitación inhibitoria, lo cual se puede prevenir con agonistas colinérgicos (Ambrogi 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, antes del test 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 del entrenamiento 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 el entrenamiento (Frisch y cols., 1999). La participación en la evitación inhibitoria del núcleo del tracto solitario, la sustancia negra, el área eptal 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 de la actividad integrada del circuito formado por la corteza parietal posterior (Figura I), el hipocampo (Figura II.1b y II.1c) y la corteza entorrinal (Figura II.1a). Además, con esta tarea ha sido posible la separación bioquímica entre memoria a corto y largo plazo, al lograr que diferentes tratamientos bloquearan o aumentaran selectivamente la memoria a corto plazo sin afectar o dañar la memoria a largo plazo o viceversa, y determinar que ambas fases transcurren en paralelo, al menos en el hipocampo dorsal (CA1) (Figura II.1d). Concretamente, la consolidación de la memoria en la CA1 está regulada por los sistemas monoaminérgicos y por aquellos fármacos que afectan a la actividad de la adenilciclasa o los niveles del AMPc, cuando se administran inmediatamente ó a las 3-6 horas, pero no pasadas 1.5 ó 9 horas desde el entrenamiento (ver Figura II.1b), los cuales no tienen efecto cuando se administran sobre la amígdala, que sí es crucial en las primeras fases de la consolidación (Figura III). La evitación inhibitoria es, pues, dependiente del hipocampo, ya que su bloqueo impide su aprendizaje, pero la fuerza de dicho aprendizaje puede ser modulada por la amígdala.

Mediante microinfusiones localizadas en diferentes áreas y a determinados tiempos tras el entrenamiento, también se ha demostrado la importancia de diversas enzimas en la formación de la memoria a corto y largo plazo ya que:

(1) los inhibidores de la enzima PKC bloquean la formación de ambas cuando se dan en el hipocampo tras el entrenamiento (Figura II.1b) o antes del test (Figura II.1c),

(2) la PKA establece su diferenciación bioquímica ya que la cancelación del primer pico de actividad hipocampal (inmediatamente después del entrenamiento) bloquea la formación de ambas, mientras que el segundo pico (3-6 horas después) es esencial para la memoria a largo plazo en el CA1 (Figura II.1b) y en la corteza cingulada (Figura II.2); los picos corresponderían a la síntesis de proteínas y a la expresión genética, como ya vimos en el capítulo 3, y

(3) la inhibición de la cascada de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK) mediante inhibidores administrados en varios tiempos tras el entrenamiento bloquea selectivamente la memoria a corto plazo en el CA1 (Figura II.1b) y en la corteza entorrinal regula la formación de la memoria en direcciones opuestas, a corto plazo la mejora pero a largo plazo la deteriora (Figura II.1a).

6.4.2. Sistemas de neurotransmisión implicados

La revisión de los estudios se completa con el estudio de la modulación de los sistemas de neurotransmisión mediante la administración de diversas sustancias en diferentes momentos de la evitación inhibitoria y estudiar de qué modo el fármaco influye en esa tarea y cuáles son los neurotransmisores implicados. Cabía esperar que aquellos fármacos con acciones similares en un sistema de neurotransmisión tuvieran idénticos efectos sobre la evitación inhibitoria y viceversa; sin embargo, es más complejo debido a la gran variabilidad de los efectos farmacológicos y su repercusión en más de un sistema de neurotransmisión. El esquema que se va a seguir es:

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS

- Principalmente sobre el sistema dopaminérgico
- Principalmente sobre el sistema noradrenérgico
- Principalmente sobre el sistema serotoninérgico

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

D. SOBRE EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO

E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO

F. SOBRE OTROS SISTEMAS

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO

Administración preentrenamiento

La administración aguda antes del entrenamiento de *escopolamina*, un antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos, afecta negativamente a la adquisición de la evitación inhibitoria según la dosis empleada, lo cual se refleja en las latencias del test (Bammer, 1982; Spignoli y Pepeu, 1987; Lenègre y cols., 1988; Rush, 1988; Ponzio y cols., 1989; Riekkinen y cols., 1990, 1993; Chopin y Briley, 1992; Rush y Streit, 1992; Pan, 1995; Suzuki y cols., 1995; Puumala y cols., 1996; Yamaguchi y cols., 1995; Wu y cols., 1996; Senda y cols., 1997; Hsieh y cols., 1997; Daws y cols., 1998; Ogasawara y cols., 1999; Giovannini y cols., 1999; Hsieh y cols., 2000; Parra y cols., 2000; Viu y cols., 2000; Carey y cols., 2001; Chen y cols., 2002) (ver Tabla 6.4.2.A.). En muchos estudios se combinan dosis no amnésicas de determinadas sustancias para obtener un efecto sinérgico, como por ejemplo, *escopolamina* y *mecamilamina* (antagonista de los receptores nicotínicos), cuya administración combinada a dosis no amnésicas produjo el mismo deterioro que la administración de una dosis efectiva de *escopolamina* (2 mg/kg) (Riekkinen y cols., 1990). A dosis mayores, la administración de *mecamilamina* por si sola también deteriora la adquisición de la evitación inhibitoria, lo cual se refleja en un acortamiento en las latencias del test sin afectar a las del entrenamiento (Sansone y cols., 1990; Bammer, 1982; Rush y Streit, 1992) y además, impidió que la *neostigmina*, un agonista muscarínico periférico, atenuara la amnesia inducida previamente por la *escopolamina* (Rush y Streit, 1992). La inyección intracerebroventricular (i.c.v.) de una neurotoxina colinérgica, *AF64A*, durante 8 días previos al entrenamiento empeoró el aprendizaje de la evitación inhibitoria, por lo que las latencias del test de los tratados eran claramente inferiores a las de los controles (Yamazaki y cols., 1991), al igual que obtuvo Ghelardini y cols., (1999) cuando la administraron 4 horas antes del entrenamiento; sin embargo, el deterioro inducido por esta neurotoxina se reducía si previamente se administraba *arecolina*, un agonista colinérgico (Yamazaki y cols., 1991).

La administración aguda de antagonistas de los receptores muscarínicos, tuvo efectos diversos: la *atropina* no tuvo efectos sobre ninguna fase (Bammer, 1982); la *metilescopolamina*, en unos estudios tuvo efectos amnésicos (Bammer, 1982), y en otros no (Rush y Streit, 1992), pero su administración impidió que la *neostigmina* atenuara la amnesia inducida previamente por la *escopolamina*, instaurando de nuevo amnesia para

este aprendizaje (Rush y Streit, 1992). Con la administración de *hexametonium*, un antagonista nicotínico periférico, también se obtuvo el mismo resultado: bloqueó los efectos antiamnésicos de la *neostigmina* sobre la *escopolamina*, sin por sí mismo variar las latencias en ninguna fase (Rush y Streit, 1992) (ver Tabla 6.4.2.A). El *pentolinium*, un antagonista de los receptores nicotínicos periféricos, deterioró el aprendizaje de este condicionamiento, en cambio, la *pempidina*, un antagonista de los receptores nicotínicos centrales, no tuvo ninguna repercusión ni durante el entrenamiento ni durante el test (Bammer, 1982).

En cuanto a los agonistas colinérgicos, cuando se administra antes del entrenamiento, la *fisostigmina*, no cambia las latencias en ninguna fase en los estudios revisados (Bammer, 1982; Takahashi y cols., 1995; Galeotti y cols., 1998; Ukai y Lin, 2002), pero es capaz de invertir o atenuar la amnesia o el deterioro inducido por diversas sustancias, como por ejemplo, la *escopolamina* (Rush y Streit, 1992; Yamaguchi y cols., 1996; Ghelardini y cols., 1998; Galeotti y cols., 1998; Ghelardini y cols., 1999; 2000 y 2001), el *benzexol*, un agente antimuscarínico (Ghelardini y cols., 1999), la *AF64A* (Yamazaki y cols., 1991), la *diciclomina*, un antagonista selectivo de los receptores muscarínicos M_1 (Galeotti y cols., 1998) o las *endomorfina₁* y las *endomorfina₂* (Ukai y Lin, 2002). Otros agentes agonistas muscarínicos cuando son administrados antes del entrenamiento, también previenen de la amnesia inducida por la *escopolamina*, como por ejemplo, el *AF102B*, un agonista selectivo de los receptores muscarínicos M_1 (Ghelardini y cols., 1999) o la *neostigmina* (Rush y Streit, 1992). La capacidad del agonista de los receptores σ_1 ((+)-SKF-10, 047-10) de revertir el efecto amnésico de la *escopolamina* se mostró cuando se administró antes del entrenamiento (Senda y cols., 1997), al igual que se describió con la administración preentrenamiento de *SCH57790*, un antagonista selectivo de los receptores M_2 , sobre la *escopolamina* (Carey y cols., 2001). La *nicotina*, un agonista de los receptores nicotínicos, por sí sola no tuvo efectos sobre el condicionamiento (Bammer, 1982; Ghelardini y cols., 2000), pero al igual que describimos con la *fisostigmina*, invirtió la amnesia inducida por la *escopolamina* (Ghelardini y cols., 2000), la *mecamilamina*, la *clonidina*, agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos (Ghelardini y cols., 1998) o la *β -eritroidina*, antagonista de los receptores colinérgicos (Ghelardini y cols., 1998). En cambio, la *pilocarpina*, un agonista de los receptores muscarínicos, no tuvo efectos ni sobre la adquisición ni sobre la consolidación de esta tarea (Bammer, 1982). La administración de *donecepil*, un

inhibidor de la colinesterasa, facilitó la adquisición de la evitación inhibitoria (Carey y cols., 2001).

La administración de *SM21*, un liberador de acetilcolina, aunque por sí solo no tuvo efectos sobre las latencias de ninguna de las dos fases, permitió prevenir la amnesia inducida por la *escopolamina* y por la *diciclomina*, así como el deterioro inducido por diversas sustancias relacionadas con éste y otros sistemas de neurotransmisión administradas inmediatamente después del entrenamiento: *AF-64A*, *benzexol*, *mecamilamina*, *baclofen* (agonista de los receptores gabaérgicos_B), *difenhidramina*, antagonista de los receptores histaminérgicos H₁ y *diacepán*, una benzodiazepina (Ghelardini y cols., 1999). La amnesia inducida por la *escopolamina*, *mecamilamina*, *baclofen*, *difenhidramina*, β -*eritroidina* y *clonidina* fue revertida por agonistas nicotínicos, bien el *DBO-83* (Ghelardini y cols., 1998) bien el *AG-4* (Ghelardini y cols., 2000), ninguno de los cuales tuvo efectos por sí mismos. Similares hallazgos se encontraron cuando se administró el agonista muscarínico *YM796*: ninguna de las dosis probadas varió las latencias en ninguna fase, pero su administración atenuó el deterioro que se obtenía con la administración también preentrenamiento de los antagonistas *escopolamina* y *hemicolinium* ó del inhibidor de la síntesis protéica *CXM* (Suzuki y cols., 1995). La administración 45 minutos antes del entrenamiento de los agonistas colinérgicos *AF102B*, *E2020* o *THA* también elevó las latencias del test en aquellos animales que habían recibido 30, 120 ó 30 minutos antes del entrenamiento, *escopolamina*, *hemicolinium* o *CXM*, respectivamente (Suzuki y cols., 1995). En el caso de la *fisostigmina* y de la *NIK247* el efecto protector sólo se dio con la *escopolamina* y la *CXM* (Suzuki y cols., 1995). Sin embargo, la administración 20 minutos antes del entrenamiento de un antagonista muscarínico M₁, *pirencepina*, antagonizó los efectos protectores de la administración preentrenamiento de *YM796* sobre la *escopolamina*, el *CXM* y el *hemicolinium* (Suzuki y cols., 1995).

Administración postentrenamiento

La *atropina* deteriora la consolidación si es administrada inmediatamente después del entrenamiento (Castellano y cols., 1996; 1999), pero no dos horas después en ninguna de las dos cepas de ratones evaluadas (C57 y DBA) (Castellano y cols., 1999) (ver Tabla 6.4.2.A). En otros estudios, en cambio, su administración en esta fase, no tuvo efectos pero atenuó el efecto facilitador en la consolidación del péptido *Orexin*

A (Telegdy y Adamik, 2002) y potenció el deterioro derivado de la administración de MK-801, un antagonista de los receptores NMDA (Castellano y cols., 1996).

La *escopolamina*, administrada inmediatamente después del entrenamiento tiene efectos amnésicos en la mayoría de los estudios revisados (Porsolt y cols., 1987; Kumar y Kulkarni, 1996; Sigala y cols., 1997; Rush, 1988; Galeotti y cols., 1998; Ghelardini y cols., 1998; 1999; Molinengo y cols., 1999; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Ghelardini y cols., 2000;2001), pero no en todos (Hsieh y cols., 1998; Parra y cols., 2000), ni cuando es inyectada 60 minutos después del entrenamiento (Pan, 1995). Su administración tampoco varió la acción antiamnésica del *HBA*, una sustancia extraída de la planta *Gastrodia Elata Blume*, sobre el deterioro inducido previamente por la *ciclohexamida* (*CXM*), un inhibidor de la síntesis de proteínas (Hsieh y cols., 1998). La administración de *arecolina* o de *fisostigmina* inmediatamente después del entrenamiento no tuvo ningún efecto sobre el deterioro inducido previamente por *AF64A* y, por sí solas, únicamente mejoraron la consolidación si el test se pasaba al cabo de una hora y no a las 24 horas como suele ser lo habitual (Yamazaki y cols., 1991). La *oxotremorina*, agonista de los receptores muscarínicos, por sí sola mejora la consolidación cuando es administrada inmediatamente después del entrenamiento (Yamazaki y cols., 1991; Pavone y cols., 1993; Castellano y cols., 1996; 1999; Baratti y Kopf, 1996a) e incluso transcurridos 30 minutos del entrenamiento (Baratti y Kopf, 1996a), pero este efecto se desvanece en los estudios en los que se administró 120 ó 180 minutos después de esta fase (Castellano y cols., 1999; Baratti y Kopf, 1996a); su administración también atenuó el deterioro descrito con la administración de *MK-801* (Castellano y cols., 1996). Castellano y cols., (1999) comprobaron que los ratones de la cepa DBA eran más sensibles que los de la cepa C57 a los efectos protectores de la *oxotremorina* y a los negativos de la *atropina* (ver Tabla 6.4.2.A). El hecho de que los efectos amnésicos de la administración postentrenamiento de *MK-801* sean invertidos por la *oxotremorina* y potenciados por la *atropina* (Castellano y cols., 1996), establece una relación entre ambos sistemas (glutamatérgico y colinérgico) en la consolidación de la evitación inhibitoria.

La administración inmediatamente después del entrenamiento de *fisostigmina* mejoró la consolidación de la evitación inhibitoria (Sansone y cols., 1993), aunque se administrara 30 minutos después del entrenamiento, pero no 180 minutos después (Baratti y Kopf, 1996a) (ver Tabla 6.4.2.A). La *nicotina* postentrenamiento bloqueó la

amnesia inducida por la administración previa al entrenamiento de *anisomicina*, un inhibidor de la síntesis de proteínas (Flood y cols., 1978). En el estudio de Ciamei y cols., (2001) la administración de *nicotina* mejoró la consolidación si se administraba inmediatamente después del entrenamiento, pero no pasadas dos horas de esta fase, pero su efecto facilitador se anulaba si se administraba previamente *MK-801*. La administración inmediatamente después del entrenamiento de agonistas de los receptores σ_1 (+)-*SKF-10, 047* tuvo un efecto protector para el efecto amnésico de la *escopolamina* (Senda y cols., 1997). Cuando fue administrada justo después del entrenamiento la *mecamilamina* no tuvo ningún efecto sobre la consolidación en unos estudios (Hsieh y cols., 1998), pero sí en otros (Ghelardini y cols., 1999) y tampoco modificó la mejora observada con la *HBA* sobre el deterioro inducido por la *CMX* (Hsieh y cols., 1998). La consolidación se deterioró o se bloqueó con la administración de *dicloamina* (Galeotti y cols., 1998; Ghelardini y cols., 1999) y de *benzexol* (Ghelardini y cols., 1999) respectivamente. La administración inmediatamente después del entrenamiento de *SCH57790* en ratas jóvenes, aumentó la adquisición de esta tarea con las dosis de 0.01 y 0.1 mg/kg (Carey y cols., 2001), mientras que la administración de 35, 70 ó 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de *neostigmina* no tuvo efectos sobre las latencias del test (Baratti y Kopf, 1996a). La administración de β -*eritroidina* después del entrenamiento impidió su consolidación (Ghelardini y cols., 1998). El deterioro inducido por la *escopolamina* pudo ser modificado por la acción de, *E2020*, *NIK247*, *fisostigmina* o *AF102B* administrados inmediatamente después del entrenamiento; el *YM796* además atenuó el deterioro descrito con la administración de *CXM* ó de *hemicolinium* (Suzuki y cols., 1995).

Administración pretest

La administración pretest de la *escopolamina* en unos estudios no tiene efectos amnésicos (Riekkinen y cols., 1990) pero en otros sí (Rush, 1988; Giovannini y cols., 1999; Khalifa, 2001). La *mecamilamina* no tiene ningún efecto si se administra 30 minutos antes de esa fase, ni siquiera cuando se administra de forma conjunta con *escopolamina* (Riekkinen y cols., 1990). La administración conjunta o por separado de *hexametonium* o de *metilescopolamina* no influyó en las latencias en el test (Riekkinen y cols., 1990). La amnesia inducida por la *escopolamina* se redujo por la administración pretest de (+)-*SKF-10,047* (Senda y cols., 1997) (ver Tabla 6.4.2.A). La administración de *arecolina* ó de *fisostigmina* antes del test no modificó el deterioro inducido previamente por la administración de *AF64A* (Yamazaki y cols., 1991). Con la dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de

fisostigmina o de 100 µg/kg de *oxotremorina*, la administración pretest cuando también se había administrado inmediatamente después del entrenamiento, aumentó las latencias, pero no cuando únicamente se administró pretest (Baratti y cols., 1996a). El deterioro inducido por la *escopolamina* no pudo ser modificado por la acción de YM796, E2020, NIK247, *fisostigmina* o AF102B (Suzuki y cols., 1995). La administración 60 minutos antes del test tampoco previno del deterioro inducido por la CXM ó el *hemicolinium* (Suzuki y cols., 1995).

Administración preentrenamiento y pretest

La administración 5 minutos antes de ambas fases de *escopolamina*, replicó los efectos amnésicos obtenidos por separado en cada fase (Rush, 1988). Algunas de las dosis de *nicotina*, administradas antes de cada fase mejoró el aprendizaje y potenció el efecto del *oxiracetán*, el cual no tenía efectos por sí solo (Sansone y cols., 1991). También la *fisostigmina* 15 minutos antes de cada fase mejoraba la adquisición del condicionamiento, aumentando únicamente las latencias del test, pero su administración conjunta con *oxiracetán* no varió los resultados (Sansone y cols., 1993) (ver Tabla 6.4.2.A).

Tabla 6.4.2.A. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
AF64A	2.5 3.75* 5* 7.5*	i.c.v.	8días	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0	d	Yamazahi y cols., 1991
AF102B	10*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(AF6) ^a	Ghelardini y cols., 1999
AF102B	0.3 1 3* 10*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
AF102B	0.3 1 3* 10*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
AF102B	0.3 1 3* 10*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(β-er) ^a	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(clon) ^a	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(mec) ^a	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(bacl) ^a	Ghelardini y cols., 2000
AG-4	100*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dif) ^a	Ghelardini y cols., 2000
Arecolina	4*	i.p.	15m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0	↓(AF) ^d	Yamazahi y cols., 1991
Atropina	5 10 20	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
DBO-83	0.5 1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Ghelardini y cols., 2000
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(mec) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(bacl) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dif) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(β-er) ^a	Ghelardini y cols., 1998
DBO-83	1* 5*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(clon) ^a	Ghelardini y cols., 1998
Donecepil	0.01* 0.1* 1*	oral	60m	Ratas jóvenes ♂	Sprague-Dawley	ST	0.5mA x 3s	0	+	Carey y cols., 2001
Escopolamina	0.66*	s.c.	60m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1mA x 1s	0	a	Ponzio y cols., 1989
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	↑	d	Bammer, 1982
Escopolamina	5*	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Escopolamina	0.3* 1* 3*	i.p.	5m	Ratones ♂	NMRI	ST	1mA x 1s	0	a	Rush, 1988
Escopolamina	3*	i.p.	5m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	a	Rush y Streit, 1992

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Escopolamina	0.1* 1*	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	ST	ι	0	d	Pan, 1995
Escopolamina	0.75*	i.p.	30m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	0	d	Senda y cols., 1997
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	d	Hsieh y cols., 1997
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	a	Hsieh y cols., 2000
Escopolamina	0.3*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	SD	0.8mA	0	d	Ogasawara y cols., 1999
Escopolamina	0.3*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	d	Ogasawara y cols., 1999
Escopolamina	0.63*	i.p.	60m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	a	Spignoli y Pepeu, 1987
Escopolamina	0.3 0.5* 1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	d	Wu y cols., 1996
Escopolamina	3*	i.p.	30m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.3mA	0	d	Viu y cols., 2000
Escopolamina	3*	s.c.	10m	Ratones ♂	CD1	ST	1mA x 1s	0	d	Carey y cols., 2001
Escopolamina	0.2*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 5s	0	a	Giovannini y cols., 1999
Escopolamina	3*	i.p.	10m	Ratones ♀♂	Swiss	SD	0.36mA	0	d	Chen y cols., 2002
Escopolamina	3*	i.p.	10m	Ratones ♀♂	Swiss	ST	0.36mA	0	d	Chen y cols., 2002
Escopolamina	0.1 0.3 1* 3*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague Dawley	ST (48)	0.8 mA x 2s	0	a	Chopin y Briley, 1992
Escopolamina	0.8 2*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1 mA x 5s	0	d	Riekkinen y cols., 1990
Escopolamina	1*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	a	Galeotti y cols., 1998
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratones ♂	OF1	ST	0.5mA x 5s	0	d	Parra y cols., 2000
Escopolamina	1*	s.c.	30m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	d	Suzuki y cols., 1995
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	d	Yamaguchi y cols., 1996
Escopolamina	1*	i.p.	30m	Ratones ♂	NMRI	TC	0.35mA	0	a	Lenègre y cols., 1988
Escopolamina	0.1 0.3 0.45*	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague Dawley	ST	0.5mA x 3s	0	d	Daws y cols., 1998
E2020	0.03 0.1 0.3* 1*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
E2020	0.3 1 3* 10*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
E2020	0.3 1 3* 10*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
Fisostigmina	0.01 0.03 0.1* 0.3*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
Fisostigmina	0.01 0.03* 0.1 0.3	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Fisostigmina	0.01 0.02	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Fisostigmina	0.05 0.1 0.25 0.5	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Fisostigmina	0.01* 0.03*	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	↓(esc) ^a	Rush y Streit, 1992

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Fisostigmina	0.025* 0.05*	i.p.	20m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	0	↓(end1) ^d	Ukai y cols., 1995
Fisostigmina	0.02 0.05	i.p.	20m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	0	0	Ukai y cols., 1995
Fisostigmina	0.025* 0.05*	i.p.	20m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	0	↓(end2) ^d	Ukai y cols., 1995
Fisostigmina	0.02	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Galeotti y cols., 1998
Fisostigmina	0.025* 0.05*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Galeotti y cols., 1998
Fisostigmina	0.025* 0.05*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dic) ^a	Galeotti y cols., 1998
Fisostigmina	0.1* .25* 0.5*	i.p.	60m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Senda y cols., 1997
Fisostigmina	0.1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0	↓(AF) ^d	Yamazahi y cols., 1991
Fisostigmina	0.1* 0.2 0.4	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Yamaguchi y cols., 1996
Fisostigmina	0.05 0.1 0.2 0.4	i.p.	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	0	Takahashi y cols., 1995
Hexame- tonium	3	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	0	Rush y Streit, 1982
Hexame- tonium	1* 3* 10	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	↑ neo↓(esc) ^a	Rush y Streit, 1982
Hemicoli- nium	0.3*	i.c.v.	120m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	d	Suzuki y cols., 1995
Mecami- lamina	10	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	0	Riekkinen y cols., 1990
Meca + esc	10 + 0.8	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	0	Riekkinen y cols., 1990
Mecami- lamina	1 2.5 5 10*	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Mecami- lamina	10*	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	a	Rush y Streit, 1982
Mecami- lamina	1* 3* 10*	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	↑ neo↓(esc) ^a	Rush y Streit, 1982
Mecami- lamina	2.5 5*	i.p.	15m	Ratones ♂	DBA/2	ST	0.7mA x 1s	0	d	Sansone y cols., 1990
Metilesc	1 10 25 50*	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Metilesc	1	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	0	Rush y Streit, 1982
Metilesc	0.3* 1* 3	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	↑ neo↓(esc) ^a	Rush y Streit, 1982
Neostigmina	0.003* 0.10.03*	i.p.	20m	Ratones ♂	NMRI	ST	1s	0	↓(esc) ^a	Rush y Streit, 1992
Nicotina	0.25 0.5 1 2.5 5	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Nicotina	0.5 2*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(meca) ^a	Ghelardini y cols., 2000
Nicotina	0.5 2*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(β-er) ^a	Ghelardini y cols., 2000
Pempidina	1 2.5 5 10	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Pentolinium	1 2.5 5* 10	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Pilocarpina	0.5 1 2.5 5	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney- White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Pirencepina	0.1*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↑YM↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Pirencepina	0.1*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↑YM↓CX) ^d	Suzuki y cols., 1995

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Pirencepina	0.1*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↑ YM↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Prazosin	100 200* 400*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.5mA x 3s	0	d	Puumala y cols., 1996
SCH57790	0.003 0.03 1 3	oral	60m	Ratas jóvenes ♂	Sprague Dawley	ST	0.5mA x 3s	0	0	Carey y cols., 2001
SCH57790	0.01* 0.1*	oral	60m	Ratas jóvenes ♂	Sprague Dawley	ST	0.5mA x 3s	0	+	Carey y cols., 2001
SCH57790	0.003 0.01	s.c.	10m	Ratones ♂	CD1	ST	1mA x 1s	0	0(esc) ^d	Carey y cols., 2001
SCH57790	0.01* 0.03*	s.c.	10m	Ratones ♂*	CD1	ST	1mA x 1s	0	↓(esc) ^d	Carey y cols., 2001
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dic) ^a	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(AF) ^d	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(ben) ^d	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(mec) ^d	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(bacl) ^d	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dif) ^d	Ghelardini y cols., 1999
SM21	5 10* 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Wistar	ST	0.5mA x 1s	0	↓(diac) ^a	Ghelardini y cols., 1999
(+)-SKF-10, 047	0.05* 0.1 0.25 0.5	s.c.	60m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Senda y cols., 1997
THA	3 10* 30* 100	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
THA	3 10 30* 100	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
THA	3 10 30* 100	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
NIK247	10, 30, 50*	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
NIK247	10 30 50* 100	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
NIK247	10 30 50 100	oral	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	0(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.03 0.1 0.3 1 3 10	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	0	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.3 1 3* 10*	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.01 0.03 0.1* 0.3* 1*	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.01 0.03* 0.1* 0.3* 1*	s.c.	45m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	↓(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
β-eritroidina	10*	i.c.v.	4h	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	a	Ghelardini y cols., 1998

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
AF102B	3*	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Arecolina	4	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0(AF) ^d	Yamazaki y cols., 1991
Arecolina	4*	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST (1)	2mA x 3s	+	Yamazaki y cols., 1991
Atropina	2	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.75 mA x 2s	0	Telegdy y Adamik, 2002
Atropina	2*	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.75 mA x 2s	↓(Or A) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002
Atropina	2 3* 4*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	d	Castellano y cols., 1996
Atropina	2*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	↑(MK) ^d	Castellano y cols., 1996
Atropina	1 2 3* 1 2* 3*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	d	Castellano y cols., 1999
Atropina	3	i.p.	120m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
Benzexol	10*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	d	Ghelardini y cols., 1999
Diciclomina	2*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	a	Galeotti y cols., 1998
Escopolamina	1.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.15mA x 1s	a	Ghelardini y cols., 1999-2001
Escopolamina	10*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.3mA	a	Porsolt y cols., 1987
Escopolamina	0.3*	i.p.	30m	Ratones ♂	Laka, Swiss	SD (1)	¿	d	Kumar y Kulkarni, 1996
Escopolamina	30*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	1mA x 1s	d	Rush, 1988
Escopolamina	1*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	10 °C	a	Malmberg... y cols., 2000
Escopolamina	0.1 2*	i.p.	2m	Ratones ♂	Albino	ST	0.08mA x 3s	d	Molinengo y cols., 1999
Escopolamina	1	i.p.	0m	Ratones ♂	OF1	ST	0.5mA x 5s	0	Parra y cols., 2000
Escopolamina	0.3	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998
Escopolamina	0.3	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0 HBA↓(CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998
Escopolamina	0.1 1	i.p.	60m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	Pan, 1995
Escopolamina	1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	d	Sigala y cols., 1997
Escopolamina	1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD	0.8mA	d	Sigala y cols., 1997
Fisostigmina	0.1* 0.25* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	↓(esc) ^a	Senda y cols., 1997
Fisostigmina	0.025* 0.05*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	TC	0.7mA x 1s	+	Sansone y cols., 1993
Fisostigmina	35 70* 150*	s.c.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	+	Baratti y Kopf, 1996a
Fisostigmina	150*	s.c.	30m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	+	Baratti y Kopf, 1996a
Fisostigmina	150	s.c.	180m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	0	Baratti y Kopf, 1996a
Fisostigmina	0.1	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0(AF) ^d	Yamazaki y cols., 1991
Fisostigmina	0.1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST(1)	2mA x 3s	+	Yamazaki y cols., 1991

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO (continuación)									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Mecamilamina	1	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	Hsieh y cols., 1998
Mecamilamina	0.3	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0 HBA↓(CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998
Mecamilamina	20*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.1mA x 1s	a	Ghelardini y cols., 1998-2001
Neostigmina	35 70 150	s.c.	30m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	0	Baratti y Kopf, 1996a
Nicotina	0.1 0.25* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	+	Ciamei y cols., 2001
Nicotina	0.5	i.p.	120m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	0	Ciamei y cols., 2001
Nicotina	0.5*	i.p.	30m	Ratones ♂	CD1	ST	0.32mA	↓(ani) ^a	Flood y cols., 1978
NIK247	50*	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Oxotremorina	25 50* 100*	s.c.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	+	Baratti y Kopf, 1996a
Oxotremorina	100*	s.c.	30m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	+	Baratti y Kopf, 1996a
Oxotremorina	100	s.c.	180m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	0	Baratti y Kopf, 1996a
Oxotremorina	0.02 0.04* 0.06*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	+	Castellano y cols., 1996
Oxotremorina	0.02*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	↓(MK) ^d	Castellano y cols., 1996
Oxotremorina	0.01* 0.02* 0.04*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	+	Castellano y cols., 1999
Oxotremorina	0.01 0.02 0.04*	i.p.	0m	Ratones ♂	DBA	ST	0.2mA x 1s	+	Castellano y cols., 1999
Oxotremorina	0.04	i.p.	120m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
Oxotremorina	0.1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST (1)	2mA x 3s	+	Yamazahi y cols., 1991
Oxotremorina	0.01 0.02 0.04*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57BL/6 DBA/2	ST	0.2mA x 1s	+	Pavone y cols., 1993
SCH57790	0.003 0.01 3	s.c.	0m	Ratas jóvenes ♂	Sprague-Dawley	ST	0.5mA x 3s	0	Carey y cols., 2001
SCH57790	0.03* 0.01* 0.3* 1*	s.c.	0m	Ratas jóvenes ♂	Sprague-Dawley	ST	0.5mA x 3s	+	Carey y cols., 2001
(+)-SKF-10, 047	0.05* 0.1 0.25 0.5	s.c.	0m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6 mA x 2s	↓(esc) ^d	Senda y cols., 1997
YM796	0.3*	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	↓(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.3*	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	↓(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.3*	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	↓(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
β-eritroidina	10*	i.c.v.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	a	Ghelardini y cols., 1998

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO									
ADMINISTRACIÓN PRETEST									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Arecolina	4	i.p.	15m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0(AF) ^d	Yamazaki y cols., 1991
Escopolamina	0.8 2	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Escopolamina	3*	i.p.	5m	Ratones ♂	NMRI	ST	1mA x 1s	a	Rush, 1988
Escopolamina	0.2*	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 5s	a	Giovannini y cols., 1999
Escopolamina	3*	i.p.	15m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	a	Khalifa, 2001
Esc + meca	0.8 + 10	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Fisostigmina	150	s.c.	30m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8 mA x 1s	0	Baratti y Kopf, 1996a
Fisostigmina	0.1* 0.25* 0.5*	i.p.	60m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	↓(esc) ^a	Senda y cols., 1997
Fisostigmina	0.1	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	2mA x 3s	0(AF) ^d	Yamazaki y cols., 1991
Hexametonium	0.5	s.c.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Mecamilamina	10	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Metil escopolamina	1	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Metilesc + hexam	1 + 0.5	i.p. + s.c.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1mA x 5s	0	Riekkinen y cols., 1990
Oxotremorina	100	s.c.	30m	Ratones ♂	Swiss	ST (48)	0.8mA x 1s	0	Baratti y Kopf, 1996a
(+)-SKF-10, 047	0.05 0.1* 0.25 0.5	s.c.	60m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	↓(esc) ^d	Senda y cols., 1997
YM796	0.3	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(CXM) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.3	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(hem) ^d	Suzuki y cols., 1995
YM796	0.3	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
AF102B	3	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
E2020	3	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
NIK247	50	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995
Fisostigmina	0.03	oral	0m	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0(esc) ^d	Suzuki y cols., 1995

A. SOBRE EL SISTEMA COLINÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO Y PRETEST										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Escopolamina	3*	i.p.	5m	Ratones ♂	NMRI	ST	1mA x 1s	0	a	Rush, 1988
Fisostigmina	0.01 0.02* 0.05*	i.p.	15m	Ratones ♂	CD1	TC	0.7mA x 1s	0	+	Sansone y cols., 1993
Fisostigmina	0.01 0.02 0.05	i.p.	15m	Ratones ♂	CD1	TC	0.7mA x 1s	0	0(oxir) ^o	Sansone y cols., 1993
Nicotina	0.25 0.5* 1*	i.p.	15m	Ratones ♂	CD1	ST	0.7mA x 1s	0	+	Sansone y cols., 1991
Nicotina	0.25* 0.5* 1*	i.p.	15m	Ratones ♂	CD1	ST	0.7mA x 1s	0	↑(oxir) ⁺	Sansone y cols., 1991

Nota: La administración aguda o crónica oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m), horas (h)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos (♂) ó hembras (♀) significativamente (*) aumentó (↑) o no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test tuvo efectos amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+) o no tuvo efectos (0) y potenció (↑), disminuyó (↓) o no influyó (0) en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones indicadas entre paréntesis en horas; la intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); ¿: sin datos. Abreviaturas: apo: apomorfina; halop: haloperidol; esc: escopolamina; anan: anandamida; diac: diacepán; dif: difenhidramina; mec: mecamilamina; bac1: baclofen; dic: diciclomina; MK: MK-801; clon: clonidina; oxo: oxotremorina.

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS

Hay evidencias de que todo el sistema monoaminérgico se haya relacionado con el aprendizaje; se omiten los efectos producidos por la administración de antidepresivos (agonistas monoaminérgicos) ya comentados en el Capítulo anterior.

Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico

Administración preentrenamiento

Las latencias durante el entrenamiento y durante el test de evitación inhibitoria no se modificaron por la administración preentrenamiento de los antagonistas de los receptores dopaminérgicos (*pimocide* y *haloperidol*) (Bammer, 1982). La administración de *apomorfina*, un agonista de los autorreceptores dopaminérgicos, tuvo efectos deteriorantes en el estudio de Wu y cols., (1996), mientras que en otros no se describieron efectos (Bammer, 1982; Uchihashi y cols., 1994), pero redujo el deterioro inducido por la *ketamina* (Uchihashi y cols., 1994) (ver Tabla 6.4.2.B). La administración antes del entrenamiento de un agonista de la noradrenalina y de la dopamina, *anfetamina* ó un inhibidor de la síntesis de noradrenalina y de dopamina, *MPTα*, no modificó las latencias de ninguna fase, pero la dosis de 200 mg/kg de *MPTα* sí que redujo las latencias durante el test (Bammer, 1982), al igual que la *tetrabenacina*, un

inhibidor de la síntesis de catecolaminas (Bammer, 1982) ó la *clorpromacina*, un antagonista de los receptores dopaminérgicos (Pan, 1995) quienes únicamente redujeron las latencias del test.

Administración postentrenamiento

Según la cepa de ratón empleada, la administración inmediatamente después del entrenamiento de 5 mg/kg de *SKF38393* ó de 0.25 mg/kg de *LY171555*, ambos agonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 , potenció los efectos facilitadores de la *oxotremorina* (cepa C57) o los disminuyó (cepa DBA) aún cuando por sí solos no tenían ningún efecto en ninguna de las dos cepas empleadas (Castellano y cols., 1999). Sin embargo, la administración de *SCH23390* ó de *sulpiride*, ambos antagonistas selectivos de los D_1 y D_2 , respectivamente, potenció los efectos de la *oxotremorina* en la cepa DBA, mientras que en la otra cepa (C57) los atenuó (Castellano y cols., 1999). Los efectos amnésicos de la administración postentrenamiento de *atropina* se vieron potenciados por dosis inefectivas de *SCH23390* ó de *sulpiride* en la cepa C57, mientras que las mismas sustancias disminuyeron los efectos de la *atropina* en la cepa DBA (Castellano y cols., 1999). El tratamiento con *SKF38393* o *LY 17155* tuvo también diferentes efectos sobre el deterioro inducido por la *atropina* postentrenamiento y así, mientras en la cepa C57 estas sustancias fueron antiamnéscas en la cepa DBA aumentaron el deterioro (Castellano y cols., 1999). El *SKF38393* y otro agonista de los receptores D_2 , *quinpirola*, mejoraron la consolidación de esta tarea y las dosis que no fueron efectivas por sí solas, atenuaron el deterioro inducido por la administración postentrenamiento de *anandamida*, un ligando endógeno del receptor cannabinoideo (Castellano y cols., 1997). Empleando únicamente la cepa C57, se observó que no se variaban las latencias tras la administración de *LY171555*, *SKF38393*, *sulpiride* ó *SCH23390*, pero los agonistas disminuyeron el deterioro inducido por la administración de CPP, mientras que los antagonistas lo potenciaron (Mele y cols., 1995). El *haloperidol*, cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento deterioró la consolidación en unos estudios (Castellano y cols., 1992), pero no en otros (Teledgy y Adamik, 2002), ni cuando se hacía a las dos horas de dicha fase (Castellano y cols., 1992). Su administración tampoco influyó en los efectos facilitadores logrados con la administración posterior de *Orexin A* (Teledgy y Adamik, 2002), pero sí en los efectos antiamnéscos del (+)-*SKF-10,047* sobre la *escopolamina*, los cuales disminuyó (Senda y cols., 1997).

Sin embargo, la *minaprina*, que facilita la neurotransmisión de serotonina y la actividad dopaminérgica, mejoró la consolidación si se administraba inmediatamente después del entrenamiento, pero no pasadas dos horas, y este efecto también se observó tras su administración continuada durante 9 días (Puglisi-Allegra y cols., 1994). Este efecto beneficioso se podía bloquear con la administración de *SCH23390* o *sulpiride* que por sí mismos no tenían ninguna acción (Puglisi-Allegra y cols., 1994) e igualmente, el deterioro conseguido por la administración de *ketamina*, un antagonista de los receptores NMDA glutamatérgicos, se puede prevenir con la administración de *apomorfina* o del agonista de los receptores dopaminérgicos D_2 , *YM-091512*, pero no con *SCH23390*, cuando ninguno tenía efectos en ninguna de las fases cuando se administraban solos (Uchihashi y cols., 1994). Sigala y cols., (1997) estudiaron la administración de diversos antagonistas y agonistas dopaminérgicos sobre la amnesia inducida por la *escopolamina*: la administración de *apomorfina* atenúa dicho deterioro, al igual que lo hace la *quinpirola*, pero no el *SKF38393*, quien tampoco varió las latencias reducidas por la *escopolamina*. La *nafadotrida*, un antagonista de los receptores D_3 , antagoniza el efecto amnésico de la *escopolamina* y potencia los efectos antiamnésicos de la *quinpirola* sobre la *escopolamina* (Sigala y cols., 1997). En cambio, la administración de *sulpiride* anuló los efectos antiamnésicos de la *apomorfina* sobre la *escopolamina*, mientras que el *SCH23390* no varió dichas latencias (Sigala y cols., 1997). La administración justo después del entrenamiento de 2 ó 3 mg/kg de *anfetamina* deterioro la consolidación de esta tarea, efecto que fue invertido con la administración de *sulpiride* o de *SCH23390* (Cabib y Castellano, 1997). No se describió deterioro de la *clorpromacina* cuando se administró 60 minutos después del entrenamiento (Pan, 1995) (ver Tabla 6.4.2.B). Los efectos amnésicos derivados de la administración postentrenamiento de *MK-801* se potenciaron con la administración de *SCH23390* o de *sulpiride* (Mele y cols., 1995; Cestari y Castellano, 1997). El efecto sinérgico derivado de la combinación de *MK-801* y *morfina*, un agonista opioide, se ve atenuado por el tratamiento agudo de *SKF38393* y de *LY171555* cuya administración per se no producía ningún efecto (Cestari y Castellano, 1997).

Administración pretest

La *apomorfina* administrada 20 minutos antes del test impidió el recuerdo de la evitación inhibitoria (Hsieh y cols., 1997), pero administrar 5, 7.5 ó 10 mg/kg de *sulpiride* o de 0.01, 0.05 ó 0.1 mg/kg de *SCH23390* no tuvo efectos ni por si solos ni sobre

la mejoría en el recuerdo por la administración de la planta *Hipérico* (*Hypericum Perforatum*) (más conocida como hierba de S. Juan) (Khalifa, 2001). El *haloperidol* administrado 30 minutos antes del test parece no afectar al recuerdo de la evitación inhibitoria (Sanger y cols., 1989; Klint, 1991), como también ocurre con la administración de *anfetamina* (Sanger y cols., 1989).

Tabla 6.4.2.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS:										
Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Anfetamina	0.5 1 2 4	i.p.	35m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Apomorfina	0.05 0.1 0.5 1 5	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Apomorfina	1*	s.c.	20m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	d	Wu y cols., 1996
Apomorfina	0.03	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	0	Uchihashi y cols., 1994
Apomorfina	0.01 0.03*	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	↓(keta) ^d	Uchihashi y cols., 1994
Clorpromacina	1* 4*	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	d	Pan, 1995
Haloperidol	0.05 0.1 0.5	i.p.	120m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
MPTα	200*	i.p.	240m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Pimocida	0.05 0.1 0.5 1 5	i.p.	180m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Tetrabenacina	5 10 20*	i.p.	90m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
SCH23390	0.03	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	0	Uchihashi y cols., 1994
SCH23390	0.01 0.03	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	0(keta) ^d	Uchihashi y cols., 1994
YM-091512	0.01 0.03*	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	↓(keta) ^d	Uchihashi y cols., 1994
YM-091512	0.03	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	0	Uchihashi y cols., 1994

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS: Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO									
SUSTANCIA			MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR	
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo			Shock
Anfetamina	1 2* 3*	i.p.	0m	Ratones ♂	DBA/2	TC	0.2mA x 2s	d	Cabib y Castellano, 1997
Apomorfina	10 30* 60* 100*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	↓(esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Apomorfina	10, 30* 60* 100*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD	0.8mA	↓(esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Bicuculina	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0	Telegdy y Adamik, 2002
Bicuculina	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0(OrA) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002
Clorpromacina	1 4	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	Pan, 1995
Haloperidol	0.25* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	TC	0.7mA x 1s	d	Castellano y cols., 1992
Haloperidol	0.5	i.p.	120m	Ratones ♂	CD1	TC	0.7mA x 1s	0	Castellano y cols., 1992
Haloperidol	0.25	i.p.	0m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6 mA x 2s	0	Senda y cols., 1997
Haloperidol	0.1* 0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 2s	↑ SK↓ (esc) ^d	Senda y cols., 1997
LY171555	0.25	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	0	Cestari y Castellano, 1997
LY171555	0.25	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
LY171555	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↑(oxo) ⁺ ↓(oxo) ⁺	Castellano y cols., 1999
LY171555	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↓(atrop) ^d ↑(atrop) ^d	Castellano y cols., 1999
LY171555	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	↓ (morf.+MK) ^d	Cestari y Castellano, 1997
LY 171555	0.25	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	0	Mele y cols., 1995
LY 171555	0.25*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	↓(CPP) ^d	Mele y cols., 1995
Minaprina	2.5 5 10*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	+	Puglisi-Allegra y cols., 1994
Minaprina	5 10	i.p.	120m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	0	Puglisi-Allegra y cols., 1994
Minaprina	5	i.p.	9días	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	+	Puglisi-Allegra y cols., 1994
Nafadotrida	0.25*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	↓ quin↓ (esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Nafadotrida	0.25* 0.5* 1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	↓(esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Quinpirola	5 10*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	+	Castellano y cols., 1997
Quinpirola	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	↓(anan) ^d	Castellano y cols., 1997
Quinpirola	3* 5*10* 20* 30*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	↓(esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Quinpirola	0.25	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	0	Adriani y cols., 1998
Quinpirola	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	↓(CPP) ^d	Adriani y cols., 1998
Quinpirola	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	↓(MK) ^d	Adriani y cols., 1998

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS: Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO (continuación)									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
SCH 23390	30	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	0 ↓ apo (esc) ^d	Sigala y cols., 1997
SCH 23390	0.025*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5 mA x 2s	↓(mina) ⁺	Puglisi-Allegra y cols., 1994
SCH23390	0.025*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	↑(MK) ^d	Cestari y Castellano, 1997
SCH23390	0.025*	i.p.	0m	Ratones ♂	DBA/2	TC	0.2mA x 2s	↓ (anf) ^d	Cabib y Castellano, 1997
SCH 23390	0.025	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
SCH 23390	0.025*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↓ (oxo) ⁺ ↑ (oxo) ⁺	Castellano y cols., 1999
SCH 23390	0.025*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2 mA x 1s	↑ (atrop) ^d ↓ (atrop) ^d	Castellano y cols., 1999
SCH23390	0.025	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	0	Mele y cols., 1995
SCH23390	0.025*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	↑(CPP) ^d	Mele y cols., 1995
SKF38393	0.25 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	+	Castellano y cols., 1997
SKF38393	0.25*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	↓(anan) ^d	Castellano y cols., 1997
SKF38393	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	↓ (morf.+MK) ^d	Cestari y Castellano, 1997
SKF38393	5	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2 mA x 1s	0	Cestari y Castellano, 1997
SKF 38393	0.3 1 5	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	SD (2)	0.8mA	0(esc) ^d	Sigala y cols., 1997
SKF 38393	5	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
SKF 38393	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↑(oxo) ⁺ ↓(oxo) ⁺	Castellano y cols., 1999
SKF 38393	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↓(atrop) ^d ↑(atrop) ^d	Castellano y cols., 1999
SKF 38393	5	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	0	Adriani y cols., 1998
SKF 38393	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	↓(CPP) ^d	Adriani y cols., 1998
SKF 38393	5*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	↓(MK) ^d	Adriani y cols., 1998
SKF 38393	5	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	0	Mele y cols., 1995
SKF 38393	5*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	↓(CPP) ^d	Mele y cols., 1995

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS									
Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO (continuación)									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Sulpiride	6	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	0	Castellano y cols., 1999
Sulpiride	6*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↓(oxo) ⁺ ↑(oxo) ⁺	Castellano y cols., 1999
Sulpiride	6*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57 DBA	ST	0.2mA x 1s	↑(atrop) ^d ↓(atrop) ^d	Castellano y cols., 1999
Sulpiride	6*	i.p.	0m	Ratones ♂	DBA	TC	0.2mA x 2s	↓(anf) ^d	Cabib y Castellano, 1997
Sulpiride	6	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	0	Puglisi-Allegra y cols., 1994
Sulpiride	6*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	↓(mina) ⁺	Puglisi-Allegra y cols., 1994
Sulpiride	20*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague Dawley	SD (2)	0.8mA	↑ apo↓ (esc) ^d	Sigala y cols., 1997
Sulpiride	6*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	0	Mele y cols., 1995
Sulpiride	6*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	↑(CPP) ^d	Mele y cols., 1995

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS:									
Principalmente sobre el Sistema Dopaminérgico									
ADMINISTRACIÓN PRETEST									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Anfetamina	0.5 1 2	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	SD	0.6mA x 1s	0	Sanger y cols., 1989
Apomorfina	1*	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague Dawley	ST	1mA x 2s	a	Hsieh y cols., 1997
Haloperidol	0.025 0.05 0.1 0.2	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	SD	0.6mA x 1s	0	Sanger y cols., 1989
Haloperidol	0.01 0.1 1	s.c.	30m	Ratas ♂	Sprague Dawley	ST	0.3mA x 4s	0	Klint, 1991
SCH23390	0.01 0.05 0.1	i.p.	30m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0	Khalifa, 2001
SCH23390	0.01 0.05 0.1	i.p.	30m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0(Hip) ⁺	Khalifa, 2001
Sulpiride	5, 7.5, 10	i.p.	90m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0	Khalifa, 2001
Sulpiride	5, 7.5, 10	i.p.	90m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0(Hip) ⁺	Khalifa, 2001

Nota: La administración aguda o crónica oral, intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos (♂) no tuvo efectos (0) sobre las latencias del entrenamiento (Ent) y en las latencias del test tuvo efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+) o no tuvo efectos (0) y potenció () , disminuyó ↓() o no influyó 0() en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones indicadas entre paréntesis en horas; la intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); ζ: sin datos. Abreviaturas: anan: anandamida; anf: anfetamina; apo: apomorfina; atrop: atropina; esc: escopolamina; Hip: hipérico; keta: ketamina; MK: MK-801; mina: minaprina; morf: morfina; orexA:Orexin A; oxo: oxotremorina; quin: quinpirola; SK: SKF38393.

Principalmente sobre el Sistema Noradrenérgico

Administración preentrenamiento

El *propranolol*, un antagonista de los receptores β -adrenérgicos, reduce las latencias durante el entrenamiento, pero no durante el test (Bammer, 1982), mientras que otros, con esta misma sustancia no han descrito cambios en ninguna fase (Pan, 1995); sin embargo, la administración continuada de *propranolol* antes del entrenamiento y durante el condicionamiento, lo deterioró en todas las dosis probadas (2, 4, 8 y 12 mg/kg) (Nielson y cols., 1999). El bloqueo de la síntesis de noradrenalina producido por la administración de *FLA-63*, no tuvo efectos en las latencias del entrenamiento ni en las del test (Bammer, 1982), al igual que la administración de *isoprenalina*, agonista de los receptores β -adrenérgicos (Bammer, 1982) pero la *clonidina* redujo significativamente las latencias del test cuando se administró antes del entrenamiento (Bammer, 1982; Ghelardini y cols., 2000). La *fenoxibenzamina*, un antagonista de los receptores α -adrenérgicos, no tuvo efectos sobre las latencias del entrenamiento pero sí sobre las del test, las cuales redujo con respecto a los controles (Bammer, 1982) (ver Tabla 6.4.2.B).

Algunos autores han querido investigar si los mecanismos adrenérgicos y los muscarínicos interactúan en el aprendizaje y la memoria. Para Puumala y cols. (1996) el papel del sistema adrenérgico α_1 es mínimo al menos para esta tarea, ya que la administración antes del entrenamiento de un agonista adrenérgico de los receptores α_1 (*St-587*) o de un antagonista α_1 (*prazosin*) no modificó el deterioro inducido por la administración preentrenamiento de 200 ó 400 mg/kg de *escopolamina*. La administración de antagonistas de los receptores adrenérgicos β_1 (*metoprolol*) y β_2 (*ICI118551*), no varió las latencias del entrenamiento ni las del test, ni tampoco en aquellos animales cuya adquisición estaba deteriorada por efecto del *NDO008*, un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A} (Misane y cols., 1998). La administración de *D(+)-alprenolol*, un bloqueador mixto de los β -adrenorreceptores o de *L(-)-alprenolol*, un antagonista mixto de los β -adrenorreceptores y de los 5-HT_{1A}, no modificaron las latencias en ninguna de las dos fases cuando se administraron (por separado) 40 minutos antes del entrenamiento, pero mientras que el primero tampoco varió el deterioro derivado de la administración de *NDO008*, el *L(-)-alprenolol* si lo consiguió (Misane y cols., 1998) (ver Tabla 6.4.2.B.).

Administración postentrenamiento

La *fenoxibenzamina* o el *propranolol* no tuvieron efectos sobre esta tarea, ni tampoco sobre la mejora producida por la administración postentrenamiento de *Orexin A* (Telegdy y Adamik, 2002) (ver Tabla 6.4.2.B). El *propranolol* 60 minutos después del entrenamiento tampoco mostró ninguna acción (Pan, 1995), en cambio, la *clonidina* postentrenamiento bloqueó la consolidación (Ghelardini y cols., 1998).

Administración pretest

Ni la administración pretest del antagonista adrenérgico α *fentolamina* ni del antagonista β *propranolol*, modificaron las latencias, pero disminuyeron la mejora obtenida con la administración de *Hipérico* (Khalifa, 2001) (ver Tabla 6.4.2.B).

Tabla 6.4.2.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS										
Principalmente sobre el Sistema Noradrenérgico										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Clonidina	0.02 0.05* 0.1* 0.5*	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
Clonidina	0.125*	i.p.	60m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.15mA x 1s	0	a	Ghelardini y cols., 2000
D(+)-alprenolol	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
D(+)-alprenolol	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0(NDO) ^d	Misane y cols., 1998
Fenoxibenzamina	5 10 20*	i.p.	60m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
FLA63	25 50	i.p.	180m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
ICI 118551	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0(NDO) ^d	Misane y cols., 1998
ICI 118551	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
Isoprenalina	0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20	i.p.	60m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
L(-)-alprenolol	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
L(-)-alprenolol	4*	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	↓(NDO) ^d	Misane y cols., 1998
Metoprolol	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
Metoprolol	4	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0(NDO) ^d	Misane y cols., 1998
St-587	1000, 2000	s.c.	45m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.5mA x 3s	0	0 (esc) ^d	Puumala y cols., 1996
Prazosin	1000, 2000	s.c.	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.5mA x 3s	0	0 (esc) ^d	Puumala y cols., 1996
Propranolol	1* 5* 10* 20*	i.p.	60m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	↓	0	Bammer, 1982
Propranolol	5 20	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	0	Pan, 1995
Propranolol	2* 4* 8* 12*	i.p.	15d +AE y AT	Ratones ♂	ICR	ST	0.5mA x 7s	0	d	Nielson y cols., 1999

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS									
Principalmente sobre el Sistema Noradrenérgico									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Clonidina	0.125*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.15mA x 1s	a	Ghelardini y cols., 2000
Fenoxi benzamina	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0	Telegdy y Adamik, 2002
Fenoxi benzamina	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0 (Or A) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002
Propranolol	5 20	i.p.	60m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	Pan, 1995
Propranolol	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0	Telegdy y Adamik, 2002
Propranolol	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0 (Or A) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS									
Principalmente sobre el Sistema Noradrenérgico									
ADMINISTRACIÓN PRETEST									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
Fentolamina	1 5 10	i.p.	60m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0	Khalifa, 2001
Fentolamina	1 5* 10*	i.p.	60m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	↓ (Hip) ⁺	Khalifa, 2001
Propranolol	5 7.5 10	i.p.	15m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0	Khalifa, 2001
Propranolol	5* 7.5* 10*	i.p.	15m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	↓ (Hip) ⁺	Khalifa, 2001

Nota: La administración aguda o crónica oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST) o *step-down* (SD)] en machos (significativamente (*) aumentó (↑), redujo (↓) o no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test tuvo efectos amnésicos (a), deteriorantes (d) o no tuvo efectos (0) y disminuyó () o no influyó () en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones indicadas entre paréntesis en horas; la intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); ¿: sin datos. **Abreviaturas:** esc: escopolamina; Hip: Hipérico; NDO: NDO 008; Or A:Orexin A.

Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico

Administración preentrenamiento

La administración 30 minutos antes del entrenamiento de 30, 100 ó 300 mg/kg de 8-OH-DPAT, un agonista de los receptores 5-HT_{1A}, disminuyó las latencias del test sin afectar a las del entrenamiento, lo cual se traduce como deterioro en la adquisición de este aprendizaje (Carli y cols., 1992), como también ocurrió con la administración del precursor de la serotonina (5-HTP) (Bammer, 1982). Ni la administración de PCPA, un

inhibidor de la síntesis de serotonina, ni la de los antagonistas mixtos de los receptores 5-HT_{2A/2C}, *ketanserin* y *pirenperona* tuvieron efectos sobre las latencias del test, ni tampoco sobre los efectos deteriorantes derivados de la administración de *NDO008* (Misane y cols., 1998) (ver Tabla 6.4.2.B.). La administración de *L-triptófano* (precursor de la serotonina), de *metisérgida* (antagonista mixto de los receptores 5-HT_{1/2}), de *5-HTP* o de la combinación de *5-HTP* y *MK-486* (inhibidor periférico de la carboxilasa) no cambiaron las latencias con respecto a los controles ni en el entrenamiento ni en el test (Bammer, 1982), como tampoco se describió para la *PCPA* ni a las 24, 48 ó 72 horas del test. En cambio, la administración de *ciproheptadina* (antagonista de los receptores serotoninérgicos) deterioró la adquisición (Bammer, 1982), al igual que el *DBO-83*, un agonista de los receptores 5-HT_{2A/2C} (Misane y cols., 1998) ó que el también agonista serotoninérgico *PCA* (Wu y cols., 1996). En este último ejemplo (*PCA*), las dosis de 1 ó 2.5 mg/kg 30 minutos antes del entrenamiento disminuyeron las latencias del test incluso cuando el recuerdo se hizo a las 72 horas, y en el caso de la dosis de 2.5 mg/kg también cuando el recuerdo se hacía a las 48 horas, pero no a corto plazo (5 ó 60 minutos después) (Santucci y cols., 1996). Cuando el recuerdo se hacía a las 24 horas (intervalo que coincide con la mayoría de los investigadores, entre los que nos incluimos), la administración de 2.5 mg/kg de *PCA* tuvo efectos deteriorantes si se daba 15, 30 ó 120 minutos antes del entrenamiento, pero no 45 minutos, 24 horas ó 7 días antes de esta fase (Santucci y cols., 1996).

La administración de *ondansetron*, un antagonista de los receptores 5-HT₃, no tuvo efectos sobre la amnesia inducida por la administración postentrenamiento de *escopolamina* o de *SDZ20555*, un antagonista selectivo de los receptores 5-HT₄ (Galeotti y cols., 1998). Los agonistas de los receptores 5-HT₄, *BIMU 1* y *BIMU 8*, tampoco mostraron su acción sobre animales que no habían recibido previamente ningún otro fármaco, pero sí sobre aquellos ratones amnésicos por la *escopolamina* o la *dicloamina*, de la que les protegió (Galeotti y cols., 1998).

Administración postentrenamiento

La administración de *5-MeODMT*, un agonista serotoninérgico, impidió la consolidación de la evitación inhibitoria e incluso la dosis que no tenía efectos por sí misma bloqueó el efecto facilitador de la *oxotremorina* (Pavone y cols., 1993). El *5-HTP* administrado inmediatamente después del entrenamiento no afectó a la consolidación,

al igual que ocurrió con la administración de *8-OH-DPAT*, de *DOI* (agonista serotoninérgico 5-HT₂ y 5-HT_{1C}), de los antagonistas selectivos 5-HT₁ *pindolol* y 5-HT₂ *ritanserin* y de la *PCA* (Hsieh y cols., 1998). Sin embargo, todas estas sustancias sí tenían efecto sobre las propiedades antiamnésicas del *HBA* en el deterioro del *CXM*: los antagonistas serotoninérgicos aumentaron el efecto protector del *HBA* mientras que los agonistas lo redujeron (Hsieh y cols., 1998) (ver Tabla 6.4.2.B). Los antagonistas serotoninérgicos 5-HT₄, *SDZ20555* y *GR125487* deterioraron la consolidación cuando se administraron inmediatamente después del entrenamiento, lo cual se evitaba si 20 minutos antes se administraban los agonistas *BIMU 1* y *BIMU 8* (Galeotti y cols., 1998). La administración de *8-OH-DPAT* deterioró la consolidación cuando se administró 5 minutos después del entrenamiento, pero no dos horas después (Carli y cols., 1992). La administración de *PCA* inmediatamente después del entrenamiento no disminuyó las latencias del test cuando el recuerdo se hizo a las 72 horas (Santucci y cols., 1996). La administración de *NDO008* tampoco tuvo efectos sobre esta fase cuando fue administrada inmediatamente después (Misane y cols., 1998).

Administración pretest

El recuerdo se deterioró cuando 30 minutos antes del test se administró 0.1, 1 (Klint, 1991), 30, 100 ó 300 mg/kg de *8-OH-DPAT* (Carli y cols., 1992). También la administración de *NDO008* deterioró el recuerdo en el estudio de Misane y cols., (1998) con la administración de. En cambio, la administración de *PCA* 30 minutos antes del test no deterioró el recuerdo (Santucci y cols., 1996), ni la administración de 0.3, 1 ó 3 mg/kg de *pindolol* ó de 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg de *espiperona*, que bloquea los receptores 5-HT_{2A}, pero en el caso del *pindolol* redujo la mejoría en el recuerdo conseguida por la administración pretest de *hipérico* (Khalifa, 2001) (ver Tabla 6.4.2.B).

Administración preentrenamiento y pretest

Las latencias del test disminuyeron sin que se observara el mismo efecto en las del entrenamiento cuando antes de cada fase se administró *8-OH-DPAT* (Carli y cols., 1992), *NDO008* (Misane y cols., 1998) ó *PCA* (Santucci y cols., 1996) (ver Tabla 6.4.2.B.).

Tabla 6.4.2.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS

Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico

ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO

SUSTANCIA			MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR	
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent		Test
8-OH-DPAT	30* 100* 300*	i.p.	30m	Ratas ♂	CD-COBS	ST	1.2 mA x 2s	0	d	Carli y cols., 1992
5-HTP	1, 10, 50, 100, 200	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
5-HTP+ MK486	1, 10, 50, 100, 200	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
BIMU1	3 10	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Galeotti y cols., 1998
BIMU1	3* 10	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a ↓(dic) ^a	Galeotti y cols., 1998
BIMU1	10, 25*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Galeotti y cols., 1998
BIMU1	5, 20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(SDZ) ^a ↓(GR) ^a	Galeotti y cols., 1998
BIMU8	20, 30	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Galeotti y cols., 1998
BIMU8	20, 30*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a ↓(dic) ^a	Galeotti y cols., 1998
BIMU8	10, 30*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Galeotti y cols., 1998
BIMU8	10, 30*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(SDZ) ^a ↓(GR) ^a	Galeotti y cols., 1998
Cipro heptadina	0.5, 1, 2.5*	i.p.	60m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	d	Bammer, 1982
DBO-83	0.1, 1, 2*	s.c.	10m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	d	Misane y cols., 1998
Ketanserin	1	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
Ketanserin	1	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	0 NDO) ^d	Misane y cols., 1998
L-triptófano	100, 200, 400, 800	i.p.	60m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
Metisergida	1, 2.5, 5, 10	i.p.	30m	Ratones ♂	Sydney-White	ST	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
NDO 008	0.1 0.25* 0.5* 1*	s.c.	10m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	d	Misane y cols., 1998
Ondansetron	0.01 0.1 1	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0(SDZ) ^a 0(esc) ^a	Galeotti y cols., 1998
PCA	2.5*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	d	Wu y cols., 1996
PCA	0.5	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC(72)	1mA x 2s	0	0	Santucci y cols., 1996
PCA	1*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC(72)	1mA x 2s	0	d	Santucci y cols., 1996
PCA	2.5	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC(5m) TC (1)	1mA x 2s	0	0	Santucci y cols., 1996
PCA	2.5*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC(48) TC (72)	1mA x 2s	0	d	Santucci y cols., 1996
PCA	2.5*	i.p.	15, 30 ó 120m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC	1mA x 2s	0	d	Santucci y cols., 1996
PCA	2.5	i.p.	45m, 24h 7días	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC	1mA x 2s	0	0	Santucci y cols., 1996
PCPA	400x 3 veces	oral	24, 48 ó 72h	Ratones ♂	Sydney-White	ST (7d)	1mA x 5s	0	0	Bammer, 1982
PCPA	200 +100 +100	i.p.	3días (24h)	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS										
Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
PCPA	200 +100 +100	i.p.	3días (24h)	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	0 (NDO) ^d	Misane y cols., 1998
Pirenperona	0.1	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	0	Misane y cols., 1998
Pirenperona	0.1	i.p.	40m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06 mA x 5s	0	0 (NDO) ^d	Misane y cols., 1998

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS:										
Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico										
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR	
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock			
5-MeODMT	0.5 1* 2*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57BL/6 y DBA/2	ST	0.2mA x 1s	d	Pavone y cols., 1993	
5-MeODMT	0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57BL/6 y DBA/2	ST	0.2mA x 1s	↓ (oxo) ⁺	Pavone y cols., 1993	
5-HTP	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
5-HTP	10*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↑ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
8-OH-DPAT	0.025	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
8-OH-DPAT	0.025*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↑ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
8-OH-DPAT	30 100* 300*	i.p.	5m	Ratas ♂	CD- COBS	ST	1.2mA x 2s	d	Carli y cols., 1992	
8-OH-DPAT	300	i.p.	120m	Ratas ♂	CD- COBS	ST	1.2mA x 2s	0	Carli y cols., 1992	
DOI	0.2	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
DOI	0.2*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↑ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
GR125487	0.1 1 10* 20*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	a	Galeotti y cols., 1998	
NDO 008	0.5	s.c.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	Misane y cols., 1998	
PCA	1	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
PCA	1*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↑ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
PCA	2.5	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC (72)	1mA x 2s	0	Santucci y cols., 1996	
Pindolol	10	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
Pindolol	10*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↓ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
Ritanserin	0.25	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	0	Hsieh y cols., 1998	
Ritanserin	0.25*	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2 s	↓ HBA↓ (CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998	
SDZ205557	1 3 10* 20*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	a	Galeotti y cols., 1998	

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS: Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico										
ADMINISTRACIÓN PRETEST										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock			
8-OH-DPAT	30* 100* 300*	i.p.	30m	Ratas ♂	CD-COBS	ST	1.2mA x 2s	d		Carli y cols., 1992
8-OH-DPAT	0.01 0.1* 1*	s.c.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.3mA x 4s	a		Klint, 1991
Espiperona	0.01 0.03 0.1	i.p.	60m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0		Khalifa, 2001
Espiperona	0.01 0.03 0.1	i.p.	60m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0 (Hip) ⁺		Khalifa, 2001
NDO008	0.5*	s.c.	10m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	d		Misane y cols., 1998
PCA	2.5*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC (48)	1mA x 2s	d		Santucci y cols., 1996
Pindolol	0.3 1 3	s.c.	45m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	0		Khalifa, 2001
Pindolol	0.3* 1* 3*	s.c.	45m	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15 s	↓ (Hip) ⁺		Khalifa, 2001

B. SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINÉRGICOS: Principalmente sobre el Sistema Serotoninérgico										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO Y PRETEST										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
8-OH-DPAT	30* 100* 300*	i.p.	30m	Ratas ♂	CD-COBS	ST	1.2mA x 2s	0	d	Carli y cols., 1992
NDO 008	0.5*	s.c.	10m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.06mA x 5s	0	d	Misane y cols., 1998
PCA	2.5*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	TC (48)	1mA x 2s	0	d	Santucci y cols., 1996

Nota: La administración aguda o crónica oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos (♂) significativamente (*) aumentó (↑), redujo (↓) o no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test tuvo efectos amnésicos (a), deteriorantes (d) o no tuvo efectos (0) y potenció (↑), disminuyó (↓) o no influyó (0) en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones indicadas entre paréntesis en horas; la intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); √: sin datos. Abreviaturas: dic: dicalomina; Hip: Hipérico; NDO: NDO 008; GR: GR125487; SDZ: SDZ-20555; oxo: Oxotremorina.

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Administración preentrenamiento

En roedores, la adquisición de la evitación inhibitoria se deteriora con la administración preentrenamiento de antagonistas de los receptores NMDA, como el MK-801 (Venable y Kelly, 1990; Roesler y cols., 1999; Viu y cols., 2000; Harrod y cols., 2001) o el CPP (Venable y Kelly, 1990) efecto que se muestra durante el test sin afectar a

las latencias del entrenamiento (ver Tabla 6.4.2.C.). La administración 10 minutos antes del entrenamiento de *ketamina*, otro antagonista de los receptores NMDA, también deterioró la adquisición (Uchihashi y cols., 1994).

Administración postentrenamiento

Se ha descrito deterioro de la consolidación cuando se ha administrado *CPP* inmediatamente después del entrenamiento (Mele y cols., 1995; Adriani y cols., 1998), pero no pasados 120 minutos (Mele y cols., 1995) (ver Tabla 6.4.2.C). El *MK-801*, si se administra inmediatamente después del entrenamiento, en unos estudios, no causa ningún efecto (Venable y Kelly, 1990; Viu y cols., 2000; Harrod y cols., 2001) y en otros deteriora la consolidación de esta tarea (Castellano y cols., 1996; Cestari y Castellano, 1997; Adriani y cols., 1998; Ciamei y cols., 2001). Su administración no fue efectiva transcurridas 2 horas desde el entrenamiento (Ciamei y cols., 2001). La administración conjunta de dosis no amnésicas de *MK-801* y de *morfina* deterioró la consolidación (Cestari y Castellano, 1997), como también se observó con el *PDC*, un inhibidor competitivo del transporte de glutamato/aspartato, cuando fue administrado inmediatamente ó 15 minutos después del entrenamiento (Viu y cols., 2000). La administración inmediatamente después del entrenamiento de *ketamina*, en cambio, no afectó negativamente a la consolidación de esta tarea (Uchihashi y cols., 1994).

Administración pretest

No se observan efectos sobre el recuerdo si antes del test se administra *MK-801* (Harrod y cols., 2001) ó *ketamina* (Uchihashi y cols., 1994), pero la administración de dosis altas de *CPP* en ratas disminuyó las latencias (Venable y Kelly, 1990) (ver Tabla 6.4.2.C.).

Administración preentrenamiento y pretest

La administración 30 minutos antes de cada fase de 0.05 ó 0.1 mg/kg de *MK-801* no tuvo efectos sobre las latencias en ninguna de ellas (Harrod y cols., 2001) (ver Tabla 6.4.2.C.).

Tabla 6.4.2.C. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
CPP	2 10 20* 40*	i.p.	20m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	d	Venable y Kelly, 1990
CPP	20, 40*	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1mA x 3s	0	d	Venable y Kelly, 1990
Ketamina	2.5 5* 10*	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3mA x 3s	0	d	Uchihashi y cols., 1994
MK-801	0.01*	i.p.	30m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	d	Viu y cols., 2000
MK-801	0.05* 0.10*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1.15mA x 3s	0	d	Harrod y cols., 2001
MK-801	40 80 160* 320*	i.p.	20m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	d	Venable y Kelly, 1990
MK-801	30 60* 120*	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1mA x 3s	0	d	Venable y Kelly, 1990
MK-801	0.0625*	i.p.	30m	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	0	d	Roesler y cols., 1999

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR	
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock			
CPP	40	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	Venable y Kelly, 1990	
CPP	40	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1mA x 3s	0	Venable y Kelly, 1990	
CPP	0.1 0.5* 1*	i.p.	0m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	d	Mele y cols., 1995	
CPP	0.1 0.5* 1*	i.p.	120m	Ratones ♂	C57	ST	0.2mA x 1s	0	Mele y cols., 1995	
CPP	0.5*, 1*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	d	Adriani y cols., 1998	
Ketamina	2.5, 5, 10	s.c.	0m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3 mA x 3s	0	Uchihashi y cols., 1994	
MK-801	0.3	i.p.	120m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	0	Ciamei y cols., 2001	
MK-801	0.1*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	↑(morf) ^d	Cestari y Castell., 1997	
MK-801	300	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	Venable y Kelly, 1990	
MK-801	0.01	i.p.	0m	Ratones ♂	NIH- Swiss	ST	0.23mA	0	Viu y cols., 2000	
MK-801	0.1 0.2* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	d	Cestari y Castel., 1997	
MK-801	0.1 0.2* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	d	Castellano y cols., 1996	
MK-801	0.1 0.2* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	d	Ciamei y cols., 2001	
MK-801	0.1*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	↓(nicot) ⁺	Ciamei y cols., 2001	

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO									
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
MK-801	0.05	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1.15mA x 3s	0	Harrod y cols., 2001
MK-801	300	i.p.	0m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 3s	0	Venable y Kelly, 1990
MK-801	0.01	i.p.	0m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	Viu y cols., 2000
MK-801	0.1 0.2* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	d	Castellano y cols., 1996
MK-801	0.2* 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	¿	ST	¿	d	Adriani y cols., 1998
MK-801	0.1 0.2* 0.3*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	d	Ciamei y cols., 2001
MK-801	0.1*	i.p.	0m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	↓ (nicot) ⁺	Ciamei y cols., 2001
MK-801	0.3	i.p.	120m	Ratones ♂	CD1	ST	0.1mA x 1s	0	Ciamei y cols., 2001
PDC	80*	i.c.v.	0m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23 mA	d	Viu y cols., 2000
PDC	80*	i.c.v.	15m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23 mA	d	Viu y cols., 2000

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO									
ADMINISTRACIÓN PRETEST									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock		
CPP	10 20 40	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 3s	0	Venable y Kelly, 1990
CPP	10 20 40	i.p.	20m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	Venable y Kelly, 1990
Ketamina	2.5 5 10	s.c.	10m	Ratones ♂	ddY	ST	0.3 mA x 3s	0	Uchihashi y cols., 1994
MK-801	38 75 150* 300*	i.p.	20m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 3s	d	Venable y Kelly, 1990
MK-801	0.05	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1.1 mA x 3s	0	Harrod y cols., 2001
MK-801	75 150 300	i.p.	20m	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 5s	0	Venable y Kelly, 1990

C. SOBRE EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO Y PRETEST										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
MK-801	0.05 0.1	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1.1mA x 3s	0	0	Harrod y cols., 2001

Nota: La administración aguda oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos (♂) y hembras (♀) no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test tuvo efectos significativamente (*) deteriorantes (d) o no tuvo efectos (0) y potenció (⊕) o disminuyó (⊖) los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones indicadas entre paréntesis en horas; la intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); ¿: sin datos. Abreviaturas: morf: morfina; nicot: nicotina.

D. SOBRE EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO

Administración preentrenamiento

La administración de 5 mg/kg de *tioperamida* o de 15 mg/kg de *lobenpropit*, ambos antagonistas de los receptores H_3 , no tuvo efectos per se, pero atenuaron la amnesia inducida por la administración preentrenamiento de *escopolamina* (Giovannini y cols., 1999). De forma similar, el antagonista de los receptores histaminérgicos H_1 , *pirilamina*, por sí solo no tuvo efectos sobre el condicionamiento, ni sobre el deterioro producido por la acción de la *escopolamina*, pero su tratamiento si que impidió la protección de la *metoprina* (un inhibidor de la histamina), *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). La administración preentrenamiento de *prometacina*, antagonista de los receptores histaminérgicos H_1 , no afectó negativamente a las latencias del entrenamiento pero sí a las del test (Pan, 1995).

Administración postentrenamiento

La administración después del entrenamiento de 5 mg/kg de *tioperamida* mejora la memoria y también revierte el deterioro inducido por la *escopolamina* (Molinengo y cols., 1999), sin embargo, después del entrenamiento el antagonista de los receptores H_1 , *difenhidramina* tuvo efectos amnésicos en unos estudios (Ghelardini y cols., 1998; 1999; 2000 y 2001) pero no en otros (Molinengo y cols., 1999) (ver Tabla 6.4.2.D). La administración de *prometacina*, 60 minutos después del entrenamiento no modificó las latencias del test (Pan, 1995).

Administración pretest

La administración antes del test de los agonistas de los receptores histaminérgicos H_3 , *imetit* o *RAMH*, no modificaron el recuerdo de esta tarea, sin embargo, la administración de *tioperamida*, previno de la amnesia inducida por la administración 30 minutos antes del test de *escopolamina* (Giovannini y cols., 1999) (ver Tabla 6.4.2.D).

Tabla 6.4.2.D. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS									
D. SOBRE EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO									
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA	EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Shock	Ent	Test	
<i>Administración preentrenamiento</i>									
2-TEA	0.1* 0.3* 3	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↓ (esc) ^a	Malmberg... y cols., 2000
Clobenpropit	10 15	s.c.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	0	0	Giovannini y cols., 1999
Clobenpropit	10 15*	s.c.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	0	↓ (esc) ^a	Giovannini y cols., 1999
FMPH	2.65* 6.5*	i.c.v.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↓ (esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Metoprina	2* 5*	s.c.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↓ (esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Prometacina	2 20*	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	∩	0	d	Pan, 1995
Pirilamina	20	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	0	Malmberg.. y cols., 2000
Pirilamina	20	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	0 (esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Pirilamina	20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↑ metop↓(esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Pirilamina	20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↑ FMPH↓(esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Pirilamina	20*	i.p.	20m	Ratones ♂	Swiss	10 °C	0	↑ 2-TEA↓(esc) ^a	Malmberg.. y cols., 2000
Tioperamida	5	i.p.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	0	0	Giovannini y cols., 1999
Tioperamida	5*	i.p.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	0	↓(esc) ^a	Giovannini y cols., 1999
<i>Administración postentrenamiento</i>									
Difenhi dramina	20*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	0.5mA x 1s	-	d	Ghelardini y cols., 1998-2001
Difenhi dramina	10 20	i.p.	2m	Ratones ♂	Albino	0.08mA x 3s ⁻	-	0	Molinengo y cols., 1999
Prometacina	2 20*	i.p.	60m	Ratones ♂	Kunming	∩	-	0	Pan, 1995
Tioperamida	2 5*	i.p.	2m	Ratones ♂	Albino	0.08mA x 3s	-	+	Molinengo y cols., 1999
Tioperamida	2* 5*	i.p.	2m	Ratones ♂	Albino	0.08mA x 3s	-	↓(esc) ^d	Molinengo y cols., 1999
<i>Administración pretest</i>									
Imetit	5	i.p.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	-	0	Giovannini y cols., 1999
RAMH	5	i.p.	30m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	-	0	Giovannini y cols., 1999
Tioperamida	5*	i.p.	120m	Ratas ♂	Wistar	0.7mA x 5s	-	↓(esc) ^a	Giovannini y cols., 1999

Nota: La administración aguda intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST)] en machos (♂) no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test (24 horas después) tuvo efectos significativamente (*) deteriorantes (d), facilitadores (+), no tuvo efectos (0) y potenció (∩), disminuyó ↓() o no influyó 0() en los efectos de la sustancia entre paréntesis cuya acción se abrevia en los superíndices. La intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) o la bajada de temperatura en grados centígrados (°C) y su duración en segundos (s); ∩: sin datos. **Abreviaturas:** esc: escopolamina; metop: metoprina.

E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO

Administración preentrenamiento

El *picrotoxin*, un antagonista de los receptores gabaérgicos deteriora el condicionamiento reduciendo las latencias tanto del entrenamiento como las del test (Pan, 1995). El *baclofen* también disminuyó las latencias del test pero sin modificar las del entrenamiento (Ogasawara y cols., 1999) (ver Tabla 6.4.2.E). En relación a los nootropos, el *aniracetán*, por sí solo, no tuvo efecto sobre las latencias en el test cuando se administró 120 minutos antes del entrenamiento (Ogasawara y cols., 1999) ó 60 minutos antes (Yamaguchi y cols., 1996). Sin embargo, el *aniracetán* mostró efectos antiamnésicos cuando 30 minutos antes del entrenamiento se administró *escopolamina*, aunque no se lograron los mismos efectos con la amnesia inducida por la administración 10 minutos antes del entrenamiento de *baclofen* (Ogasawara y cols., 1999). La administración preentrenamiento de *bifemelana* ó *idebenona* no tuvo efecto sobre las latencias de la evitación inhibitoria en el test, ni tampoco atenuaron la amnesia inducida por la *escopolamina*, o por el *baclofen* (ver Tabla 6.4.2.E).

La administración 60 minutos antes del entrenamiento de *indeloxacina* agravó la amnesia inducida por la *escopolamina*, pero no tuvo efectos sobre la amnesia inducida por el *baclofen* (Ogasawara y cols., 1999). Sin embargo, en otros estudios, las ratas aprendieron mejor que los controles cuando recibieron *indeloxacina* antes del entrenamiento (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Takahashi y cols., 1995) e incluso redujo el deterioro provocado por la administración también preentrenamiento de CXM en ratones (Shimizu-Sasamata y cols., 1993) o de la *escopolamina* en ratas (Yamaguchi y cols., 1996). Ogasawara y cols., (1999) administraron oralmente una hora antes del entrenamiento *NS-105* (un estimulador central de la actividad colinérgica que también incrementa el número de receptores GABA_B) y las latencias no fueron diferentes de las obtenidas por los controles, pero si 30 minutos antes del entrenamiento se les inyectaba *escopolamina*, el *NS-105* era capaz de prevenir sus efectos amnésicos, al igual que invertía los efectos amnésicos derivados de la administración antes del entrenamiento de *baclofen* (Ogasawara y cols., 1999). La administración de diversas dosis de *oxiracetán* o de *aniracetán* no cambió las latencias en ninguna de las dos fases en relación a los controles, pero la administración de 100 mg/kg de *aniracetán* ó de 50-100 mg/kg de *oxiracetán* prevenía la amnesia provocada con la administración preentrenamiento de 0.63 mg/kg de *escopolamina* (Spignoli y Pepeu, 1987). Ponzio y

cols., (1989) también describieron la capacidad del *oxiracetán* para revertir el efecto amnésico de la *escopolamina* preentrenamiento. La *tacrina* 30 minutos antes del entrenamiento atenuó la amnesia inducida por la *escopolamina* administrada en el mismo momento (Chopin y Briley, 1992).

La administración de benzodiazepinas en voluntarios humanos sanos les impide retener la información que se les presenta después de tomar una dosis (amnesia anterógrada) (Curran, 1999). En cambio, en animales el estudio de Podhorna y cols., (2002) reveló que el *diazepán* preentrenamiento no tuvo efecto en los ratones machos, pero en las hembras mejoró su consolidación, diferencias que no se debían a la sensibilidad a la descarga eléctrica o al aprendizaje; en cambio, su administración 20 minutos antes del entrenamiento impidió su adquisición en el estudio de Carvalho y Tomaz (1998), lo cual se pudo comprobar 48 horas después, en las latencias del test o 24 horas después (Lenègre y cols., 1988). El agonista inverso de los receptores benzodiazepínicos, *FG-7142*, facilitó la adquisición cuando se inyectó 30 minutos antes del entrenamiento (Viu y cols., 2000) (ver Tabla 6.4.2.E.).

Administración postentrenamiento

El *picrotoxín* administrado 60 minutos después del entrenamiento no tuvo efectos (Pan, 1995), ni la administración tras el entrenamiento de *bicuculina*, un antagonista gabaérgico, que tampoco influyó en los efectos facilitadores del péptido Orexin A sobre esta fase (Telegdy y Adamik, 2002) (ver Tabla 6.4.2.E.). La administración postentrenamiento de 2 mg/kg de *baclofen* ó de 20 mg/kg de *difenhidramina* tuvo efectos amnésicos (Ghelardini y cols., 1998; 1999).

La administración de *diazepán* no tuvo ningún efecto cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento (Ghelardini y cols., 1999). Voigt y cols., (1996) analizaron el efecto de la intensidad de la descarga eléctrica sobre el condicionamiento: la consolidación mejoraba con la administración postentrenamiento de 0.5 mg/kg de *clonacepán* ó de 2 y 8 mg/kg de *diazepán* si la descarga era de 0.25 mA, pero la capacidad de ambas sustancias para aumentar las latencias no se manifestó si se elevaba la intensidad a 0.75mA.

Administración preentrenamiento y pretest

La administración antes del entrenamiento y del test de 50 y 100 mg/kg de *oxiracetán* tras un pretratamiento de 5 días no tuvo efectos sobre la evitación inhibitoria

(Sansone y cols., 1990; 1991; 1993) ni tampoco pudo atenuar el deterioro inducido con la *mecamilamina* sobre la adquisición (Sansone y cols., 1990). La administración de *diacepán* en unos estudios no tuvo ninguna repercusión en el recuerdo (Sanger y cols., 1989) pero sí en otros, reduciendo las latencias del test (Klint, 1991). En el caso del *clordiacepóxido*, su administración antes del test disminuyó las latencias (Klint, 1991) o no tuvo ninguna repercusión (Sanger y cols., 1989).

Tabla 6.4.2.E. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA			MUESTRA			TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Aniracetán	100*	oral	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	↓(esc) ^a	Spignoli y Pepeu, 1987
Aniracetán	50 300	oral	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	0(esc) ^a	Spignoli y Pepeu, 1987
Aniracetán	10 30 100	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(bacl) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Aniracetán	10 30 100 300	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0	Ogasawara y cols., 1999
Aniracetán	30 100 300	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	0	Yamaguchi y cols., 1996
Aniracetán	10 30* 100* 300	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	↓(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Aniracetán	50 100 300	oral	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	0	Spignoli y Pepeu, 1987
Baclofen	1 2 4* 8*	i.p.	10m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	d	Ogasawara y cols., 1999
Bifemelana	10, 30, 100, 300, 1000	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0	Ogasawara y cols., 1999
Bifemelana	10, 30, 100, 300, 1000	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Bifemelana	30 100 300	oral	120m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(bacl) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Diacepán	2*	i.p.	20m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.8mA x 1s	0	a	Carvalho y Tomaz, 1998
Diacepán	1	s.c.	30m	Ratones ♂	C57	ST	0.6mA x 2s	0	0	Podhorna y cols., 2002
Diacepán	1*	s.c.	30m	Ratones ♀	C57	ST	0.6mA x 2s	0	+	Podhorna y cols., 2002
Diacepán	1*	i.p.	30m	Ratones ♂	NMRI	TC	0.35mA	0	a	Lenègre y cols., 1988
Idebenona	30 100 300	oral	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(bacl) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Idebenona	10 30 100 300 1000	oral	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0	Ogasawara y cols., 1999
Idebenona	10 30 100 300 1000	oral	30m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Indeloxacina	3 10 20 30	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	0	Yamaguchi y cols., 1996
Indeloxacina	3 10 20* 30	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	↓(esc) ^d	Yamaguchi y cols., 1996

E. PRINCIPALMENTE SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Indeloxacina	10 30 100 300	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0	Ogasawara y cols., 1999
Indeloxacina	10* 30 100* 300	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	↑(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Indeloxacina	30 100 300	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0(bacl) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Indeloxacina	1 2* 4 8	i.p.	60m	Ratas ♂	Wistar	TC	0.25mA x 2s	0	+	Shimizu-S. y cols., 1993
Indeloxacina	3 10* 20* 30	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.06mA x 2s	0	+	Takahashi y cols., 1995
Indeloxacina	1 3 10* 30	oral	30m	Ratones ♂	ICR	TC	0.25mA x 2s	0	↓(CXM) d	Shimizu-S. y cols., 1993
NS-105	1 3* 10* 30* 100*	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	↓(bacl) ^d	Ogasawara y cols., 1999
NS-105	1 3 10 30 100	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	SD	0.8mA	0	0	Ogasawara y cols., 1999
NS-105	1 3* 10* 30* 100	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	SD	0.8mA	0	↓(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
NS-105	1 3 10 30 100	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	0	Ogasawara y cols., 1999
NS-105	1 3* 10* 30* 100	oral	60m	Ratas ♂	Wistar	ST	1.3mA x 3s	0	↓(esc) ^d	Ogasawara y cols., 1999
Oxiracetán	50* 100*	i.p.	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	↓(esc) ^a	Spignoli y Pepeu, 1987
Oxiracetán	10	i.p.	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	0(esc) ^a	Spignoli y Pepeu, 1987
Oxiracetán	10 50 100	i.p.	90m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1.5mA x 5s	0	0	Spignoli y Pepeu, 1987
Oxiracetán	1.9* 6.3* 19*	i.c.v.	60m	Ratas ♂	Wistar	ST (30m)	1mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ponzio y cols., 1989
Picrotoxina	1* 5*	i.p.	15m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	↓	d	Pan, 1995
FG-7142	30*	i.p.	30m	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	+	Viu y cols., 2000
Tacrina	0.1 0.3 1* 3*	i.p.	30m	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST (48)	0.8mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Chopin y Briley, 1992

E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN POSTENTRENAMIENTO										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO	AUTOR	
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock			
Bicuculina	1	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0	Telegdy y Adamik, 2002	
Bicuculina	1	i.p.	0m	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	0(Or A) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002	
Baclofen	2*	i.p.	0m	Ratones ♂	Swiss	ST	0.1mA x 1s	a	Ghelardini y cols., 1998-2001	
Clonacepán	0.125 0.5*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.2mA x 1s	+	Voigt y cols., 1996	
Clonacepán	0.125 0.5	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.7mA x 1s	0	Voigt y cols., 1996	
Diacepán	2 8	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.75mA x 1s	0	Voigt y cols., 1996	
Diacepán	2* 8*	i.p.	0m	Ratones ♂	NMRI	ST	0.25mA x 1s	+	Voigt y cols., 1996	
Picrotoxina	1 5	i.p.	60m	Ratones ♂	Kunming	ST	¿	0	Pan, 1995	

E. SOBRE EL SISTEMA GABAÉRGICO										
ADMINISTRACIÓN PREENTRENAMIENTO Y PRETEST										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
Clordiacepó-xido	1 3 10	i.p.	30m AT	Ratas ♂	Wistar	SD	0.6mA x 1s	-	0	Sanger y cols., 1989
Clordiacepó-xido	0.01* 0.1 1*	s.c.	30m AT	Ratas ♂	Sprague Dawley	ST	0.3mA x 4s	-	d	Klint, 1991
Diacepán	0.01 0.1* 1	s.c.	30m AT	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	0.3mA x 4s	-	a	Klint, 1991
Diacepán	0.5 1 2	i.p.	30mAT	Ratas ♂	Wistar	SD	0.6mA x 1s	-	0	Sanger y cols., 1989
Oxiracetán	50 100	i.p.	5d + 30m AE y 30m AT	Ratones ♂	DBA/2	ST	0.7mA x 1s	0	0	Sansone y cols., 1990
Oxiracetán	50 100	i.p.	30m AE y 30m AT	Ratones ♂	DBA/2	ST	0.7mA x 1s	0	0(mec) ^d	Sansone y cols., 1990
Oxiracetán	50	i.p.	5d + 30m AE y 30m AT	Ratones ♂	CD1	ST	0.7mA x 1s	0	0	Sansone y cols., 1991
Oxiracetán	100	i.p.	30m AE y 30m AT	Ratones ♂	CD1	ST	0.7mA x 1s	0	0	Sansone y cols., 1993
Oxiracetán	10 25* 50*	i.p.	5d + 30m AE y 30m AT	Ratones ♂	CD1	ST	0.7mA x 1s	0	↓(hal) ^d	Castellano y cols., 1992

Nota: La administración aguda oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [antes del entrenamiento (AE), antes del test (AT), minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos (♂) significativamente (*) redujo (↓) o no tuvo efectos (0) en las latencias del entrenamiento (Ent); en las latencias del test (24 horas después) tuvo efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+), no tuvo efectos (0) y potenció ↑(), disminuyó ↓() o no influyó 0() en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. La intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) o la bajada de temperatura en grados centígrados (°C) y su duración en segundos (s); ♂: sin datos. Abreviaturas: bac1: baclofen; esc: escopolamina; hal: haloperidol; mec: mecamilamina; Orex.A: Orexin A.

F. SOBRE OTROS SISTEMAS

Sistema peptidérgico

Los péptidos también pueden facilitar el condicionamiento de evitación inhibitoria: la administración de *Orexin A* facilitaba el aprendizaje, la consolidación y el recuerdo, administrado antes y después del entrenamiento y antes del test, respectivamente (Telegdy y Adamik, 2002); la *Sustancia P* inmediatamente después del entrenamiento también mejoró la consolidación e incluso impidió que el *diacepán* tuviera efectos negativos sobre la memoria (Carvalho y Tomaz, 1998).

Sistema endocrino: hormonas

También es muy importante el papel que ciertas hormonas desempeñan en la memoria. La *epinefrina* mejora la consolidación de la memoria (Roesler y cols., 1999), ya que, aunque no puede cruzar la barrera hematoencefálica, activa los adrenorreceptores

localizados en la periferia para que lleguen a otras áreas cerebrales (McGaugh, 2000). Este efecto facilitador, sin embargo, no es capaz de revertir el efecto negativo logrado con la administración preentrenamiento de *MK-801* (Roesler y cols., 1999). En relación a los glucocorticoides las investigaciones con animales muestran que niveles elevados y prolongados conllevan una pérdida neuronal en el hipocampo que se traduce en un declive cognitivo (Jameison y Dinan, 2001), sin embargo, en agudo la consolidación es mejor en aquellas ratas hembras a las que se les administró justo tras el entrenamiento, *dexametasona*, un glucocorticoide sintético (Roesler y cols., 1999).

También se ha determinado el papel de las *hormonas sexuales* en la formación de la memoria de la evitación inhibitoria: Vázquez-Pereyra y cols., (1995) administraron 45 minutos antes del entrenamiento diferentes dosis de *testosterona*, *estradiol* y *norandrostebolona* a ratas machos; consideraron como memoria a corto plazo el recuerdo a los 10 minutos del entrenamiento y a largo plazo pasadas 24 horas: la administración de 20 ó 30 mg/kg de *testosterona*, 0.4 mg/kg de *estradiol* o 4 mg/kg de *norandrostebolona* facilitaban la memoria a corto plazo, mientras que la memoria a largo plazo se mejoró con las dosis de 30 mg/kg de *testosterona*, 1.2 mg/kg de *estradiol* y 4 mg/kg de *norandrostebolona*.

La administración de los agentes antiestrógenos *tamoxifen* y *toremifen* afectó a los ratones machos y hembras de distinto modo: si antes de aprender, recibían *toremifen* ambos sexos aprendían peor el condicionamiento, pero si se les administraba antes del test, entonces únicamente los machos tenían problemas para recordar (Chen y cols., 2002). En las hembras, se observó que cuando recibían el tratamiento agudo de *toremifen* inmediatamente después del entrenamiento, mostraban deterioro en la consolidación las entrenadas con el tipo de evitación inhibitoria step-down, pero no las que aprendieron con el step-through (Chen y cols., 2002). En los machos entrenados con step-through, la administración inmediatamente después del entrenamiento de *tamoxifen* redujo las latencias del test; en las hembras el *tamoxifen* no modificó el condicionamiento tipo step-through, pero deterioró la consolidación y el recuerdo del tipo step-down (Chen y cols., 2002).

Relacionados con la glicina

La administración de un antagonista de la glicina, el 7KYN, dependiendo de la intensidad de shock empleada tuvo efectos facilitadores (0.18mA) o no tuvo efectos

(0.23mA) sobre la adquisición; sin embargo, su administración tanto antes como después del entrenamiento previno del daño cognitivo provocado por PTZ (Viu y cols., 2000), como el agonista parcial de la glicina_B, ACPC que también facilitó la adquisición cuando la intensidad fue baja (0.18mA), pero cuando fue más alta (0.23mA) lo único que hizo fue reducir el deterioro provocado por la administración preentrenamiento de PTZ ó PDC pero no con el logrado por la escopolamina (Viu y cols., 2000). La administración de (+)HA-966, otro agonista parcial de la glicina_B, facilitó tanto la adquisición como la consolidación de la evitación inhibitoria (Viu y cols., 2000). La administración 90 minutos antes del entrenamiento de 1 mg/kg de glicina, no tuvo efectos intrínsecos, aunque abolió los efectos facilitadores descritos con la administración de ACPC y 7KYN, pero no el obtenido con el FG-7142 (Viu y cols., 2000).

Adenosina

Los antagonistas selectivos de los receptores de adenosina A_{2A} (SCH58261) y A₁ (DPCPX) no tuvieron efectos cuando fueron administrados 180 minutos después del entrenamiento, sin embargo, de administrarse inmediatamente, el SCH58261 facilitaba la consolidación de la evitación inhibitoria (Kopf y cols., 1999).

Metales

La administración excesiva de plomo (Pb²⁺) cuando los animales están en el periodo crítico de neurogénesis (prenatal) deteriora el condicionamiento de evitación inhibitoria, pero no afecta cuando se administra después de dicho periodo; la intoxicación crónica con cinc (Zn²⁺), sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre esta tarea (de Oliveira y cols., 2001).

Plantas medicinales

La administración preentrenamiento de *gastrodin*, un constituyente activo de la planta *Gastrodia Elata* Blume, no pudo revertir el efecto deteriorante de la *escopolamina*, pero sí la amnesia obtenida con la *CXM* ó la *apomorfina* (Hsieh y cols., 1997). La administración del derivado de esa planta, el *alcohol hidroxibenzol* (HBA) una hora antes del entrenamiento atenuó la amnesia provocada por el *CMX* (Hsieh y cols., 1997; 1998) por la administración de *apomorfina* (Hsieh y cols., 1997, Wu y cols., 1996) así como el deterioro ocasionado por la administración de *PCA*, pero no tuvo efectos sobre el deterioro inducido por la *escopolamina* (Hsieh y cols., 1997; Wu y cols., 1996).

La administración antes del entrenamiento de diversas dosis de extracto de *Ginkgo Biloba* también atenuó la amnesia derivada de la administración conjunta de *escopolamina* (Chopin y Briley, 1992) (ver Tabla 6.4.2.F.). El *Hipérico* (*Hypericum Perforatum* o hierba de S. Juan) ha mostrado tener propiedades nootrópicas, ya que su administración pretest mejora el recuerdo de la evitación inhibitoria, aunque no es capaz de revertir el efecto amnésico de la administración pretest de *escopolamina* (Khalifa, 2001) que sí se consigue atenuar con plantas medicinales, como el *Panax Ginseng*, el *Panax Notoginseng* y el *Coptis Chinensis* (Hsieh y cols., 2000).

Opiáceos/opioides

La administración de un antagonista de los receptores μ -opioides (β -*funaltrexamina*) antes del test bloqueó el efecto deteriorante de una sustancia con gran afinidad por los receptores μ -opioides (*TAPA*) (Ukai y cols., 1995). Los animales que previo al entrenamiento habían recibido agonistas selectivos de los receptores opiáceos δ_1 (*DPLPE*) y δ_2 (*deltorfin*) aprendieron peor que los controles (Ukai y cols., 1997), lo cual se evitó si también se les administraba antagonistas selectivos para dichos receptores (δ_1 , *7-benzilidenenaltrexona*) y (δ_2 , *naltriben*) (Ukai y cols., 1997). Si 24 horas antes del entrenamiento se administraba un antagonista de los receptores μ_1 -opioides (*naloxonacina*) se contrarrestaba el efecto deteriorante de la administración postentrenamiento de las *endomorfina*₁ y de las *endomorfina*₂ (Ukai y Lin, 2002). La *naloxona*, administrada inmediatamente después del entrenamiento mejora la consolidación (Teledgy y Adamik, 2002), pero no pudo invertir el deterioro provocado por la administración preentrenamiento de *MK-801* (Roesler y cols., 1999; Teledgy y Adamik, 2002), ni modificar el efecto protector de la *Orexin A* cuando se administró antes del test, fase en la que por sí sola tampoco tuvo ningún efecto (Teledgy y Adamik, 2002).

La administración de 0.5 ó 1 mg/kg de *morfina*, inmediatamente después del entrenamiento deterioró la consolidación de la evitación inhibitoria (Cestari y Castellano, 1997), como el antagonista selectivo k-opioide (*n-BNI*) cuyos efectos amnésicos se anularon con la administración previa de un agonista k-opioide (*U-50,488H*) (Ghelardini y cols., 2001). La administración preentrenamiento de los agonistas k-opioides (*VA-100* y *VA-101*) no tuvieron efectos sobre las latencias del entrenamiento ni las del test, pero su administración previno de la amnesia inducida

por la administración postentrenamiento de *escopolamina*, *mecamilamina*, *baclofen*, *difenhidramina* y *n-BNI* (Ghelardini y cols., 2001).

Varios

La *glucosa* tras el entrenamiento facilita la consolidación si se realiza inmediatamente después (Okaichi y Okaichi, 1997; Roesler y cols., 1999) o a los 10 minutos, pero no pasados 30 ó 60 minutos del mismo (Okaichi y Okaichi, 1997), sin embargo, su efecto facilitador no pudo revertir el deterioro inducido por la administración preentrenamiento de *MK-801* (Roesler y cols., 1999). Si se administra inmediatamente después del entrenamiento un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico (*L-NAME*) se observa un deterioro de la consolidación, pero no si se inyecta 180 minutos después del entrenamiento (Baratti y Kopf, 1996b). Sin embargo, el *NO-Arg*, otro inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, no tuvo efectos por sí mismo ni modificó los efectos facilitadores derivados de la administración de *Orexin A* (Telegdy y Adamik, 2002).

La *cicloheximida* (CXM), un inhibidor de la síntesis de proteínas, deterioró la adquisición de la evitación inhibitoria cuando se administró antes del entrenamiento (Shimizu-Sasamata y cols., 1993) y la consolidación dado después del entrenamiento (Hsieh y cols., 1997; 1998). La *anisomicina*, otro inhibidor la síntesis proteica, también ha demostrado tener propiedades amnésicas sobre la adquisición (Flood y cols., 1978). El deterioro inducido por la administración de un ligando endógeno del receptor cannabinoideo (*anandamida*) justo después del entrenamiento no se observó pasadas dos horas del mismo (Castellano y cols., 1997).

Tabla 6.4.2.F. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS										
F. SOBRE OTROS SISTEMAS										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
<i>Sistema peptidérgico</i>										
Orexin A	140 280 560*	i.c.v	30m AE	Ratas ♂	Wistar	ST	0.75 mA x 2s	0	+	Telegdy y Adamik, 2002
Orexin A	140 280* 560*	i.c.v	0m DE	Ratas ♂	Wistar	ST	0.75 mA x 2s	-	+	Telegdy y Adamik, 2002
Orexin A	140 280 560*	i.c.v	30m AT	Ratas ♂	Wistar	ST	0.75 mA x 2s	-	+	Telegdy y Adamik, 2002
Sustancia P	50*	i.p.	0m DE	Ratas ♂	Wistar	SD	0.8mA x 1s	-	+	Carvalho y Tomaz, 1998
Sustancia P	50*	i.p.	0m DE	Ratas ♂	Wistar	SD	0.8mA x 1s	-	↓(dia) ^a	Carvalho y Tomaz, 1998
<i>Sistema Endocrino: hormonas</i>										
Dexametasona	0.3*	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	+	Roesler y cols., 1999
Dexametasona	0.3	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	0(MK) ^d	Roesler y cols., 1999
Epinefrina	25*	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	+	Roesler y cols., 1999
Epinefrina	25	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	0(MK) ^d	Roesler y cols., 1999
Estradiol	0.2 0.4 0.8 1.2*	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Estradiol	0.2 0.4* 0.8 1.2	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST (10m)	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Norandros- tenolona	1 2 4* 6	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Norandros- tenolona	1 2 4* 6	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST (10m)	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Tamoxifen	1 3 10	i.p.	0m DE	Ratones ♂	Swiss	SD	0.36mA	-	d	Chen y cols., 2002
Tamoxifen	1 3 10	i.p.	30m AE 0m DE 30m AT	Ratones ♀	Swiss	ST	0.36mA	0 - -	0 0 0	Chen y cols., 2002
Tamoxifen	1 3 10	i.p.	30m AE	Ratones ♀	Swiss	SD	0.36mA	0	0	Chen y cols., 2002
Tamoxifen	1, 3, 10*	i.p.	0m DE 30m AT	Ratones ♀	Swiss	SD	0.36mA	- -	d d	Chen y cols., 2002
Testosterona	5, 10, 20, 30*	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Testosterona	5 10 20* 30*	i.p.	45m AE	Ratas ♂	Wistar	ST (10m)	1.2mA x 5s	0	+	Vázquez-P y cols., 1995
Toremifen	3* 10* 30* 3 10 30*	i.p.	30m AE	Ratones ♀	Swiss	SD ST	0.36mA	0	d d	Chen y cols., 2002
Toremifen	3 10 30	i.p.	30m AT	Ratones ♀	Swiss	ST SD	0.36mA	-	0 0	Chen y cols., 2002
Toremifen	3 10 30 3 10 30*	i.p.	0m DE	Ratones ♀	Swiss	ST SD	0.36mA	-	0 d	Chen y cols., 2002
Toremifen	3 10 30* 3* 10 30	i.p.	30m AE 30m AT	Ratones ♂	Swiss	SD ST	0.36mA	0 -	d d	Chen y cols., 2002

F. SOBRE OTROS SISTEMAS (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
<i>Relacionados con la Glicina</i>										
ACPC	400	i.p.	0m DE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	-	0	Viu y cols., 2000
ACPC	400*	i.p.	30m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	+	Viu y cols., 2000
ACPC	400*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	-	↓(PTZ) ^d	Viu y cols., 2000
ACPC	400*	i.p.	15m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	↓(PTZ) ^d	Viu y cols., 2000
ACPC	400*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	-	↓(PDC) ^d	Viu y cols., 2000
ACPC	400	i.p.	0m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	0(esc) ^d	Viu y cols., 2000
ACPC	400	i.p.	15m DE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	-	0(esc) ^d	Viu y cols., 2000
7KYN	30	i.p.	30m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	0	Viu y cols., 2000
7KYN	30*	i.p.	30m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	+	Viu y cols., 2000
7KYN	30*	i.p.	0m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	↓(PTZ) ^d	Viu y cols., 2000
7KYN	30*	i.p.	30m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.23mA	0	↓(PTZ) ^d	Viu y cols., 2000
Glicina	1	i.p.	90m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	0	Viu y cols., 2000
Glicina	1*	i.p.	90m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	↓(7K) ⁺	Viu y cols., 2000
Glicina	1*	i.p.	90m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	↓(ACP) ⁺	Viu y cols., 2000
Glicina	1*	i.p.	90m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	0 (FG-7) ⁺	Viu y cols., 2000
(+) HA-966	1*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	-	+	Viu y cols., 2000
(+) HA-966	1*	i.p.	30m AE	Ratones ♂	NIH-Swiss	ST	0.18mA	0	+	Viu y cols., 2000
<i>Glicina</i>										
DPCPX	0.1 0.3 1 3	i.p.	0m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.4mA x 3s	-	0	Kopf y cols., 1999
DPCPX	0.1 0.3 1 3	i.p.	180m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.4mA x 3s	-	0	Kopf y cols., 1999
SCH 58261	0.1 0.3* 1 3	i.p.	0m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.4mA x 3s	-	+	Kopf y cols., 1999
SCH 58261	0.1 0.3 1 3	i.p.	180m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.4mA x 3s	-	0	Kopf y cols., 1999
<i>Metales</i>										
Plomo	intox	oral	AE prenatal	Ratones ♂♀	Swiss	ST (7, 14, 21 y 28d)	0.2mA x 2s	0	d	Oliveira y cols., 2000
Plomo	intox	oral	AE postnatal	Ratones ♂♀	Swiss	ST	0.2mA x 2s	0	0	Oliveira y cols., 2000
Cinc	intox	oral	AE	Ratones ♂♀	Swiss	ST	0.2mA x 2s	0	0	Oliveira y cols., 2000

F. SOBRE OTROS SISTEMAS (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
<i>Plantas medicinales</i>										
Panax Ginseng	0.5* 1*	oral	7d+ 60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Hsieh y cols., 2000
Panax Notoginseng	0.5* 1*	oral	7d + 60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Hsieh y cols., 2000
Gastrodia Elata	0.5 1*	oral	7d + 60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Hsieh y cols., 2000 ⁱ
Coptis Chinensis	0.5* 1*	oral	7d + 60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Hsieh y cols., 2000
Gastrodin	0.5 1 5 25 50	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	0(esc) ^d	Hsieh y cols., 1997
Gastrodin	50*	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(CMX) ^a	Hsieh y cols., 1997
Gastrodin	0.5* 1* 5* 25* 50*	oral	60m AT	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	-	↓(apo) ^a	Hsieh y cols., 1997
HBA	1 5 25	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	0(esc) ^d	Hsieh y cols., 1997
HBA	0.5 1* 5* 25*	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(CMX) ^a	Hsieh y cols., 1997
HBA	1* 5* 10* 25*	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(CMX) ^d	Hsieh y cols., 1998
HBA	0.1* 0.5* 1* 5* 25	oral	60m AT	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	-	↓(apo) ^a	Hsieh y cols., 1997
HBA	1 5 25	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	0(esc) ^d	Wu y cols., 1996
HBA	1* 5* 25*	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(PCA) ^d	Wu y cols., 1996
HBA	1* 5* 25*	oral	60m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST	1mA x 2s	0	↓(apo) ^d	Wu y cols., 1996
Ginkgo Biloba	50, 100, 200	i.p.	30m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST (48)	0.8mA x 2s	0	0(esc) ^a	Chopin y Briley, 1992
Ginkgo Biloba	150* 300* 400* 500*	i.p.	30m AE	Ratas ♂	Sprague-Dawley	ST (48)	0.8mA x 2s	0	↓(esc) ^a	Chopin y Briley, 1992
Hipérico	2 4* 8* 12* 25*	i.p.	30m AT	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15s	-	+	Khalifa, 2001
Hipérico	2 4 8 12 25	i.p.	30m AT	Ratones ♂	Swiss	SD	0.06mA x 15s	-	0(esc) ^a	Khalifa, 2001
<i>Opiáceos/opioides</i>										
7-benzi	3.5*	i.c.v.	20m AE	Ratones ♂	ddY	ST	1mA x 0.5s	0	↓(DP) ^d	Ukai y cols., 1997
7-benzi	3.5*	i.c.v.	20m AE	Ratones ♂	ddY	SD	1mA x 0.5s	0	↓(DP) ^d	Ukai y cols., 1997
β-funaltrexam	5*	i.c.v.	24h AT	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	-	↓(TAP) ^d	Ukai y cols., 1995
Deltorfin	1 3* 10*	i.c.v.	10m AE	Ratones ♂	ddY	ST	0.25mA x 3s	0	d	Ukai y cols., 1997
Deltorfin	1 3* 10*	i.c.v.	10m AE	Ratones ♂	ddY	SD	1mA x 0.5s	0	d	Ukai y cols., 1997
DPLPE	1 3* 10*	i.c.v.	10m AE	Ratones ♂	ddY	ST	0.25mA x 3s	0	d	Ukai y cols., 1997

F. SOBRE OTROS SISTEMAS (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
<i>Opiáceos/opioides (continuación)</i>										
DPLPE	0.1 0.3, 1* 3* 10*	i.c.v.	10m AE	Ratones ♂	ddY	SD	1mA x 0.5s	0	d	Ukai y cols., 1997
Endomorfin1	1*, 3*, 10*, 17.5*	i.c.v.	0m DE	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	-	d	Ukai y Lin, 2002
Endomorfin2	10*, 17.5*	i.c.v.	0m DE	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	-	d	Ukai y Lin, 2002
Morfina	0.25 0.5* 1*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	CD1	ST	0.2mA x 1s	-	d	Cestari y C., 1997
Naloxona	0.3	i.p.	30m AT	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	-	0	Telegdy y A, 2002
Naloxona	0.3	i.p.	30m AT	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	-	0(Or A) ⁺	Telegdy y A, 2002
Naloxona	0.4*	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	+	Roesler y cols., 1999
Naloxona	0.4	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	0(MK) ^d	Roesler y cols., 1999
Naloxonacina	35, 50	s.c.	24h AE	Ratones ♂	ddY	SD	0.6 mA x 0.5s	0	0	Ukai y Lin, 2002
Naloxonacina	35, 50*	s.c.	24h AE	Ratones ♂	ddY	SD	0.6 mA x 0.5s	0	↓(end1) ^d	Ukai y Lin, 2002
Naloxonacina	35* 50*	s.c.	24h AE	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	0	↓(end2) ^d	Ukai y Lin, 2002
Naltriben	19*	i.c.v.	20m AE	Ratones ♂	ddY	ST	1mA x 0.5s	0	↓(delt) ^d	Ukai y cols., 1997
Naltriben	19*	i.c.v.	20m AE	Ratones ♂	ddY	SD	1mA x 0.5s	0	↓(delt) ^d	Ukai y cols., 1997
n-BNI	4.9*	i.c.v.	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	a	Ghelardini y cols., 2001
TAPA	0.3*	i.c.v.	15m AT	Ratones ♂	ddY	SD	0.6mA x 0.5s	-	d	Ukai y cols., 1995
U-50,488H	6*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5 mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(mec) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(bacl) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dif) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-100	25 50* 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(n-B) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	0	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(mec) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(bacl) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(dif) ^a	Ghelardini y cols., 2001
VA-101	50 100*	oral	20m AE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.5mA x 1s	0	↓(n-B) ^a	Ghelardini y cols., 2001

F. SOBRE OTROS SISTEMAS (continuación)										
SUSTANCIA				MUESTRA		TAREA		EFECTO		AUTOR
Nombre	Dosis	Vía	Adm	Sujetos	Cepa	Tipo	Shock	Ent	Test	
<i>Varios</i>										
Glucosa	500*	i.p.	0m DE 10m DE	Ratas ♂	Wistar	ST	0.5mA x 1.2s	-	+	Okaichi y Okaichi, 1997
Glucosa	500	i.p.	30m DE 60m DE	Ratas ♂	Wistar	ST	0.5mA x 1.2s	-	0	Okaichi y Okaichi, 1997
Glucosa	320*	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	+	Roesler y cols., 1999
Glucosa	320	i.p.	0m DE	Ratas ♀	Wistar	SD	0.3mA x 2s	-	0(MK) ^d	Roesler y cols., 1999
L-NAME	3 10* 30* 100*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.8mA x 1s	-	d	Baratti y Kopf, 1996b
L-NAME	100	i.p.	180m DE	Ratones ♂	Swiss	ST	0.8mA x 1s	-	0	Baratti y Kopf, 1996b
NO-Arg	50	i.c.v.	30m AT	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	-	0	Telegdy y Adamik, 2002
NO-Arg	50	i.c.v.	30m AT	Ratas ♂	Wistar	ST	0.7mA x 2s	-	0(Or A) ⁺	Telegdy y Adamik, 2002
CXM	1.5*	s.c.	0m DE	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1mA x 2s	0	a	Hsieh y cols., 1997
CXM	1.5*	s.c.	0m DE	Ratas ♂	Sprague- Dawley	ST	1mA x 2s	0	d	Hsieh y cols., 1998
CXM	150*	s.c.	30m AE	Ratones ♂	ICR	ST	0.3mA x 2s	0	d	Suzuki y cols., 1995
CXM	150*	s.c.	30m AE	Ratones ♂	ICR	TC	0.2mA x 2s	0	d	Shimizu-S. y cols., 1993
Anisomicina	20*	s.c.	15m AE	Ratones ♂	CD1	ST	0.32mA	0	a	Flood y cols., 1978
Anandamida	1.5 3* 6*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	-	d	Castellano y cols., 1997
Anandamida	6	i.p.	120m DE	Ratones ♂	CD1	ST	0.5mA x 2s	-	0	Castellano y cols., 1997
PTZ	45*	i.p.	0m DE	Ratones ♂	NIH- Swiss	ST	0.3mA	-	a	Viu y cols., 2000

Nota: La administración aguda o crónica oral, intraperitoneal (i.p.), intracerebroventricular (i.c.v.) o subcutánea (s.c.) de una determinada sustancia en diferentes momentos [antes del entrenamiento (AE), después del entrenamiento (DE) y antes del test (AT), minutos (m)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria [tipo *step-through* (ST), *step-down* (SD) o *two-compartment* (TC)] en machos ♂ y hembras ♀ en las latencias del entrenamiento (Ent) y/o en las del test tuvo efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+), no tuvo efectos (0), potenció (↑), disminuyó (↓) o no influyó (0) en los efectos de la sustancia entre paréntesis, cuya acción se abrevia en los superíndices. La intensidad del shock se expresa en miliamperios (mA) y su duración en segundos (s); √: sin datos. El intervalo entrenamiento-test fue de 24 horas salvo excepciones. Abreviaturas: apo: apomorfina; bac: baclofen; delt: deltorfin; dia: diacepán; dif: difenhidramina; end1: endorfinas 1; end2: endorfinas 2; esc: escopolamina; n-B: n-BNI; mec: mecamilamina; MK: MK-801; Or A: Orexin A.

Tras la revisión de estos estudios parece que la administración de agonistas colinérgicos en roedores, antes del entrenamiento no ayuda a aprender mejor la tarea, pero alivia el deterioro cognitivo; en cambio, los antagonistas colinérgicos o no afectan o impiden la adquisición. Si se administran después del entrenamiento, los agonistas colinérgicos ayudan a retener mejor esa información, pero no afectan al recuerdo, mientras que en la mayoría de los estudios, los antagonistas colinérgicos deterioran la consolidación y el recuerdo se bloquea únicamente con la escopolamina (Tablas 6.4.2.A.).

La administración aguda de antagonistas dopaminérgicos no repercutió ni en la adquisición ni en el recuerdo, pero en la consolidación reducen los efectos facilitadores o potencian el deterioro previo inducido por otras sustancias; con los agonistas dopaminérgicos, de manera similar, no se dan resultados más que con la interacción de sustancias, reduciendo el deterioro previo. Los agonistas y antagonistas noradrenérgicos, salvo en casos aislados en los que causan deterioro, no refleja ningún cambio, con independencia del momento en el que se administren. Los antagonistas serotoninérgicos administrados antes del entrenamiento permiten la adquisición del aprendizaje lo cual se refleja en las latencias del test, que no están modificadas por el tratamiento, mientras que el tratamiento agudo con agonistas serotoninérgicos deteriora la adquisición y el recuerdo, pero no la consolidación cuando se administran preentrenamiento, pretest o postentrenamiento, respectivamente (Tablas 6.4.2.B.).

En relación al glutamato, los receptores NMDA parecen ser esenciales para la adquisición del aprendizaje, ya que la administración de antagonistas la deteriora, mientras que el deterioro no es consistente a lo largo de los estudios si son administrados inmediatamente después de aprender o antes de recordar (Tabla 6.4.2.C.). Los agonistas histaminérgicos atenúan la amnesia cuando se administran antes del entrenamiento, pero no tienen efecto si se dan antes del test; con los antagonistas histaminérgicos, el efecto es similar y sólo en contados casos se describe deterioro en la adquisición, en la consolidación o incluso mejoría (Tablas 6.4.2.D.). Tanto los agonistas como los antagonistas gabaérgicos bloquean la adquisición y la consolidación. La administración de benzodiazepinas facilitó la consolidación o no varió los resultados según la intensidad de shock empleada; pero si antes de aprender las ratas recibían *diazepam*, esto les impedía la adquisición mientras que en los ratones se la facilitó o no varió los resultados (Tablas 6.4.2.E.).

Cuando a los roedores se les administró hierbas medicinales chinas y sus extractos, no aprendieron mejor, pero se les atenuó la amnesia producida por otra sustancia; los agonistas y antagonistas de la glicina favorecieron la adquisición y redujeron el deterioro en aquellos animales a los que se les había inducido tal condición. La administración de antagonistas opioides/opiáceos redujo el deterioro de la amnesia inducida, mientras que los agonistas opiáceos deterioraron la adquisición, la consolidación o el recuerdo, los opioides protegían de este daño. Las hormonas sexuales, en los machos, y la epinefrina y los glucocorticoides en las hembras favorecen la consolidación de la memoria, mientras que los antagonistas de los estrógenos deterioran la adquisición y el recuerdo en ambos sexos (Tablas 6.4.2.F.).

Gracias a la farmacología conductual se ha averiguado dónde, cuándo, cómo y qué pasos están implicados en cada secuencia de la formación de la memoria (Izquierdo y McGaugh, 2000). Tras la revisión de todos estos estudios se puede concluir que:

- (1) el aprendizaje depende de la actividad integrada de varias zonas cerebrales,
- (2) está implicado más de un sistema de neurotransmisión, y
- (3) es importante considerar la interacción de sustancias facilitadores e inhibitoras (por ejemplo, la administración de agonistas colinérgicos con efectos facilitadores y su bloqueo con la administración de agonistas serotoninérgicos o agonistas opioides que contrarrestan la amnesia inducida con antagonistas colinérgicos).

GLOSARIO DE SUSTANCIAS INCLUIDAS EN ESTE CAPÍTULO

(por orden alfabético)

(+)-HA-966, agonista parcial de la glicina_B
 (+)-SKF-10,047, prototipo de agonista de los receptores σ_1
 2-TEA, agonista de los receptores histaminérgicos H₁
 5-HTP (5-hidroxitriptófano), precursor de la serotonina
 5-MeODMT, agonista serotoninérgico
 7-benzilidenenaltrexona, antagonista selectivo de los receptores opiáceos δ_1
 7KYN (ácido 7-clorokinurénico), antagonista de la glicina_B
 8-Br-AMPC (adenosín cíclico monofosfato)
 8-OH-DPAT, agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}
 ACPC (ácido aminociclopropanecarboxílico), agonista parcial de la glicina_B
 ACPD, agonista de los receptores de glutamato
 AF102B, agonista selectivo de los receptores muscarínicos M₁
 AF64A, neurotoxina colinérgica
 AG-4, agonista selectivo de los receptores nicotínicos
 Anandamida, ligando endógeno del receptor cannabinoideo
 Anfetamina, agonista de la noradrenalina y de la dopamina
 Aniracetán, nootropo
 Anisomicina, inhibidor de la síntesis de proteínas
 AP5, antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA
 Apomorfina, agonista de los receptores dopaminérgicos
 Arecolina, agonista colinérgico
 Atenolol, antagonista de los β -adrenorreceptores
 Atropina, antagonista de los receptores muscarínicos
 Baclofen, agonista de los receptores gabaérgicos_B
 Benzexol, agente antimuscarínico
 Bicuculina, antagonista gabaérgico
 Bifemelana, nootropo
 BIMU 1, agonista de los receptores 5-HT₄
 BIMU 8, agonista de los receptores 5-HT₄
 Cinc (Zn²⁺)
 Ciproheptadina, antagonista de los receptores serotoninérgicos
 Clenbuterol, agonista de los receptores β -adrenérgicos
 Clobenpropit, antagonista los receptores H₃
 Clonacepán, benzodiacepina
 Clonidina, agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos
 Clorpromacina, antagonista de los receptores dopaminérgicos
 CNQX, antagonista de los receptores glutamatérgicos AMPA
 Coptis Chinensis, planta medicinal
 CPP, antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA
 CXM (ciclohexamida), inhibidor de la síntesis de proteínas
 D(+)-alprenolol, bloqueador mixto para los β -adrenoreceptores
 DBO-83, agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}
 Deltorfin, agonista selectivo de los receptores opiáceos δ_2
 Dexametasona, glucocorticoide sintético
 Diacepán, benzodiacepina
 Diciclomina, antagonista selectivo de los receptores muscarínicos M₁
 Difenhidramina, antagonista de los receptores histaminérgicos H₁

DOI, agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT_{1C}
Donecepil, inhibidor de la colinesterasa
DPCPX, antagonista selectivo de los receptores de adenosina A₁
DPLPE, agonista selectivo de los receptores opiáceos δ_1
Endomorfina
Epinefrina, hormona
Escopolamina, antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos
Espirerona, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}
Estaurosporin, inhibidor de la proteincinasa C (PKC)
Estradiol, hormona sexual
E2020, agonista muscarínico
Fenilefrina, agonista no selectivo de los adrenoceptores α
Fenoxibenzamina, antagonista de los receptores α -adrenérgicos
Fentolamina, antagonista de los receptores α -adrenérgicos
FG-7142, agonista inverso del receptor benzodiacepínico
Fisostigmina, agonista muscarínico/nicotínico central y periférico
FLA-63, inhibe la síntesis de noradrenalina
FMPH, agonista selectivo de los receptores histaminérgicos H₁
Forskolin, activador de la adenilciclase
Galantamina, inhibidor de la acetilcolinesterasa
Gastrodin, constituyente activo de la planta *Gastrodia Elata Blume*
Ginkgo Biloba, planta medicinal china
Glicina
Glucosa
Gö6976, inhibidor selectivo de la proteincinasa C (PKC) β_1 y α
Gö7874, inhibidor no selectivo de la proteincinasa C (PKC) β_1 y α
GR125487, antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄
Haloperidol, antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂
HBA, alcohol p-hidroxibenzol extraído de la planta *Gastrodia Elata Blume*
Hexametonium, antagonista nicotínico periférico
Hipérico (*Hypericum Perforatum*), de supuestas propiedades nootrópicas
ICI118551, antagonista para los β_2 -adrenoceptores
Idebenona, nootropo
Imetit, agonistas de los receptores histaminérgicos H₃
Indeloxacina, nootropo
Isoprenalina, agonista de los receptores β -adrenérgicos
Ketamina, antagonista de los receptores NMDA glutamatérgicos
Ketanserin, antagonista mixto de los receptores 5-HT_{2A/2C}
KN62, bloqueador de la proteincinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKII)
KT5720, inhibidor de la proteincinasa dependiente del AMPc (PKA)
KT5823, inhibidor de la proteincinasa G (PKG)
L(-)-alprenolol, antagonista mixto para los β -adrenoceptores y los receptores 5-HT_{1A}
Lavendustin, inhibidor en altas concentraciones de PKG
Lidocaína, bloqueador del canal de sodio (anestésico local)
L-NAME, inhibidor de la síntesis de óxido nítrico
L-triptófano, precursor de la serotonina
LY171555, agonista de los receptores dopaminérgicos D₂
LY83583, inhibidor de la ciclase guanilil
MCPG, antagonista de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos
Mecamilamina, antagonista de los receptores nicotínicos

Metilescopolamina, antagonista de los receptores muscarínicos
Metisérgida, antagonista mixto de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1/2}
Metoprina, inhibidor de la histamina N-metil-Transferasa
Metoprolol, antagonista para los adrenoceptores β_1
Minaprina, facilitador de neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica
MK-486, inhibidor periférico de la carboxilasa
MK-801, antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA
Morfina, agonista opioide
MPT α , inhibe la síntesis de noradrenalina y de dopamina
Muscimol, agonista de los receptores gabaérgicos GABA_A
Nafadotrida, antagonista de los receptores dopaminérgicos D₃
Naloxona, antagonista de los receptores opioides
Naloxonacina, antagonista de los receptores opioides μ_1
Naltriben, antagonista selectivo de los receptores opioides δ_2
NAN-190, antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}
n-BNI, antagonista selectivo de los receptores opioides κ
NDO008, agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}
Neostigmina, agonista de los receptores muscarínicos
Nicotina, agonista de los receptores nicotínicos
NIK247, agonista muscarínico
NO-Arg, inhibidor de la síntesis de óxido nítrico
Norandrostebolona, hormona sexual
Norepinefrina
NS-105, estimula actividad colinérgica central e incrementa número receptores GABA_B
Ondansetron, antagonista de los receptores 5-HT₃
Orexin A, péptido
Oxiracetán, nootropo
Oxotremorina, agonista de los receptores muscarínicos
Panax Ginseng, planta medicinal
Panax Notoginseng, planta medicinal
PCA (p-cloroanfetamina), agonista serotoninérgico
PCPA(p-clorofenilalanina), inhibidor de la síntesis de serotonina
PD098059, inhibidor de la proteincinasa cinasa (MAPKK)
PDC, inhibidor competitivo del transporte de glutamato/aspartato
Pempidina, antagonista de los receptores nicotínicos
Pentolinium, antagonista de los receptores nicotínicos
Picrotoxín, antagonista gabaérgico
Pilocarpina, agonista de los receptores muscarínicos
Pimocide, antagonista de los receptores dopaminérgicos
Pindolol, antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁
Pirenperona, antagonista mixto de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}
Pirenzepina, antagonista selectivo de los receptores muscarínicos M₁
Pirilamina, antagonista selectivo de los receptores histaminérgicos H₁
Plomo (Pb²⁺), con afinidad específica para los sitios de unión del Ca²⁺
Prazosín, antagonista de los receptores adrenérgicos α_1
Prometacina, antagonista de los receptores histaminérgicos H₁
Propranolol, antagonista de los receptores adrenérgicos β
PTZ (pentylene tetrazol), sustancia que provoca amnesia
Quinpirola, agonista de los receptores dopaminérgicos D₂
Radicol, inhibidor de la tirosincinasa

RAMH, agonista los receptores histaminérgicos H₃
Ritanserín, antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂
Rp-AMPSc, inhibidor de la PKA
RU28362, agonista de los receptores glucocorticoides
RU38486, antagonista de los receptores glucocorticoides
SCH23390, antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D₁
SCH57790, antagonista selectivo de los receptores muscarínicos M₂
SCH58261, antagonista selectivo de los receptores de adenosina A_{2A}
SDZ20555, antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄
SKF38393, agonista de los receptores dopaminérgicos D₁
SM21, liberador de la acetilcolina
SNAP, facilitador del óxido nítrico
Sp-AMPSc, estimulante de la PKA
St-587, agonista de los receptores adrenérgicos α_1
Sulpiride, antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D₂
Sustancia P, neuropéptido
Tacrina, nootropo
Tamoxifen, antagonista de los estrógenos
TAPA, sustancia con alta afinidad por los receptores opiáceos μ
Testosterona, hormona sexual
Tetrabenacina, inhibidor de la síntesis de catecolaminas
Tetrodotoxin, inactivador reversible de vías o estructuras neurales
THA, agonista muscarínico
Timolol, antagonista de losreceptores adrenérgicos β
Tioperamida, antagonista de los receptores histaminérgicos H₃
Toremifen, antagonista de los estrógenos
U-50,488H, agonista de los receptores opioides k
VA-100, agonista de los receptores opioides k
VA-101, agonista de los receptores opioides k
YM-091512, agonista de los receptores dopaminérgicos D₂
YM796, agonista de los receptores muscarínico
Yohimbina, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_2
 β -eritroidina, antagonista de los receptores colinérgicos
 β -funaltrexamina, antagonista de los receptores opiáceos μ

II. Parte Experimental



Capítulo 7

Objetivos e hipótesis

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral fue investigar en ratones machos y hembras los efectos derivados de la administración aguda y crónica de la *amitriptilina* sobre la memoria, para lo cual se administró el fármaco en distintos momentos para evaluar su incidencia en la adquisición, la consolidación y el recuerdo de la evitación inhibitoria así como la actividad y la ansiedad en la exploración del laberinto elevado en cruz. Concretamente, se quiso:

I. Estudiar el efecto de la administración aguda de *amitriptilina* inmediatamente después del entrenamiento.

La *amitriptilina* es el antidepresivo tricíclico más anticolinérgico que se conoce (Richelson, 1987) y los estudios experimentales se han centrado en su potencial anticolinérgico para investigar su repercusión en diversas tareas de memoria. En muchos casos, ha tenido efectos amnésicos sobre tareas de evitación activa (Sansone, 1978; Sansone y cols., 1999) y de evitación inhibitoria (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Takahashi y cols., 1995; Kumar y Kulkarni, 1996; Everss y cols., 1999), pero también se han encontrado casos en los que no ha tenido ningún efecto, en la evitación inhibitoria (Klint, 1991; Suzuki y cols., 1995) o en la piscina de Morris (Ortega, 2001).

El Experimento 1 (*Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración aguda de amitriptilina*) fue diseñado como réplica a uno anterior en el que se emplearon las dosis de 7.5, 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* impidieron la consolidación de la evitación inhibitoria en una caja de evitación activa, en los machos con las tres dosis y en las hembras con las dosis de 7.5 y 30 mg/kg (Everss y cols., 1999). En el diseño de la presente tesis doctoral, se quiso comprobar si el cambio de aparato y de algunas variables durante el procedimiento, variaba los efectos de la *amitriptilina* sobre esta tarea. Partiendo de todos estos datos hipotetizamos que la administración aguda tras el entrenamiento tendría efectos amnésicos sobre la consolidación de la evitación inhibitoria, de manera que las latencias del test de los

tratados no variarían entre fases o serían inferiores a las de los controles en dicha fase y que este deterioro sería dependiente de dosis, es decir, a mayores dosis de *amitriptilina*, mayor deterioro.

En este mismo experimento, además, se quiso estudiar el efecto ansiolítico y motor tras la administración aguda de *amitriptilina* durante la exploración del laberinto elevado en cruz. Con otros antidepresivos algunos autores habían obtenido efectos ansiógenos (por ejemplo, Silva y cols., 1999; Skrebuhhova y cols., 1999b), pero otros no habían descrito ningún efecto o efectos ansiolíticos (Klint, 1991; Paslawski y cols., 1996). En nuestro caso, se hipotetizó que, si la *amitriptilina* tenía efectos ansiógenos en el laberinto elevado en cruz, los animales tratados mostrarían mayor ansiedad durante la exploración del mismo, lo cual se manifestaría evitando la entrada o permanencia en los brazos abiertos, mientras que si mostraba efectos ansiolíticos, la reducción de la ansiedad les permitiría una mayor exploración en esos brazos.

Para completar este estudio, se diseñó posteriormente el Experimento 5 (*Estudio del efecto de la administración aguda postentrenamiento de otras dosis de amitriptilina en la evitación inhibitoria*), en el que se amplió el rango de dosis administradas sobre la evitación inhibitoria conservando los mismos parámetros que en el Experimento 1, pero sin realizar la exploración del laberinto elevado en cruz. Basándose en el posible deterioro dependiente de dosis de la *amitriptilina*, se hipotetizó que una dosis más baja (4 mg/kg) y una dosis más alta (35 mg/kg), tendrían un grado de deterioro diferente en la evitación inhibitoria, quizás aclararía la ejecución de las hembras que recibieron en el Experimento 1 la dosis intermedia y a las que dicha dosis pareció no afectarles y tal vez haría más evidente el sexodimorfismo con la dosis de 7.5 mg/kg halladas en el anterior experimento.

II. Estudiar la existencia de aprendizaje dependiente del estado del animal derivado de la administración de amitriptilina.

Se quería comprobar si la situación farmacológica durante el test podría influir en el recuerdo del condicionamiento de la evitación inhibitoria. En algunos estudios se ha demostrado que una buena ejecución en una tarea se debe precisamente a haber replicado la misma situación farmacológica durante el entrenamiento y el test, efecto denominado aprendizaje dependiente del estado. En el Experimento 2 (*Estudio del posible efecto de "aprendizaje dependiente del estado" de la amitriptilina en la evitación inhibitoria*) se utilizó un diseño adaptado de Overton (1974) con el que se combinaban

cuatro situaciones farmacológicas antes del entrenamiento y antes del test: (1) suero fisiológico-*amitriptilina*, (2) *amitriptilina*-suero fisiológico, (3) *amitriptilina-amitriptilina* ó (4) suero fisiológico-suero fisiológico.

Se hipotetizó que aquellos animales que cambiaran de situación, es decir, que recibieran suero fisiológico antes del entrenamiento y *amitriptilina* antes del test o viceversa, mostrarían una ejecución peor que los animales que conservaran la misma condición farmacológica y recibieran en ambas fases, bien *amitriptilina*, bien suero fisiológico. En este estudio también se apuntó la posibilidad de observar diferencias de sexo en este efecto.

III. Estudiar el efecto de la administración crónica de *amitriptilina* sobre el aprendizaje y la consolidación de la evitación inhibitoria.

Tras observar los resultados obtenidos en los experimentos previos, se planteó la necesidad de comenzar a estudiar el efecto de la administración crónica de la *amitriptilina* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria, ya que en la práctica clínica, los efectos terapéuticos de los antidepresivos aparecen a partir de la tercera semana de administración (Feighner, 1999). Para ello se diseñaron dos tipos de experimentos crónicos. En el Experimento 3 (*Estudio del efecto de la administración crónica preentrenamiento de amitriptilina en la evitación inhibitoria*), la *amitriptilina* se administraría diariamente durante 21 días consecutivos antes del entrenamiento, para incidir únicamente en la consolidación de la evitación inhibitoria y bajo la hipótesis de que dicha administración podría afectar negativamente al aprendizaje, como ya se observara con la administración aguda.

En el Experimento 4 (*Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración crónica de amitriptilina*), se analizaría el efecto de la administración continuada de la *amitriptilina* tras el entrenamiento para no influir en su aprendizaje, y si el recuerdo del condicionamiento se mantendría 23 días después del entrenamiento o si, por el contrario, se habría olvidado sin la ayuda de ningún fármaco. Si el condicionamiento estuviera ya consolidado 24 horas después del entrenamiento, momento en el que se administra la primera inyección, ésta no podría afectar a los recuerdos ya consolidados y las latencias durante el test serían más largas que durante el entrenamiento; por el contrario, si el proceso de consolidación estuviera aún en proceso, el fármaco podría afectar a esta fase y, en consecuencia, las latencias del entrenamiento y del test de los animales tratados no serían significativamente

diferentes unas de otras o en comparación con sus controles presentarían menores latencias en la fase de test. También hipotetizamos que los animales controles recordarían el entrenamiento cuando fueran evaluados a los 23 días, ya que otros autores han obtenido evitación inhibitoria incluso dos meses después (Mondadori y Etienne, 1990).

La exploración del laberinto elevado en cruz tras la administración crónica completaría además el estudio previo con una única administración, en el que también se estudiaría su efecto ansiolítico y motor. Se hipotetizó que si la *amitriptilina* administrada durante 21 días mostraba efectos ansiolíticos, la reducción de la ansiedad les permitiría una mayor exploración y cruces hacia los brazos abiertos.

IV. Ampliar el estudio del efecto de la administración aguda y crónica de amitriptilina, investigando el efecto conjunto con otras sustancias (concretamente piracetán y cafeína) en la evitación inhibitoria y en el laberinto elevado en cruz.

El *piracetán* es un nootropo sin propiedades sedativas o estimulantes (Flórez y Dierssen, 1997) cuya administración en los seres humanos mejora la memoria en ciertas tareas (Stegink, 1972; Azanza, 2000). En los animales, se han descrito mejoras en el aprendizaje debidas a su administración sobre ratones viejos (Scheuer y cols., 1999) o sobre pollos recién nacidos (Loscertales y cols., 1998) e incluso ha contrarrestado los efectos amnésicos de sustancias como la *escopolamina* (p.e., Wu y cols., 1996; Hsieh y cols., 1997). La *cafeína*, por el contrario, sí que posee propiedades estimulantes y su administración en las personas en algunos estudios ha mejorado la realización de algunas tareas (Cami y Ayesta, 1997), pero en otras no ha tenido efectos beneficiosos (Loke, 1998). En los animales, y en concreto en la evitación inhibitoria, su administración mejoró las latencias (Cestari y Castellano, 1996), atenuó el efecto amnésico de la *escopolamina* (Riedel y cols., 1995), no tuvo efectos sobre las latencias (Angelucci y cols., 1999) o las disminuyó (Pan, 1995). En la literatura, se encuentra una gran variedad de resultados con ambas sustancias, actuando por sí solas o en combinación con otras que producen amnesia, y se quiso comprobar estos resultados en la evitación inhibitoria con la administración aguda y crónica de *amitriptilina*.

Así, en el Experimento 6 (*Estudio del efecto del pretratamiento agudo con piracetán sobre la administración aguda postentrenamiento de amitriptilina y del efecto de la cafeína en la evitación inhibitoria*) se empleó una dosis de *piracetán* antes del entrenamiento para analizar si por sí sólo mejoraba el aprendizaje de la evitación inhibitoria y si protegía a

los animales de la acción de la *amitriptilina*. Si el *piracetán* ejercía su efecto anti-amnésico, la administración aguda postentrenamiento del antidepresivo no impediría la consolidación. Del mismo modo, se administró tras el entrenamiento una dosis de *cafeína*, para comprobar si mejoraría la consolidación, o en combinación con la *amitriptilina*, para comprobar si podría anular la amnesia retrógrada inducida por ésta. De ser así, se vería reflejado, en el primer caso, aumentando las latencias del test con respecto a los controles y, en el segundo, haciendo significativas las diferencias entrenamiento-test o mejorando las latencias del test en comparación con los tratados con *amitriptilina*. También se contempló la posibilidad de que los efectos del *piracetán* y de la *cafeína* fueran sexodimórficos.

En el Experimento 7 (*Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor del pretratamiento crónico con piracetán sobre la administración crónica de amitriptilina*) se diseñó un procedimiento en el que la administración del *piracetán* se prolongara durante 6 días y así, observar su efecto sobre el aprendizaje de la evitación inhibitoria y sobre el tratamiento crónico de *amitriptilina*. Dado que la administración aguda de *piracetán* había logrado contrarrestar los efectos amnésicos de la *amitriptilina* únicamente en los machos y no había mejorado por sí solo el aprendizaje de la evitación inhibitoria, se hipotetizó que quizás se observarían otros resultados si se aumentaba la duración del tratamiento, aunque en otros trabajos, su administración crónica había contrarrestado los efectos amnésicos de la *amitriptilina* sobre la evitación activa (Sansone y Oliverio, 1989; Sansone y cols., 1999) pero no sobre la evitación inhibitoria (Pavone y cols., 1997). De contrarrestar el efecto del antidepresivo, entonces los animales tratados con ambas sustancias aprenderían la evitación inhibitoria y las latencias en el test serían superiores a las logradas en el entrenamiento; si por el contrario, el *piracetán* no lograba atenuar tal amnesia, entonces las latencias del test de este grupo serían iguales a las obtenidas por los que únicamente recibieron *amitriptilina*. En este experimento, no dejó de administrarse *amitriptilina* durante el entrenamiento ni durante el test. En cuanto a la administración de *piracetán*, si mostraba su capacidad nootrópica entonces las latencias en el test serían superiores a las obtenidas por los controles que recibirían suero fisiológico. En relación con la exploración del laberinto elevado en cruz, si la *amitriptilina* disminuía la ansiedad, los animales tratados con ella aumentarían los cruces y la exploración en los brazos abiertos.

V. Investigar las diferencias de sexo en los efectos de la administración de amitriptilina, piracetán o cafeína sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria y sobre la exploración del laberinto elevado en cruz.

Las investigaciones muestran que las diferencias de sexo en la epidemiología de la depresión existen en una proporción de dos mujeres por cada hombre (Weissman y cols., 1993; Kornstein y cols., 2000). En la literatura especializada también se han encontrado efectos sexodimórficos en los efectos de algunas sustancias (por ejemplo, con los antipsicóticos, Parra y cols., 1999). Además, se han descrito diferencias en la ejecución de diversas tareas de los animales controles, por ejemplo, en pruebas de memoria espacial (Roof y Stein, 1999), en el condicionamiento de evitación inhibitoria (Heinsbroek y cols., 1988a; Monleón y cols., 2001) aunque otros no han encontrado tales diferencias (Lamberty y Gower, 1988; Berger-Sweeney y cols., 1995; Podhorna y cols., 2002) o en las pruebas de ansiedad, y más concretamente, en la exploración del laberinto elevado en cruz (Johnston y File, 1991; Kelly y cols., 1999).

Teniendo en cuenta el dimorfismo sexual que se observa en los efectos de ciertas sustancias, las diferencias descritas en las tareas de memoria así como en las de ansiedad, se emplearon machos y hembras en la presente tesis doctoral.

Capítulo 8

Experimento 1

Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración aguda de amitriptilina

8.1. Introducción

El uso extendido de los antidepresivos y la preocupación por afectar al mínimo las funciones cognitivas del paciente, han impulsado la evaluación de los efectos secundarios que estos tienen sobre dichas funciones. Como ya se ha descrito en anteriores apartados, la *amitriptilina* es el antidepresivo tricíclico más anticolinérgico que se conoce. Si se parte de la hipótesis colinérgica de la memoria (Deutsch, 1971), entonces aquellos fármacos con propiedades anticolinérgicas, como los antidepresivos tricíclicos, pueden interferir en la memoria, produciendo algún tipo de deterioro en los pacientes tratados (Riedel y van Praag, 1995). Sin embargo, existen pocos estudios que investiguen la relación entre los efectos de los antidepresivos y la memoria (Riedel y van Praag, 1995). En el Laboratorio del Área de Psicobiología de la Universidad de Valencia, se está investigando el efecto de algunos sobre la memoria en animales (Parra y cols., 2000; Monleón y cols., 2001; Ferrer, 2000; Ortega, 2001; Monleón y cols., 2002; Martos, 2002).

Concretamente, los efectos de la administración aguda y crónica de *maprotilina* y de *fluoxetina* sobre la evitación inhibitoria en ratones. Nuestros estudios han desvelado que en función del nivel de afectación colinérgica se observa un grado de deterioro en este condicionamiento. La evitación inhibitoria es una técnica muy conocida en la investigación sobre el aprendizaje y la memoria animal y es la que más se usa cuando se quiere estudiar el efecto de determinados fármacos en la memoria (Heise, 1981).

Siguiendo nuestra línea de investigación, en este primer experimento el objetivo principal fue replicar un experimento de la Tesis de Licenciatura (Everss, 1997), en el que las dosis de 7.5, 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* impidieron la consolidación de la evitación inhibitoria en los machos, y las de 7.5 y 30 mg/kg en las hembras. Se empleó el mismo antidepresivo y las mismas dosis que en aquel estudio administradas i.p. e inmediatamente después del entrenamiento, pero con algunas modificaciones:

1. Se utilizó una caja de evitación inhibitoria, en vez de una de evitación activa (shuttle-box), utilizando un único período de exploración de 90 segundos antes del entrenamiento y antes del test, y una intensidad de shock diferente (0.5 mA en vez de 0.6 mA).
2. Se usaron ratones de la cepa CD1 en vez de la cepa OF1 para evitar las agresiones entre machos agrupados observadas en anteriores experimentos de nuestro Laboratorio.

Para comprobar la acción de la *amitriptilina* sobre la ansiedad y la actividad, se evaluó la exploración de los animales en el laberinto elevado en cruz, uno de los diversos test de ansiedad que se emplean en animales (File, 1992). En esta prueba lo que se puede observar es que, cuanto menos ansioso está un animal, más tiempo permanece en los brazos abiertos en proporción a los cerrados y su actividad se refleja por el número de cruces a los brazos cerrados (File, 2001). Por lo tanto, se pretende estudiar el comportamiento de los animales tras haberles inyectado suero fisiológico o *amitriptilina* después del entrenamiento en evitación inhibitoria y cuando el fármaco estaba en su máxima concentración, a los 45 minutos de su administración aguda i.p. (Coudoré y cols., 1994a). El hecho de emplear ambas tareas con los mismos animales se ha observado en otros trabajos (Kumar y Kulkarni, 1996; Yanai y cols., 1998; Carrié y cols., 1999).

En resumen, los objetivos de este primer experimento fueron:

1. Conocer el efecto de la administración aguda postentrenamiento de la *amitriptilina* en una caja de evitación inhibitoria; en vista de los resultados obtenidos en la Tesis de Licenciatura, se hipotetiza que afectará negativamente a la consolidación de la evitación inhibitoria.
2. Estudiar su efecto sobre la exploración en el laberinto elevado en cruz, y
3. Analizar posibles diferencias de sexo tanto en la evitación inhibitoria como en el laberinto elevado en cruz.

8.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 48 machos y 48 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). A su llegada al Laboratorio de Conducta Animal (LCA), fueron alojados en grupos de cuatro animales del mismo sexo en cajas de plástico traslúcido para ratas, con libre acceso al agua y a la comida, una temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y bajo un ciclo invertido de luz-oscuridad (de 7:00 a 19:00h).

- Fármaco

La amitriptilina empleada en todos los experimentos de esta tesis doctoral fue preparada a partir de su presentación en forma de polvo cristalino (Clorhidrato de Amitriptilina, Sigma-Aldrich Química, Madrid). Para ello fue disuelta en suero salino (0.9 %), el cual también se empleó para los grupos control. El fármaco fue administrado i.p. en un volumen de 10 ml/kg y se emplearon tres dosis: 7.5, 15 y 30 mg/kg.

- Aparatos

Para evaluar la memoria de los animales se empleó una caja de evitación inhibitoria (Passive avoidance apparatus, UGO BASILE, Comerio-Varese, Italia) adaptada para ratones. El sistema consta de la caja de evitación inhibitoria y de un controlador (ver Figura 8.2.A).

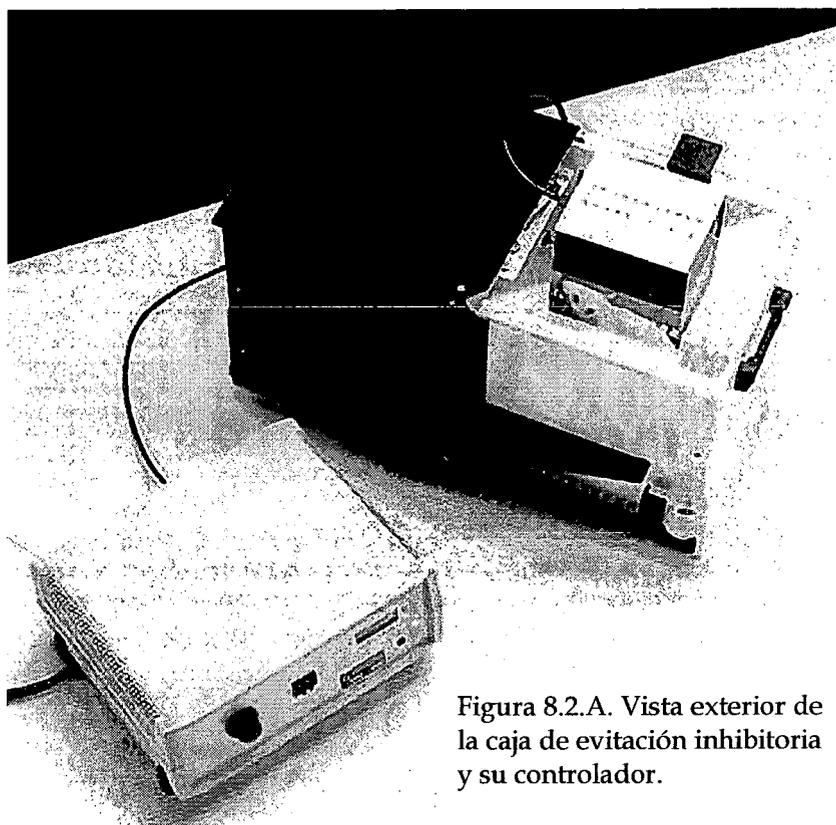


Figura 8.2.A. Vista exterior de la caja de evitación inhibitoria y su controlador.

En el panel frontal del controlador se seleccionan de forma manual los diferentes parámetros del procedimiento diseñado: periodo de adaptación a la caja de evitación inhibitoria o "door delay" (en segundos), intensidad del shock eléctrico aplicado en mA, así como su duración en segundos y la duración de cada ensayo o "cut-off time" (en segundos). Las latencias de cruce o "latency time" (en décimas de segundo) se muestran en un recuadro aparte, tras la realización de cada ensayo. Cuando comienza la adaptación se enciende una luz verde y se apaga cuando termina dicho periodo. Una luz roja indica cuando el animal está recibiendo el shock eléctrico.

El controlador va unido a la caja de evitación inhibitoria y a la red por medio de una serie de conexiones. La caja de evitación inhibitoria realizada en láminas de Perspex, está dividida en dos compartimentos de igual tamaño (ver Figura 8.2.B) uno de color negro y otro de color blanco cuyas dimensiones son de $15 \times 9.5 \times 16.5 \text{ cm}^3$.

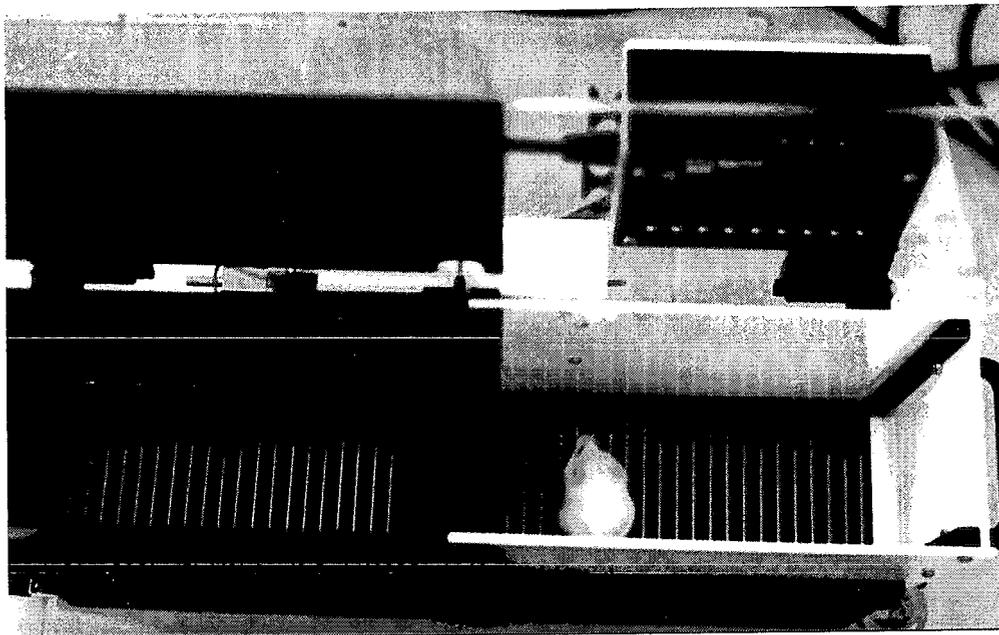


Figura 8.2.B. Vista interior de la caja de evitación inhibitoria en la que se pueden distinguir: los dos compartimentos, el suelo electrificado y el techo de la misma.

El lado de color blanco está iluminado por una bombilla de luz blanca de 24 V-10 W sita en el techo de la caja. El techo es común para ambos lados y permite tanto la entrada como la salida de los animales tras cada ensayo. El suelo de la caja se compone de 48 barritas de acero inoxidable de 0.7 mm de diámetro separadas entre sí cada 8 mm. Funciona con un balancín regulado según el peso del animal mediante un sistema de pesas situado en el exterior de la caja.

El shock se transmite exclusivamente a través del suelo del compartimento negro de la caja. Una pequeña puerta corredera comunica ambos lados de la caja cuando finaliza el periodo de adaptación y comienza el entrenamiento. El sistema de pesas evita que dicha puerta se cierre en el entrenamiento durante el balanceo que realiza el animal cuando se aproxima a la puerta y apoya su peso en el punto central que se encuentra en medio de la caja.

Para evaluar la ansiedad de los ratones se utilizó un laberinto elevado en cruz (Cibertec, S.A., Madrid) que se compone de 4 brazos de dimensiones $30 \times 15 \times 5 \text{ cm}^3$, elevados con la ayuda de 5 pilares, 50 cm del suelo.

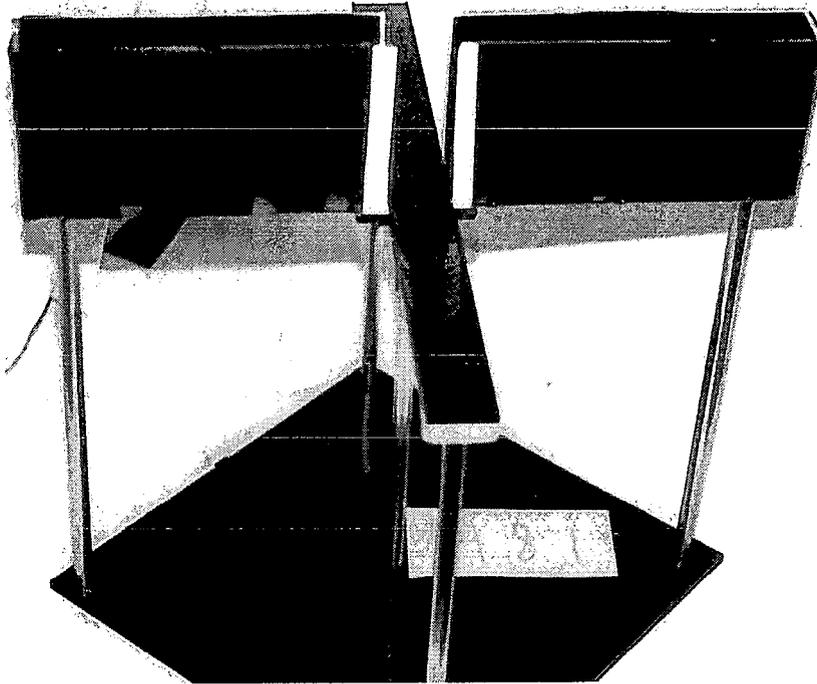


Figura 8.2.C. Vista desde arriba del laberinto elevado en cruz, en la que se pueden distinguir las paredes cubiertas de negro de los brazos cerrados y los brazos abiertos.

Dos de los brazos están compuestos de paredes realizadas con Plexiglás transparente, aunque nosotros recubrimos de negro dichas paredes (como se puede ver en la Figura 8.2.C) y las otras dos no tienen paredes; los cuatro brazos tienen el suelo negro. La unión de los cuatro brazos forma un espacio de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ que denominamos "centro".

Se grabó la sesión mediante una cámara de vídeo SONY Handycam CCD-TR401E (Sony Corporation, Tokio, Japón) para posteriormente poder analizar las variables que consideramos importantes.

- Procedimiento

Los ratones se distribuyeron al azar en 4 grupos por cada sexo ($n = 12$): suero fisiológico (S), 7.5 mg/kg de amitriptilina, 15 mg/kg de amitriptilina y 30 mg/kg de amitriptilina. Se situó a cada animal en el lado iluminado de la caja de evitación inhibitoria y se le permitió la exploración sólo de ese lado durante 90 segundos. Antes de dicho periodo, esta puerta permanece cerrada para que el animal sólo pueda explorar el lado iluminado. Pasados estos segundos se procedió al entrenamiento en evitación inhibitoria en el cual el animal tenía hasta 298 segundos para cruzar al lado no iluminado porque de lo contrario era descartado del experimento. Si cruzaba, la puerta se cerraba automáticamente para que asociara el shock de 0.5 mA durante 5 segundos con el compartimento negro, e inmediatamente después recibía el tratamiento asignado, para afectar únicamente al proceso de consolidación (Heise, 1981) (ver Capítulo 6, Figura 6.2.). Tras la administración se les devolvía al animalario. Las latencias de respuesta expresadas en décimas de segundo se anotaron manualmente tras la ejecución de cada animal. Cuarenta y cinco minutos después de administrado el tratamiento, se les dejó explorar durante 5 minutos el laberinto elevado en cruz, para evaluar su grado de ansiedad. Después se les devolvió de nuevo a su jaula. Pasadas 24 horas se realizó el test de la tarea de evitación inhibitoria, bajo las mismas condiciones que las descritas en el entrenamiento pero sin administrar shock. El diseño y procedimiento de este experimento se esquematiza a continuación en la Figura 8.2.D. El condicionamiento de evitación inhibitoria se realizó en una habitación en semipenumbra, iluminada con una luz roja de 25w.

La grabación del laberinto elevado en cruz se realizó en otra habitación, con luz ambiental y blanca, para que incidiera por igual en todo el laberinto.

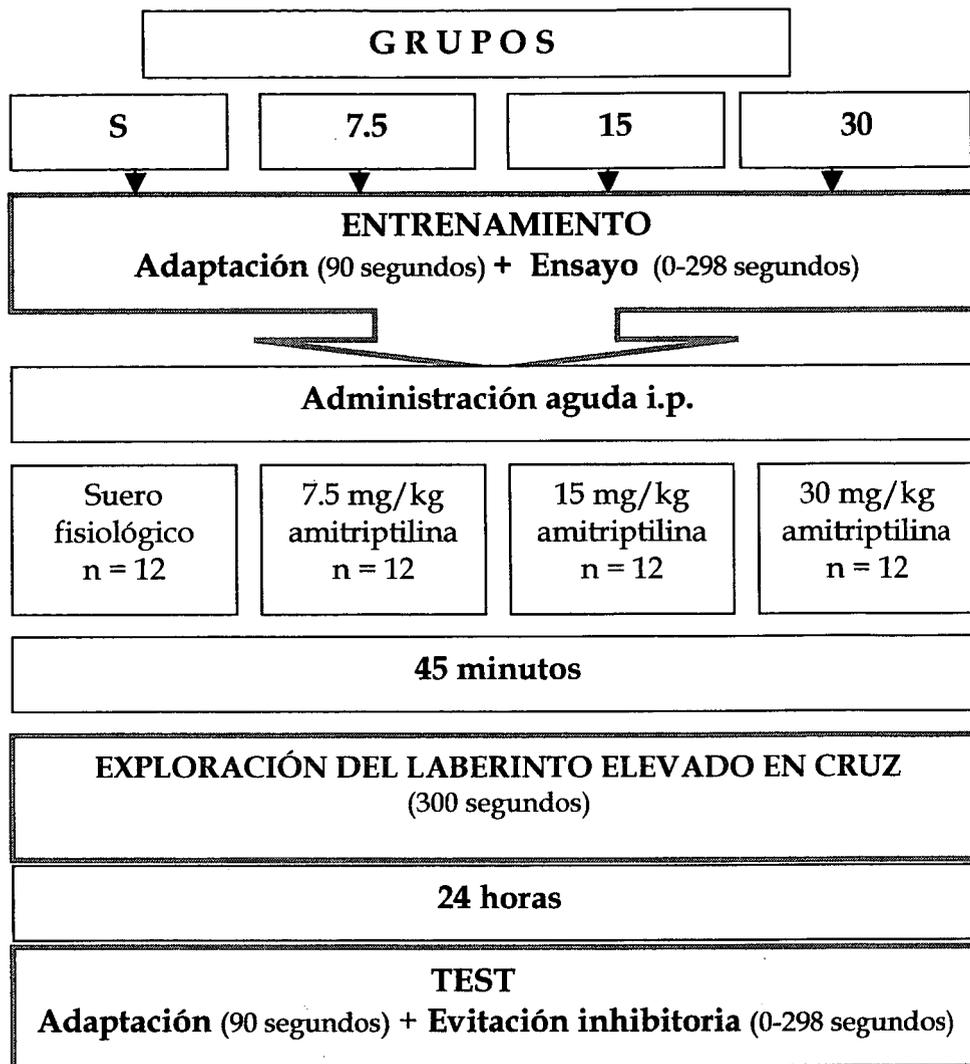


Figura 8.2.D. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 1.

- Evaluación y análisis estadístico

Como medida de aprendizaje se emplearon las latencias de cruce durante el entrenamiento y durante el test de la evitación inhibitoria. Dichas latencias, anotadas manualmente después de la realización de cada ensayo, podían oscilar entre 0.0 y 298.0 décimas de segundo. Los datos se evaluaron utilizando estadística no-paramétrica, tras comprobar que los datos no cumplían los requisitos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homoscedasticidad (Cochran) para poder realizar un Análisis de Varianza (ANOVA). Se analizaron los datos con tres pruebas: (1) La prueba de Kruskal-Wallis, para estudiar por separado, en machos y en hembras, el efecto del tratamiento en el entrenamiento y en el test, (2) el análisis U de Mann-Whitney, para las comparaciones entre pares de grupos y (3) el test de Wilcoxon, para comparar las latencias del entrenamiento y del test, dentro del mismo grupo.

La grabación de la exploración del laberinto elevado en cruz permitió su valoración posterior con la ayuda de 2 observadores expertos que desconocían el tratamiento asignado a cada animal. Se visualizaron las grabaciones 2 veces: la primera para contar el número total de cruces a los brazos (abiertos y cerrados) y la segunda, para cronometrar la permanencia en los sectores del laberinto elevado en cruz (brazos cerrados, centro y brazos abiertos). Un cruce se definió como la entrada a un brazo con las 4 patas, mientras que la exploración de un sector comenzaba cuando el animal introducía 2 de sus patas. De acuerdo con la mayoría de autores, se consideró como medida de actividad los cruces a los brazos cerrados y la ansiedad por la proporción de los cruces a los brazos abiertos con respecto al total de los cruces (Pellow y cols., 1985; Lister, 1987; Fernandes y File, 1996; File, 1992, 2001).

El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante estadística paramétrica, tras comprobar que los datos cumplían los requisitos para hacer un ANOVA. Tanto el número de cruces a los brazos cerrados como la proporción de cruces a los brazos abiertos durante la exploración del laberinto elevado en cruz fueron analizados mediante dos ANOVAs (uno para cada medida) con dos variables entre: (1) Tratamiento, con cuatro niveles: suero fisiológico, 7.5, 15 y 30 mg/kg y (2) Sexo, con dos niveles: machos y hembras. Cuando el ANOVA resultó significativo se realizaron análisis post hoc (Newman-Keuls). Todos los análisis estadísticos realizados en esta tesis se han efectuado con la ayuda del programa Statistica para Windows (versión 5.5 de StatSoft, Inc., 2000). Se consideró $p < 0.05$ como nivel de significación estadística. Para la elaboración de las gráficas se ha empleado el programa SigmaPlot Graph (versión 6.0, 2000).

8.3. Resultados

En el condicionamiento de evitación inhibitoria, la prueba de Kruskal-Wallis no reveló diferencias significativas entre los distintos tratamientos en el entrenamiento, ni en los machos [$H(3, N = 48) = 0.22$, n.s.] ni en las hembras [$H(3, N = 48) = 0.77$, n.s.]. En el test, el tratamiento en los machos fue estadísticamente significativo [$H(3, N = 48) = 8.63$, $p < 0.05$] pero no en el caso de las hembras [$H(3, N = 48) = 1.59$, n.s.]. El análisis post hoc U de Mann-Whitney indicó que ninguna de las posibles comparaciones entre los distintos grupos en el entrenamiento alcanzó la significación estadística, y en el test únicamente los machos que recibieron la dosis menor (7.5 mg/kg) tenían unas latencias significativamente más cortas que sus controles ($U = 25$, $p < 0.01$) y que las

hembras que recibieron la misma dosis de *amitriptilina* ($U = 26, p < 0.01$). No hubo diferencias de sexo en los controles, ni en el entrenamiento ($U = 56.5, n.s.$) ni en el test ($U = 63, n.s.$) (ver Figura 8.3.A).

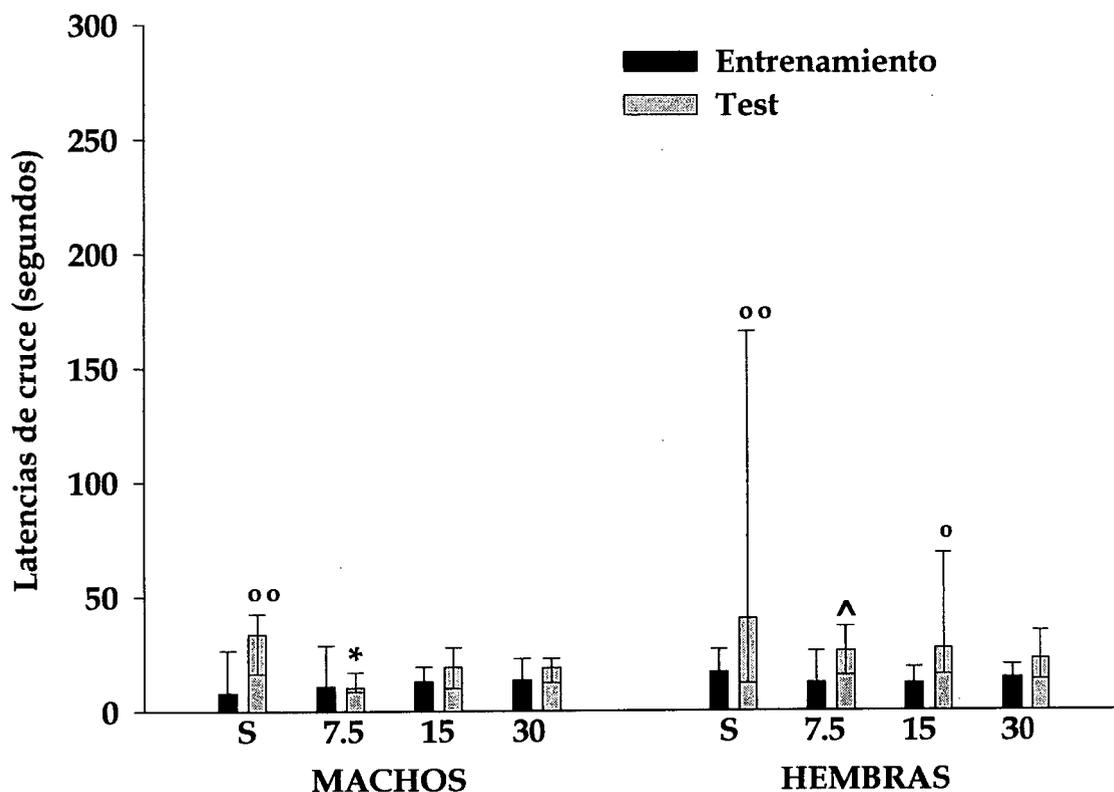


Figura 8.3.A. Efecto de la administración aguda i.p. postentrenamiento de suero fisiológico (S), 7.5 mg/kg de amitriptilina (7.5), 15 mg/kg de amitriptilina (15) ó 30 mg/kg de amitriptilina (30) sobre las latencias de cruce en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil). ^o $p < 0.01$ y ^{oo} $p < 0.05$ vs latencias en el entrenamiento del mismo grupo (Wilcoxon); * $p < 0.01$ vs latencias en la misma fase del grupo control (S) (U Mann-Whitney); [^] $p < 0.01$ vs machos en la misma fase con el mismo tratamiento (U Mann-Whitney).

La prueba de Wilcoxon mostró que tanto los machos como las hembras que recibieron suero fisiológico (controles) tenían en el test latencias significativamente más largas que las del entrenamiento ($T = 11, p < 0.05$ y $T = 11, p < 0.05$; respectivamente), así como las hembras que recibieron la dosis intermedia de 15 mg/kg ($T = 6, p < 0.01$). Las demás comparaciones mostraron que la *amitriptilina* anuló tales diferencias entre ambas fases y con todas las dosis, salvo en el grupo de las hembras tratadas con 15 mg/kg (ver Figura 8.3.A).

En la exploración del laberinto elevado en cruz, se tomó el número de cruces realizados a los brazos cerrados como medida de actividad y el análisis reveló que, sin

distinguir entre sexos, el tratamiento fue significativo [$F(3,81) = 24.05, p < 0.001$]. Concretamente, las comparaciones post hoc con la prueba de Newman-Keuls mostraron que el antidepresivo redujo la actividad de manera dependiente de dosis ($p < 0.001$) (ver Figura 8.3.B). Tanto los machos como las hembras tratadas con 15 y 30 mg/kg mostraron una reducción significativa de las entradas a los brazos cerrados con respecto a los tratados con suero fisiológico y también con respecto a los tratados con 7.5 mg/kg ($p < 0.01$) (ver Figura 8.3.B). La comparación entre las hembras tratadas con 7.5 mg/kg y las que recibieron 15 mg/kg también resultó significativa ($p < 0.01$). Las hembras tratadas con 30 mg/kg realizaron más cruces a los brazos cerrados que los machos de su mismo tratamiento ($p < 0.05$).

Tabla 8.3. RESUMEN RESULTADOS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE AMITRIPTILINA SOBRE LA EXPLORACIÓN DEL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ

	Controles	Amitriptilina		
		7.5 mg/kg	15 mg/kg	30mg/kg
Total de cruces	♂ 14.5 ± 1.46	♂ 12.83 ± 1.89*	♂ 6.91 ± 1.51*	♂ 2.7 ± 1.01*
	♀ 16.83 ± 1.14	♀ 14.17 ± 1.36	♀ 6.75 ± 1.43*	♀ 6.57 ± 1.36*
Cruces cerrados	♂ 12.08 ± 1.31	♂ 9.33 ± 1.24	♂ 5.67 ± 1.05	♂ 1.8 ± 0.53
	♀ 12.91 ± 0.99	♀ 11.91 ± 0.96	♀ 5.83 ± 1.36	♀ 5.28 ± 1.59
Cruces abiertos	♂ 2.41 ± 0.52	♂ 3.5 ± 1.09	♂ 1.25 ± 0.62	♂ 0.9 ± 0.5
	♀ 3.91 ± 0.7	♀ 2.25 ± 0.64	♀ 14.17 ± 1.36	♀ 1.28 ± 0.35
%Cruces abiertos	♂ 16.16 ± 3.84	♂ 23.18 ± 4.73	♂ 10.79 ± 4.69	♂ 19.71 ± 11.04
	♀ 22.77 ± 3.9	♀ 14.13 ± 3.59	♀ 20.97 ± 8.52	♀ 30.01 ± 12.35
%Tiempo abierto	♂ 24.88 ± 4.64	♂ 23.46 ± 6.51	♂ 16.99 ± 4.88	♂ 19.23 ± 5.93
	♀ 30.51 ± 3.84	♀ 23.12 ± 5.5	♀ 19.29 ± 7.94	♀ 25.91 ± 11.84

Como medida de ansiedad se consideró el porcentaje de cruces a los brazos abiertos sobre el total de los realizados durante la exploración del laberinto elevado en cruz y se observó que ni la administración de *amitriptilina* [$F(3,81) = 0.56, n.s.$] ni el sexo [$F(3,81) = 0.92, n.s.$] ni la interacción Tratamiento y sexo [$F(3,81) = 1.02, n.s.$] fueron significativas (Figura 8.3.B). De la muestra se descartaron 7 animales (2 machos y 5 hembras) por permanecer los 300 segundos en el centro del laberinto, de ahí que los grados de libertad en estos análisis se reduzcan a 81. En la Tabla 8.3 se muestran las medias de otras medidas (el * indica diferencias con su control).

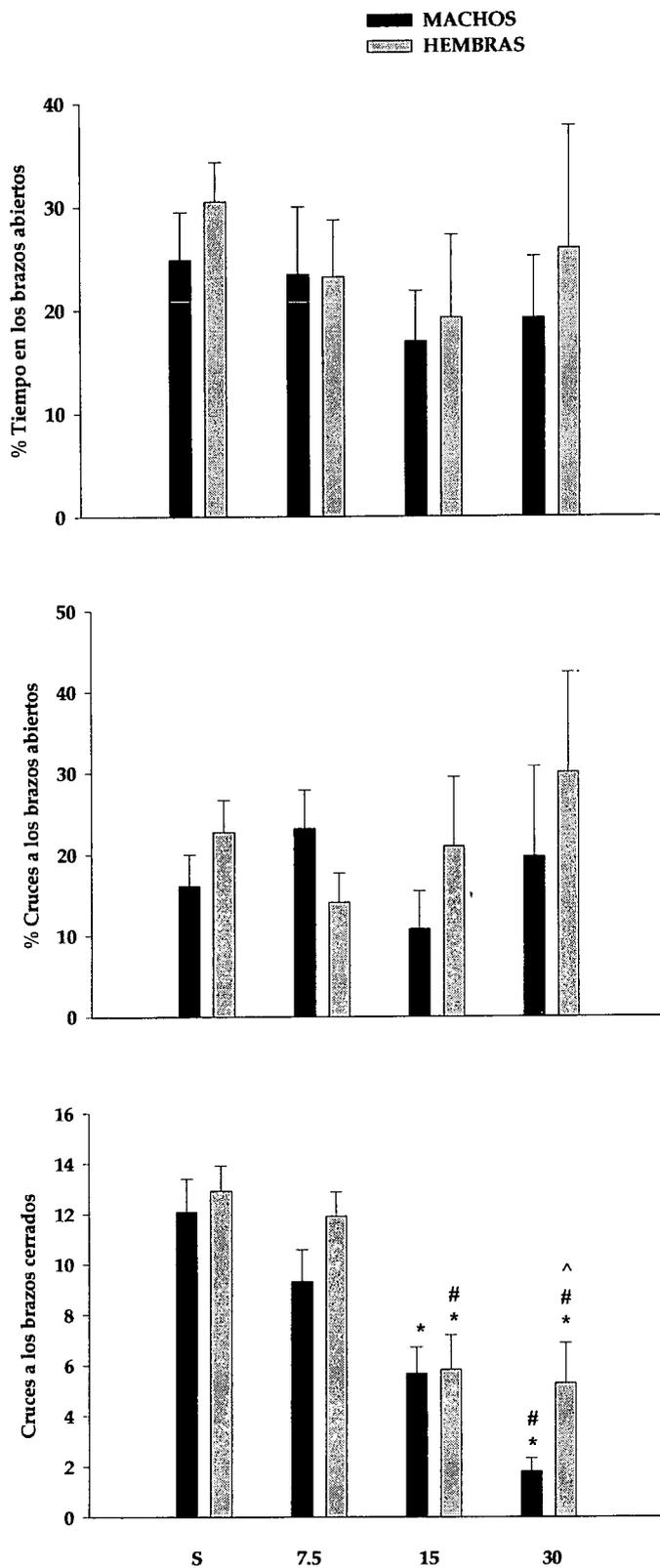


Figura 8.3.B. Media (\pm ETM) del porcentaje de tiempo empleado en los brazos abiertos, el porcentaje de cruces a los brazos abiertos y el número de cruces a los brazos cerrados durante la exploración del laberinto elevado en cruz 45 minutos después de la administración de suero fisiológico (S) ó 30 mg/kg de amitriptilina (A). * $p < 0.01$ vs controles (S); # $p < 0.01$ vs tratados con 7.5 mg/kg (7.5); ^ $p < 0.05$ vs machos.

8.4. Discusión

En este experimento se han estudiado los efectos amnésico, ansiolítico y motor derivados de la administración aguda de 7.5, 15 ó 30 mg/kg de *amitriptilina* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria y sobre la exploración del laberinto elevado en cruz, en ratones machos y hembras.

La administración aguda de *amitriptilina* impidió la consolidación de la evitación inhibitoria en ambos sexos, a excepción de la dosis 15 mg/kg en las hembras quienes, junto a los controles (machos y hembras) aprendieron el condicionamiento. En el entrenamiento, la conducta de los animales fue similar y dado que se administró después de esta fase y debido a su farmacocinética (Couduré y cols., 1994a), su acción no pudo influir en la ejecución del test y el efecto obtenido sólo pudo deberse a la amnesia inducida durante la consolidación. No hay explicación para el aprendizaje de las hembras tratadas con 15 mg/kg; quizás la *amitriptilina* no afecte por igual a los machos que a las hembras. Idénticos resultados obtuvimos en un estudio previo (Everss y cols., 1999) con las mismas dosis en un procedimiento de evitación inhibitoria diseñado para una caja de evitación activa (shuttle-box). Aunque se han propuesto algunas hipótesis para explicar estas diferencias entre sexos, como por ejemplo, diferencias debidas a una metabolización distinta del fármaco (Yonkers y cols., 1992; Pollock, 1997) o a un mejor aprendizaje de las hembras, estas diferencias no han sido consistentes (Palanza, 2001). En nuestro caso, no hubo diferencias de sexo en los controles ni en el entrenamiento ni en el test, en la línea de lo que obtuvieron otros autores (Lamberty y Gower, 1988; Berger-Sweeney y cols., 1995; Podhorna y cols., 2002) y entre los animales tratados con *amitriptilina*, la comparación entre los machos y las hembras tratados con 7.5 mg/kg fue la única significativa, siendo las hembras las que mayores latencias mostraron en el test. También en el estudio de Urquiza (2000) la administración postentrenamiento de 15 ó 20 mg/kg de *fluoxetina* tuvo diferentes efectos para las hembras que para los machos, siendo estos los que menores latencias presentaban.

Los efectos amnésicos derivados de la administración aguda de *amitriptilina* están en la línea de los resultados encontrados por otros autores. Así, en ratones, la administración de 5 y 10 mg/kg tras el entrenamiento deterioró el aprendizaje e incluso agravó la amnesia inducida por la *escopolamina* (Kumar y Kulkarni, 1996) (ver Tabla 5.5.A.). En el estudio de Shimizu-Sasamata y cols., (1993) la administración en

ratas de 4 mg/kg 30 minutos antes del entrenamiento deterioró la adquisición de la evitación inhibitoria, como también se observó con la misma dosis administrada 60 minutos antes del entrenamiento (Takahashi y cols., 1995), que en otra investigación incluso agravaba el deterioro inducido previamente con *escopolamina* (Yamaguchi y cols., 1995). En ratones modificados genéticamente a los que se les había acelerado el proceso de envejecimiento, la administración de 10, 30 y 50 mg/kg 45 minutos antes del entrenamiento no tuvo ningún efecto sobre su aprendizaje (Suzuki y cols., 1995) y en ratas la administración de 0.1 y 1 mg/kg 30 minutos antes del test tampoco afectó negativamente a su recuerdo (Klint, 1991).

Los resultados con otros antidepresivos han sido dispares y en este capítulo sólo vamos a señalar los que fueron administrados después del entrenamiento (ver Tabla 5.6.A). La administración aguda de 15 mg/kg de *fluoxetina* mejoró la consolidación de la evitación inhibitoria en la investigación de Flood y Cherkin (1987) siendo el intervalo entrenamiento-test de una semana; en otros estudios las dosis de 15, 20 ó 25 mg/kg en los ratones hembras no tuvo efectos y en los machos, la de 15 mg/kg incluso tuvo efectos amnésicos cuando el condicionamiento se realizó con un shock bajo (0.3 mA) pero tales efectos no se observaron cuando se elevó la intensidad de la descarga a 0.7 mA (Urquiza, 2000). En el estudio de Monleón y cols., (2001) la administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de *fluoxetina* después del entrenamiento no tuvo efectos sobre la evitación inhibitoria, ni en los ratones machos ni en las hembras, en la línea de lo obtenido, por Kumar y Kulkarni (1996) aunque en su estudio la *fluoxetina* revirtió el efecto deteriorante de la *escopolamina* sobre la evitación inhibitoria (Kumar y Kulkarni, 1996). La *imipramina* deterioró la consolidación en los ratones y potenció el deterioro inducido previamente por la *escopolamina* (Kumar y Kulkarni, 1996). La administración aguda de 5, 10 ó 20 mg/kg de *maprotilina* inmediatamente después del entrenamiento tampoco varió las latencias del test (Parra y cols., 2000).

En los mismos animales, la administración de 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* en comparación con los controles y los tratados con la dosis más baja (7.5 mg/kg) disminuyó de la actividad motora en el laberinto elevado en cruz, evaluada mediante los cruces a los brazos cerrados. En otros estudios con *amitriptilina*, la actividad también se redujo con la administración aguda con las dosis 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 (ver Tabla 8.4.A). 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 10 mg/kg (Maj y cols., 1998), pero la dosis de 25 mg/kg sí redujo la actividad (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998).

Tabla 8.4.A. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE AMITRIPTILINA SOBRE LA ACTIVIDAD						
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
0.01 0.1 1	s.c.	30m	Ratas ♂	LEC	0	Klint, 1991
10	oral	120m	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
2.5 5* 10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Casas y cols., 1995
5	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	0	Sansone y cols., 1999
5*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Pavone y cols., 1997
5, 10, 25*	i.p.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Korzeniewska-R. y P, 1998
0.63 2.5* 10* 40*	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
0.63 2.5* 10* 40*	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
¿	i.p.	30m	Ratones ♂	Rotarod	↓	Ögren y cols., 1981
¿	i.p.	30m	Ratones ♂	¿	↓	Ögren y cols., 1981
5 15	i.p.	0m	Ratones ♂	Rotarod	0	Lamberti y cols., 1998
10	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
1* 5* 10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
1 5* 10* 20	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985

Nota: La administración aguda intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de amitriptilina sobre la actividad [minutos (m)] en el laberinto elevado en cruz (LEC), en el campo abierto (C.abierto), en una caja electrificada con shock (CE, cs) o sin shock (CE, ss) o el actímetro, en roedores machos (♂) significativamente (*) la redujo (↓), la aumentó (↑) o no tuvo efectos (0); ¿: se desconocen los datos.

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).

La actividad inducida (el test de rotarod), la actividad espontánea (test de campo abierto) y la actividad exploratoria (test de Holeboard) también ha mostrado que la *amitriptilina*, reduce la actividad (Ögren y cols., 1981) o no la modifica (Lamberti y cols., 1998; West y Weiss, 1998) (ver Tabla 8.4.A). Ögren y cols., (1981) estudiaron en diferentes modelos de ansiedad el efecto agudo de diferentes antidepresivo y en todos ellos, la *amitriptilina* resultó ser la que mayor sedación producía, lo cual se tradujo en una disminución de la actividad espontánea y de la inducida, con respecto a los demás

antidepresivos, que ordenados de mayor a menor efecto sedativo fueron: *imipramina*, *maprotilina*, *mianserina*, *desipramina*, *clomipramina* y *zimelidina*.

A tenor de los estudios revisados 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).

La administración de 10 mg/kg de *citaloprán*, *imipramina* o *mianserina* tampoco alteró la actividad evaluada en el actímetro dos horas después de su administración (Maj y cols., 1998). La actividad exploratoria en el laberinto elevado en cruz en ratas también disminuyó con la administración aguda de 5 mg/kg de *citaloprán* o de 10 mg/kg de *desipramina* (Skrebuhhova y cols., 1999b) lo cual no se describió con las dosis de 10 ó 25 mg/kg en el estudio de Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik (1998) (ver Tabla 8.4.B). En ratas, la administración aguda de 10 y 25 mg/kg de *imipramina* redujo la actividad en campo abierto (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998), pero no la mostrada en el laberinto elevado en cruz o el Holeboard con las dosis de 7.5 y 15 mg/kg (Lister, 1987).

Los animales que habían recibido breves descargas eléctricas mostraban una marcada supresión motora cuando se les volvía a situar en la misma caja 24 horas después en la investigación realizada por Kameyama y cols., (1985). La administración aguda de diversos antidepresivos redujo dicha supresión, por lo que mostraban mayor actividad que los no tratados: por ejemplo, la administración aguda de 5 mg/kg de *desipramina*, de 10 mg/kg de *imipramina*, 100 mg/kg de *nialamida* ó de *pargilina*; sin embargo, la administración de *maprotilina* o *mianserina* (10 y 20 mg/kg) ó de *tranilcipromina* (10 mg/kg) no alteró esa supresión condicionada. Si los ratones no habían recibido tales descargas eléctricas la administración aguda de 1, 5, 10 y 20 mg/kg de *desipramina*, 2.5, 5, 10 ó 20 mg/kg de *imipramina*, 10 ó 20 mg/kg de *maprotilina* o de *mianserina*, 50 mg/kg de *nialamida*, 20 mg/kg de *tranilcipromina* y 200 mg/kg de *pargilina*, les reducía la actividad espontánea (Kameyama y cols., 1985) (ver Tabla 8.4.B).

Tabla 8.4.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE OTROS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA ACTIVIDAD

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
Bupropion	20	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Citaloprán	5*	i.p.	30m	Ratas ♂	LEC	↓	Skrebuhhova y cols., 1999b
Citaloprán	0.63 2.5 10* 40*	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002
Citaloprán	0.63 2.5 10 40	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	0	Brocco y cols., 2002
Citaloprán	10 25	i.p.	30m	Ratas ♂	C. abierto	0	Korzeniewska-R. y P, 1998
Citaloprán	10	oral	120m	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Clomipramina	0.63 2.5 10 40	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	0	Brocco y cols., 2002
Clomipramina	0.63 2.5 10* 40	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002
Desipramina	10*	i.p.	30m	Ratas ♂	LEC	↓	Skrebuhhova y cols., 1999b
Desipramina	10	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Desipramina	1* 5* 10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Desipramina	1 5* 10 20	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Fenelcina	5	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Fluoxetina	0.16 0.6* 2.5*10	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002
Fluoxetina	5 10 20	i.p.	4d	Ratones ♂♀	Actímetro	0	Monleón y cols., 2001
Fluoxetina	10	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Fluvoxamina	0.16 0.6* 2.5*10	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002
Imipramina	5 15*	i.p.	30m	Ratas ♂	Holeboard	↓	Pellow y cols., 1985
Imipramina	5 15*	i.p.	30m	Ratas ♂	LEC	↓	Pellow y cols., 1985
Imipramina	0.63 2.5 10 40	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	0	Brocco y cols., 2002
Imipramina	0.63 2.5 10 40	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	0	Brocco y cols., 2002
Imipramina	7.5 15	i.p.	25m	Ratones ♂	Holeboard	0	Lister, 1987
Imipramina	1 2.5* 5* 10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Imipramina	1 2.5 5 10* 20	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Imipramina	10	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Imipramina	5 10* 25*	i.p.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Korzeniewska-R. y P, 1998
Imipramina	10 30	i.p.	0m	Ratones ♂	Rotarod	0	Lamberti y cols., 1998
Imipramina	10	oral	120m	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Maprotilina	5 10* 25*	i.p.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Korzeniewska-R. y P, 1998
Maprotilina	10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Maprotilina	10 20	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Mianserina	0.16 0.6 2.5* 10*	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Mianserina	10* 20*	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Mianserina	10 20	i.p.	30m	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Mianserina	10	oral	120m	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Mianserina	10 20*	i.p.	30m	Ratas ♂	Holeboard	↓	Pellow y cols., 1985
Mianserina	10 20*	i.p.	30m	Ratas ♂	LEC	↓	Pellow y cols., 1985
Mirtazapina	0.6 2.5 10* 40*	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Mirtazapina	0.6 2.5 10* 40*	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Nialamida	50*	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Nialamida	100*	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Pargilina	200*	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Pargilina	100*	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Paroxetina	0.63 2.5* 10* 40	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002
Reboxetina	0.63 2.5* 10 40*	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Tranilcipromina	20*	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Tranilcipromina	10	i.p.	16h	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Trazodona	0.63 2.5* 10* 40	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Trazodona	0.6* 2.5* 10* 40*	s.c.	30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Brocco y cols., 2002
Venlafaxina	20	s.c.	2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Zimelidina	0.16 0.63* 2.5	s.c.	30m	Ratones ♂	C. abierto	↑	Brocco y cols., 2002

Nota: La administración aguda intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de otros antidepresivos [minutos (m), horas (h), días (d)] sobre la actividad: laberinto elevado en cruz (LEC), campo abierto (C.abierto), caja electrificada con (CE, cs) o sin shock (CE, ss), Rotarod, Holeboard, o Actímetro, en machos (♂) y hembras (♀) significativamente (*) la redujo (↓), la aumentó (↑) o no tuvo efectos (0).

El análisis de la actividad tras 4 días de la administración de 5, 10 y 20 mg/kg de *fluoxetina* en ratones machos y hembras no registró ningún efecto (Monleón y cols., 2001). La actividad inducida (test de Rotarod) no se alteró con ninguna de las dosis de *imipramina* administradas (Lamberti y cols., 1998), ni tampoco la actividad espontánea en el test de campo abierto con la administración aguda de 10 mg/kg de *desipramina*, *imipramina*, *fluoxetina* o 20 mg/kg de *venlafaxina* y *bupropion* (West y Weiss, 1999). Sin embargo, Pellow y cols., (1985) si registraron una disminución de la actividad exploratoria en el Holeboard con la administración de 15 mg/kg de *imipramina* o de 20 mg/kg de *mianserina* que se correspondía con la disminución en el laberinto elevado en cruz.

En nuestro estudio, la administración aguda de *amitriptilina* no tuvo 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) (Tabla 8.4.C). Con la administración aguda de otros antidepresivos, se han descrito efectos ansiogénicos (menos cruces a los brazos abiertos o disminución de su exploración) con la administración de 5 mg/kg de *citaloprán* (Skrebuhhova y cols., 1999a y b) o de 5 mg/kg de *fluoxetina* (Silva y cols., 1999); efectos ansiolíticos (preferencia por permanecer en los brazos abiertos) tras la administración de 15 mg/kg de *fenelcina* (Paslawski y cols., 1996) o ningún efecto tras la administración de 10 mg/kg de *desipramina* (Skrebuhhova y cols., 1999b), de 10 ó 20 mg/kg de *mianserina* (Pellow y cols., 1985) o de 5, 7.5 ó 15 mg/kg de *imipramina* (Pellow y cols., 1985; Lister, 1987).

Tabla 8.4.C. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE OTROS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA ANSIEDAD EN EL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ						
FÁRMACO	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFECTO	AUTOR
<i>Amitriptilina</i>	0.01 0.1 1	s.c.	30m	Ratas ♂	0	Klint, 1991
<i>Fenelcina</i>	5.1 15*	i.p.	120m	Ratas ♂	Ansiolítico	Paslawski y cols., 1996
<i>Fluoxetina</i>	5*	i.p.	60m	Ratas ♂	Ansiógeno	Silva y cols., 1999
<i>Citaloprán</i>	5*	i.p.	30m	Ratas ♂	Ansiogénico	Skrebuhhova y cols., 1999a,b
<i>Desipramina</i>	10	i.p.	30m	Ratas ♂	0	Skrebuhhova y cols., 1999a
<i>Desipramina</i>	10*	i.p.	30m	Ratas ♂	Ansiógeno	Skrebuhhova y cols., 1999b
<i>Imipramina</i>	5 15	i.p.	30m	Ratas ♂	0	Pellow y cols., 1985
<i>Imipramina</i>	7.5 15	i.p.	30m	Ratones ♂	0	Lister, 1987
<i>Mianserina</i>	10 20	i.p.	30m	Ratas ♂	0	Pellow y cols., 1985

Nota: La administración aguda intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de otros antidepresivos sobre la ansiedad en el laberinto elevado en cruz minutos (m) antes de su exploración en ratas machos (♂) significativamente aumentó (*) el tiempo en/los cruces a los brazos abiertos (efecto ansiolítico), disminuyó el tiempo en/los cruces a los brazos abiertos (efecto ansiógeno) o no tiene efectos (0).

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 retrógrada inducida por la *amitriptilina*. Dado que la exploración del laberinto elevado en cruz se realizó tras el entrenamiento de la evitación inhibitoria, queda la duda de si esta nueva tarea pudo interferir en la consolidación de la evitación inhibitoria.

En resumen, los resultados de este experimento muestran que:

Sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria

1. Los animales controles aprendieron el condicionamiento en un único ensayo.
2. No hay diferencias de sexo en el aprendizaje de dicha tarea.
3. La administración aguda de 7.5, 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* inmediatamente después del entrenamiento impidió la consolidación de la evitación inhibitoria en los machos y en las hembras la de 7.5 y 30 mg/kg, pero no la de 15 mg/kg, con la cual las hembras aprendieron.
4. La amnesia inducida con la dosis de 7.5 mg/kg fue más acusada en los machos que en las hembras.

Sobre el laberinto elevado en cruz

5. No hay diferencias de sexo en los animales tratados con suero fisiológico ni sobre la ansiedad, ni sobre la actividad locomotora.
6. La administración aguda de 7.5, 15 ó 30 mg/kg de *amitriptilina* redujo la actividad locomotora (cruces a los brazos cerrados) de manera dependiente de dosis, pero no tuvo efectos sobre la ansiedad ni en los machos ni en las hembras.

Capítulo 9

Experimento 2

Estudio del posible efecto de “aprendizaje dependiente del estado” de la amitriptilina en la evitación inhibitoria

9.1. Introducción

Una sustancia se puede administrar en diferentes momentos (antes o después del entrenamiento/test), pero la administración postentrenamiento es una de las más empleadas en farmacología de la memoria ya que, en teoría, únicamente se está influyendo en la consolidación, mientras que en otros momentos la acción del fármaco es más difícil de discernir. Los resultados obtenidos pueden ser diferentes e incluso totalmente opuestos, según el momento de administración, lo que es esencial a la hora de establecer comparaciones.

Hay diversos estudios en los que el cambio de situación durante el entrenamiento o el test, ha empeorado la ejecución, mientras que si se mantenía el mismo ambiente en ambas fases la ejecución era mejor (Overton, 1964; Harrod y cols., 2001). Se debería, pues, comprobar si lo que se aprende únicamente se recuerda o se recuerda mejor cuando el ambiente en el entrenamiento y en el test es el mismo, es decir, investigar si la memoria es “dependiente del estado”, efecto que se ha descrito tanto en animales como en humanos (Overton, 1987). Por ambiente se entiende, no sólo reproducir los parámetros exactos que se dieron durante la adquisición de ese aprendizaje y durante el recuerdo, sino también las condiciones farmacológicas en las que dicho aprendizaje ocurrió. En definitiva, se trata de descartar que el aprendizaje se ha visto influido por estar bajo los efectos de un fármaco (estado) ya que, en ese caso, puede que no se recuerde igual si no es bajo el mismo estado.

El aprendizaje dependiente del estado se traduce en una ejecución peor de los grupos que cambian de situación, es decir, en aquellos que reciben fármaco antes del entrenamiento y suero fisiológico antes del test, o bien al revés, suero fisiológico antes del entrenamiento y fármaco antes del test; sin embargo, en los grupos que no cambian de ambiente, es decir, que reciben antes de ambas fases la misma sustancia, bien suero fisiológico, bien fármaco, la ejecución es igual o mejor. Este efecto es especialmente útil en aquellos experimentos en los que la administración se realiza antes del entrenamiento, como ocurre por ejemplo, en los tratamientos crónicos. En este caso, el interés consiste en estudiar en la evitación inhibitoria:

1. Si la administración de *amitriptilina* antes del entrenamiento supone un aprendizaje dependiente de estado o, por el contrario, el cambio de estado no influirá en el recuerdo posterior; si la retención depende de que el animal aprenda y recuerde cuando las condiciones son las mismas (estar bajo los efectos de la *amitriptilina* o del suero en ambas ocasiones), entonces se hipotetiza que en aquellos casos en que sean diferentes (por ejemplo, aprender bajo los efectos de la *amitriptilina* pero recordar bajo los efectos del suero fisiológico) el animal mostrará un aprendizaje inferior o no aprenderá, lo que se traducirá en latencias menores o similares a las del entrenamiento.

2. Si el cambio o el mantenimiento de la misma condición farmacológica en el entrenamiento y en el test les afecta de manera diferente a los machos y a las hembras.

9.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron 50 ratones machos y 49 ratones hembras de la cepa CD1 importados de CRIFFA (Lyon, Francia). Los animales fueron alojados en el Laboratorio del área de Psicobiología, de 4 en 4, en cajas de plástico traslúcidas de 25 x 25 x 14.5 cm, con libre acceso al agua y a la comida y bajo una temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y un ciclo de luz invertido de luz-oscuridad de 07:30 a 19:30h.

- Fármaco

Las características y las condiciones en las que la *amitriptilina* y el suero fisiológico fueron administrados se detallan en el Experimento 1. Ambas sustancias fueron administradas i.p. en un volumen de 10 ml/kg y se empleó la dosis de 30 mg/kg de *amitriptilina*.

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria utilizada para este experimento fue la misma que la descrita para el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Los ratones se distribuyeron al azar en 4 grupos por cada sexo: aquellos que recibieron suero fisiológico 45 minutos antes del entrenamiento y pasadas 24 horas y 45 minutos antes del test en evitación inhibitoria (SS); los que recibieron suero fisiológico 45 minutos antes de pasar por el entrenamiento y pasadas 24 horas se les administró *amitriptilina* 45 minutos antes del test (SA); los que recibieron *amitriptilina* 45 minutos antes del entrenamiento y pasadas 24 horas recibieron suero fisiológico 45 minutos antes del test (AS) y, por último, los que recibieron *amitriptilina* 45 minutos antes del entrenamiento y pasadas 24 horas, 45 minutos antes del test (AA). Cuarenta y cinco minutos antes de pasar por el entrenamiento en evitación inhibitoria a cada animal se le administraba el tratamiento asignado por azar (*amitriptilina* o suero fisiológico). Una vez situado en la caja de evitación inhibitoria disponía de un periodo de adaptación de 90 segundos para explorar el lado iluminado de la caja. Pasados estos segundos la puerta que separa ambos compartimentos se abría automáticamente. Si el animal cruzaba al lado oscuro, entonces recibía un shock eléctrico de 0.7 mA de intensidad durante 5 segundos; pero si pasados 300 segundos, el animal no cruzaba al otro lado, era descartado del experimento. El tiempo que tardaba en cruzar (latencia de cruce) se anotaba manualmente y se devolvía al animal a su jaula. Pasadas 24 horas se administraba el tratamiento asignado (*amitriptilina* o suero fisiológico) y 45 minutos después el animal pasaba por el test bajo los efectos máximos del tratamiento (ver Figura 9.2).

En este experimento, se aumentó la intensidad del shock de 0.5 mA a 0.7 mA para incrementar el aprendizaje y obtener mayores latencias en los controles. En otros estudios de nuestro grupo de investigación se ha reducido la descarga eléctrica cuando se han querido bajar las latencias de los controles para observar el efecto de la *fluoxetina* (Urquiza, 2000).

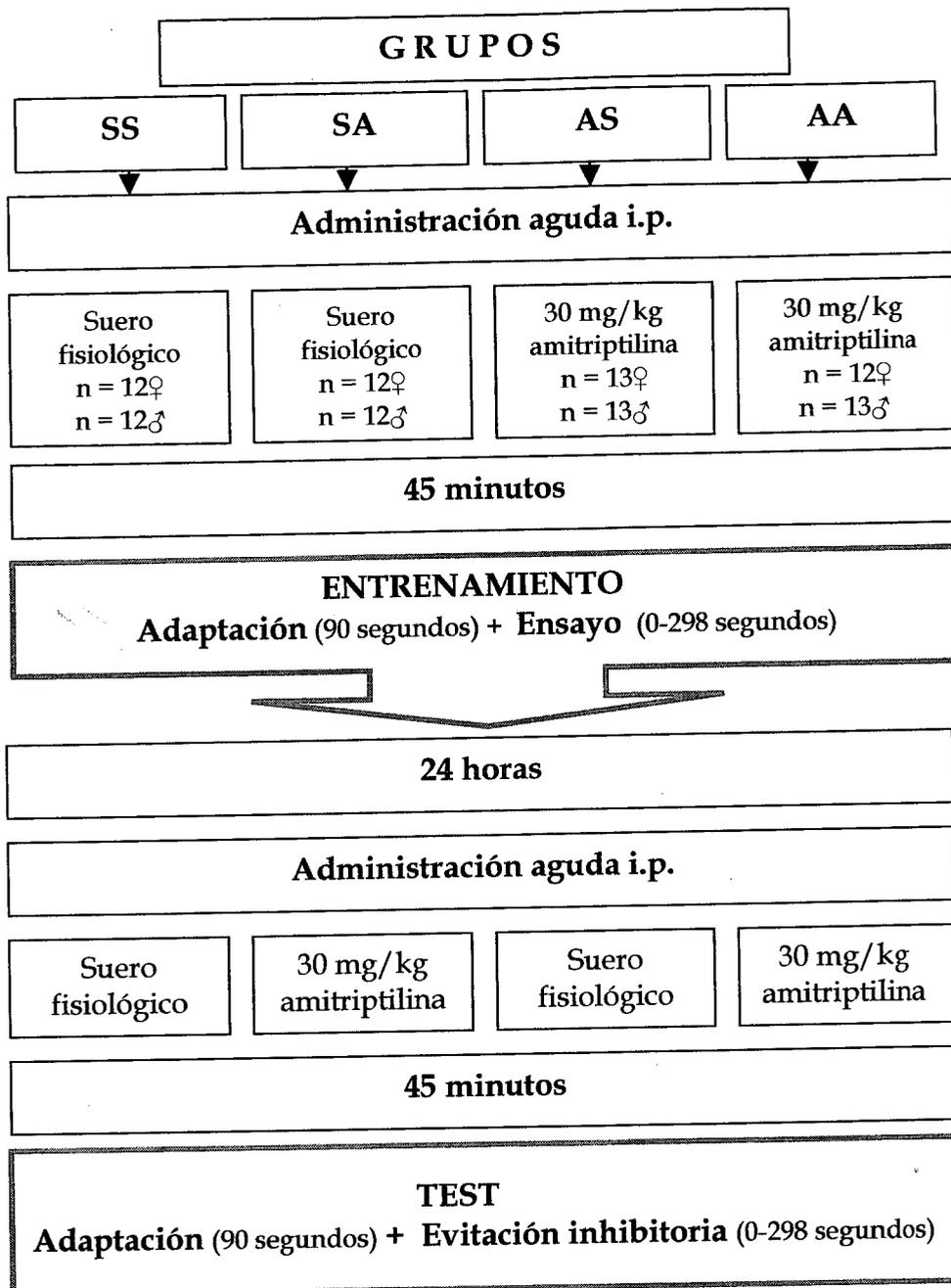


Figura 9.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 2.

- Evaluación y análisis estadístico

Se tomaron las latencias durante el entrenamiento y el test para evaluar si el incremento o la disminución de dichas latencias se debía a la administración de la *amitriptilina* y si las condiciones bajo las cuales se realizaba el entrenamiento y el test eran determinantes para el aprendizaje. En el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, el análisis de U de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon como ya se comentó en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

9.3. Resultados

La prueba de Kruskal-Wallis reveló diferencias significativas debidas al tratamiento en el entrenamiento en los machos [$H(3, N = 50) = 8.58, p < 0.05$] y en las hembras [$H(3, N = 49) = 15.64, p < 0.05$]. En el test, el tratamiento también fue estadísticamente significativo en los machos [$H(3, N = 50) = 20.39, p < 0.01$], y en las hembras [$H(3, N = 49) = 24.01, p < 0.01$].

Las comparaciones a posteriori realizadas con el análisis U de Mann-Whitney indicaron que, en el día del entrenamiento, los machos que recibieron *amitriptilina* (AS) mostraron unas latencias significativamente más largas que aquellos que habían recibido suero fisiológico (SA) ($U = 29, p < 0.01$) y que sus controles (SS) que habían recibido también suero fisiológico ($U = 32, p < 0.01$) (Ver Figura 9.3.). De forma similar, las latencias en el entrenamiento de las hembras que recibieron *amitriptilina* (AA) fueron significativamente mayores que las logradas por las hembras que recibieron suero fisiológico (SA) ($U = 5, p < 0.01$) y que las obtenidas por sus controles (SS) ($U = 10.5, p < 0.01$). Se encontraron diferencias significativas en el entrenamiento entre las hembras y los machos del grupo AA ($U = 39, p < 0.03$) (ver Tabla 9.3).

En el test, el análisis U de Mann-Whitney mostró que las latencias de los machos a los que se les administró suero fisiológico antes del entrenamiento y *amitriptilina* antes del test (SA) fueron significativamente mayores que las de aquellos que la recibieron antes del entrenamiento y suero fisiológico antes del test (AS) ($U = 13, p < 0.01$) y que aquellos que recibieron *amitriptilina* en ambas fases (AA) ($U = 26, p < 0.01$), pero no fueron significativamente superiores a las del grupo control que recibió suero fisiológico en ambas ocasiones (SS) ($U = 55, n.s.$). Los machos controles tuvieron mayores latencias que los machos que recibieron *amitriptilina* antes del entrenamiento y suero fisiológico antes del test (AS) y los que recibieron el antidepresivo en ambas fases (AA) ($U = 15, p < 0.01$ y $U = 31, p < 0.01$, respectivamente) (ver Tabla 9.3).

Tabla 9.3. COMPARACIONES ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS (U Mann-Whitney)											
Entrenamiento	MACHOS					HEMBRAS					
		SS	SA	AS	AA		SS	SA	AS	AA	
	SS		n.s.	*	n.s.	SS		n.s.	n.s.	*	
	SA	n.s.		*	n.s.	SA	n.s.		n.s.	*	
	AS	*	*		n.s.	AS	n.s.	n.s.		n.s.	
AA	n.s.	n.s.	n.s.		AA	*	*	n.s.			
Test	MACHOS					HEMBRAS					
		SS	SA	AS	AA		SS	SA	AS	AA	
	SS		n.s.	*	*	SS		*	*	0.056	
	SA	n.s.		*	*	SA	*		*	*	
	AS	*	*		n.s.	AS	*	*		*	
AA	*	*	n.s.		AA	0.056	*	*			
MACHOS	HEMBRAS					MACHOS	HEMBRAS				
		SS	SA	AS	AA			SS	SA	AS	AA
	SS	n.s.					SS	n.s.			
	SA		n.s.				SA		n.s.		
	AS			n.s.			AS			n.s.	
AA				*	AA				n.s.		
Entrenamiento					Test						

En las hembras, resultaron significativamente mayores las latencias obtenidas en el test por el grupo que recibió suero fisiológico antes del entrenamiento y *amitriptilina* antes del test (SA) que las obtenidas (en este orden) por sus controles (SS) ($U = 36, p < 0.01$), por el grupo que recibió *amitriptilina* antes de ambas fases (AA) ($U = 7, p < 0.01$) y por aquellas a las que se les administró *amitriptilina* antes del entrenamiento y suero fisiológico antes del test (AS) ($U = 9, p < 0.01$).

El grupo control (SS) mostró latencias significativamente superiores a las obtenidas por el grupo que recibió *amitriptilina* antes del entrenamiento y suero fisiológico antes del test (AS) ($U = 28.5, p < 0.01$), pero este incremento en aquellas que recibieron el antidepresivo en ambas fases (AA) no alcanzó el nivel de significación, aunque se acercó mucho ($U = 39, p = 0.056$). La comparación en el día del test entre las hembras AS y las AA también fue significativa ($U = 36, p < 0.01$) (ver Tabla 9.3).

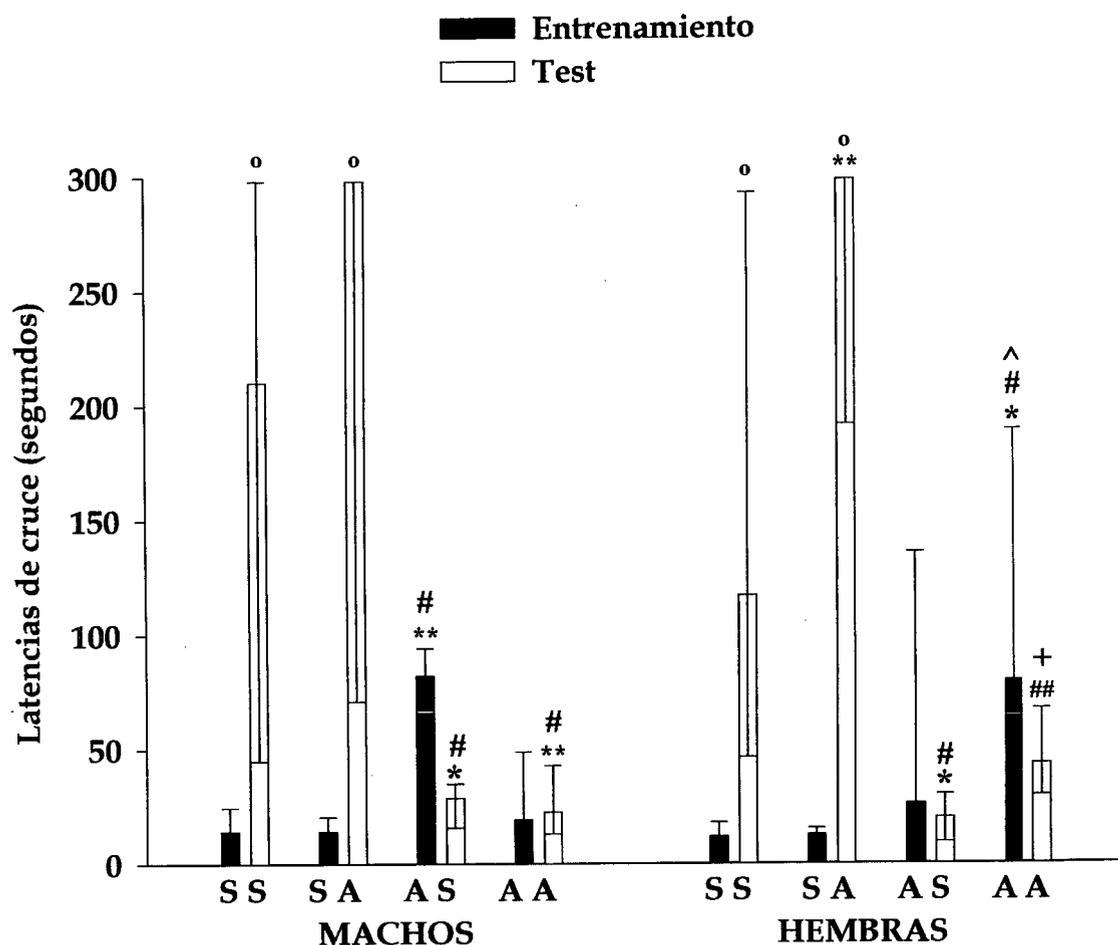


Figura 9.3. Efecto de la administración i.p. preentrenamiento-pretest de suero fisiológico (S) ó de 30 mg/kg de amitriptilina (A) sobre las latencias de cruce en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil).

^op < 0.01 vs latencias en el entrenamiento del mismo grupo (Wilcoxon);

*p < 0.01 y p **< 0.05 vs latencias en la misma fase del grupo control (SS) (U Mann-Whitney);

#p < 0.01 y ##p < 0.05 vs latencias en la misma fase del grupo SA (U Mann-Whitney);

+p < 0.01 vs latencias en la misma fase del grupo AS (U Mann-Whitney);

[^]p < 0.05 vs machos en la misma fase con el mismo tratamiento.

La prueba de Wilcoxon mostró latencias significativamente mayores en el test que las obtenidas en el entrenamiento en los animales que recibieron suero fisiológico antes del entrenamiento y antes del test (SS) (machos, T = 2, p < 0.01 y hembras T = 0, p < 0.01) y también en aquellos tratados con suero fisiológico antes del entrenamiento y amitriptilina antes del test (SA) (T = 1, p < 0.01 y T = 0, p < 0.01, para machos y hembras respectivamente). Las demás comparaciones mostraron que la *amitriptilina* administrada antes del entrenamiento anulaba tales diferencias entre ambas fases en los machos y en las hembras, independientemente de la administración pretest de *amitriptilina* (AA) o de suero fisiológico (AS) (respectivamente, en los machos, T = 35, n.s. y T = 25, n.s. y en las hembras, T = 20, n.s. y T = 29, n.s.) (ver Figura 9.3).

9.4. Discusión

En este experimento se ha estudiado el posible aprendizaje dependiente del estado del condicionamiento de evitación inhibitoria derivado de la administración de *amitriptilina* o de suero fisiológico antes del entrenamiento y/o antes del test, en ratones machos y hembras.

Para ello se utilizó el diseño estándar de 2 x 2 diseñado por Overton (1974) adaptado a nuestra investigación, por el que cuatro grupos de animales eran entrenados y posteriormente evaluados bajo cuatro posibles situaciones farmacológicas: suero fisiológico-suero fisiológico, suero fisiológico-*amitriptilina*; *amitriptilina*-suero fisiológico y *amitriptilina-amitriptilina*. El Esquema I (Aprendizaje dependiente de estado) (ver Figura 9.4.) explicaría el recuerdo de ciertos datos o hechos cuando el estado fisiológico (p.e., estar bajo los efectos del alcohol) o emocional (p.e., estar deprimido) coincide con el estado en el que se aprendió o codificó dicha información. En los seres humanos, este esquema explicaría la buena memoria y/o ejecución de los bebedores mientras se encuentran bajo los efectos del alcohol y cómo dicha normalidad se desvanece al recobrar la sobriedad (Goodwin y cols., 1970). En los animales, el aprendizaje dependiente de estado se observa en los grupos que estaban en el mismo estado cuando memorizaron y cuando recordaron. Por ejemplo, Overton (1964) con un laberinto en T describió la necesidad de mantener la misma condición farmacológica en el entrenamiento y en el test para que el animal mostrara su aprendizaje.

En el aprendizaje dependiente de estado lo que realmente interesa es la alteración en las latencias en un mismo grupo cuando se cambia o se mantiene la situación durante el entrenamiento y el test; sin embargo, el aprendizaje de los ratones no dependió de replicar la misma situación fisiológica a la que estaban sometidos en el entrenamiento durante el test (lo que hubiera supuesto un aprendizaje dependiente de estado), sino el administrar *amitriptilina* o suero fisiológico antes del entrenamiento. La comparación de la ejecución en ambas fases entre los grupos es, entonces, la que aporta datos importantes. El esquema de nuestros resultados, se aleja del propuesto para el aprendizaje dependiente de estado, pero se acerca a lo que Overton define como déficit de memorización (Esquema II) o al aprendizaje dependiente de estado junto con deterioro en la ejecución (Esquema III) (Figura 9.4.).

I. APRENDIZAJE DEPENDIENTE DE ESTADO		
	ENTRENAMIENTO	TEST
No fármaco-No fármaco	C	C
No fármaco-Fármaco	C	-
Fármaco-No fármaco	C	-
Fármaco-Fármaco	C	C
II. DÉFICIT DE MEMORIZACIÓN		
	ENTRENAMIENTO	TEST
No fármaco-No fármaco	C	C
No fármaco-Fármaco	C	C
Fármaco-No fármaco	C -	-
Fármaco-Fármaco	C -	-
III. DÉFICIT DE MEMORIZACIÓN + APRENDIZAJE DEPENDIENTE DE ESTADO + DETERIORO EN LA EJECUCIÓN		
	ENTRENAMIENTO	TEST
No fármaco-No fármaco	C	C
No fármaco-Fármaco	C	C
Fármaco-No fármaco	C +	--
Fármaco-Fármaco	C +	C

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2		
	ENTRENAMIENTO	TEST
MACHOS		
Suero fisiológico-Suero fisiológico (SS)	C	C
Suero fisiológico-Amitriptilina (SA)	C	C
Amitriptilina-Suero fisiológico (AS)	+	-
Amitriptilina-Amitriptilina (AA)	C +	-
HEMBRAS		
Suero fisiológico-Suero fisiológico (SS)	C	C
Suero fisiológico-Amitriptilina (SA)	C	+
Amitriptilina-Suero fisiológico (AS)	C	-
Amitriptilina-Amitriptilina (AA)	C +	C -

Figura 9.4. Esquema sugerido por Overton (1974) en un aprendizaje dependiente de estado (I), un déficit de memorización (II) o una mezcla de déficit de memorización, aprendizaje dependiente de estado y deterioro en la ejecución (III) junto con el esquema de los resultados obtenidos en el Experimento 2. La ejecución pudo ser como la de los controles (C), peor (-) o mejor (+).

En el déficit de memorización, los animales que aprenden bajo la condición de no-fármaco se comportarían en el entrenamiento y en el test como controles (C), pero en las condiciones de fármaco-no fármaco y fármaco-fármaco presentarían latencias menores (-) que los controles. Esto es lo que ocurrió en los machos, quienes en la

condición de suero fisiológico pudieron adquirir y recordar la evitación inhibitoria, con independencia del tratamiento administrado antes del test (*amitriptilina* en el grupo SA ó suero fisiológico en el grupo SS). En las hembras, la situación fue muy similar: libres de fármaco durante el entrenamiento (SS y SA) aprendieron el condicionamiento y lo pudieron recordar 24 horas después, aún habiendo recibido *amitriptilina* antes del test, la cual quizás aumentó las latencias por un efecto motor derivado de la acción sedativa del antidepresivo, que se encontraba en su efecto máximo.

La *amitriptilina* administrada antes del entrenamiento impidió el recuerdo de la evitación inhibitoria en ambos sexos, con independencia del tratamiento pretest, quizás por el cambio de situación (aprendizaje dependiente de estado en los grupos AS) o por el bloqueo de la adquisición (déficit de memorización, en los grupos, AA). El efecto motor responsable del aumento de las latencias en el entrenamiento en los machos AS y en las hembras AA pudo enmascarar otros efectos. En las hembras (AA) dicho aumento no fue sólo mayor en comparación con los controles de su mismo sexo, sino con los machos de su misma condición farmacológica; en el resto de los casos, no hubo diferencias de sexo entre los grupos. Hubiera completado el estudio evaluar la actividad de ratones no entrenados tratados con *amitriptilina* para concretar en qué medida la inhibición de cruzar en el test se debió más a la sedación que al recuerdo de un aprendizaje. Como referencia más próxima, el estudio de Kameyama y cols., (1985), en el cual su administración aguda 30 minutos antes de su evaluación disminuyó su actividad.

Cabría también la posibilidad de que el efecto analgésico de la *amitriptilina* fuera, en ambos sexos, el responsable de las latencias más cortas durante el test; el animal no habría sentido la intensidad de la descarga eléctrica durante el entrenamiento y en consecuencia, no habría podido aprender el condicionamiento. Sin embargo, Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, (1998) concluyeron que ni 25 mg/kg de *amitriptilina*, ni otras dos más bajas modificaban de manera significativa las reacciones al dolor. Haría falta, sin embargo, más estudios para poder descartar o aceptar esta idea como explicación. La administración únicamente antes del entrenamiento de *amitriptilina* deterioró la adquisición de la evitación inhibitoria, lo que se comprobó en las latencias del test (en ratas, Shimizu-Sasamata y cols., 1993; en ratones, Takahashi y cols., 1995). En ratas, la administración pretest no influyó en el recuerdo del aprendizaje de la evitación inhibitoria (Klint, 1991).

Los estudios realizados para comprobar un posible aprendizaje dependiente de estado, aunque comparten el diseño se diferencian en las tareas, en los fármacos y en las dosis empleadas, lo cual dificulta las comparaciones. Este es uno de los motivos por los que el propio Overton (1974) es crítico, ya que con cada sustancia, dosis y tarea los efectos pueden presentarse en diferentes grados o de diferente modo. Rush (1988), por ejemplo, descartó el aprendizaje dependiente de estado como posible explicación de la amnesia retrógrada por la *escopolamina*, ya que este efecto se producía tanto si se daba antes del entrenamiento, antes del test, o antes de ambas fases. Baratti y Kopf (1996a) constataron que el efecto facilitador de la administración postentrenamiento de los agonistas muscarínicos *fisostigmina* y *oxotremorina* se debería más a un efecto sobre los procesos de memoria que a una dependencia de estado. Bracs y cols., (1984) obtuvieron resultados parecidos a los nuestros: la administración pretest de dopamina o de suero fisiológico no varió los resultados, pero sí la administración preentrenamiento de *dopamina* que impidió el aprendizaje. La administración de MK-801 sobre la evitación inhibitoria, lejos de deteriorar el aprendizaje, lo mejoraba, ya que su administración previa al entrenamiento actuaba en los animales como una clave del estado, es decir, había aprendizaje dependiente de estado (Harrod y cols., 2001).

En resumen, nuestros resultados muestran que los machos y las hembras controles aprendieron de forma similar y en un único ensayo el condicionamiento de evitación inhibitoria y que la administración aguda de *amitriptilina*:

1. Antes del entrenamiento impidió el aprendizaje de dicho condicionamiento.
2. Antes del entrenamiento tuvo un efecto motor que aumentó las latencias en esta fase (machos del grupo AS y hembras del grupo AA) y antes del test (hembras del grupo AS), lo que pudo enmascarar otros efectos.
3. Antes del entrenamiento y antes del test no supuso el aprendizaje del estado farmacológico del animal, sino un déficit de memorización para la evitación inhibitoria que se dio por igual en machos y en hembras. Dicho efecto fue tan grande que contrarrestó el posible efecto motor (aumento de las latencias).
4. Antes del entrenamiento y del test incrementó las latencias en el entrenamiento más en las hembras que en los machos, pero dichas diferencias desaparecieron en las latencias del test.

Capítulo 10

Experimento 3

Estudio del efecto de la administración crónica preentrenamiento de amitriptilina en la evitación inhibitoria

10.1. Introducción

Con los datos obtenidos en los dos experimentos previos parece que ciertas dosis de *amitriptilina* administradas inmediatamente después del entrenamiento producen amnesia retrógrada en la evitación inhibitoria (Experimento 1), y que las diferencias en las latencias entrenamiento-test no dependen del cambio en el estado farmacológico del animal en ambas fases, sino de los efectos del fármaco sobre el proceso de consolidación o sobre la actividad (Experimento 2). Estos datos, aunque muy útiles para nuestra investigación global, necesitan ser ampliados con estudios en los que la administración de la *amitriptilina* sea crónica. En la práctica clínica, se ha comprobado que son necesarias de dos a tres semanas para poder ver el efecto terapéutico derivado de la administración de los antidepresivos (Feighner, 1999).

Siguiendo entonces con la línea de investigación, el objetivo del presente experimento se centró en el estudio de la administración crónica de *amitriptilina* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria. Para ello, se empleó la dosis de 30 mg/kg y se administró durante 21 días antes de pasar por el entrenamiento, como se ha descrito en la mayoría de los estudios con animales (Griebel y cols., 1994; Benmasour y cols., 1999; Parra y cols., 2000), mimetizando el intervalo necesario en la práctica clínica para observar los efectos antidepresivos. Así pues, en este experimento los objetivos fueron:

1. Conocer el efecto de la administración crónica preentrenamiento de la *amitriptilina* en la evitación inhibitoria; si su administración aguda preentrenamiento produjo amnesia anterógrada se hipotetiza que la administración crónica tendrá el mismo efecto sobre esta tarea.
2. Continuar con el estudio de posibles diferencias de sexo en los efectos de la administración crónica de la *amitriptilina*; aunque en la administración aguda no se describieron diferencias significativas, quizás la administración crónica si que conlleve diferencias de sexo.

10.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 28 machos y 24 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). En el Laboratorio de Psicobiología fueron alojados bajo las mismas condiciones que ya se han descrito en el Experimento 2 (ver apartado 9.2.).

- Fármaco

Las condiciones en las que la amitriptilina y el suero fisiológico fueron administrados se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.). La dosis de 30 mg/kg de amitriptilina fue administrada i.p. en un volumen de 10 ml/kg.

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria empleada fue la descrita en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar en 2 grupos por cada sexo: durante 21 días a un grupo se le administró suero fisiológico (S) y al otro 30 mg/kg de *amitriptilina* (A). Se dejó un periodo de 24 horas en el cual no se administró fármaco, y después en teoría libre de fármaco, comenzó el entrenamiento de evitación inhibitoria. Para ello se les situó individualmente en el lado iluminado de la caja de evitación inhibitoria y se le permitió la exploración de ese lado durante 90 segundos. Después se abrió la conexión entre los dos compartimentos y el animal disponía de hasta 300 segundos para cruzar al lado no iluminado; si cruzaba recibía un shock de 0.7 mA durante 5 segundos y si no cruzaba era descartado del experimento. Inmediatamente después se le devolvía al

animalario y al cabo de 24 horas volvía a pasar por la caja de evitación inhibitoria para hacer el test y ahí finalizó el experimento (ver Figura 10.2.). El dejar transcurrir 24 horas entre la última administración crónica y el entrenamiento es el proceso que la mayoría de los autores siguen con los tratamientos crónicos (p.e., con la *amitriptilina*, Feria y Bobet, 1998; Subhan y cols., 2000), aunque hay también otras modalidades, descritas en los Experimentos 4 y 7).

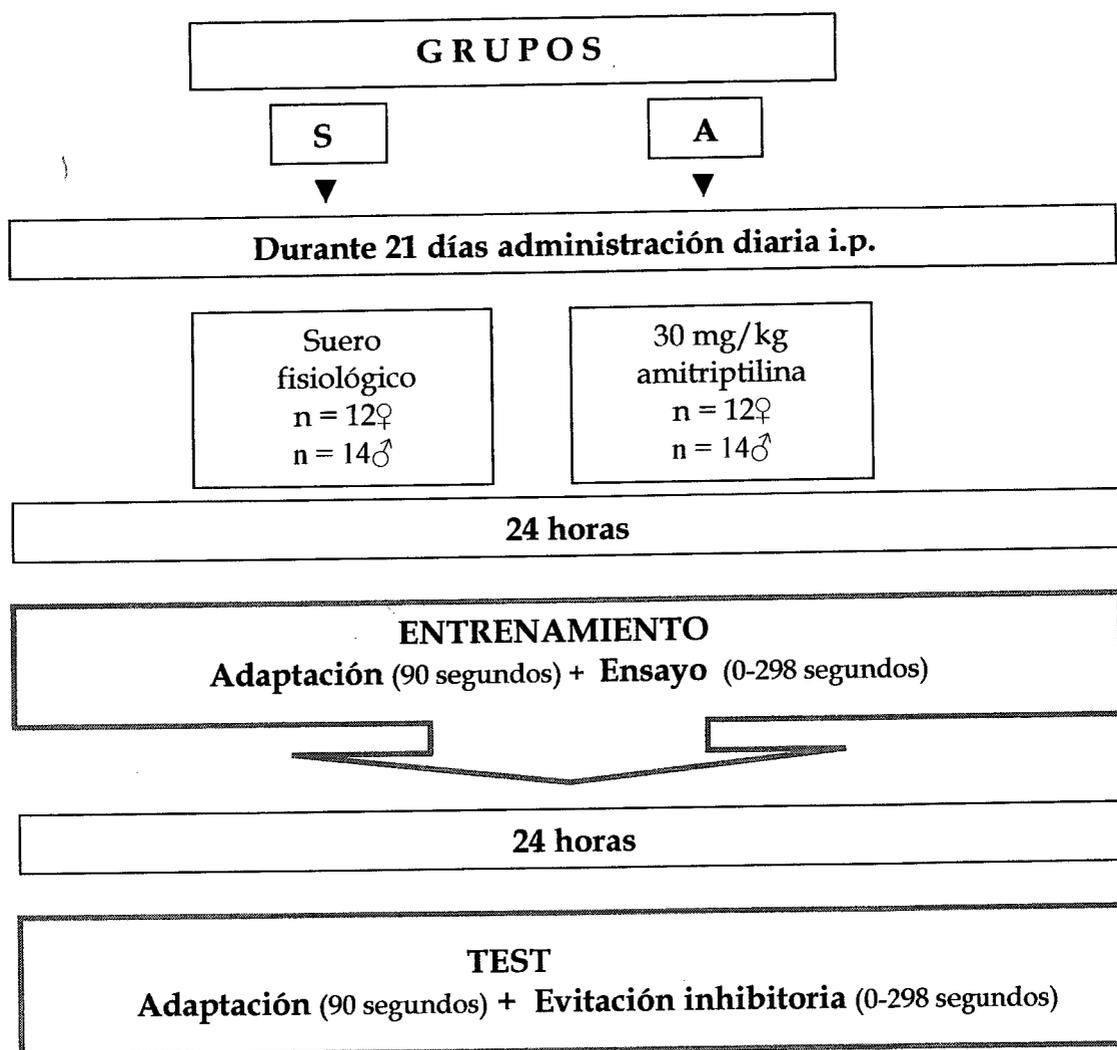


Figura 10.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 3.

- Evaluación y análisis estadístico

Los datos se evaluaron utilizando la misma estadística no-paramétrica y los mismos análisis que los que se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

10.3. Resultados

Las latencias del test fueron significativamente mayores que las del día del entrenamiento en el grupo de machos tratados con suero fisiológico ($T = 4$, $p < 0.01$), y en las hembras, tanto las tratadas con suero fisiológico ($T = 5$, $P < 0.01$) como las tratadas con *amitriptilina* ($T = 10$, $p < 0.05$). En los machos, la *amitriptilina*, anuló tales diferencias entre las latencias del entrenamiento y las del test ($T = 39$, n.s.) (ver Figura 10.3.).

El análisis U de Mann-Whitney indicó que el tratamiento no afectó a las latencias en el entrenamiento, ni en los machos ni en las hembras ($U = 70$, n.s.; y $U = 69$, n.s., respectivamente). En el test, tampoco hubo diferencias significativas entre los machos tratados con *amitriptilina* y aquellos que recibieron suero fisiológico ($U = 76.5$, n.s.) y únicamente las hembras tratadas con *amitriptilina* presentaban una tendencia a disminuir las latencias con respecto a sus controles ($U = 41$, $p = 0.07$). Comparando los machos y las hembras, los análisis mostraron que no había diferencias significativas ni en los controles (en el entrenamiento, $U = 72$, n.s.; en el test, $U = 60$, n.s.) ni en los tratados con *amitriptilina* (entrenamiento, $U = 71$, n.s.; test, $U = 64$, n.s.).

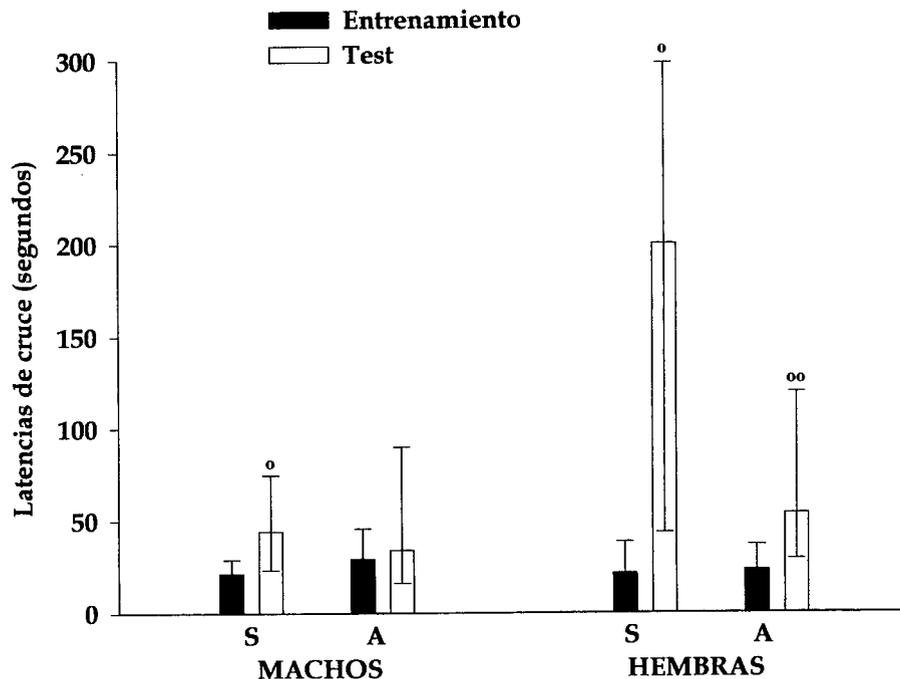


Figura 10.3. Efecto de la administración crónica i.p. preentrenamiento de suero fisiológico (S) ó 30 mg/kg de amitriptilina (A) sobre las latencias de cruce en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil).

^o $p < 0.01$ y ^{oo} $p < 0.05$ vs latencias en el entrenamiento del mismo grupo (Wilcoxon).

10.4. Discusión

En este tercer experimento se ha estudiado el efecto de la administración crónica preentrenamiento de 30 mg/kg de *amitriptilina* sobre la adquisición del condicionamiento de la evitación inhibitoria, en ratones machos y hembras. Los resultados obtenidos muestran que tanto las hembras tratadas con *amitriptilina*, como los machos y las hembras controles aprendieron el condicionamiento, lo cual se tradujo en un incremento de las latencias en el test con respecto a las obtenidas en el entrenamiento. El antidepresivo, administrado durante 21 días hasta 24 horas antes del entrenamiento, tuvo efectos amnésicos en los machos al impedir su adquisición. Sin embargo, su comparación en el test con respecto a sus controles no fue distinta, tal vez debido a que las latencias de los machos tratados con suero fisiológico fueron muy cortas, por lo que éstas apenas dieron margen para detectar el efecto de la *amitriptilina*.

Dado que la administración del fármaco se produjo antes de que los animales pasaran por el entrenamiento, se podría pensar que el fármaco pudo interferir en la ejecución del mismo, sin embargo, (1) ya habían transcurrido 24 horas desde la última administración por lo que los animales durante el entrenamiento estaban libres de fármaco y (2) las latencias en el entrenamiento de los distintos grupos no fueron diferentes. Esta amnesia inducida por la *amitriptilina* afectó a los machos, de la misma forma que se describió tras su administración aguda preentrenamiento en el Experimento 2, aún cuando los animales se encontraban sin los efectos directos del fármaco al haber transcurrido 24 horas desde la última inyección. Sin embargo, en las hembras aparece tolerancia a la *amitriptilina*, ya que su administración crónica preentrenamiento no impidió el aprendizaje de la evitación inhibitoria, mientras que su administración aguda preentrenamiento tuvo efectos amnésicos.

La administración crónica de *amitriptilina* en la evitación inhibitoria se ha realizado en muy pocos estudios: Takeuchi y cols., (1997) administraron oralmente 10 mg/kg durante 7 días y durante 14 días; sólo tras el tratamiento crónico de 14 días pudo revertir los efectos deteriorantes en el aprendizaje de la evitación inhibitoria causados por una bulbectomía olfatoria en ratas. Los trabajos del grupo de Sansone en evitación activa han descrito reducciones en el número de evitaciones con dosis bajas de *amitriptilina* inyectadas 15 minutos antes de cada sesión (Sansone, 1978; Pavone y cols., 1997; Sansone y cols., 1999) (ver Tablas 5.5.B y 5.6.B).

Nuestros resultados son similares a los descritos con el mismo procedimiento pero con diferentes antidepresivos en otros estudios realizados en nuestro Laboratorio. Por ejemplo, la administración crónica antes del entrenamiento de 5 ó 20 mg/kg de *maprotilina* acortó las latencias en el test en ratones machos, sin afectar a las latencias obtenidas en el entrenamiento (Parra y cols., 2000), al igual que ocurrió con la administración crónica preentrenamiento de 20 mg/kg de *fluoxetina* sobre las latencias en el test en los machos, pero no en las hembras (Monleón y cols., 2002). En el estudio de Daws y cols., (1998) la administración de 10 mg/kg de *desipramina*, 10 mg/kg de *fluoxetina* ó 5 mg/kg de *fenelcina* durante 8 días no alteró las latencias en ninguna de las fases en ratas machos. La administración de 10 mg/kg de *trazodona* ó de 10 mg/kg de *citaloprán* durante 7 días no pudo revertir la amnesia inducida por una bulbectomía en ratas pero sí cuando la administración se amplió a 14 días con el primer fármaco (Takeuchi y cols., 1997). Si se compara el efecto de la *amitriptilina* antes del entrenamiento en agudo (Experimento 2) y en crónico (Experimento 3) parece que las hembras desarrollan tolerancia al fármaco de forma que, con una dosis aguda se producen efectos amnésicos, pero tras su administración continuada estos efectos desaparecen.

El tratamiento crónico con antidepresivos, como ya se comentó en el Capítulo 5, desencadena una serie de cambios moleculares que explicarían la demora clínica y los efectos sobre la memoria. Nuestros resultados sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria muestran que:

1. Los machos y las hembras controles aprendieron de forma similar en un único ensayo.
2. La administración crónica preentrenamiento de *amitriptilina* tuvo efectos amnésicos en los machos, pero no en las hembras, a quienes permitió aprender.

Capítulo 11

Experimento 4

Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor de la administración crónica de amitriptilina

11.1. Introducción

La administración crónica de los antidepresivos tiene especial interés en la práctica clínica. En los animales supone la administración diaria de una sustancia durante unos días consecutivos, normalmente durante 21 días como el descrito para el Experimento 3, aunque se han descrito más largos, por ejemplo, durante 8 meses (Yau y cols., 2002). En el presente experimento, se quiso investigar el efecto de la administración crónica postentrenamiento durante 21 días de *amitriptilina* con un intervalo entrenamiento-test de 23 días. Como este fármaco deterioró la consolidación de la evitación inhibitoria en los experimentos previos, se quiso averiguar si se produciría también con un tratamiento crónico que empezara 24 horas después del entrenamiento y terminara 24 horas antes del test, para que los animales estuvieran libres de fármaco en ambas fases.

Se quiso comprobar si los animales tratados con suero fisiológico (controles) recordarían la tarea de evitación inhibitoria pasados 23 días del entrenamiento y también el efecto de la administración crónica de la *amitriptilina* en la exploración del laberinto elevado en cruz. Hay estudios en los que se ha obtenido evitación inhibitoria con intervalos entrenamiento-test de 24 horas (el más empleado), pero también con 48 horas (por ejemplo, Santucci y cols., 1996), 72 horas, 96 horas, 3 días, 4 días (p.e., Bammer, 1982) y hasta con intervalos de 2 meses (por ejemplo, Mondadori y Etienne, 1990; Quillfeldt y cols., 1996). En un estudio realizado en nuestro Laboratorio sobre el efecto de la administración crónica postentrenamiento de *fluoxetina*, se constató que el recuerdo de los controles perduraba 26 días después del entrenamiento (Monleón y cols., 2002).

En resumen, los objetivos de este experimento fueron:

1. Continuar con el estudio del efecto de la administración crónica de la *amitriptilina* en la evitación inhibitoria; se hipotetiza que su administración postentrenamiento tendrá efectos amnésicos, ya que esta dosis en su administración aguda postentrenamiento produjo amnesia retrógrada en ambos sexos.
2. Averiguar si habiendo transcurrido 23 días desde el entrenamiento el condicionamiento de evitación inhibitoria persiste.
3. Estudiar las diferencias de sexo en la administración crónica de *amitriptilina* en la evitación inhibitoria y en la exploración del laberinto elevado en cruz, así como su efecto sobre dicho laberinto.

11.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 24 machos y 23 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). A su llegada al Laboratorio de Psicobiología se alojaron bajo las condiciones normales de bioterio descritas en el Experimento 2 (ver apartado 9.2.).

- Fármaco

Los fármacos fueron preparados como se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.). El fármaco fue administrado i.p. en un volumen de 10 ml/kg y para la *amitriptilina* se empleó la dosis de 30 mg/kg.

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria y el laberinto elevado en cruz fueron los descritos en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Los ratones fueron distribuidos al azar en 2 grupos por cada sexo: aquellos que 24 horas después del entrenamiento en evitación inhibitoria y durante 21 días recibieron suero fisiológico hasta 24 horas antes del test (S) y aquellos a los que 24 horas después del entrenamiento y diariamente durante 21 días se les administró 30 mg/kg de *amitriptilina* hasta 24 horas antes del test (A). El procedimiento comenzaba poniendo a cada ratón en el lado iluminado de la caja. Tras 90 segundos de adaptación a la misma se abría la conexión entre los dos compartimentos y si cruzaba recibía un

shock de 0.7 mA durante 5 segundos (si no cruzaba era descartado del experimento). A las 24 horas de haber pasado por el entrenamiento se les administró una inyección diaria de suero fisiológico ó *amitriptilina* durante 21 días. A las 24 horas de haber finalizado el tratamiento crónico cada animal pasó por el test e inmediatamente después, se filmó su exploración durante 5 minutos en el laberinto elevado en cruz, en las mismas condiciones que las descritas en el Experimento 1. Terminada esta prueba, se les devolvió al animalario (ver Figura 11.2).

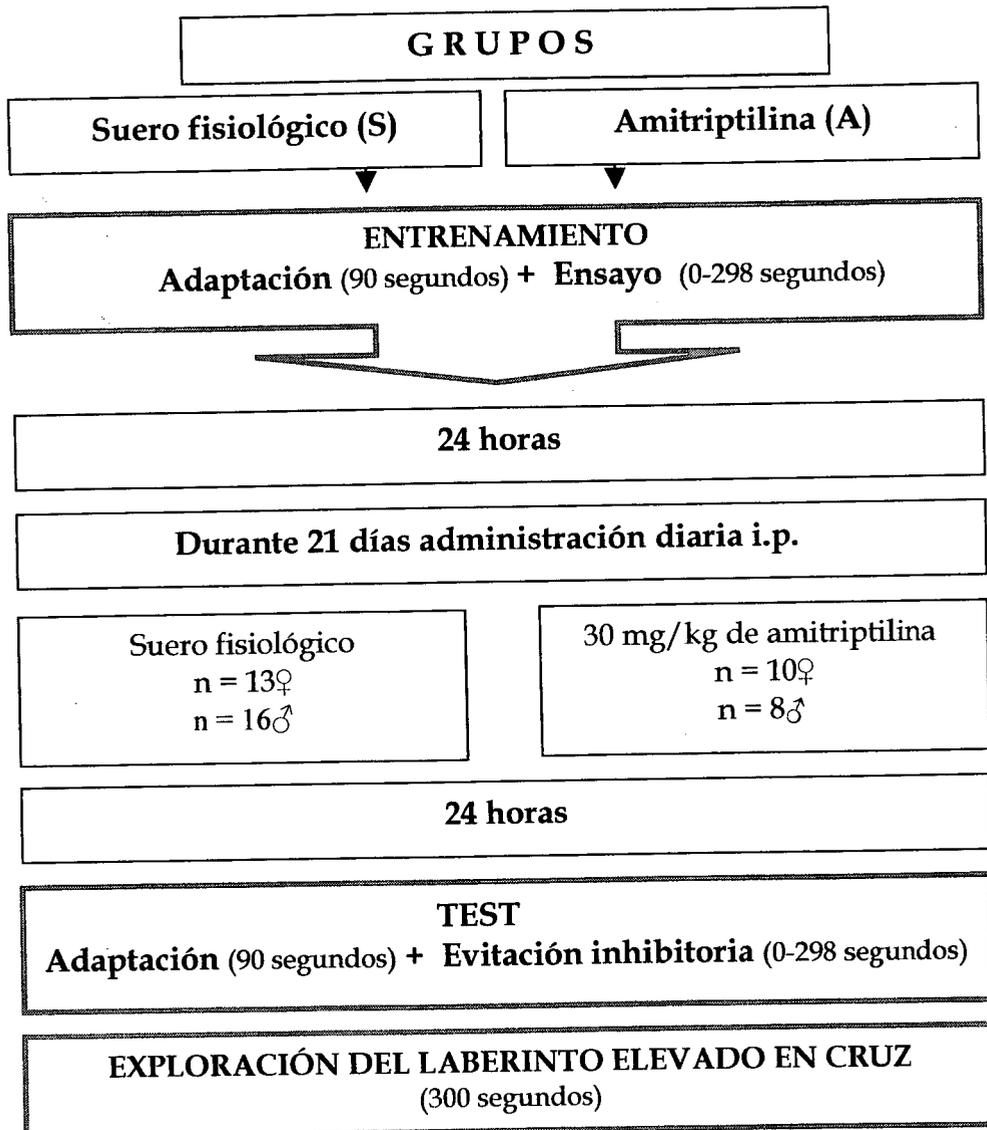


Figura 11.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 4.

- Evaluación y análisis estadístico

Como ya comentamos con más detalle en el Experimento 1, los datos relativos a la evitación inhibitoria se analizaron los datos con tres pruebas: la prueba de Kruskal-Wallis, el análisis U de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon (apartado 8.2.).

Las variables que se tomaron en la exploración del laberinto elevado en cruz fueron las mismas que para el Experimento 1. La actividad de los ratones (cruces a los brazos cerrados) y la ansiedad (el porcentaje de cruces a los brazos abiertos con respecto al total de cruces) se analizaron mediante un ANOVA (una para cada medida) con dos variables entre: Tratamiento, con dos niveles: suero fisiológico y 30 mg/kg de *amitriptilina* y Sexo, con dos niveles: machos y hembras. Cuando el ANOVA resultó significativo se realizaron análisis post hoc.

11.3. Resultados

En el condicionamiento de evitación inhibitoria resultaron significativas las comparaciones, dentro de cada grupo, entre las latencias en el entrenamiento y las obtenidas en el test de los grupos controles [machos, $T = 1$, $p < 0.01$ y hembras, $T = 6$, $p < 0.01$], y de los grupos tratados con *amitriptilina* [machos, $T = 1$, $p < 0.01$ y hembras, $T = 2$, $p < 0.01$] (ver Figura 11.3.A).

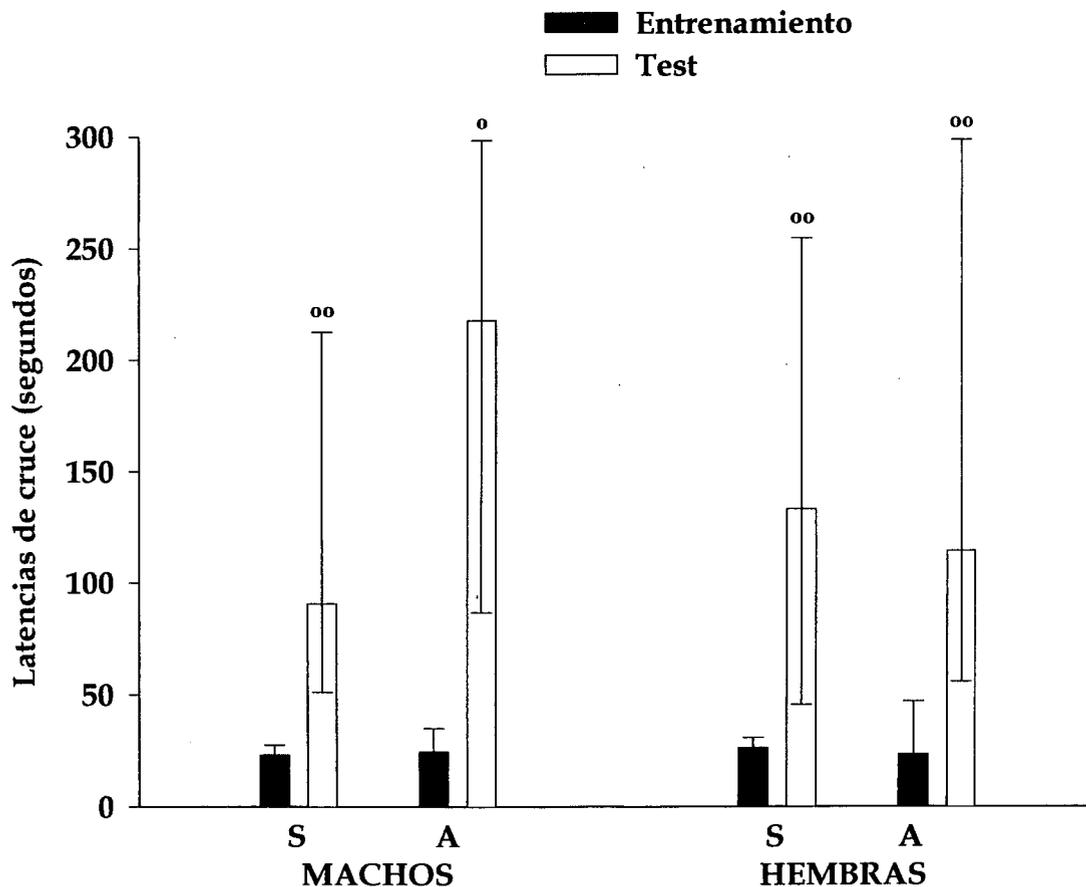


Figura 11.3.A. Efecto de la administración crónica i.p. postentrenamiento de suero fisiológico (S) ó de 30 mg/kg de *amitriptilina* (A) sobre las latencias en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil). El intervalo entrenamiento-test fue de 23 días.

° $p < 0.01$ y °° $p < 0.05$ vs latencias en el entrenamiento del mismo grupo (Wilcoxon).

En el laberinto elevado en cruz, como medida de actividad se tomó el número de cruces a los brazos cerrados y el análisis no mostró diferencias entre los distintos tratamientos, tomando conjuntamente machos y hembras [$F(1,42) = 0.52, n.s.$] (ver Figura 11.3.B).

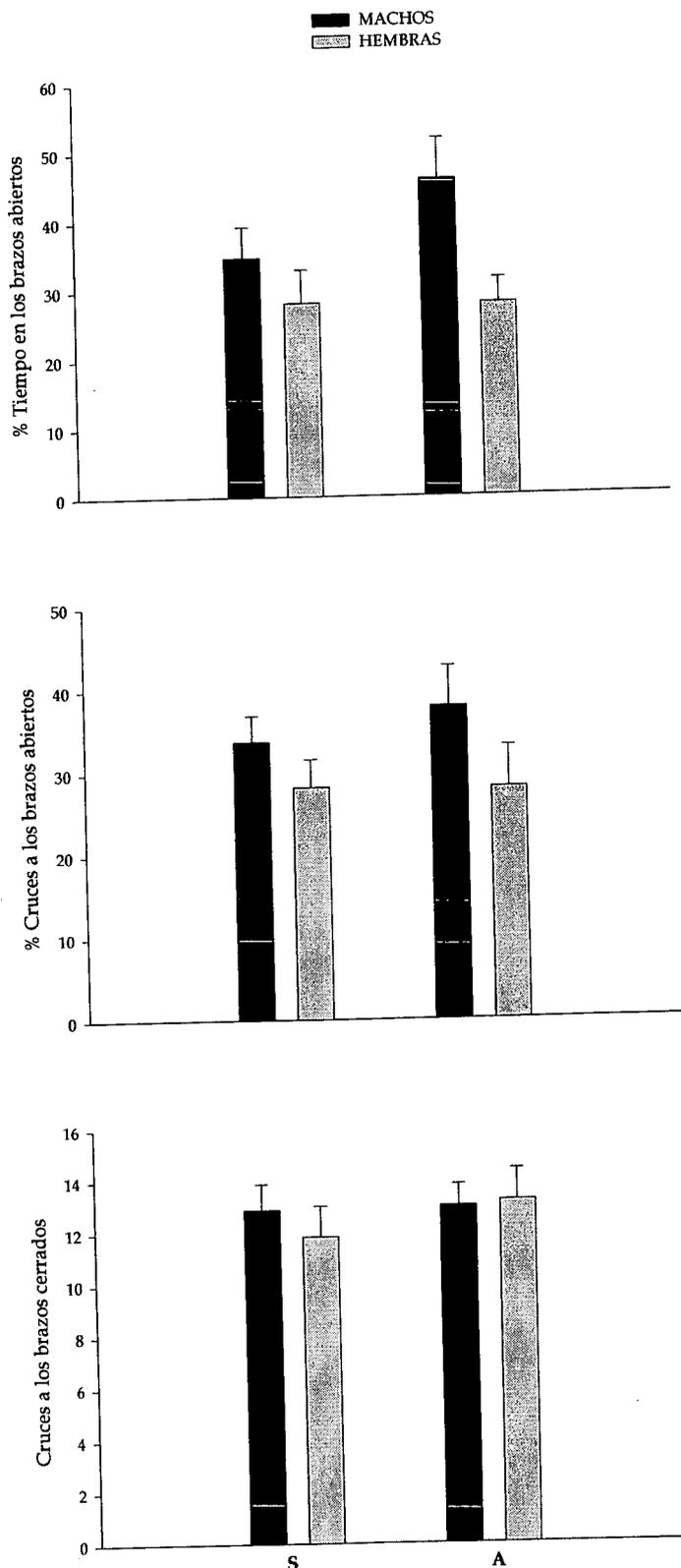


Figura 11.3.B. Media (\pm ETM) del porcentaje de tiempo empleado en los brazos abiertos, el porcentaje de cruces a los brazos abiertos y el número de cruces a los brazos cerrados durante la exploración del laberinto elevado en cruz tras 21 días de tratamiento, habiendo pasado 24 horas de la última inyección de suero fisiológico (S) ó de 30 mg/kg de amitriptilina (A).

El porcentaje de cruces a los brazos abiertos sobre el total de los realizados durante la exploración del laberinto elevado en cruz como medida de ansiedad tampoco reveló diferencias significativas [Sexo, $F(1,42) = 3.6$, n.s.; Tratamiento, $F(1,42) = 0.61$, n.s.] (Ver Figura 11.3.B). En la Tabla 11.3 se muestran las medias de otras medidas:

Tabla 11.3. RESUMEN RESULTADOS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE AMITRIPTILINA SOBRE LA EXPLORACIÓN DEL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ		
	Control	Amitriptilina
Total de cruces	♂ 19.93 ± 1.68	♂ 21.5 ± 1.45
	♀ 16.92 ± 1.66	♀ 18.5 ± 1.24
Cruces cerrados	♂ 12.86 ± 1	♂ 13 ± 0.84
	♀ 11.84 ± 1.18	♀ 13.2 ± 1.21
Cruces abiertos	♂ 7.07 ± 0.93	♂ 8.5 ± 1.34
	♀ 5.07 ± 0.92	♀ 5.3 ± 1.13
%Cruces abiertos	♂ 33.69 ± 3.17	♂ 37.33 ± 4.86
	♀ 28.11 ± 3.4	♀ 28.02 ± 4.99
%Tiempo abierto	♂ 34.7 ± 4.5	♂ 45.88 ± 5.9
	♀ 28.06 ± 4.81	♀ 27.88 ± 3.61

11.4. Discusión

En este experimento, se han estudiado los efectos amnésico, ansiolítico y motor derivados de la administración crónica de 30 mg/kg de *amitriptilina*, en ratones machos y hembras.

Partiendo de nuestros datos previos, como la administración aguda postentrenamiento de esta dosis impidió la consolidación de la evitación inhibitoria tanto en los machos como en las hembras (Experimento 1) e impidió la adquisición cuando se administró crónicamente antes del entrenamiento en los machos (Experimento 3), hipotetizamos que la administración crónica postentrenamiento de la misma dosis seguiría esa tendencia. Sin embargo, los resultados no han apoyado nuestra hipótesis: en ambos sexos, cuando la *amitriptilina* se inyecta crónicamente tras el entrenamiento no afecta a la consolidación y en consecuencia, los animales aprenden la evitación inhibitoria. Quizás, esto se deba a dos cambios fundamentales en el procedimiento: (1) dejar pasar 24 horas sin tratamiento tras el entrenamiento y 24 horas antes del test y (2) el intervalo de 23 días entre entrenamiento y test.

En el primer caso, el hecho de comenzar el tratamiento 24 horas después del entrenamiento pudo permitir la total consolidación de la evitación inhibitoria a la que la *amitriptilina* no pudo afectar. Además, como el fármaco se administró después del entrenamiento y 24 horas antes del test, no pudo influir ni en el entrenamiento ni en el test, por lo que se puede descartar cualquier efecto motor o un efecto dependiente del estado, como ya vimos en el Experimento 2.

En el segundo caso, al establecer un intervalo entrenamiento-test de 23 días, el animal podría olvidar la tarea sin la ayuda de ningún fármaco. Sin embargo, al comparar las latencias entre el test y el entrenamiento se observa que, en todos los grupos aumentaron con respecto a las del entrenamiento, es decir, hubo aprendizaje y se mantuvo durante ese intervalo. En un estudio similar con *fluoxetina*, se describió condicionamiento de evitación inhibitoria con un intervalo entrenamiento-test de 26 días (Urquiza, 2000). En otros estudios que también han empleado evitación inhibitoria, han descrito intervalos de 31 días (Izquierdo y cols., 2000b) y hasta de 2 meses (Mondadori y Etienne, 1990). En las conclusiones de la extensa revisión de Bammer (1982), este autor apunta la posibilidad de que una memoria a corto plazo pueda evaluarse en un intervalo entrenamiento-test corto, mientras que una tarea que implique memoria a largo plazo lo haga en intervalos más largos. Izquierdo y cols., (1998c) describen que si dicho intervalo es de 1.5 horas se está midiendo la memoria a corto plazo, mientras que a las 24 horas se está midiendo la memoria a largo plazo. Nuestros estudios han confirmado el recuerdo de la evitación inhibitoria 24 horas y 23 días después del entrenamiento.

En la literatura se han encontrado muy pocos estudios en los que se haya administrado crónicamente antidepresivos, y entre los ejemplos ya citados en el Experimento 3, únicamente se ha encontrado uno en el que el tratamiento se haya realizado en el intervalo entrenamiento-test. En él, la administración de 20 mg/kg de *fluoxetina* tampoco tuvo efectos en la evitación inhibitoria y todos los animales, tanto los tratados como los controles, presentaron latencias mayores en el test que en el entrenamiento (Monleón y cols., 2002).

Comparado con el anterior crónico realizado, el periodo de 24 horas previo al entrenamiento libre de fármaco no impidió que la *amitriptilina* afectará a la adquisición del condicionamiento de evitación inhibitoria e igualara las latencias entre ambas fases en los machos; sin embargo, en el presente experimento el periodo postentrenamiento

de 24 horas posibilitó la consolidación de la tarea. La *amitriptilina* parece que no puede producir amnesia retrógrada o deterioro de los recuerdos ya consolidados.

En la exploración del laberinto elevado en cruz, la administración crónica de *amitriptilina* no afectó a su actividad (no varió los cruces a los brazos cerrados en comparación con los controles) a diferencia de los resultados obtenidos en el Experimento 1, donde la administración aguda redujo la actividad locomotora con las dosis de 15 y 30 mg/kg. Aunque la *amitriptilina* se había administrado durante 21 días, la última inyección se dio 24 horas antes de pasar por el test de evitación inhibitoria, y la exploración del laberinto elevado en cruz se realizó inmediatamente después de pasar por este test.

En otros estudios con *amitriptilina*, la administración crónica durante 14 días de 5 mg/kg/día (Soblosky y Thurmond, 1986) ó 10 mg/kg de tampoco tuvo efectos sobre la actividad espontánea en ratas machos (Soblosky y Thurmond, 1986; Maj y cols., 1998) ni en ratones machos las dosis de 5, 10 ó 25 mg/kg durante 21 días (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998) (ver Tabla 11.4.A). Harro y cols., (1997) no observaron cambios en la actividad (número total de cruces) en el laberinto elevado en cruz en las ratas machos tratados durante 21 días con 10 mg/kg ni tampoco Yau y cols., (2002) con una administración oral diaria durante 8 meses de 8.5 mg/kg. La administración durante 12 ó 26 días de 10 mg/kg no alteró la actividad espontánea registrada en el test de campo abierto 2 días después de finalizar el tratamiento (West y Weiss, 1998). En el actímetro, la administración durante 5 días de 7.5, 15 ó 30 mg/kg tampoco alteró la actividad de los animales tratados con respecto a los controles (Ortega, 2001).

En la investigación realizada por Kameyama y cols., (1985) los animales que habían recibido breves descargas eléctricas mostraban menor actividad supresión motora cuando se les volvía a situar en la misma caja 24 horas después. La administración crónica durante 10 días de mg/kg de *amitriptilina* ó 5 mg/kg de *desipramina* redujo dicha supresión, por lo que los tratados con este antidepresivo mostraban mayor actividad que los no tratados, pero ninguno de los dos modificó la actividad en los ratones que no recibieron las descargas eléctricas; en cambio, la administración crónica de 5 mg/kg de *maprotilina* o *mianserina* no alteró esa supresión condicionada ni tampoco la actividad de aquellos ratones que no habían recibido las descargas eléctricas (ver Tabla 11.4.A.).

Tabla 11.4.A. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS SOBRE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA ACTIVIDAD

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
Amitriptilina	10	i.p.	21d,30m	Ratas ♂	LEC	0	Harro y cols., 1997
Amitriptilina	10	oral	14x2d,2h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Amitriptilina	10	oral	14x2d,72h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Amitriptilina	5	i.p.	14d,36h	Ratones ♂	Actímetro	0	Soblosky y Thurmond, 1986
Amitriptilina	7.5 15 30	i.p.	5d, 30m	Ratones ♀ ♂	Actímetro	0	Ortega, 2001
Amitriptilina	8.5	oral	240d	Ratas ♂	LEC	0	Yau y cols., 2002
Amitriptilina	10	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Amitriptilina	1	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, ss	0	Kameyama y cols., 1985
Amitriptilina	1*	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Bupropion	10	s.c.	3d,60m	Ratas ♂	Actímetro	0	Rénéric y Lucki, 1998
Bupropion	20	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Citaloprán	10	oral	14x2d,2h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Citaloprán	10	oral	14x2d,72h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Desipramina	10*	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	LEC	↑	Skrebuhhova y cols.,1999b
Desipramina	10*	i.p.	21d,30m	Ratas ♂	LEC	↓	Harro y cols., 1997
Desipramina	10*	s.c.	3d,60m	Ratas ♂	Actímetro	↓	Rénéric y Lucki, 1998
Desipramina	10	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Desipramina	5	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, ss	0	Kameyama y cols., 1985
Desipramina	5*	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Duloxetina	40*	s.c.	3d, 60m	Ratas ♂	Actímetro	↓	Rénéric y Lucki, 1998
Fenelcina	5	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Fluoxetina	10	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Fluoxetina	10*	s.c.	3d,60m	Ratas ♂	Actímetro	↓	Rénéric y Lucki, 1998
Imipramina	10	i.p.	21d,30m	Ratas ♂	LEC	0	Harro y cols., 1997
Imipramina	10	oral	14x2d,2h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Imipramina	10	oral	14x2d,72h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Imipramina	10 20	i.p.	15d,24h	Ratas ♂	C. abierto	0	Mogensen y cols., 1994
Imipramina	10 20*	i.p.	15d,24h	Ratas ♂	Holeb	↓	Mogensen y cols., 1994
Imipramina	10	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998
Imipramina	5 10* 25	i.p.	21d 30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Korzeniewska-R. y P., 1998
Imipramina	1 5*	i.p.	14d,30m	Ratones ♂	CE, ss	↓	Kameyama y cols., 1985
Imipramina	1 5	i.p.	14d,30m	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Imipramina	1 5	i.p.	14d,24h	Ratones ♂	CE, ss	0	Kameyama y cols., 1985
Imipramina	1* 5*	i.p.	14d,24h	Ratones ♂	CE, cs	↑	Kameyama y cols., 1985
Maprotilina	5* 10* 20*	i.p.	5d, 30m	Ratones ♀ ♂	Actímetro	↓	Ferrer, 2000
Maprotilina	5	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, ss	0	Kameyama y cols., 1985
Maprotilina	5	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Maprotilina	10*	i.p.	21d,30m	Ratas ♂	C. abierto	↓	Korzeniewska-R. y P., 1998
Mianserina	10	oral	14x2d,2h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Mianserina	10	oral	14x2d,72h	Ratas ♂	Actímetro	0	Maj y cols., 1998
Mianserina	5	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, ss	0	Kameyama y cols., 1985
Mianserina	5	i.p.	10d,30m	Ratones ♂	CE, cs	0	Kameyama y cols., 1985
Milnaciprán	40*	s.c.	3d,60m	Ratas ♂	Actímetro	↓	Rénéric y Lucki, 1998
Venlafaxina	80*	s.c.	3d,60m	Ratas ♂	Actímetro	↓	Rénéric y Lucki, 1998
Venlafaxina	20	s.c.	12-26d,2d	Ratas ♂	C. abierto	0	West y Weiss, 1998

Nota: La administración crónica [días (d)] oral, intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.) de los antidepresivos sobre la actividad [minutos (m), horas (h), días (d)] en el laberinto elevado en cruz (LEC), en campo abierto (C.abierto), en una caja electrificada con shock (CE, cs) o sin shock (CE, ss), el holeboard (holeb) o en el actímetro, en roedores machos (♂) y hembras (♀) significativamente (*) la redujo (↓), la aumentó (↑) o no tuvo efectos (0).

La administración de 10 mg/kg de *maprotilina* durante 21 días redujo la actividad en campo abierto en ratas machos (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998) y la registrada en el actímetro con las dosis de 5, 10 y 20 administradas durante 5 días en ratones machos y hembras (Ferrer, 2000). En el caso de la *imipramina*, su administración durante 14 días y hasta 30 minutos antes de la evaluación no modificó la supresión condicionada en los ratones que recibieron descargas eléctricas, pero sí la actividad motora de aquellos que no las recibieron; en cambio, si se dejaban pasar 24 horas desde la última administración, la supresión condicionada se atenuaba (y en consecuencia aumentaba la actividad) y en los ratones no condicionados, la actividad no variaba con respecto a los no tratados (Kameyama y cols., 1985). Harro y cols., (1997) tampoco observaron un aumento de la actividad (número total de cruces) en el laberinto elevado en cruz en las ratas machos tratados durante 21 días con 10 mg/kg de *imipramina* ó 10 mg/kg de *citaloprán*, pero sí en aquellos tratados con 10 mg/kg de *desipramina*, un antidepresivo tricíclico de estructura y efecto muy similar a la *amitriptilina*. Skrebuhhova y cols., (1999b) describieron un aumento de la actividad (total de cruces) con la dosis de 10 mg/kg de *desipramina* administrada durante 21 días, efecto que no se observó con la administración de 5 mg/kg de *citaloprán* en las mismas condiciones.

La administración crónica de 10 ó 20 mg/kg de *imipramina* no afectó a la actividad de las ratas machos pero la dosis de 20 mg/kg sí a su actividad exploratoria en el test de Holeboard (Mogensen y cols., 1994). La evaluación de la actividad sobre el actímetro 2 ó 72 horas después de la última administración del tratamiento dos veces al día durante 14 días de 10 mg/kg de *citaloprán*, *imipramina* ó *mianserina* no reflejó diferencias con respecto a los controles (Maj y cols., 1998). Tampoco se han descrito efectos sobre la actividad tras la administración crónica en ratas de 5 y 25 mg/kg de *imipramina* ni de 10 y 25 mg/kg de *citaloprán*, pero sí la dosis de 10 mg/kg de *imipramina* (Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998) (ver Tabla 11.4.A). La administración subcrónica (3 veces) de 10 mg/kg de *fluoxetina*, 10 mg/kg de *desipramina*, 80 mg/kg de *venlafaxina*, 40 mg/kg de *duloxetina*, ó 40 mg/kg de *milnaciprán* disminuyó la actividad en las ratas machos del estudio de Rénéric y Lucki, (1998). La actividad espontánea en el test de campo abierto no se alteró con la administración durante 12 o 26 días de 10 mg/kg de *desipramina*, *imipramina*, *fluoxetina* o 20 mg/kg de *venlafaxina* y *bupropion* cuando la evaluación se realizó a los dos días del tratamiento (West y Weiss, 1999).

En relación a la ansiedad, el porcentaje de cruces a los brazos abiertos con respecto al total de cruces no varió tras la administración crónica de 30 mg/kg de *amitriptilina*, como también se observó en su administración aguda. En ratas, la administración diaria durante 21 días de 10 mg/kg no tuvo efectos sobre la ansiedad en el laberinto elevado en cruz al considerar la proporción de cruces a los brazos abiertos y los totales (Harro y cols., 1997), mientras que una dosis diaria de aproximadamente 8.5 mg/kg durante 8 meses tuvo efectos ansiolíticos al aumentar los cruces a los brazos abiertos (Yau y cols., 2002) (ver Tabla 11.4.B).

La administración crónica de otros antidepresivos tuvo diferentes efectos: los autores consideraron que hubo efectos ansiolíticos cuando administraron 10 mg/kg de *imipramina*, ya que aumentó los cruces a los brazos abiertos (Harro y cols., 1997), con la dosis de 5 mg/kg de *citaloprán* y con 10 mg/kg de *desipramina* por las que los animales prefirieron entrar más a los brazos abiertos (Skrebuhhova y cols., 1999), o con la administración oral de 10 mg/kg de *gepirona* (Silva y Brandao, 2000), con 10 mg/kg de *imipramina* (Harro y cols., 1997).

Tabla 11.4.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE OTROS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA ANSIEDAD EN EL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ						
FÁRMACO	DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFEECTO	AUTOR
<i>Amitriptilina</i>	10	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	0	Harro y cols., 1997
<i>Amitriptilina</i>	8.5*	oral	240d	Ratas ♂	Ansiolítico	Yau y cols., 2002
<i>Citaloprán</i>	5*	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	Ansiolítico	Skrebuhhova y cols., 1999b
<i>Citaloprán</i>	10	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	0	Harro y cols., 1997
<i>Desipramina</i>	10	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	0	Harro y cols., 1997
<i>Desipramina</i>	10*	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	Ansiolítico	Skrebuhhova y cols., 1999b
<i>Desipramina</i>	2.5	i.p.	21d, 6h	Ratas ♀	0	Fernández-G y cols., 1999
<i>Fluoxetina</i>	5*	i.p.	22d, 60m	Ratas ♂	Ansiogénico	Silva y cols., 1999
<i>Fluoxetina</i>	10	oral	14d, 30m	Ratas ♂	0	Silva y Brandao., 2000
<i>Gepirona</i>	10*	oral	14d, 30m	Ratas ♂	Ansiolítico	Silva y Brandao., 2000
<i>Imipramina</i>	10*	i.p.	21d, 30m	Ratas ♂	Ansiolítico	Harro y cols., 1997

Nota: La administración crónica [días (d)] oral o intraperitoneal (i.p.) de otros antidepresivos sobre la ansiedad en el laberinto elevado en cruz minutos (m) antes de su exploración en roedores machos (♂) y hembras (♀) significativamente (*) aumentó el tiempo en/los cruces a los brazos abiertos (efecto ansiolítico), disminuyó el tiempo en/los cruces a los brazos abiertos (efecto ansiogénico) o no tuvo efectos (0).

Efectos ansiogénicos (cruzar menos veces o permanecer menos tiempo en los brazos abiertos) se han descrito tras la administración crónica de 5 mg/kg de *fluoxetina* durante 22 días (Silva y cols., 1999) pero no con la administración de 10 mg/kg (Silva y Brandao, 2000). No mostraron efectos la administración crónica de 10 mg/kg de *citaloprán* ó la de 10 mg/kg de *desipramina*, ni en ratas machos (Harro y cols., 1997), ni

en ratas hembras (Fernández-Guasti y cols., 1999). Parece que, en relación con la actividad locomotora del laberinto elevado en cruz, los animales desarrollan tolerancia a la *amitriptilina*, ya que su administración continuada no reduce la actividad como sí lo hacía su administración aguda.

En resumen, los resultados de este experimento muestran que:

Sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria

1. Todos los animales, tanto los controles como los tratados, recordaron el condicionamiento transcurridos 23 días desde el entrenamiento.
2. Las hembras y los machos controles aprendieron de forma similar.
3. Comenzar la administración 24 horas después del entrenamiento, no impidió ni su aprendizaje ni la recuperación de la información en ninguno de los sexos.

Sobre el laberinto elevado en cruz

4. La administración crónica de *amitriptilina* hasta 24 horas antes de la exploración no modificó ni la actividad locomotora ni la ansiedad de los animales.

Capítulo 12

Experimento 5

Estudio del efecto de la administración aguda postentrenamiento de otras dosis de amitriptilina en la evitación inhibitoria

12.1. Introducción

En este experimento, nuestro objetivo se centró, en ampliar el estudio del impacto de otras dosis de *amitriptilina* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria. En resultados previos, la administración aguda de 15 mg/kg de *amitriptilina* tuvo efectos en los machos, pero no en las hembras (Everss y cols., 1999), resultados que han sido replicados en el Experimento 1 de la presente tesis doctoral. Por ello se quiso ampliar el rango de las dosis estudiadas, que en la literatura han ido, como ya señalamos en el Experimento 1 (Tabla 8.4.A.), desde 0.01 y 0.1 mg/kg (Klint, 1991), 0.5, 1, 2 y 4 mg/kg (Yamaguchi y cols., 1995; Takashashi 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) y hasta de 50 mg/kg (Suzuki y cols., 1995) observándose que, en algunos casos, el efecto de la *amitriptilina* sólo era significativo con determinadas dosis. En la mayoría de los trabajos, la dosis de 4 mg/kg produjo amnesia (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Yamaguchi y cols., 1995; Takashashi y cols., 1995; Takeuchi y cols., 1997) y por ello se eligió esta última para este experimento y una dosis de 35 mg/kg, para que el aumento fuera en proporción a la dosis máxima empleada hasta el momento en los experimentos.

En resumen, los objetivos fueron continuar con el estudio de:

1. La administración aguda postentrenamiento de *amitriptilina* en machos y hembras, ampliando el rango de la dosis mínima y máxima administrada,
2. Las posibles diferencias de sexo en el condicionamiento de evitación inhibitoria.

12.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 35 machos y 38 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). En el Laboratorio de Psicobiología se alojaron bajo las mismas condiciones que las ya descritas en el Experimento 2 (ver apartado 9.2.).

- Fármaco

Las condiciones en las que la amitriptilina y el suero fisiológico fueron administrados se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.). El fármaco fue administrado i.p. en un volumen de 10 ml/kg y se emplearon dos dosis: 4 mg/kg y 35 mg/kg de amitriptilina.

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria fue la descrita para el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Los ratones se distribuyeron al azar en 3 grupos por cada sexo: un grupo recibió suero fisiológico tras el entrenamiento (S), otro 4 mg/kg de *amitriptilina* tras el entrenamiento (4), y el tercer grupo recibió 35 mg/kg de *amitriptilina* (35). El procedimiento seguido fue una réplica exacta del realizado en el Experimento 1, para poder realizar comparaciones entre ambos experimentos. Se situó a cada animal en el lado iluminado de la caja de evitación inhibitoria y se le permitió la exploración sólo de ese lado durante 90 segundos. Pasados estos segundos se procedió al entrenamiento en evitación inhibitoria en el cual el animal tenía hasta 298 segundos para cruzar al lado no iluminado porque de lo contrario era descartado del experimento. Si cruzaba recibía un shock de 0.5 mA durante 5 segundos e inmediatamente después recibía el tratamiento asignado. Después volvían al animalario y pasadas 24 horas pasaban por el test de evitación inhibitoria y se registraban las latencias de cruce (Figura 12.2). A diferencia del Experimento 1, aquí no se estudió la exploración del laberinto elevado en cruz. Se utilizó la misma intensidad de shock que en el Experimento 1 para poder establecer comparaciones con el mismo.

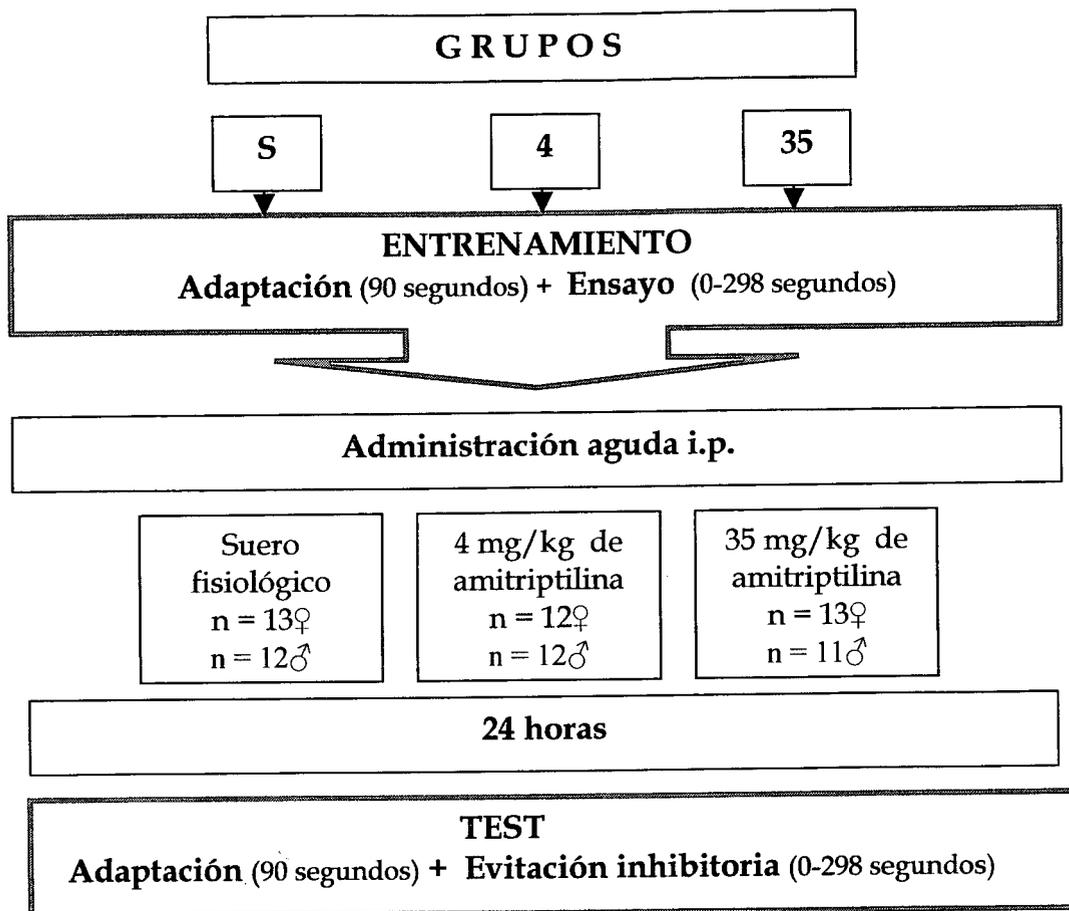


Figura 12.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 5.

- Evaluación y análisis estadístico

Los datos se evaluaron utilizando la misma estadística no-paramétrica y los mismos análisis que los que se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

12.3. Resultados

En el entrenamiento, no hubo diferencias significativas entre los distintos tratamientos en los machos [$H(2, N = 35) = 0.72$, n.s.] pero sí en las hembras [$H(2, N = 38) = 8.37$, $p < 0.01$]. El análisis U de Mann-Whitney indicó que eran las hembras tratadas con 35 mg/kg las que mostraban diferentes latencias en el entrenamiento con respecto a sus controles ($U = 33$, $p < 0.01$) y con respecto a las tratadas con 4 mg/kg ($U = 36$, $p < 0.02$) (ver Figura 12.3). En el test, el tratamiento en las hembras también fue estadísticamente significativo [$H(2, N = 38) = 6.65$, $p < 0.03$] pero no en el caso de los machos [$H(2, N = 35) = 2.42$, n.s.]. Únicamente las hembras que recibieron la dosis de 35 mg/kg mostraban unas latencias significativamente más cortas en el test que sus controles ($U = 50$, $p < 0.02$) y una tendencia en esa línea con respecto a las tratadas con 4 mg/kg ($U = 51$, $p = 0.07$).

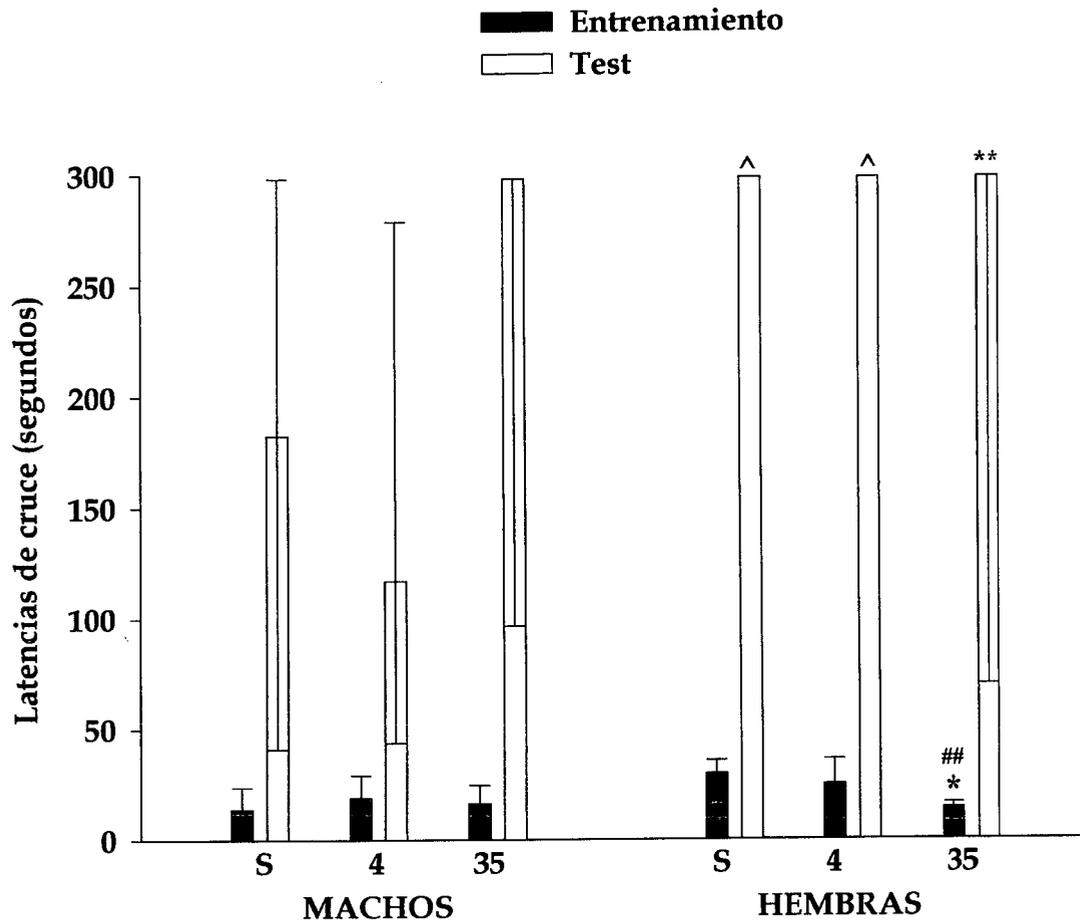


Figura 12.3. Efecto de la administración aguda i.p. postentrenamiento de suero fisiológico (S), 4 mg/kg de amitriptilina (4) ó 35 mg/kg de amitriptilina (35) sobre las latencias de cruce en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil). Para simplificar se omite la indicación de la comparación entre entrenamiento y test que fue significativa en todos los grupos (Wilcoxon).

* $p < 0.01$ y ** $p < 0.05$ vs latencias en la misma fase del grupo control (S) (U Mann-Whitney).;

$p < 0.05$ vs latencias en la misma fase del grupo tratado con 4 mg/kg de amitriptilina (4) (U Mann-Whitney);

^ $p < 0.01$ vs machos en la misma fase con el mismo tratamiento (U Mann-Whitney).

En las comparaciones entre sexos, se observa una tendencia en los machos controles a reducir sus latencias del entrenamiento con respecto a las hembras controles ($U = 45$, $p = 0.07$), comparación que alcanza los niveles de significación en las latencias obtenidas en el test ($U = 36$, $p < 0.01$). En el test, también resultó significativa la comparación entre los machos y las hembras tratados con 4 mg/kg ($U = 24$, $p < 0.01$), siendo las latencias de los machos más cortas que las obtenidas por las hembras (ver Figura 12.3). Todas las comparaciones entre las latencias del entrenamiento y las del test, dentro del mismo sexo y tratamiento recibido, resultaron significativas: machos, salino ($T = 0$, $p < 0.01$), 4 mg/kg ($T = 3$, $p < 0.01$), 35 mg/kg ($T = 0$, $p < 0.01$) y hembras, salino ($T = 0$, $p < 0.01$), 4 mg/kg ($T = 0$, $p < 0.01$), 35 mg/kg ($T = 0$, $p < 0.01$) (ver Figura 12.3).

12.4. Discusión

En este experimento se ha estudiado el efecto de la administración aguda postentrenamiento de 4 y 35 mg/kg de *amitriptilina* sobre la consolidación del condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras. Para ello se ha hecho una réplica del procedimiento seguido en el Experimento 1.

A diferencia de los resultados obtenidos en el Experimento 1, en el que las dosis de 7.5 y 30 mg/kg tenían efectos amnésicos en ambos sexos y en los machos, además la de 15 mg/kg, ninguna de las dosis empleadas en el presente experimento ha impedido el aprendizaje ni en las hembras ni en los machos, de ahí que las latencias del test fueran superiores a las del entrenamiento. Quizás las curvas del efecto de las dosis sean diferentes para cada sexo. La dosis de 4 mg/kg se eligió precisamente porque en la mayoría de los estudios esta dosis afectaba negativamente el aprendizaje de la evitación inhibitoria (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Yamaguchi y cols., 1995; Takashashi y cols., 1995; Takeuchi y cols., 1997). El cambio de procedimiento y de roedores, podrían explicar que nuestros resultados difieran de los de los demás y que, con dicha dosis, las hembras incluso obtengan como las controles las máximas latencias posibles (298 segundos).

En las hembras, la dosis de 35 mg/kg disminuyó las latencias del test en comparación con sus controles, latencias que ya eran menores en el entrenamiento en comparación con los demás grupos y para lo que no hay otra explicación que no sea el azar. No se ha encontrado ningún trabajo sobre evitación inhibitoria que administre, tras el entrenamiento, una dosis semejante que permita establecer comparaciones. Suzuki y cols., (1995) emplearon dosis orales de 10, 30 y 50 mg/kg en ratones viejos sobre la evitación inhibitoria, pero no describieron ningún efecto significativo de este antidepressivo.

En los controles del presente experimento, se observan diferencias de sexo en el condicionamiento de evitación inhibitoria, siendo las hembras las que mayores latencias presentaban en el test en comparación con los machos, diferencias que ya aparecían como tendencia en el entrenamiento. La literatura en este aspecto brinda escasos estudios en los que poder comparar la conducta de machos y hembras en el condicionamiento de evitación inhibitoria, ya que la mayoría emplea machos para

evitar la supuesta variabilidad de las hembras en dicha tarea. Se sabe que el dimorfismo sexual e incluso su sentido depende de la especie, así que no es extraño encontrar estudios en los que las ratas hembras presenten una peor ejecución de la evitación inhibitoria (por ejemplo, Heinsbroek y cols., 1988a), mientras que en ratones, de encontrarse diferencias, sea en las hembras en las que se observen latencias claramente superiores a las obtenidas por los machos (ver Tabla 12.4., con ejemplos de evitación inhibitoria tipo step-through).

Tabla 12.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS SOBRE DIFERENCIAS DE SEXO EN LA EVITACIÓN INHIBITORIA

MUESTRA		DIFERENCIAS DE SEXO		AUTOR
Sujetos	Cepa			
Ratones	OF1	SI	♀ > ♂	Monleón y cols., 2001
Ratones	CD1	SI	♀ > ♂	Urquiza, 2000
Ratas	Wistar	SI	♂ > ♀	Heinsbroek y cols., 1988a
Ratones	NMRI	NO	-	Lamberty y Gower, 1988
Ratones	C57BL/6	NO	-	Berger-Sweeney y cols., 1995

Nota: ♂: machos y ♀: hembras.

Urquiza (2000) y Monleón y cols., (2001) describieron mejor condicionamiento de evitación inhibitoria (mayores latencias en el test) en las hembras que en los machos, sin embargo, otros no describen tales diferencias ni en el día del entrenamiento ni en el del test (por ejemplo, Lamberty y Gower, 1988; Berger-Sweeney y cols., 1995). La variación en los resultados quizás se deba a la diversidad de las muestras y los procedimientos experimentales empleados.

Las diferencias de sexo en los controles descritas en el presente experimento no desaparecen por el efecto de la *amitriptilina*, sino que también se observan con la dosis más baja, la de 4 mg/kg, y en la misma dirección (hembras > machos) como también se observó en el Experimento 1 con la dosis de 7.5 mg/kg (ver apartado 8.3.). En la misma línea el estudio de Urquiza (2000) también encontró diferencias de sexo en los controles las cuales no desaparecieron con la administración aguda postentrenamiento de 15 mg/kg de *fluoxetina* (de un rango de 15, 20 ó 25 mg/kg).

En nuestro grupo de investigación, se han encontrado efectos sexodimórficos con los antipsicóticos que también han variado en función de la dosis empleada y en las que se ha puesto en evidencia que son los machos los más afectados por el fármaco (Arenas y cols., 1993; 1995 y 1999; Monleón y cols., 1998; Monleón y Parra, 1998).

Los resultados obtenidos en este experimento sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria se pueden resumir en que:

1. Todos los animales, los controles y los tratados con *amitriptilina*, aprendieron en un único ensayo.
2. Las hembras controles mostraron mejor aprendizaje que los machos controles.
3. La administración postentrenamiento de 35 mg/kg de *amitriptilina* deterioró en las hembras la consolidación de este condicionamiento.
4. La dosis menor de *amitriptilina*, aunque no deterioró la consolidación tuvo efectos sexodimórficos.

Experimento 6

Estudio del efecto del pretratamiento agudo con piracetán sobre la administración aguda postentrenamiento de amitriptilina y del efecto de la cafeína en la evitación inhibitoria

13.1. Introducción

El deterioro cognitivo es un rasgo que se ha de tener muy en cuenta en el tratamiento de la depresión con los pacientes ancianos. Aunque este declive es una característica propia de la vejez, desde hace mucho tiempo se están investigando sustancias que alivien dichos síntomas, las conocidas como sustancias nootrópicas. El *piracetán* es un nootropo cuya administración en personas sanas mejora la memoria y también es utilizado eficazmente para la demencia (Stegink, 1972; Flórez y Dierssen, 1997; Azanza, 2000). Su administración en animales también ha mejorado el aprendizaje de diversas tareas e incluso ha contrarrestado el deterioro inducido por sustancias de conocido efecto amnésico, como por ejemplo, la *escopolamina* (Ghelardini y cols., 1998; 1999; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Ghelardini y cols., 2000; 2001). Giurgea (1973) definió por primera vez nootropo como “*aquella sustancia que mejora el aprendizaje y la memoria (...), neuroprotectora, que carece de efectos adversos*”. En la actualidad, se denomina nootropo a aquellos componentes similares al *piracetán* que contienen el ácido 2-oxopirrolidina acético derivado de la subestructura racetán; pero además de los nootropos, también otras sustancias, como los antidepresivos y los psicoestimulantes, actúan como facilitadores de la cognición, tanto en voluntarios sanos como en pacientes (Riedel y Jolles, 1996). Por ello, quisimos saber los efectos de este nootropo en el condicionamiento de evitación inhibitoria y también los efectos derivados de la administración de la *cafeína*, un psicoestimulante muy empleado. Por una parte, como en alguno de los anteriores experimentos de la presente tesis doctoral

se ha descrito el efecto amnésico de la *amitriptilina* sobre las latencias de la evitación inhibitoria, se quiso estudiar la capacidad de una única dosis de *piracetán* para contrarrestar los efectos del antidepresivo sobre la evitación inhibitoria. A partir de los estudios consultados tanto en diseños agudos como crónicos en animales, se optó por emplear la dosis de 100 mg/kg (Cumin y cols., 1982; Yamada y cols., 1985; Voigt y cols., 1986; Porsolt y cols., 1987; Lenègre y cols., 1988; Sansone y Oliverio, 1989; Mondadori y Etienne, 1990; Nalini y cols., 1992; Chopin y Briley, 1992; Yamaguchi y cols., 1995; Mondadori, 1996; Wu y cols., 1996; Hsieh y cols., 1997, 1998; Pavone y cols., 1997; Song y cols., 1997; Loscertales y cols., 1998; Ghelardini y cols., 1999; Scheuer y cols., 1999; Malmberg-Aiello y cols., 2000; Ghelardini y cols., 2000, 2001; Vaglenova y Petkov, 2001).

Por otra parte, se quiso estudiar el efecto de la administración aguda postentrenamiento de la *cafeína* sobre la consolidación de la evitación inhibitoria. Esta sustancia, ampliamente consumida en todo el mundo y presente como ingrediente psicoactivo en el café, en el té, en el cacao, en las bebidas con cola y en el chocolate, se sabe que disminuye el cansancio y la fatiga en los seres humanos. Aunque en algunos estudios con jóvenes voluntarios sanos no se han obtenido efectos beneficiosos de la *cafeína* en la memoria (p.e., Loke y cols., 1985; Loke, 1988; Hameleers y cols., 2000), en otros ha aumentado la alerta (Quinlan y cols., 1997; 2000) y ha actuado como un facilitador cognitivo en voluntarios jóvenes (Kourtidou-Papadeli y cols., 2002) y ancianos (Yu y cols., 1991). En los estudios con roedores, la administración de *cafeína* ha mejorado las latencias en la evitación inhibitoria (Cestari y Castellano, 1996; Fisher y Guillet, 1997; Angelucci y cols., 1999; Kopf y cols., 1999), no ha tenido efectos sobre las latencias (Flood y cols., 1978; Angelucci y cols., 1999) o incluso las ha disminuido (Pan, 1995; Angelucci y cols., 1999). Esto puede deberse a que aún empleando la misma sustancia, el momento de la administración o las dosis no han sido las mismas, lo cual da lugar a diferentes resultados, como está sucediendo con la *amitriptilina* en esta tesis doctoral. Se cuestionó cuál sería el efecto de la *cafeína* al ser administrada tras el entrenamiento en evitación inhibitoria y también qué ocurriría si la administración de *cafeína* y *amitriptilina* se hacía de manera conjunta.

Se han descrito estudios con voluntarios sanos en los que la *cafeína* atenuó el efecto amnésico inducido por la *escopolamina* (p.e., Riedel y cols., 1995), el alcohol (Kerr y cols., 1991; Hasenfratz y cols., 1993) u otras sustancias (Riedel y Jolles, 1996). Los resultados obtenidos por Ross y cols., (2000) permiten incluso pensar en su efecto

protector frente a la enfermedad de Parkinson. En algunos estudios con humanos, la administración de la cafeína se ha acompañado de la administración de otra sustancia con efectos opuestos y también de la toma combinada de ambas (p.e., Loke y cols., 1985; Hasenfratz y cols., 1993). Tras consultar la literatura en la que se empleaba en tareas de evitación en animales, se determinó emplear 1 mg/kg de *cafeína* por ser la dosis mínima en la que coincidían estos autores como significativa (Flood y cols., 1978; Shen y cols., 1990; Pan, 1995; Cestari y Castellano, 1996; Espinola y cols., 1997; Fisher y Guillet, 1997; Angelucci y cols., 1999; Gevaerd y cols., 2001). Esta búsqueda también permitió constatar la gran variedad de procedimientos y diseños que se han empleado con cada una de estas sustancias y la variabilidad de los resultados.

En este experimento se quiso estudiar:

1. El efecto de la administración aguda preentrenamiento de *piracetán* sobre la administración aguda de *amitriptilina*; en otros estudios este nootropo ha contrarrestado los efectos amnésicos de otras sustancias por lo que hipotetizamos que también lo pueda hacer con la *amitriptilina*.
2. El efecto de la administración aguda preentrenamiento de *piracetán*; en otros estudios su administración ha mejorado la consolidación de la evitación inhibitoria por lo que se esperan resultados similares.
3. La coadministración postentrenamiento de *amitriptilina* y *cafeína* en la evitación inhibitoria.
4. Las posibles diferencias de sexo de la evitación inhibitoria en los controles, así como posibles efectos sexodimórficos del *piracetán* y de la *cafeína* sobre dicha tarea.

13.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 64 machos y 71 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). Las condiciones bajo las cuales estuvieron alojados los animales fueron las mismas que las descritas en el Experimento 2 (ver apartado 9.2.).

- Fármaco

Las condiciones en las que los 30 mg/kg de *amitriptilina* y el suero fisiológico fueron administrados se detallan en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.). En este

experimento, además se empleó: 100 mg/kg de *piracetán* y 1 mg/kg de *cafeína*. Los fármacos fueron administrados i.p. en un volumen de 10 ml/kg.

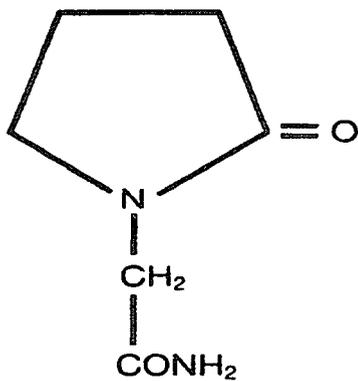


Figura 13.2.A. Piracetán.

El *piracetán* es un polvo cristalino blanco que es soluble en agua en una proporción del 25% (Stegink, 1972). Su composición química es 2-oxo-pirrolidinoacetamida y su estructura química se muestra en la Figura 13.2.A. Es un derivado cíclico del GABA que no posee acciones sedantes ni estimulantes; encabeza la serie racetán junto con el *aniracetán*, el *oxiracetán* y el *pramiracetán* (Flórez y Dierssen, 1997). Por

vía oral, alcanza la concentración plasmática máxima entre 45 y 60 minutos (Azanza, 2000) y sin sufrir metabolización se elimina a las 4-5 horas (Flórez y Dierssen, 1997). Su gran ventaja frente al clásico nootropo *tacrina* es que no tiene efectos hepáticos ni ningún efecto tóxico conocido aunque la dosis sea muy elevada (Mondadori, 1996). Algunos de los nombres comerciales del *piracetán* son: *Avigilen®*, *Cerebroforte®*, *Cerebrospan®*, *Cetam®*, *Ciclofalina®*, *Dinagen®*, *Encefalux®*, *Encetrop®*, *Euvoifor®*, *Gabacet®*, *Genogris®*, *MemoPuren®*, *Nootron®*, *Nootrop®*, *Nootropil®*, *Nootropyl®*, *Normabrin®*, *Norzetam®*, *Pirroxil®*, *Psycotron®*, *Stimucortex®* y *UCB-6215®*. Sus mecanismos de acción son diversos (Müller y cols, 1999).

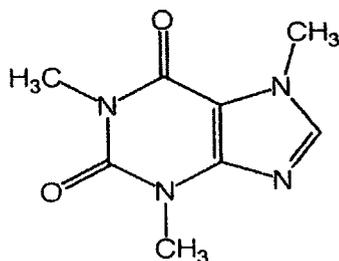


Figura 13.2.B. Cafeína.

La *cafeína* es una metilxantina cuya estructura química se puede apreciar en la Figura 13.2.B. Es un polvo blanco soluble en agua, alcohol y éter, que se absorbe bien por vía oral. La concentración máxima se alcanza a los 30-45 minutos de su administración (Azanza, 2000).

La *cafeína* es un antagonista de los receptores de adenosina A₁ (Shi y Daly, 1999) y A_{2A} (Moreau y Huber, 1999) cuya administración aguda reduce la actividad de la adenilciclase y su administración prolongada parece producir incrementos adaptativos en la proteína G estimulada por la vía adenilciclase (Leite-Morris y cols., 1998). Su vida

media es de 3 horas y se metaboliza en un 90%. Su acción reforzadora y psicoestimulante al parecer se deben a la liberación central, a nivel mesolímbico, de catecolaminas (Camí y Ayesta, 1997). En su aplicación terapéutica consta como tratamiento para la astenia bajo el nombre de *Durvitan Retard*® y *Prolert*® (Azanza, 2000).

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria empleada fue descrita en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Una hora antes de pasar por el entrenamiento en evitación inhibitoria los animales fueron tratados, bien con suero fisiológico bien con *piracetán*. Después cada animal era situado en el lado iluminado y se le permitía la exploración de ese lado durante 90 segundos pasados los cuales se le entrenó para el condicionamiento de evitación inhibitoria (en un único ensayo) en las mismas condiciones que en los anteriores experimentos: un máximo de 298 segundos para cruzar al lado no iluminado y un shock de 0.7 mA durante 5 segundos si cruzaba. Inmediatamente después de pasar por esta fase recibieron el tratamiento asignado (suero fisiológico, *amitriptilina*, el combinado *amitriptilina-cafeína* o sólo *cafeína*) y se les devolvía a su jaula. Pasadas 24 horas se realizó el test de la tarea de evitación inhibitoria y se les devolvió al animalario (ver Figura 13.2). Los ratones se distribuyeron en 6 grupos por cada sexo: suero fisiológico-suero fisiológico (SS); suero fisiológico-30 mg/kg de *amitriptilina* (SA); suero fisiológico-combinación de 1 mg/kg de *cafeína* y 30 mg/kg de *amitriptilina* (SAC); suero fisiológico-1 mg/kg de *cafeína* (SC), 100 mg/kg de *piracetán*-suero fisiológico (PS) y por último, 100 mg/kg de *piracetán*-30 mg/kg de *amitriptilina* (PA).

Evaluación y análisis estadístico

Como en los anteriores experimentos, se analizaron los datos con tres pruebas: (1) la prueba de Kruskal-Wallis, para estudiar por separado, en machos y en hembras, el efecto del tratamiento en el entrenamiento y en el test, (2) el análisis U de Mann-Whitney, para las comparaciones entre pares de grupos y (3) el test de Wilcoxon, para comparar las latencias del entrenamiento y del test, del mismo grupo.

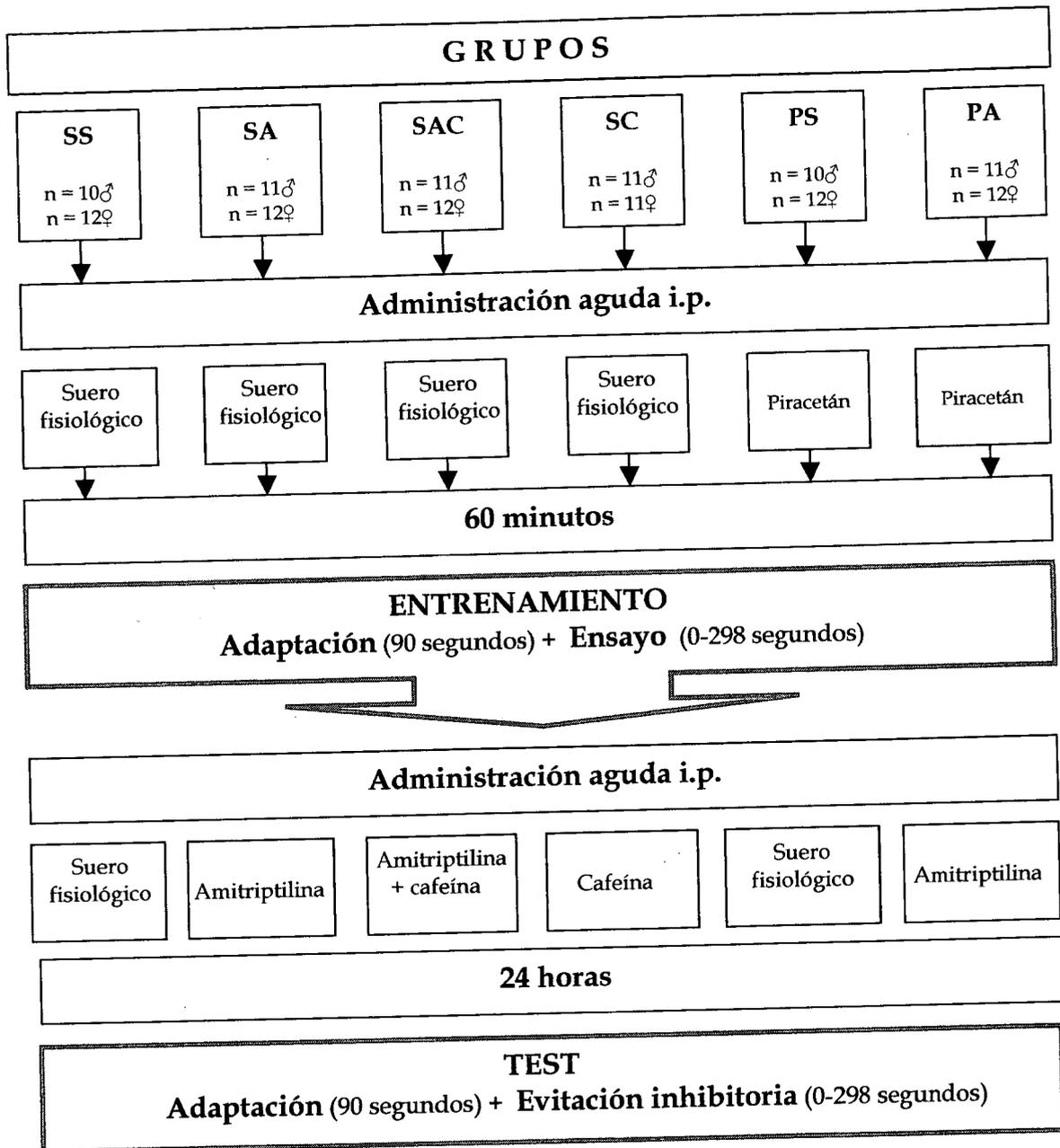


Figura 13.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 6.

13.3. Resultados

El análisis de U de Mann-Whitney reflejó que ni los machos ni las hembras tratados con suero fisiológico (SS, SA, SAC, SC) tuvieron en el entrenamiento latencias significativamente diferentes a las de los tratados con *piracetán* (PS, PA) ($U = 340.05$, n.s. y $U = 548$, n.s., respectivamente) (ver Figura 13.3). La prueba de Kruskal-Wallis no reveló diferencias significativas en el test entre los distintos tratamientos ni en los machos, aunque se acercó a la significación [$H(5, N = 64) = 10.18$, $p = 0.07$] ni en las hembras [$H(5, N = 71) = 2.66$, n.s.]. En el test, la administración aguda

postentrenamiento de *amitriptilina* redujo significativamente las latencias en los machos (SA) comparados con sus controles (SS) ($U = 24, p < 0.02$); pero esta comparación en las hembras sólo fue una tendencia (SA-SS) ($U = 42.5, p = 0.08$). En los machos, la administración de *piracetán* previo a la *amitriptilina* (PA) incrementó las latencias significativamente en comparación con las del grupo tratado con *amitriptilina* (SA) ($U = 23, p < 0.03$). Aunque la administración postentrenamiento de *cafeína* (SC) disminuyó en los machos las latencias en el test, éstas alcanzaron el nivel de significación con respecto al grupo PA ($U = 30.5, p < 0.05$) y se acercaron con respecto al grupo control (SS) ($U = 29, p = 0.06$). Las comparaciones entre la coadministración postentrenamiento de *amitriptilina* y *cafeína* y los demás tratamientos no alcanzaron niveles de significación, ni en los machos ni en las hembras (ver Tabla 13.3). Ninguna de las comparaciones entre machos y hembras con la misma condición farmacológica fue significativa, ni en el entrenamiento ni en el test.

Tabla 13.3. COMPARACIONES ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS EN EL TEST
(U Mann-Whitney)

MACHOS							HEMBRAS					
	SS	SA	PA	SAC	SC	PS	SS	SA	PA	SAC	SC	PS
SS		*	n.s.	n.s.	n.s.	0.06		0.08	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SA	*		*	n.s.	n.s.	n.s.	0.08		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PA	n.s.	*		n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
SAC	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.
SC	n.s.	n.s.	*	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.
PS	0.06	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

El *piracetán* cuando se administró sólo (PS) no varió significativamente los resultados en ninguna de las comparaciones posibles (ver Tabla 13.3). Las comparaciones entre las latencias del entrenamiento y del test, mostraron que todos tenían latencias significativamente más largas en el test que en el entrenamiento, en los machos [(SS) $T = 0, p < 0.01$; (SA) $T = 1, p < 0.01$; (PA) $T = 0, p < 0.01$; (SAC) $T = 3, p < 0.01$; (SC) $T = 2, p < 0.01$ y (PS) $T = 0, p < 0.01$] y en las hembras [(SS) $T = 0, p < 0.01$; (SA) $T = 2, p < 0.01$; (PA) $T = 0, p < 0.01$; (SAC) $T = 0, p < 0.01$; (SC) $T = 0, p < 0.01$ y (PS) $T = 0, p < 0.01$] (ver Figura 13.3).

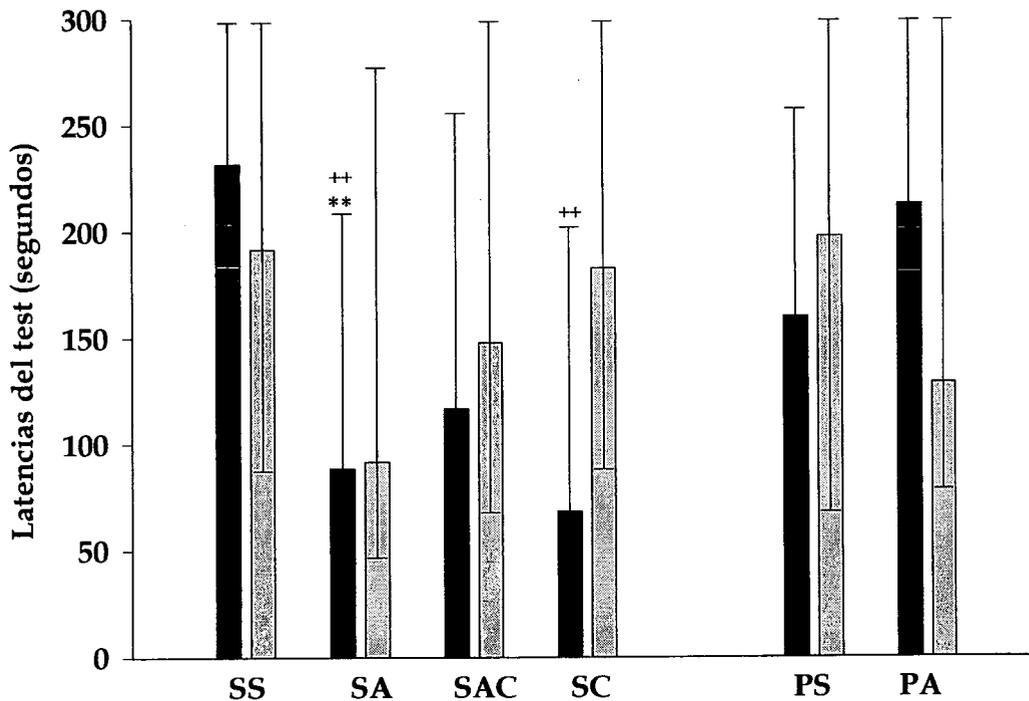
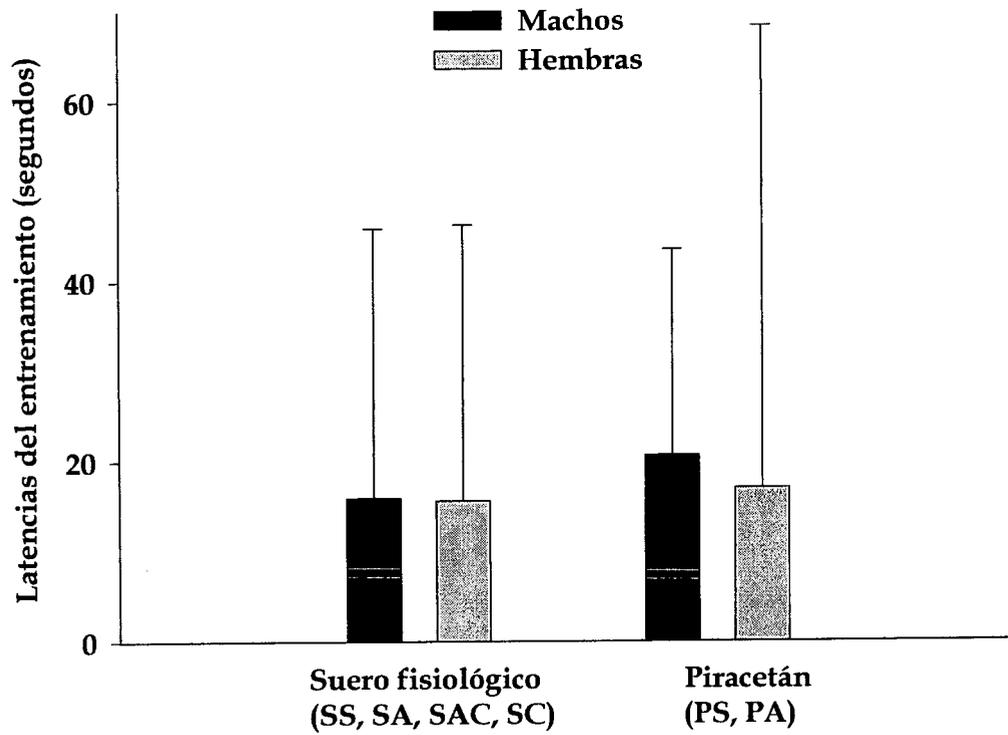


Figura 13.3. Efecto de la administración aguda i.p. preentrenamiento-postentrenamiento de suero fisiológico (S), 30 mg/kg de amitriptilina (A), 100 mg/kg de piracetán (P) ó 1 mg/kg de cafeína (C) sobre las latencias en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil) (U Mann-Whitney). Se omite la significación entre las latencias del entrenamiento y las del test (Wilcoxon)

** $p < 0.05$ vs latencias de los machos controles (SS); ++ $p < 0.05$ vs latencias de los machos PA.

13.4. Discusión

En este experimento se ha estudiado el efecto de la administración aguda preentrenamiento de *piracetán* y la administración postentrenamiento de *amitriptilina* o *cafeína* sobre las latencias de la evitación inhibitoria, en ratones machos y hembras.

Todos los animales, tanto los controles como los tratados, aprendieron el condicionamiento de evitación inhibitoria. En el presente experimento administrar 30 mg/kg de *amitriptilina* tras el entrenamiento no impidió en ninguno de los sexos la consolidación de la evitación inhibitoria (como sí se observó en el Experimento 1), por lo que las latencias en el test se incrementaron con respecto a las del entrenamiento; sin embargo, en comparación con los controles, la *amitriptilina* deterioró la consolidación de la evitación inhibitoria en los machos.

Cuando se administró sólo *piracetán* antes del entrenamiento no modificó las latencias del entrenamiento ni las del test con respecto a los controles, ni en los machos ni en las hembras. Dada su vida media se podría pensar que su administración preentrenamiento pudo influir indirectamente en la actividad exploratoria en esa fase o en la sensibilidad a la descarga eléctrica, lo cual impediría un buen condicionamiento. Sin embargo, todos los animales mostraron un buen aprendizaje, con latencias que no diferían significativamente de las de los controles. En otros estudios, el *piracetán*, tanto en humanos como en animales, ha actuado como un facilitador cognitivo cuando se ha administrado sobre todo de manera crónica, en voluntarios sanos jóvenes y en voluntarios sanos ancianos (Stegink, 1972; Riedel y Jolles, 1996). En animales, su administración aguda ha mejorado la consolidación de la evitación inhibitoria o no ha tenido efectos, como en este experimento. En pollos de un día de ambos sexos, administrar 10, 50 ó 100 mg/kg de *piracetán* antes del entrenamiento en evitación inhibitoria no mejoró la adquisición de dicha tarea, pero sí se incrementó su consolidación cuando se administraba 10 ó 50 mg/kg de *piracetán* 5, 30 ó 60 minutos después del entrenamiento (no 120 ó 180 minutos después) (Loscertales y cols., 1998) (ver Tabla 13.4.A). Mondadori y Etienne (1990) también observaron que administrar 1, 10 ó 100 mg/kg 60 minutos antes del entrenamiento en evitación inhibitoria (step-through o step-down) facilitaban su consolidación, así como cuando se administraba tras el entrenamiento 10 ó 100 mg/kg; también comprobaron que dosis orales de 30, 100 ó 300 mg/kg administradas 1 hora antes del test 2 meses después del entrenamiento no tuvieron ningún efecto sobre el recuerdo de dicha tarea.

Tabla 13.4.A. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE PIRACETÁN SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA					
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFEECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>					
1* 10* 100*	oral	60m	Ratones ♂	+	Mondadori y Etienne, 1990
10 50 100	i.p.	60 y 120m	Pollos ♂♀	0	Loscertales y cols., 1998
<i>Después del entrenamiento</i>					
10* 50* 100	i.p.	5, 30, 60m	Pollos ♂♀	+	Loscertales y cols., 1998
1 10* 100*	i.p.	0m	Ratones ♂	+	Mondadori y Etienne, 1990
<i>Antes y después del entrenamiento</i>					
30	i.p.	20m	Ratones ♂	0	Galeotti y cols., 1998
<i>Antes del test</i>					
30 100 300	oral	60m	Ratones ♂	0	Mondadori y Etienne, 1990

Nota: La administración aguda oral o intraperitoneal (i.p.) de piracetán sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en diferentes momentos [minutos (m)] en machos (♂) y hembras (♀) mostró en las latencias del test efectos significativamente (*) facilitadores (+) o no tuvo efectos (0).

En los machos del este experimento, el *piracetán* contrarrestó el efecto amnésico derivado de la administración postentrenamiento de la *amitriptilina* de tal forma que las latencias obtenidas en este grupo no fueron diferentes a las del grupo control e incluso aumentó las latencias con respecto a los que únicamente recibieron *amitriptilina*; pero ese efecto preventivo no se observó en las hembras. En muchos casos, el *piracetán* ha mostrado ser más efectivo ante situaciones de deterioro, por ejemplo, con animales viejos (Scheuer y cols., 1999), para atenuar los efectos de sustancias amnésicas o como referente para la mejora de otras sustancias sobre la evitación inhibitoria (ver Figura 13.4.B). En ratas machos, una dosis oral de 100 mg/kg 1 hora antes del entrenamiento contrarrestó los efectos deteriorantes provocados por la *escopolamina* administrada también antes del entrenamiento (Wu y cols., 1996; Hsieh y cols., 1997). Similares resultados describieron Chopin y Briley (1992) con las dosis de 1500 ó 3000 mg/kg administradas en ratas 30 minutos antes del entrenamiento, pero no con dosis de 500, 100 ó 2000 mg/kg. En ratones, la administración 20 minutos antes del entrenamiento también tuvo un efecto protector del *piracetán* sobre la amnesia inducida por la *escopolamina* (Galeotti y cols., 1998; Ghelardini y cols., 1998; 1999; 2000; 2001), por la *clonidina* y por el *baclofen* (Ghelardini y cols., 1998). Administrado oralmente en dosis de 100 ó 300 mg/kg también contrarrestó los efectos deteriorantes derivados de la *cicloheximida* y del *alcohol hidroxibenzol* (Hsieh y cols., 1997, 1998) (ver Tabla 13.4.B). Este efecto protector del *piracetán* sobre el deterioro provocado por la *escopolamina* se ha visto también en ratones machos, con dosis de 30 mg/kg administradas 20 minutos antes del entrenamiento (Malmberg-Aiello y cols., 2000) y

con una dosis de 100 mg/kg oral dos horas antes del entrenamiento y de la administración de *escopolamina* (Mondadori, 1996).

Tabla 13.4.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE PIRACETÁN Y SU INTERACCIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS SOBRE LA EVITACIÓN INHIBITORIA					
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	EFECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>					
500 1000 2000 1500* 3000*	i.p.	30m	Ratas ♂	↓(esc) ^a	Chopin y Briley, 1992
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(CXM) ^d	Hsieh y cols., 1998
512 1024 2048*	oral	60m	Ratones ♂	↓(esc) ^d	Lenègre y cols., 1988
512 1024 2048*	oral	60m	Ratones ♂	↓(dia) ^d	Lenègre y cols., 1988
512 1024 2048*	oral	60m	Ratones ♂	↓(SEC) ^d	Lenègre y cols., 1988
30*	i.p.	20m	Ratones ♂	↓(esc) ^d	Malmberg-A y cols., 2000
100*	oral	120m	Ratones ♂	↓(esc) ^d	Mondadori, 1996
30*	i.p.	20m	Ratones ♂	↓(esc) ^a	Galeotti y cols., 1998
30*	i.p.	20m	Ratones ♂	↓(cloni) ^a	Galeotti y cols., 1998
30*	i.p.	20m	Ratones ♂	↓(bacl) ^a	Galeotti y cols., 1998
30*	i.p.	20m	Ratones ♂	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 1998-2000
100*	oral	20m	Ratones ♂	↓(esc) ^a	Ghelardini y cols., 2001
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(esc) ^d	Hsieh y cols., 1997
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(CXM) ^d	Hsieh y cols., 1997
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(esc) ^d	Wu y cols., 1996
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(apom) ^d	Wu y cols., 1996
50 100* 300	oral	60m	Ratas ♂	↓(clor) ^d	Wu y cols., 1996
50 100* 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(alc) ^d	Wu y cols., 1996
30 100 300	oral	60m	Ratones ♂	0(esc) ^d	Yamaguchi y cols., 1995
<i>Después del entrenamiento</i>					
300 500* 1000	oral	0m	Ratones ♂	↓(esc) ^d	Cumin y cols., 1982
30 50 60 100 300 500 1000	oral	0m	Ratones ♂	0(SEC) ^d	Cumin y cols., 1982
300 500 1000*	oral	0m	Ratones ♂	↓(esc) ^d	Tobe y cols., 1985
<i>Antes del test</i>					
50 100 300*	oral	60m	Ratas ♂	↓(apom) ^d	Hsieh y cols., 1997
<i>Antes del entrenamiento y del test</i>					
800*	oral	60m	Ratones ♂	↓(esc) ^a	Porsolt y cols., 1987

Nota: La administración aguda intraperitoneal (i.p.) del piracetán sobre otras sustancias en el condicionamiento de evitación inhibitoria en diferentes momentos [minutos (m)] en roedores machos (♂) tuvo efectos significativamente (*) potenciadores ↑() o no tuvo efectos 0 () sobre la amnesia inducida por la apomorfina (apom), la cloroanfetamina (clor), la escopolamina (esc) o el shock electroconvulsivo (SEC).

En el estudio de Lenègre y cols., (1988) con ratones machos comprobaron cómo la administración oral de 2048 mg/kg de *piracetán* 60 minutos preentrenamiento revertía de manera dependiente de dosis el deterioro producido por la administración preentrenamiento de *diacepán*, de *escopolamina* y de shock electroconvulsivo, sin afectar a los otros efectos secundarios de dichos tratamientos (ansiedad, hiperactividad y convulsiones, respectivamente). Administrar oralmente 800 mg/kg de *piracetán* a

ratones machos 1 hora antes del entrenamiento y 1 hora antes del test, también antagonizó los efectos amnésicos de la administración postentrenamiento de *escopolamina* (Porsolt y cols., 1987). En la investigación de Yamaguchi y cols., (1995) con ratones machos, se estudió la acción por separado de la *amitriptilina* y del *piracetán* sobre el efecto negativo de la *escopolamina* sobre la memoria; aunque constataron el agravamiento producido por 4 mg/kg de *amitriptilina* preentrenamiento, las dosis de 30, 100 ó 300 mg/kg de *piracetán* no anularon el efecto deteriorante de la *escopolamina*.

Por otro lado, la administración aguda postentrenamiento de *cafeína* en los machos tendió a deteriorar la consolidación de la evitación inhibitoria en comparación con los controles, en la línea de lo que se observó con la administración de *amitriptilina*; de hecho, las latencias en el test de los tratados con *amitriptilina* fueron similares a las de los tratados con *cafeína*. Sin embargo, la *cafeína* amortiguó los efectos de la *amitriptilina* sobre las latencias en el test, de forma que no hubo diferencias con sus controles. Angelucci y cols., (1999) estudiaron el efecto de la *cafeína* administrada en distintos momentos del condicionamiento de evitación inhibitoria y observaron que mejoraba la consolidación, es decir, aumentaba las latencias del test con respecto a los controles, cuando se administraba inmediatamente después del entrenamiento en las dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg o 30 minutos antes del test, con la dosis de 3 y 10 mg/kg (ver Tabla 13.4.C).

Cestari y Castellano (1996) con las dosis de 0.5 mg/kg y 1 mg/kg de *cafeína*, también describieron mejoría en la consolidación. Iguales resultados encontraron Kopf y cols., (1999) con la dosis de 0.3 mg/kg, pero no con la de 0.1, 1 ó 3 mg/kg a quienes el hecho de que la *cafeína* no tuviera efectos sobre los animales que no recibieron la descarga en el entrenamiento reforzó la idea de la influencia de esa dosis en la consolidación de la memoria. Sin embargo, en el estudio de Angelucci y cols., (1999) la administración 30 minutos antes del entrenamiento de 10, 30 ó 100 mg/kg de *cafeína* ó de las dosis de 3, 10, 30 ó 100 mg/kg 30 minutos antes del entrenamiento y del test, empeoró la consolidación. Estos mismos autores no observaron ningún efecto sobre las latencias en el test tras la administración de 1 ó 3 mg/kg de *cafeína* 30 minutos antes del entrenamiento, de las dosis de 1, 30 ó 100 mg/kg 30 minutos antes del test ó de 100 mg/kg administrada inmediatamente después del entrenamiento (Angelucci y cols., 1999). La administración de 200 mg/kg 15 minutos antes del entrenamiento dificultó la adquisición de la evitación inhibitoria, sin embargo, su administración 60 minutos después del entrenamiento no afectó a las latencias del test (Pan, 1995).

Tabla 13.4.C. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE CAFEÍNA SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN						
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>						
1 3 10* 30* 100*	i.p.	30m	Ratones ♂	EI	d	Angelucci y cols., 1999
1*	i.p.	60m	Ratones ♂	EI	↓(esc) ^a	Espinola y cols., 1997
15-20*	e.n.	5d	Ratas ♀	EI	+	Fisher y Guillet, 1997
15-20*	e.n.	5d	Ratas ♂	EI	d	Fisher y Guillet, 1997
50* 200*	i.p.	15m	Ratas ♂	EI	d	Pan, 1995
75*	i.p.	15m	Ratas ♂	EA	+	Shen y cols., 1990
120*	i.p.	15m	Ratas ♂	EA	d	Shen y cols., 1990
0.1* 0.3* 1	i.p.	45m	Ratas ♂	EA	↓(MTPT) ^d	Gevaerd y cols., 2001
<i>Después del entrenamiento</i>						
0.25 0.5* 1*	i.p.	0m	Ratas ♂	EI	+	Cestari y Castellano, 1996
50 200	i.p.	60m	Ratas ♂	EI	0	Pan, 1995
0.1 0.3* 1 3	i.p.	0m	Ratones ♂	EI	+	Kopf y cols., 1999
0.1 0.3* 1 3	i.p.	180m	Ratones ♂	EI	0	Kopf y cols., 1999
1* 3* 10* 30*	i.p.	0m	Ratones ♂	EI	+	Angelucci y cols., 1999
100	i.p.	0m	Ratones ♂	EI	0	Angelucci y cols., 1999
20	i.p.	30m	Ratas ♂	EI	0	Flood y cols., 1978
20*	i.p.	30m	Ratas ♂	EI	↓(aniso) ^a	Flood y cols., 1978
<i>Antes del test</i>						
3* 10*	i.p.	30m	Ratones ♂	EI	+	Angelucci y cols., 1999
1 30 100	i.p.	30m	Ratones ♂	EI	0	Angelucci y cols., 1999
<i>Antes del entrenamiento y del test</i>						
1 3* 10* 30* 100*	i.p.	30m	Ratones ♂	EI	d	Angelucci y cols., 1999

Nota: La administración aguda y crónica [días (d)] intraperitoneal (i.p.) o por exposición natal (e.n.) de cafeína sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria (EI) o de evitación activa (EA) en diferentes momentos [minutos (m)] en roedores machos (♂) y hembras (♀) mostró en las latencias del test efectos significativamente (*) amnésicos (a), deteriorantes (d), facilitadores (+) o no tuvo efectos (0), potenció ↑() ó disminuyó ↓() la amnesia inducida por la anisomicina (aniso), la escopolamina (esc) o el MTPT.

Gevaerd y cols., (2001) administraron 0.1, 0.3 ó 1 mg/kg de *cafeína* 45 minutos antes del entrenamiento de la evitación activa y los resultados revelaron que las dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg revertían los efectos deteriorantes de la administración de *MPTP*, una sustancia que mimetiza la amnesia característica de las primeras fases del Parkinson. En la evitación activa, la administración preentrenamiento de 75 mg/kg de *cafeína* mejoró el condicionamiento al incrementar el número de evitaciones, mientras que 120 mg/kg disminuyeron este número (Shen y cols., 1990) (ver Tabla 13.4.C). En las hembras, las latencias del test tras la administración postentrenamiento de *cafeína* no fueron menores que las latencias del test de sus controles, pero sí tendían a ser mayores que las de aquellas que recibieron *amitriptilina*. Solamente se ha encontrado un estudio en el que se compara el efecto de la *cafeína* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ambos sexos: Fisher y Guillet (1997) investigaron el efecto de la exposición neonatal de 15-20 mg/kg/día de *cafeína* durante el periodo crítico en el desarrollo del cerebro de las ratas (días 2º al 6º), que equivaldría a las semanas 26º-38º

de la gestación humana. En este experimento, la consolidación de la evitación inhibitoria se llevó a cabo en diferentes momentos (a las 24 horas, a las 72 horas y a los 7 días) sobre ratas jóvenes (de 28 días de edad) ó adultas (de 70-90 días). Las ratas jóvenes no mostraron ninguna diferencia debida al tratamiento o al sexo en ninguno de los intervalos de la evitación inhibitoria. Sin embargo, en las ratas adultas fueron las hembras tratadas neonatalmente con *cafeína* las que mejor consolidación tenían a las 24 horas, comparadas con los machos de su misma condición farmacológica; cuando el intervalo entrenamiento-test fue de 72 horas, las hembras tratadas con *cafeína* mostraban mejores latencias que las controles, mientras que en los machos, las diferencias iban en sentido contrario, y eran los machos controles lo que mayor retención mostraban en comparación con los tratados con *cafeína* (ver Tabla 13.4.C).

En resumen, lo que estos autores hallaron fue que la exposición a la *cafeína* en un momento crítico del desarrollo de las ratas, no influía en el aprendizaje, ni en los machos ni en las hembras cuando se les evaluaba de jóvenes, pero de adultas, las ratas hembras mostraban un mejor aprendizaje que sus controles mientras que los machos tratados tenían un peor aprendizaje que sus controles (Fisher y Guillet, 1997).

En otras pruebas parecidas, se ha sugerido que la base de los problemas en algunas tareas se deba a la regulación al alza de los receptores de adenosina tras la administración de *cafeína* durante este periodo crítico (Zimmerberg y cols., 1991). En nuestro Laboratorio, Botella y cols., (2001) encontraron diferencias de sexo en los voluntarios humanos controles, siendo las mujeres las que estimaban con mayor precisión intervalos de tiempo, pero ellos los que menor tiempo de reacción mostraban; también se describió que la ingesta de 150 mg de *cafeína* anulaba tales diferencias aunque se comprobó analizando la saliva que no hubo diferencias en la farmacocinética de la *cafeína*.

La coadministración postentrenamiento de *amitriptilina* y *cafeína* no mostró diferencias con respecto a sus controles (ni en los machos ni en las hembras). En los grupos que recibieron *cafeína* tras el entrenamiento (SC y SAC) los efectos sólo pudieron deberse a su acción sobre la consolidación, ya que el animal pasó por ambas fases libre de fármaco. En línea con nuestros resultados, Flood y cols., (1978) con ratas machos investigaron el efecto de la administración de 20 mg/kg de *cafeína* 30 minutos después del entrenamiento en evitación inhibitoria y encontraron que no tenía efectos sobre las latencias en el test; sin embargo, si antes del entrenamiento se administraba

también *anisomicina* (un inhibidor de la síntesis de proteínas), la cafeína actuaba como un antiamnésico, bloqueando la amnesia inducida por dicha sustancia (ver Tabla 13.4.C). La administración de 1 mg/kg de *cafeína* previa a la administración de *escopolamina* y previa también al entrenamiento en evitación inhibitoria contrarrestó los efectos amnésicos de la *escopolamina* (Espinola y cols., 1997). En el estudio de Gevaerd y cols., (2001) la administración de 0.3 mg/kg de *cafeína* antes del entrenamiento de la evitación activa fue la única dosis que anuló la amnesia inducida por la *MPTP*, pero este efecto protector no se consiguió ni con la dosis de 0.1 ni con la de 1 mg/kg.

Se han encontrado estudios en los que se había empleado *amitriptilina* y *cafeína*, pero en distintos animales, para comparar los efectos de los antidepresivos por ejemplo, en la natación forzada (West y Weiss, 1998). Sin embargo, apenas hay estudios en los que se hubieran administrado ambos a los mismos animales. Golembiowska y Dziubina (2001) quisieron averiguar la relación entre la administración de ciertos antidepresivos y la *adenosina*; administraron para ello 100µM de *amitriptilina* por infusión craneal y comprobaron cómo la disminución de la liberación de glutamato y de aspartato provocada por la *amitriptilina* se atenuaba con la administración 30 minutos antes de 10 mg/kg de *cafeína*. Se sabe que la *cafeína* bloquea los receptores presinápticos de la adenosina y aumenta la liberación de neurotransmisores, actuando principalmente como agonista dopaminérgico (Reynolds, 1982). A partir de su estudio estos autores concluyeron que el bloqueo de la recaptación de *adenosina*, o indirectamente el aumento de su liberación y en consecuencia la activación de los receptores de adenosina A₁, serían los responsables del efecto inhibitorio que los antidepresivos ejercen sobre el glutamato y el aspartato.

También se ha comprobado que el efecto antinociceptivo derivado de la administración de *amitriptilina* se podía bloquear con la administración de la *cafeína* (Sawynok y cols., 1999; Esser y Sawynok, 1999, 2000). En su estudio más reciente, Esser y cols., (2001) administraron 10 mg/kg de *amitriptilina*, 7,5 mg/kg de *cafeína* o una combinación de ambas antes y después de inducir una lesión; además justo después de la lesión y durante 1, 14 ó 21 días se les puso en el agua el total de un consumo de *amitriptilina* entre 15 y 18 mg/kg/día y entre 6-8 mg/kg/día de *cafeína*. Comprobaron que la *amitriptilina* tenía un efecto antinociceptivo que era bloqueado cuando se administraba junto con la *cafeína*, lo cual les llevó a concluir que dicho efecto se debía al efecto de ambas sustancias sobre las adenosinas endógenas.

A tenor de los datos obtenidos en este experimento, se puede concluir que, aunque no se han encontrado diferencias de sexo entre los distintos tratamientos, la administración de *amitriptilina*, *piracetán* o *cafeína* ha tenido un patrón diferente de acción en los machos y en las hembras. O más bien que sólo en los machos estas sustancias han tenido efecto, mientras que en las hembras, las diferencias entre un tratamiento y otro no han sido significativas. Sólo en los machos hay una disminución considerable de las latencias del test por la administración de *amitriptilina* en comparación con los controles, y sólo en ellos se observa un efecto protector del *piracetán*. Aunque de menor importancia, destacar que únicamente en los machos la administración de *cafeína* disminuyó las latencias en el test, en comparación con los que recibieron *piracetán* antes de la *amitriptilina*.

En resumen, los resultados sobre la evitación inhibitoria de este experimento muestran que:

1. Todos los animales, tanto los controles como los tratados, aprendieron el condicionamiento en un único ensayo.
2. Los machos y las hembras controles aprendieron de forma similar.
3. La *amitriptilina* permitió el aprendizaje en las hembras y en los machos, pero en estos el aprendizaje fue peor que el de los controles.
4. Por separado, ni la administración aguda de *piracetán* ni la de *cafeína* mejoraron el aprendizaje, ni en los machos ni en las hembras.
5. La administración aguda de *piracetán* anuló los efectos deteriorantes de la *amitriptilina* en los machos, pero no en las hembras.
6. La administración aguda de *piracetán* tendió a disminuir las latencias del test de los machos en comparación con los controles.
7. En comparación con los controles, la administración aguda de *cafeína* en combinación con la de *amitriptilina* no tuvo efectos sobre las latencias del test.

Capítulo 14

Experimento 7

Estudio de los efectos amnésico, ansiolítico y motor del pretratamiento crónico con piracetán sobre la administración crónica de amitriptilina

14.1. Introducción

En la actualidad, se está investigando el uso de los nootropos y otros fármacos que frenen el deterioro cognitivo que el proceso natural del envejecimiento y las demencias llevan asociado. En el anterior Experimento empleamos *piracetán*, uno de los nootropos más recetados, que facilita el aprendizaje y la recuperación de la información previamente adquirida en animales y protege al cerebro de intoxicaciones químicas y físicas (Nicholson, 1990). Su administración aguda pretratamiento permitió revertir los efectos de la *amitriptilina* sobre la evitación inhibitoria en los machos (Experimento 6), efecto que quizás hubiera sido más evidente con dosis mayores de *piracetán* o más días de tratamiento. Por eso, en este experimento se quiso estudiar la administración continuada de *piracetán* sobre la evitación inhibitoria y sobre el laberinto elevado en cruz, junto con la administración crónica de *amitriptilina*. Se diseñó un procedimiento en el que se administrara antes del entrenamiento *piracetán* durante 6 días y 1 hora antes del entrenamiento y del test (8 veces en total) habiendo administrado de manera crónica *amitriptilina* durante 21 días hasta 24 horas antes del entrenamiento e inmediatamente después de cada fase (23 veces en total). Este diseño se asemeja al Experimento 3 ya que la *amitriptilina* es administrada antes del entrenamiento durante 21 días, aunque ahora habrá un tratamiento previo con

piracetán. También se parece al procedimiento del Experimento 4 por cuanto no dejamos de administrar el fármaco durante el condicionamiento de evitación inhibitoria sino que continuamos con el mismo para: (1) evitar la aparición de los efectos derivados de su discontinuidad, (2) mantener la misma situación farmacológica en ambas fases y evitar un aprendizaje dependiente del estado (aunque ya vimos en el Experimento 2 que no se daba con la *amitriptilina*), (3) mimetizar lo que ocurre en la clínica, cuando los pacientes rara vez interrumpen bruscamente el tratamiento (su retirada súbita puede provocar síndrome de abstinencia) (Del Río, 1997) y, además, (4) valorar los efectos indirectos de la administración crónica de la *amitriptilina* y de los directos de la administración aguda de *piracetán*. La administración conjunta de *amitriptilina* con *piracetán* también se parece a la situación que se da en la clínica humana, cuando la persona deprimida (y quizás con problemas de memoria) toma diariamente antidepresivos y nootropos conjuntamente durante un periodo de tiempo. En resumen se quiso evaluar:

1. El efecto de la administración crónica de *piracetán* tras la administración crónica preentrenamiento de *amitriptilina* en la evitación inhibitoria; su administración aguda sólo ejerció su poder preventivo en los machos, pero hipotetizamos que con una administración más prolongada dicho efecto se manifieste en ambos sexos.
2. La capacidad del *piracetán* para mejorar por sí sólo el aprendizaje del condicionamiento de evitación inhibitoria; aunque en el anterior experimento no fue así, se hipotetiza que quizás con una administración más prolongada se tenga efectos significativos.
3. Las posibles diferencias de sexo en la administración crónica de *amitriptilina* y en la administración crónica de *piracetán*.
4. El efecto de la administración crónica de ambas sustancias en la exploración del laberinto elevado en cruz.

14.2. Material y métodos

- Sujetos

Se utilizaron ratones de la cepa CD1, 45 machos y 47 hembras importados de CRIFFA (Lyon, Francia). A su llegada al Laboratorio de Psicobiología fueron alojados bajo las mismas condiciones descritas en el Experimento 2 (ver apartado 9.2.).

- Fármaco

Las condiciones en las que la *amitriptilina* y el suero fisiológico fueron preparados se detallaron en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.) y la del *piracetán* se describieron en el Experimento 6 (ver apartado 13.2.). Los fármacos fueron administrados i.p. en un volumen de 10 ml/kg y las dosis que se emplearon fueron 30 mg/kg de *amitriptilina* y 100 mg/kg de *piracetán*.

- Aparatos

La caja de evitación inhibitoria y el laberinto elevado en cruz fueron descritos en el Experimento 1 (ver apartado 8.2.).

- Procedimiento

Los ratones se distribuyeron al azar en 4 grupos por cada sexo: controles (S) (n = 11), suero fisiológico y *piracetán* (SPS) (n = 12), *amitriptilina* y *piracetán* (APA) (n = 11 machos y 12 hembras) y *amitriptilina* (ASA) (n = 11 machos y 12 hembras). Durante 15 días los animales recibieron una inyección diaria de suero fisiológico ó una inyección diaria de 30 mg/kg de *amitriptilina*. A partir del día 16º, los animales recibieron un pretratamiento durante 6 días de *piracetán* o de suero fisiológico según el grupo asignado por azar. El día del entrenamiento (día 22º) los animales fueron situados, uno a uno, en el lado iluminado de la caja de evitación inhibitoria y se les permitió la exploración sólo de ese lado durante 90 segundos, pasados los cuales se procedió al entrenamiento en evitación inhibitoria. Los sujetos tenían un máximo de 298 segundos para cruzar al lado no iluminado y no ser descartados del experimento. Si cruzaban recibían un shock de 0.7 mA durante 5 segundos. Inmediatamente después del entrenamiento recibían su inyección diaria del tratamiento asignado (es decir, de *amitriptilina* o de suero fisiológico) y se les devolvía a su jaula. Pasadas 24 horas (día 23º) se administró suero fisiológico ó *piracetán* y, una hora después, se realizó el test de evitación inhibitoria e inmediatamente después se les administró *amitriptilina* o suero fisiológico y se les devolvió al animalario. Cuarenta y cinco minutos después de la última administración, exploraron durante 5 minutos el laberinto elevado en cruz y volvieron de nuevo a su jaula (ver Figura 14.2). Los parámetros y condiciones de la exploración del laberinto elevado en cruz se describen en el Experimento 1.

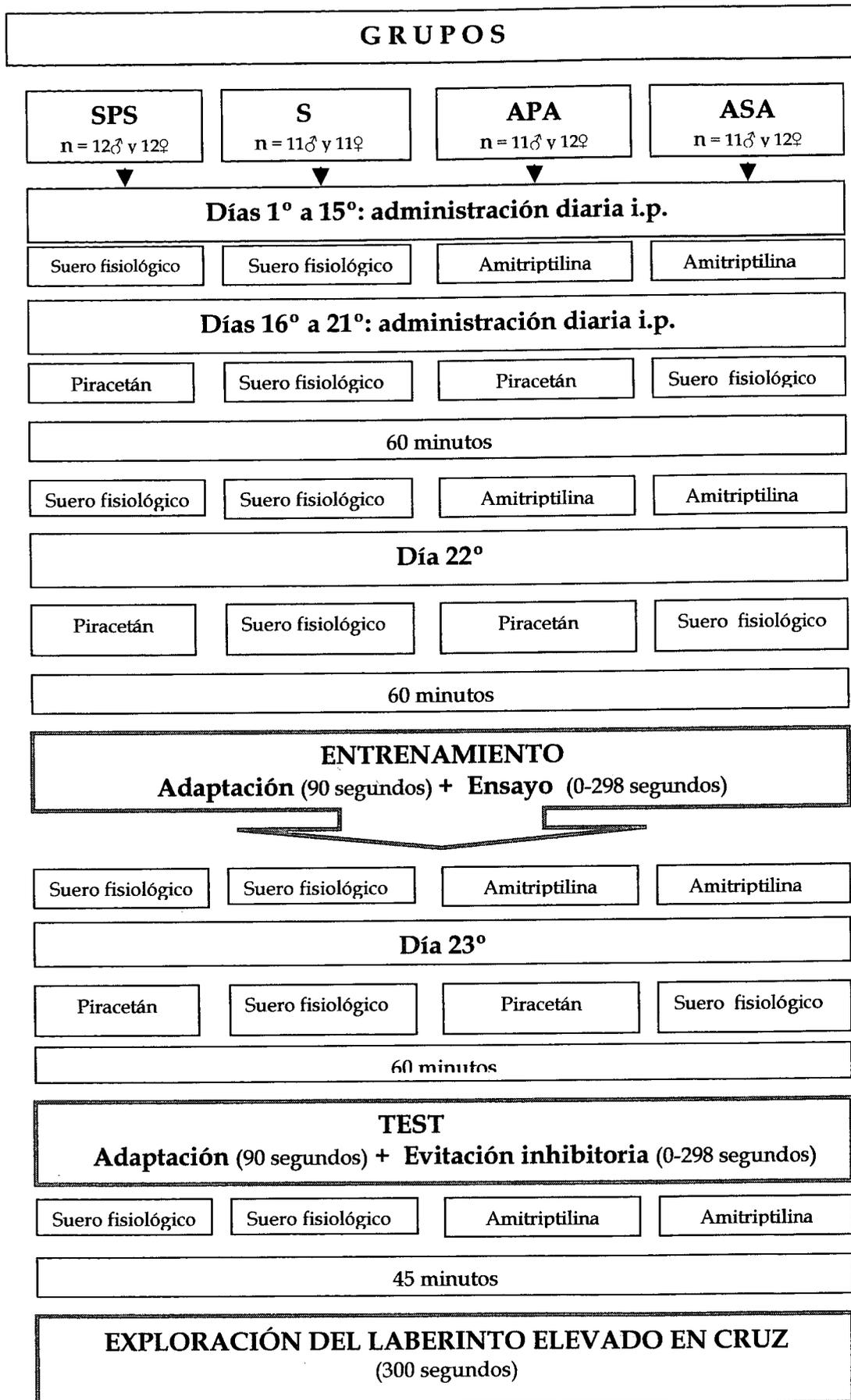


Figura 14.2. Esquema del diseño y procedimiento del Experimento 7.

- Evaluación y análisis estadístico

Los datos relativos a la evitación inhibitoria se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis, el análisis U de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon (ver apartado 8.2.). Las variables que se tomaron en el laberinto elevado en cruz se analizaron mediante estadística paramétrica y fueron las mismas que para el Experimento 1.

Los cruces a los brazos cerrados (actividad) y el porcentaje de cruces a los brazos abiertos con respecto al total de cruces (ansiedad) se analizaron mediante un ANOVA (para cada medida) con dos variables entre: Tratamiento, con cuatro niveles: suero fisiológico (S), suero fisiológico y *piracetán* (SPS); *amitriptilina* y *piracetán* (APA) y *amitriptilina* y suero fisiológico (ASA) y Sexo con dos niveles: machos y hembras. Cuando el ANOVA resultó significativo se hicieron análisis post hoc para concretar las comparaciones.

14.3. Resultados

La prueba de Kruskal-Wallis no reveló diferencias significativas entre los distintos tratamientos en los machos, ni en el entrenamiento ni en el test [$H(3, N = 45) = 7.72$, n.s.; $H(3, N = 45) = 7.23$, n.s., respectivamente]. En las hembras, el tratamiento tampoco fue estadísticamente significativo en el entrenamiento, [$H(3, N = 47) = 2.64$, n.s.] pero sí en el test [$H(3, N = 47) = 21.54$, $p < 0.01$]. Un análisis más detallado mostró diferencias significativas en el entrenamiento sólo entre los machos controles (S) y los machos del grupo SPS ($U = 23$, $p < 0.01$). En las hembras ninguna comparación alcanzó la significación en el entrenamiento (ver Tabla 14.3.A).

En el test, las hembras del grupo control (S) mostraron latencias significativamente superiores a las obtenidas por las hembras SPS ($U = 44$, $p < 0.05$), las hembras APA ($U = 22$, $p < 0.01$) y las hembras ASA ($U = 0$, $p < 0.01$). Las hembras del grupo SPS también tuvieron latencias más largas que las hembras APA ($U = 38$, $p < 0.05$) y que las hembras ASA ($U = 21$, $p < 0.01$). Las latencias de los machos ASA fueron significativamente más cortas que las de sus controles (S) ($U = 27$, $p < 0.05$) y que las de los machos SPS ($U = 27$, $p < 0.05$) (ver Figura 14.3.A).

Las comparaciones entre machos y hembras de una misma condición farmacológica indicaron que las latencias obtenidas en el entrenamiento por los machos APA eran significativamente menores que las de las hembras APA ($U = 34, p < 0.04$). En el test, los machos controles (S) tuvieron latencias significativamente más cortas que las hembras controles (S) ($U = 22, p < 0.01$), al igual que los machos SPS en comparación con las hembras SPS ($U = 38, p < 0.05$) (ver Figura 14.3.A).

La prueba de Wilcoxon mostró que todos los animales aumentaban sus latencias del test con respecto a sí mismos en el entrenamiento. Los controles (machos, $T = 0, p < 0.01$ y hembras, $T = 0, p < 0.01$), los tratados con *piracetán* (SPS) (machos, $T = 0, p < 0.01$ y hembras, $T = 0, p < 0.01$), los tratados con *amitriptilina* y *piracetán* (APA) (machos, $T = 4, p < 0.01$ y hembras, $T = 0, p < 0.01$) y los tratados con *amitriptilina* (ASA) (machos, $T = 9, p < 0.05$ y hembras, $T = 5, p < 0.01$) (ver Figura 14.3.A).

Tabla 14.3.A. COMPARACIONES ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS (U Mann-Whitney)

Entrenamiento	MACHOS					HEMBRAS					
		SPS	S	APA	ASA		SPS	S	APA	ASA	
SPS			*	n.s.	n.s.	SPS		n.s.	n.s.	n.s.	
S		*		n.s.	n.s.	S	n.s.		n.s.	n.s.	
APA	n.s.	n.s.			n.s.	APA	n.s.	n.s.		n.s.	
ASA	n.s.	n.s.	n.s.			ASA	n.s.	n.s.	n.s.		
Test	MACHOS					HEMBRAS					
		SPS	S	APA	ASA		SPS	S	APA	ASA	
SPS			n.s.	n.s.	*	SPS		*	*	*	
S	n.s.			n.s.	*	S	*		*	*	
APA	n.s.	n.s.			n.s.	APA	*	*		n.s.	
ASA	*	*		n.s.		ASA	*	*	n.s.		
MACHOS	HEMBRAS					MACHOS	HEMBRAS				
		SPS	S	APA	ASA			SPS	S	APA	ASA
	SPS	n.s.					SPS	*			
	S		n.s.				S		*		
	APA			*			APA			n.s.	
ASA				n.s.	ASA				n.s.		
Entrenamiento					Test						

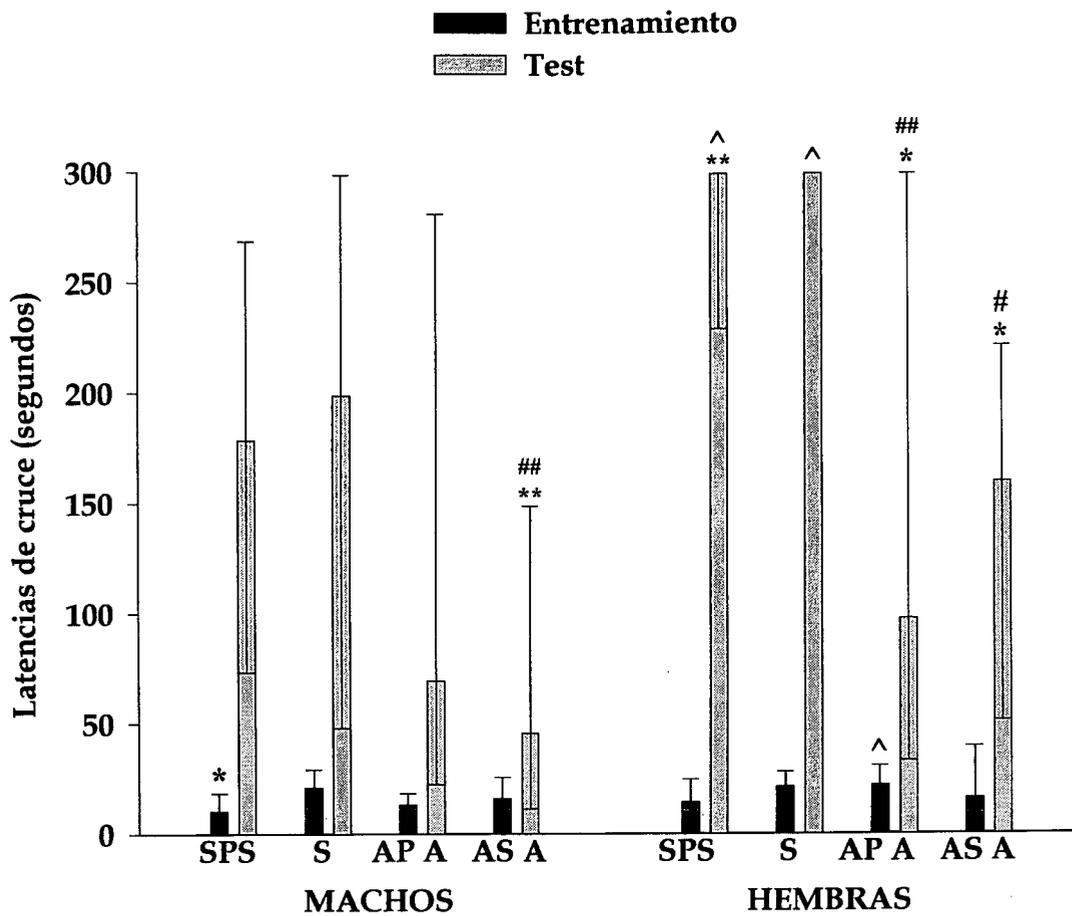


Figura 14.3.A. Efecto de la administración crónica i.p. preentrenamiento-postentrenamiento de suero fisiológico (S) ó 30 mg/kg de amitriptilina (A), combinado con la administración crónica de 100 mg/kg de piracetán (P) sobre las latencias de cruce en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras (medianas \pm rango intercuartil). Para simplificar se omite la indicación de la comparación entre entrenamiento y test de cada grupo que fue significativa en todos los casos (Wilcoxon).

* $p < 0.01$ y ** $p < 0.05$ vs latencias en la misma fase del grupo control (S) (U Mann-Whitney);

$p < 0.01$ y ## $p < 0.05$ vs latencias en la misma fase del grupo SPS (U Mann-Whitney);

^ $p < 0.05$ vs machos en la misma fase con el mismo tratamiento (U Mann-Whitney).

En el laberinto elevado en cruz, el tratamiento no fue significativo en los cruces a los brazos cerrados, sin distinguir entre sexos [$F(3,84) = 0.48$, n.s.] (Figura 14.3.B). Tampoco fue significativo el porcentaje de cruces a los brazos abiertos sobre el total de los realizados durante la exploración del laberinto elevado en cruz [$F(3,84) = 0.65$, n.s.] (Figura 14.3.B). En la Tabla 14.3.B se muestran las medias de otras medidas recogidas en nuestro análisis.

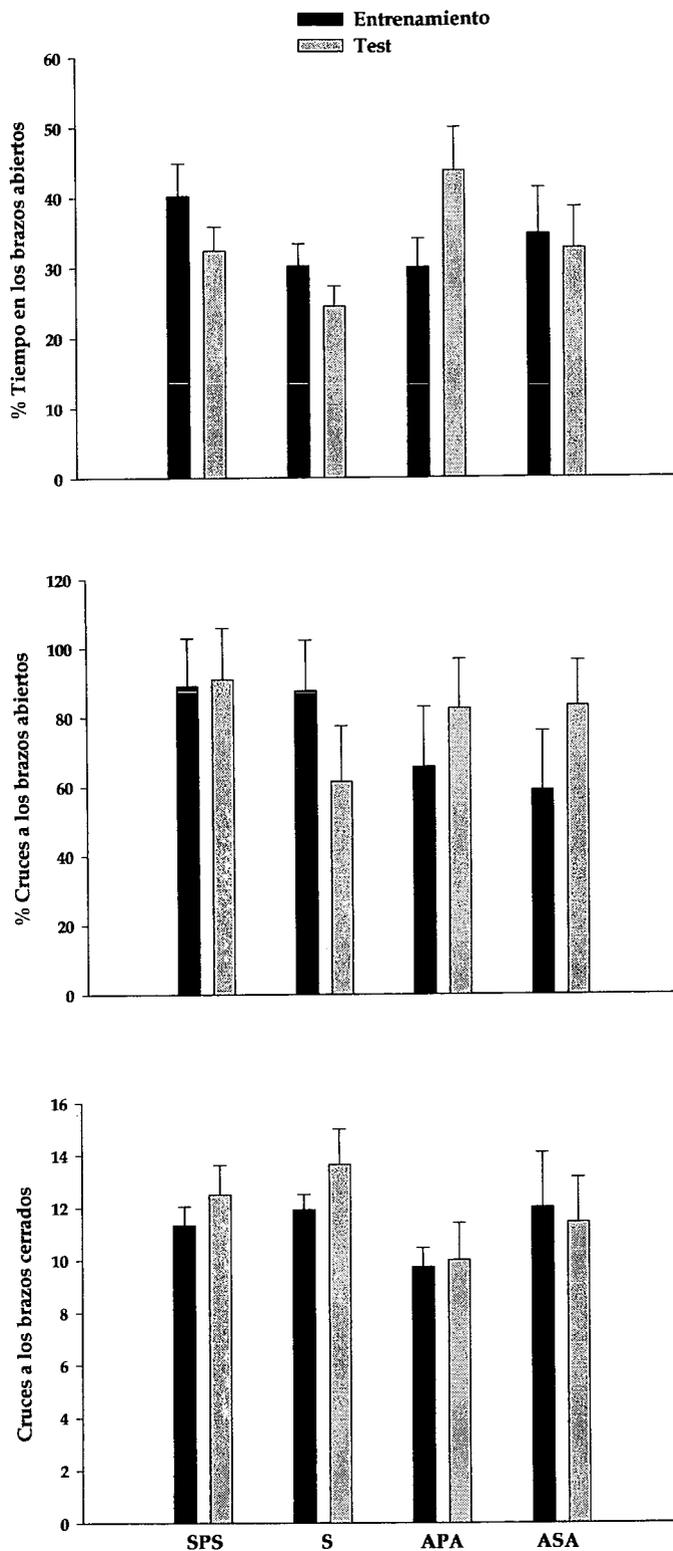


Figura 14.3.B. Media (\pm ETM) del porcentaje de tiempo empleado en los brazos abiertos, el porcentaje de cruces a los brazos abiertos y el número de cruces a los brazos cerrados durante la exploración del laberinto elevado en cruz 45 minutos tras la administración crónica i.p. de suero fisiológico (S), 30 mg/kg de amitriptilina (A) ó habiendo administrado previamente (110 minutos antes) suero fisiológico ó 100 mg/kg de piracetán (P).

Tabla 14.3.B. RESUMEN RESULTADOS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE AMITRIPTILINA SOBRE LA EXPLORACIÓN DEL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ				
	SPS	S	APA	ASA
Total de cruces	♂ 16.83 ± 0.88 ♀ 17.08 ± 1.42	♂ 15.81 ± 0.88 ♀ 16 ± 1.49	♂ 11.45 ± 1.04 ♀ 12.83 ± 1.77	♂ 14 ± 1.65 ♀ 14.08 ± 1.65
Cruces cerrados	♂ 11.33 ± 0.73 ♀ 12.5 ± 1.12	♂ 11.90 ± 0.73 ♀ 13.63 ± 1.35	♂ 9.72 ± 0.73 ♀ 10 ± 1.42	♂ 12 ± 2.08 ♀ 11.41 ± 1.7
Cruces abiertos	♂ 5.5 ± 0.78 ♀ 4.58 ± 0.84	♂ 3.9 ± 0.56 ♀ 2.36 ± 0.6	♂ 1.72 ± 0.57 ♀ 2.83 ± 0.79	♂ 2 ± 0.67 ♀ 2.67 ± 0.54
% Cruces abiertos	♂ 89.10 ± 13.81 ♀ 91.03 ± 0.88	♂ 87.69 ± 14.61 ♀ 61.47 ± 16.02	♂ 65.67 ± 17.37 ♀ 82.5 ± 14.23	♂ 58.94 ± 17.13 ♀ 83.27 ± 13.13
% Tiempo abierto	♂ 40.13 ± 4.66 ♀ 32.39 ± 3.42	♂ 30.18 ± 0.88 ♀ 24.44 ± 2.85	♂ 29.95 ± 4.08 ♀ 43.64 ± 6.23	♂ 34.63 ± 6.54 ♀ 32.63 ± 5.81

14.4. Discusión

En este séptimo y último experimento de la presente tesis doctoral, se han estudiado los efectos amnésico, ansiolítico y motor del tratamiento crónico de *piracetán* sobre la administración también crónica de *amitriptilina* en el condicionamiento de evitación inhibitoria y en la exploración del laberinto elevado en cruz, en ratones machos y hembras.

La comparación entre las latencias del entrenamiento y las del test mostró que todos los animales, tanto los controles como los tratados, aprendieron el condicionamiento de evitación inhibitoria por lo que aumentaban las latencias del test con respecto a las del entrenamiento. Esto mismo ocurrió en el Experimento 3, cuando administramos durante 21 días y hasta 24 horas antes del entrenamiento *amitriptilina* en las hembras, ya que en los machos dicha administración tuvo efectos amnésicos. En el presente experimento, el entrenamiento se realizó estando los animales bajo los efectos directos del suero fisiológico o del *piracetán*, pero no de la *amitriptilina*, la cual dejó de administrarse 24 horas antes del entrenamiento para volver a ser administrada inmediatamente después del mismo a 24 horas del test. En las comparaciones entre los distintos tratamientos farmacológicos, se observó que las hembras que recibieron ambos fármacos mostraron latencias en el entrenamiento más largas en comparación con los machos del mismo grupo.

Estas diferencias de sexo pudieron deberse a los efectos motores de cualquiera de ambas sustancias, aunque parece que se debió a los efectos del *piracetán*, ya que su administración también redujo en los machos las latencias del entrenamiento en comparación con los controles, pero no en las hembras, mientras que la *amitriptilina* no varió las latencias en esta fase en ninguno de los sexos. Así pues, la administración de *amitriptilina* y *piracetán* hizo que en dicho grupo cada sexo partiera de diferentes condiciones desde el entrenamiento. En las hembras, ningún tratamiento modificó de manera significativa las latencias en esta fase.

En el test, la administración crónica de *amitriptilina* deterioró las latencias en ese grupo comparadas con los controles y con los que recibieron *piracetán*, aunque en los machos el efecto fue más acusado. Esta disminución mejoró con la administración de *piracetán* únicamente en los machos, de manera que las latencias de los tratados con ambas sustancias, aunque menores que las de los controles y los que recibieron *piracetán*, no fueron estadísticamente distintas. Sin embargo, el *piracetán* por sí sólo, no modificó las latencias del test con respecto a los machos controles. Song y cols., (1997) indujeron amnesia en ratas machos mediante una timectomía, después administraron diariamente 500 mg/kg de *piracetán* durante 20 días (ó 3 mg/kg de *tacrina*) y comprobaron que ambos nootropos invertían el efecto amnésico inducido por la operación, pero no tenían ningún efecto si se administraban a animales no operados sin ningún deterioro. Sin embargo, en las hembras, el *piracetán* no pudo atenuar el deterioro inducido por la *amitriptilina* e incluso disminuyó las latencias en comparación con las de los controles y con las que recibieron *piracetán*. Además, el *piracetán* por sí solo empeoró el aprendizaje en este grupo con respecto a las hembras controles. Aunque las latencias del test de los animales tratados con *amitriptilina* fueron similares a las de los tratados con ambos fármacos, se observó un patrón de acción diferente para cada sexo en comparación con los controles: mientras que en las hembras la combinación fue la que registró menores latencias, en los machos lo fue la administración de *amitriptilina*. Si comparamos los resultados de los anteriores experimentos con los aquí obtenidos, parece que se desarrolla tolerancia a la acción de la *amitriptilina* sobre la memoria: su administración aguda aumenta las latencias en el entrenamiento y las disminuye en el test (Experimento 2), mientras que su administración crónica no varía las latencias del entrenamiento pero sí reduce las del test, en los machos (Experimento 3 y 7) y en hembras (Experimento 7).

Según Bammer (1982) una memoria a corto plazo puede evaluarse en un intervalo entrenamiento-test corto, mientras que una tarea que implica memoria a largo plazo necesitaría intervalos más largos. Ello explicaría el hecho de que un fármaco administrado antes del entrenamiento no varíe las latencias en esta fase pero sí las del test: quizás en este experimento la *amitriptilina* está actuando sobre la memoria a largo plazo (latencias del test) sin tener que afectar por ello a la memoria a corto plazo (latencias del entrenamiento).

La comparación con el Experimento 6 permite comprobar que los efectos del *piracetán* son sexodimórficos y diferentes según sea una administración aguda o crónica (ver Figura 14.4 y Tabla 14.4.A). En los machos, la administración aguda (pero no la crónica) previno de los efectos deteriorantes de la *amitriptilina*, mientras que en las hembras, el *piracetán* no varió este deterioro.

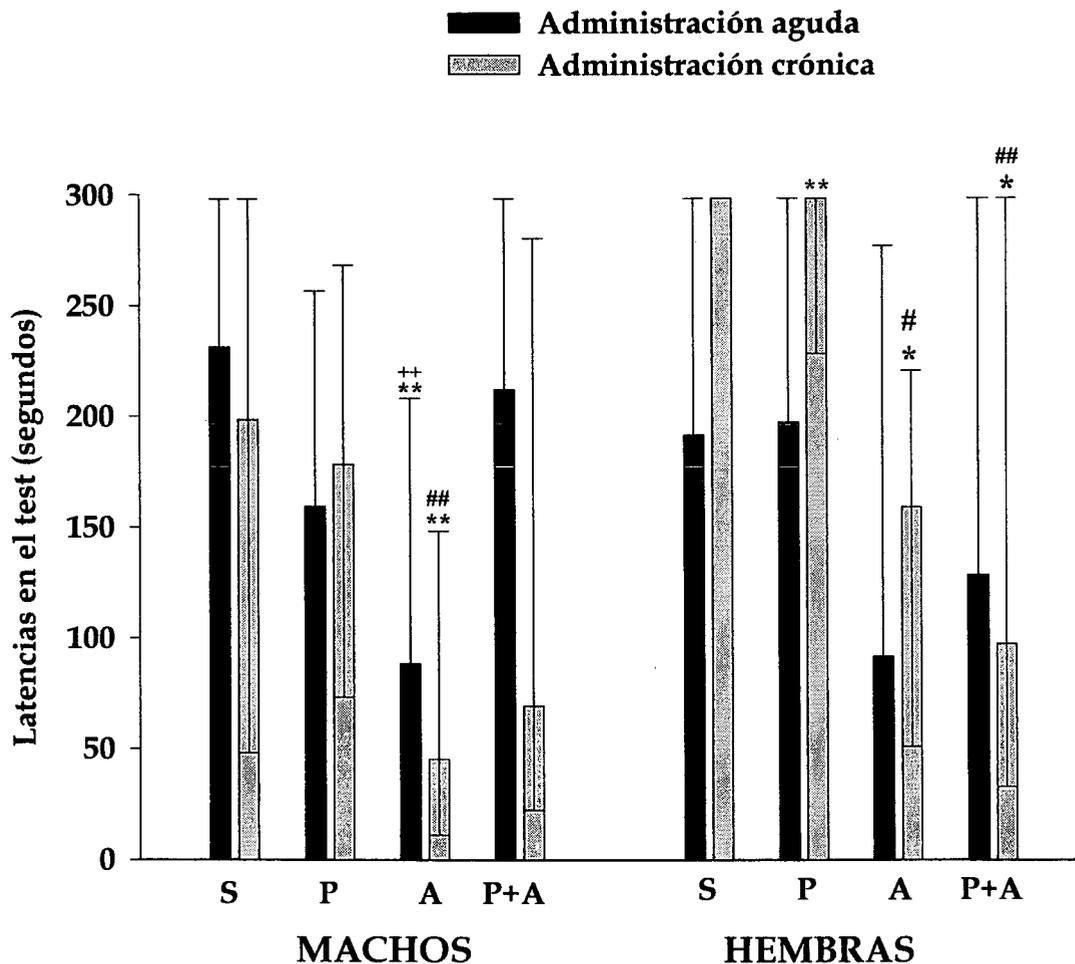


Figura 14.4. Latencias obtenidas en el test tras una administración aguda o crónica de suero fisiológico (S), 100 mg/kg de piracetán (P), 30 mg/kg de amitriptilina (A) y piracetán-amitriptilina (P+A) (medianas \pm rango intercuartil). Se omiten las diferencias de sexo (ver Texto). * $p < 0.01$ y ** $p < 0.05$ vs control del mismo tipo de administración (S) (U Mann-Whitney); # $p < 0.01$ y p ## < 0.05 vs tratados crónicamente con piracetán (P) (U Mann-Whitney); ++ $p < 0.05$ vs tratados de manera aguda con piracetán y amitriptilina (P+A) (U Mann-Whitney).

En los machos, el *piracetán* por sí solo no varió las latencias en el test con respecto a los controles, ni ante su administración aguda ni crónica, sin embargo, en las hembras cuando se administró crónicamente hubo una disminución de las latencias en comparación con los controles que no se observó en la administración aguda (ver Figura 14.4 y Tabla 14.4.A).

En otros estudios que han empleado evitación inhibitoria, la administración crónica de *piracetán* ha mejorado la adquisición de esta tarea, incluso cuando el periodo de administración fue más corto que el nuestro (ver Tabla 14.4.B.). Además del citado estudio de Song y cols., (1997), otros autores como Nalini y cols., (1992) observaron que la administración durante 14 días de 50 mg/kg de *piracetán* en ratas machos antes del entrenamiento y del test mejoraba la evitación inhibitoria, como también describieron Yamada y cols., (1985) con idéntico procedimiento en un tratamiento de 5 días.

Tabla 14.4.A. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL EFECTO DEL PIRACETÁN SOBRE LA AMITRIPTILINA Y LA EVITACIÓN INHIBITORIA			
	SEXO	EFECTO	
		ENTRENAMIENTO	TEST
ADMINISTRACIÓN AGUDA: Experimento 6			
Piracetán	♂	0	0
	♀	0	0
Piracetán + Amitriptilina	♂	0	Protege
	♀	0	0
ADMINISTRACIÓN CRÓNICA: Experimento 7			
Piracetán	♂	↓	0
	♀	0	↓
Piracetán + Amitriptilina	♂	↓♀	Atenúa
	♀	0	↓

Nota: La administración aguda o durante 8 días de 100 mg/kg de piracetán 60 minutos antes del entrenamiento sobre el tratamiento agudo (inmediatamente después del entrenamiento) o crónico (21 días antes e inmediatamente después del entrenamiento) de 30 mg/kg de amitriptilina en el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos (♂) ó hembras (♀) redujo las latencias (↓), no tuvo efectos (0) o atenuó el deterioro inducido por la amitriptilina, con respecto a los controles de su propio sexo o del sexo contrario cuando se especifica.

Nalini y cols., (1992) llegaron a la conclusión de que el *piracetán* ejercía este efecto preventivo al disminuir los niveles de noradrenalina, dopamina y serotonina y el de sus respectivos metabolitos en el cerebro de los animales. Su administración oral de 100 mg/kg dos veces al día durante 10 días en ratones machos, también contrarrestó la amnesia inducida por la administración previa de *etanol* sobre la evitación inhibitoria (Voigt y cols., 1986).

Tabla 14.4.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS CON LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE PIRACETÁN Y EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN						
DOSIS	VÍA	ADM	SUJETOS	TAREA	EFECTO	AUTOR
<i>Antes del entrenamiento</i>						
100*	oral	10x2d	Ratones ♂	EI	↓(etan) ^d	Voigt y cols., 1986
50 100 200	i.p.	3d, 30m	Ratones ♂	EA	0	Pavone y cols., 1997
50 100 200	i.p.	3d, 30m	Ratones ♂	EA	0(ami) ^d	Pavone y cols., 1997
100*	i.p.	5d, 30m	Ratones ♂	EA	+	Sansone y Oliverio, 1989
300*	i.p.	42d, 30m	Ratas ♂	EA	+	Scheuer y cols., 1999
500*	i.p.	20d	Ratas ♂	EI	↓(tim) ^d	Song y cols., 1997
<i>Antes y después del entrenamiento</i>						
600	oral	10d, 5 y 5	Ratas ♂♀	EA	0	Vaglenova y Petkov, 2001
600*	oral	10d, 5 y 5	Ratas ♂♀	EA	↓(etan) ^d	Vaglenova y Petkov, 2001
<i>Antes del entrenamiento y del test</i>						
100*	i.p.	5d, 4 y 1	Ratas ♂	EI	+	Yamada y cols., 1985
50*	oral	15d, 14 y 1	Ratas ♂	EI	+	Nalini y cols., 1992

Nota: La administración crónica [días (d), en cada fase] oral ó intraperitoneal (i.p.) de piracetán sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria (EI) o de evitación activa (EA) en diferentes momentos [minutos (m)] en roedores machos (♂) ó hembras (♀) m ostró en las latencias del test efectos significativamente (*) facilitadores (+), no tuvo efectos (0) o disminuyó ↓() el deterioro inducido por la amitriptilina (ami), el etanol (etan) o la timentomía (tim).

En el estudio de Pavone y cols., (1997) también se administró *piracetán* durante 3 días para prevenir el deterioro inducido por la *amitriptilina* sobre la evitación activa. Por un lado, 30 minutos antes de la sesión se administraba *piracetán* (50, 100 ó 200 mg/kg) y 15 minutos después se administraba 5 ó 10 mg/kg de *amitriptilina* (en total 3 sesiones de 50 ensayos cada una); por otro lado, se siguió el mismo procedimiento farmacológico pero los ensayos eran 100 en cada sesión, por lo que los ratones estaban mejor entrenados; en ambos casos la *amitriptilina* deterioró el condicionamiento y el *piracetán* no logró amortiguar dicho efecto. Sansone y Oliverio (1989) la adquisición de la evitación activa mejoró en comparación con los controles n los animales tratados con 100 mg/kg de *piracetán* durante 5 días, al igual que observaron Scheuer y cols., (1999) con 300 mg/kg de *piracetán* durante 6 semanas. En cambio, Vaglenova y cols., (2001) sólo describieron efectos efectivos del la administración de 600 mg/kg de *piracetán* durante 10 días en ratas con el síndrome alcohólico fetal, pero no en aquellas controles, sin ningún tipo de deterioro. Sansone y cols., (1999) deterioraron el condicionamiento de evitación activa administrando 5 ó 7.5 mg/kg de *amitriptilina*, una antes de cada sesión de evitación activa, pero dicho efecto se vio atenuado con la administración de *nimodipina*, un bloqueador del canal de calcio.

En el presente estudio, las comparaciones entre machos y hembras de una

misma condición farmacológica revelaron diferencias de sexo, siendo las hembras controles las que alcanzaban las máximas latencias en el test (efecto techo). La dirección de nuestros resultados coincide con el estudio de Monleón y cols., (2002) donde se describió una mejor evitación inhibitoria (mayores latencias en el test) en las hembras controles que en los machos, diferencias que no desaparecieron con la administración de *fluoxetina* durante 21 días. El sexodimorfismo descrito en los controles del presente experimento desapareció con la *amitriptilina*, pero no con el *piracetán*, cuya administración conservó la dirección de dichas diferencias.

En los mismos animales, la administración de *amitriptilina* no varió la actividad durante la exploración del laberinto elevado en cruz. En el Experimento 4, tampoco su administración crónica la varió, a diferencia de la administración aguda de 15 ó 30 mg/kg, que redujo los cruces a los brazos cerrados (Experimento 1). En el Experimento 1, la *amitriptilina* se encontraba en su pico plasmático, aunque la administración postentrenamiento fue aguda y la exploración se hizo 45 minutos tras el entrenamiento en la evitación inhibitoria, mientras que aquí la administración fue crónica y la exploración se hizo 45 minutos después del test. En el Experimento 4, la administración también fue crónica, como en el presente experimento, pero debido a que el tratamiento postentrenamiento cesó 24 horas antes del test, la *amitriptilina* no estaba en su pico plasmático cuando el animal exploró el laberinto. Se desarrolla, pues, tolerancia a la *amitriptilina* sobre la actividad, ya que los efectos observados tras su administración aguda (Experimento 1) no se replican con la administración crónica (Experimentos 4 y 7). El tratamiento con *amitriptilina* como ya se detalló en el Experimento 4 (Capítulo 11), tampoco alteró la actividad en el laberinto elevado en cruz (Soblosky y Thurmond, 1986; Harro y cols., 1997; Maj y cols., 1998; Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998; Yau y cols., 2002) o la redujo (Pavone y cols., 1997) (ver Tabla 11.4.A.).

El *piracetán* crónico tampoco varió la actividad en los animales, al igual que han descrito otros investigadores en roedores machos (Sansone y Oliverio, 1989; Pavone y cols., 1997; Song y cols., 1997). Ningún tratamiento varió el porcentaje de cruces a los brazos abiertos como medida de ansiedad. La preferencia de las hembras controles por permanecer ó cruzar a los brazos abiertos en comparación con los machos controles (Johnston y File, 1991) no se reproduce en nuestros experimentos.

Esta reducción en los niveles de ansiedad también se ha descrito en tareas de campo abierto y de interacción social (Kelly y cols., 1999). La ansiedad mostrada por las

hembras agrupadas en relación a las aisladas en el laberinto elevado en cruz se invierte en el caso de los machos, quienes presentan mayores niveles de ansiedad si se alojan individualmente (Palanza, 2001). Rodgers y cols., (1997b) estudiaron el efecto de la manipulación y de la inyección diaria sobre el laberinto elevado en cruz, y concluyeron que no había diferencias ni en la actividad ni en la ansiedad entre los ratones inyectados y los que no recibieron ningún pinchazo.

Como se comentó en el Experimento 4, la administración crónica en la mayoría de los antidepresivos tenía efectos ansiolíticos: pasaban significativamente más tiempo en los brazos abiertos o hacían más cruces a esos brazos (por ejemplo, Rodgers y cols., 1997b; Harro y cols., 1997), no describían efectos (por ejemplo, Harro y cols., 1997; Silva y Brandao, 2000; Rodgers y cols., 1997b) o tenía efectos ansiógenicos: cruzaban o permanecían menos en los brazos abiertos (por ejemplo, Rodgers y cols., 1997a; Heslop y Curzon, 1999; Silva y cols., 1999) (Tabla 11.4.B.). En este experimento, pues, se han obtenido los siguientes resultados:

El condicionamiento de evitación inhibitoria

1. Todos los animales, tanto los controles como los tratados, aprendieron el condicionamiento en un único ensayo.
2. Las hembras controles mostraron mejor aprendizaje que los machos controles.
3. En ambos sexos, la administración crónica preentrenamiento de *amitriptilina* permitió aprender la tarea de evitación inhibitoria, sin embargo, su aprendizaje fue peor que el de los controles (deterioro).
4. En comparación con los controles, el *piracetán* aumentó las latencias del entrenamiento en los machos, pero no varió las del test; en cambio, en las hembras redujo las latencias en el test sin modificar las del entrenamiento.
5. La administración de *piracetán* en los machos anuló el deterioro inducido por la *amitriptilina* hasta el punto de equiparar las latencias del test con sus controles; en las hembras, sin embargo, no se revirtió dicho deterioro.

El laberinto elevado en cruz

6. Ni la administración crónica de *amitriptilina* ni la de *piracetán* tuvieron efectos sobre la actividad (cruces a los brazos cerrados) o sobre la ansiedad (porcentaje de cruces a los brazos abiertos con respecto a los cruces totales).



Capítulo 15

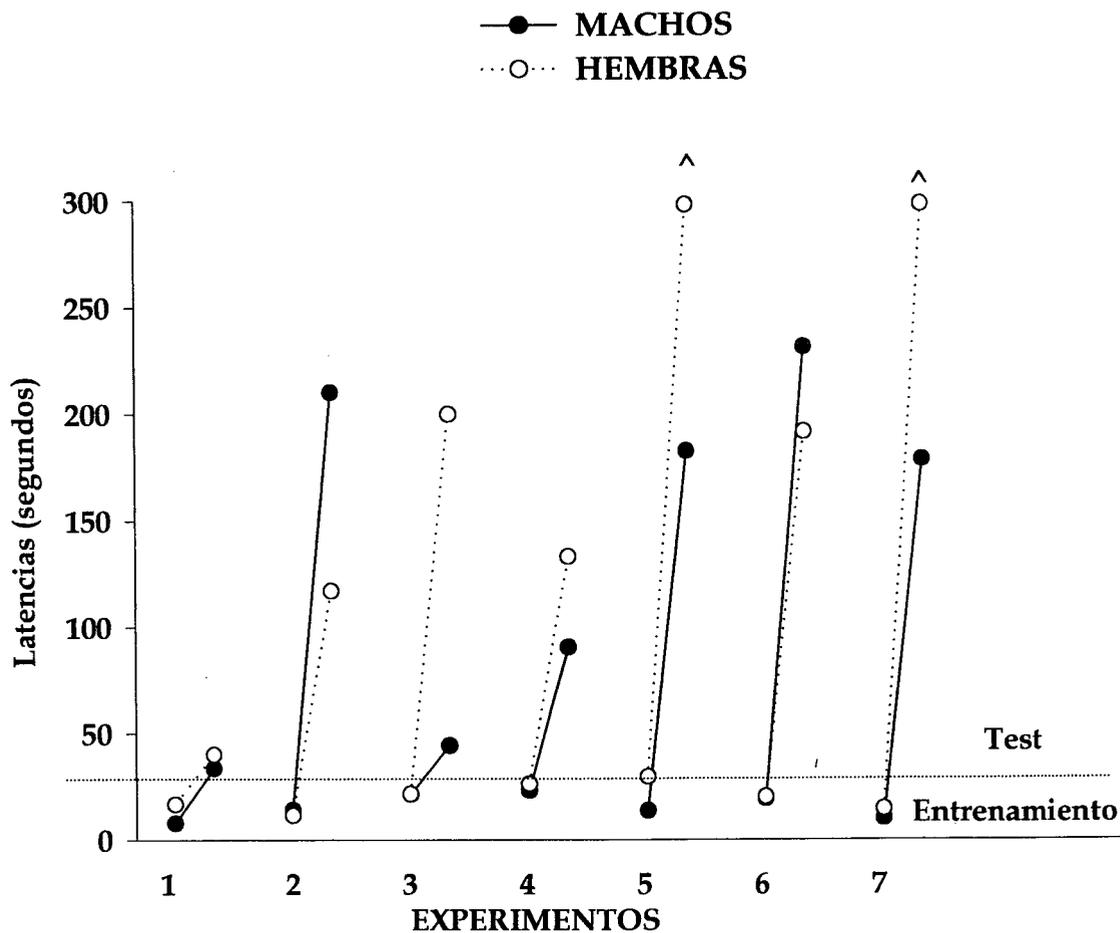
Discusión general

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido evaluar los efectos de la *amitriptilina* sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en ratones machos y hembras. Para ello, se han estudiado los efectos de la administración aguda de diversas dosis y la administración crónica de una dosis alta sobre los procesos de adquisición, consolidación y recuperación donde el condicionamiento de evitación inhibitoria se formó, almacenó y se recordó, respectivamente. Se completó esta investigación con el estudio de la administración aguda y crónica de *piracetán*, la administración aguda de *cafeína* y su combinación con la *amitriptilina*. También se investigó el efecto de la *amitriptilina* y del *piracetán* sobre la ansiedad y la actividad durante la exploración del laberinto elevado en cruz. A continuación, se detallan los resultados obtenidos.

I. Los animales controles, ¿aprenden el condicionamiento de evitación inhibitoria? ¿Hay diferencias de sexo en dicho aprendizaje?

Todos los animales controles de la presente tesis doctoral aprendieron el condicionamiento de evitación inhibitoria en un único ensayo y, por eso, las latencias del test aumentaron en comparación con las del entrenamiento (ver Gráfica I). Los animales muestran su aprendizaje incrementando las latencias en el test con respecto a las del entrenamiento, de lo contrario, ha habido amnesia para ese aprendizaje. La evaluación del aprendizaje se realizó a las 24 horas del entrenamiento, salvo en el Experimento 4, en el que se hizo 23 días después y en el que también hubo aprendizaje. Algunos autores han pasado el test a las 96 horas del entrenamiento (Pan, 1995) o incluso 2 meses después (Loscertales y cols., 1998) obteniendo en todos los casos evitación inhibitoria. En alguno de nuestros experimentos y debido a un buen aprendizaje, las latencias alcanzadas en el test han sido las máximas posibles (298 segundos), lo que se ha denominado "efecto techo". Sin embargo, en otros casos, las latencias obtenidas en el test han sido muy bajas, lo que quizás ha impedido que algunas comparaciones con los grupos que recibieron tratamiento llegaran a ser significativas.

El cambio de la intensidad del shock de 0.7 mA a 0.5 mA en los Experimentos 1 y 5 se hizo únicamente para igualar las condiciones en ambos experimentos, siendo las latencias muy similares a las de los demás (ver Gráfica 1). En un estudio previo, se analizó la importancia de la intensidad del shock para condicionar la evitación inhibitoria y se concluyó que una intensidad de 0.3 mA era insuficiente para aprender, mientras que una de 0.6 mA permitía dicho condicionamiento en una caja de evitación activa (Everss y Parra, 1998).



Gráfica I. El condicionamiento de evitación inhibitoria en los controles: aprendizaje y diferencias de sexo. [^]p < 0.05 vs machos de ese experimento en esa misma fase.

Si se comparan las latencias entre los experimentos se observa que el peor aprendizaje correspondió al de los controles de ambos sexos del Experimento 1. Quizás la exploración del laberinto elevado en cruz, realizada minutos después de aprender el condicionamiento, pudo interferir en su consolidación.

En otras investigaciones la simple exposición a una nueva situación no estresante (por ejemplo, la actividad espontánea en el campo abierto) también tuvo efectos moduladores sobre la evitación inhibitoria: cuando dicha situación se presentó una hora después del entrenamiento interfirió en su consolidación de modo que impidió memorizarla (efecto amnésico) (Izquierdo y cols., 1999), pero cuando se presentó antes del test facilitó el recuerdo (Izquierdo y cols., 2000b). Este grupo de investigación atribuyó el efecto amnésico de la situación novedosa a la modulación sobre los receptores NMDA y sobre la CaMKII, ya que su inhibición bloqueaba la amnesia inducida por dicha situación.

Tomando en conjunto los datos, las hembras controles aprendieron significativamente mejor el condicionamiento de evitación inhibitoria que los machos en los Experimento 5 y 7, y salvo en los Experimentos 2 y 6, la tendencia de las hembras fue en la misma dirección (ver Gráfica I). En la literatura, encontramos ejemplos de conductas no-reproductoras en los roedores que presentan claras diferencias de sexo cuya dirección varía en función de las investigaciones (Archer, 1975; Beatty, 1979; Guillamón y cols., 1988). Por ejemplo, algunos defienden un dimorfismo en la actividad de los ratones (Archer, 1975; Guillamón y cols., 1988) que otros no obtienen (Archer, 1979; Lamberty y Gower, 1988; Berger-Sweeney y cols., 1995; Podhorna y cols., 2002). Pero esta diversidad de resultados se puede deber en parte al uso de muestras de especies diferentes, y así, se pueden encontrar estudios en los que las ratas hembras presentan una peor evitación inhibitoria (por ejemplo, Beatty, 1979; Heinsbroek y cols., 1988a), mientras que en ratones, de encontrarse diferencias, sea en las hembras donde se observen latencias claramente superiores a las obtenidas por los machos (por ejemplo, Monleón y cols., 2001, 2002). Heinsbroek y cols., (1988a) atribuyeron dichas diferencias de sexo a los mayores niveles cerebrales de 5-HT y de 5-HIAA y de la capacidad de síntesis de serotonina de las hembras, mientras que otros atribuyeron el mayor olvido en las hembras en relación al sistema colinérgico (Berger-Sweeney y cols., 1995).

En otro tipo de tareas, las diferencias de sexo encontradas tampoco han sido consistentes. Por ejemplo, en la indefensión aprendida, mientras unos han encontrado mayor susceptibilidad en las hembras a la presentación de la descarga inescapable (Parra y cols., 1990) otros no han encontrado tales diferencias (Heinsbroek y cols., 1988b). En aprendizaje espacial, mientras unos sostienen que son los ratones machos los que realizan mejor el laberinto de Morris (Berger-Sweeney y cols., 1995; Roof y

Stein, 1999; Ferrer, 2000), otros no describen dicho sexodimorfismo (Ortega, 2001). Roof y Stein (1999) defienden que esta ventaja no se debe a una mayor habilidad en los machos, sino al uso de claves espaciales diferentes para aprender. En la evitación activa, nuestro grupo también ha encontrado ligeras diferencias de sexo en los controles, siendo los ratones machos los que realizaban menos cruces durante el periodo de adaptación (Monleón y cols., 1998) y durante la sesión escapaban más, tenían menos no-respuestas (Monleón y Parra, 1997) y mayor número de evitaciones (Monleón y Parra, 1998). En pájaros, las hembras son más rápidas que los machos en aprender canciones, pero también son menos versátiles que ellos (Turner y Haygarth, 2001).

II. La administración aguda de amitriptilina ¿tiene efectos amnésicos?

La administración aguda, de gran valor experimental pero poco valor terapéutico, ha demostrado que según el momento de administración, la *amitriptilina* varía su acción. En un experimento previo, aplicando el procedimiento de la evitación inhibitoria en una caja de evitación activa ya se observó que la administración aguda de *amitriptilina* tenía efectos amnésicos (Everss y cols., 1999), de ahí que hipotetizáramos que según el momento de administración, podría interferir en alguno de los procesos necesarios para condicionar la evitación inhibitoria. Los animales tratados con *amitriptilina* mostrarían deterioro en su aprendizaje si habiendo diferencias significativas entre ambas fases, las latencias en el test fueran considerablemente más bajas que las de los controles y amnesia si las latencias no hubieran variado entre fases.

Como se puede observar en la Tabla II y en las siguientes Gráficas II, la administración inmediatamente después del entrenamiento de la dosis de 7.5 (en ambos sexos) y de 15 mg/kg (en machos) impidió la consolidación (Experimento 1), pero fue la dosis de 30 mg/kg la que impidió en ambos sexos, la adquisición, la consolidación o el recuerdo, cuando se inyectó antes del entrenamiento (Experimento 2), inmediatamente después (Experimento 1) o antes de cada fase (Experimento 2), respectivamente. Además, en las hembras, la administración aguda inmediatamente después del entrenamiento de 35 mg/kg deterioró la consolidación (Experimento 5). En los demás casos, la *amitriptilina* redujo las latencias, pero no de modo significativo. La administración de la dosis de 30 mg/kg de *amitriptilina* 45 minutos antes del

entrenamiento en los machos o 45 minutos antes del test en las hembras, elevó las latencias por encima de las de los controles por un efecto motor.

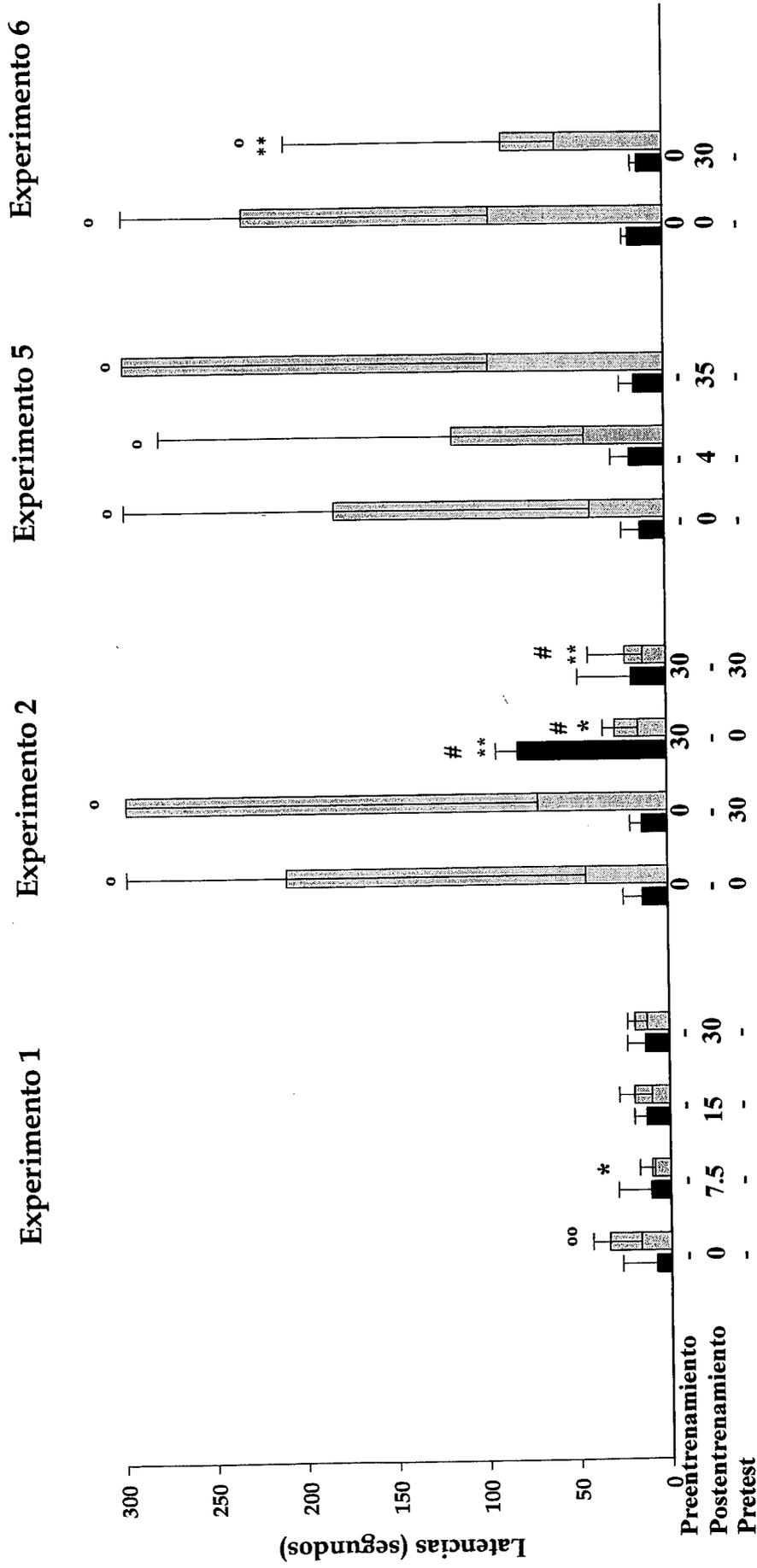
La fragilidad de la consolidación descrita en el Capítulo 3 se refuerza con resultados como los aquí descritos en los que, cuando la administración es inmediatamente después del aprendizaje, se produce deterioro o amnesia. Los efectos sobre la memoria de la *amitriptilina* se deberían a su gran antagonismo por los receptores muscarínicos, adrenérgicos α_1 e histaminérgicos H_1 (Riedel y van Praag, 1995) de los que la *amitriptilina* es uno de los antidepresivos más potentes (Richelson y Nelson, 1984; Richelson, 1987; Azanza, 2000) que interfiere negativamente en muchos de los tests empleados en seres humanos (Thompson, 1991; Amado-Boccaro y cols., 1995). Los fármacos que tienen una gran acción anticolinérgica han deteriorado el aprendizaje, mientras que los que carecían de dichas propiedades no tenían efectos o incluso lo mejoraban, tanto en seres humanos como animales (Bammer, 1982; Riedel y van Praag, 1995; Amado-Boccaro y cols., 1995).

Tabla II. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE AMITRIPTILINA SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA					
DOSIS (mg/kg)	ADMINISTRACIÓN	SEXO	COMPARACIÓN		
			Ent vs Test	vs Test controles	
4	Inmediatamente DE	♂	0	0	Experimento 5
4	Inmediatamente DE	♀	0	0	Experimento 5
7.5*	Inmediatamente DE	♂	Amnesia	Deterioro	Experimento 1
7.5*	Inmediatamente DE	♀	Amnesia	0	Experimento 1
15*	Inmediatamente DE	♂	Amnesia	0	Experimento 1
15	Inmediatamente DE	♀	0	0	Experimento 1
30*	45 minutos AE	♂	Amnesia	Deterioro	Experimento 2
30*	45 minutos AE	♀	Amnesia	Deterioro	Experimento 2
30*	Inmediatamente DE	♂	Amnesia	0	Experimento 1
30*	Inmediatamente DE	♀	Amnesia	0	Experimento 1
30*	# Inmediatamente DE	♂	0	Deterioro	Experimento 6
30	# Inmediatamente DE	♀	0	0	Experimento 6
30	45 minutos AT	♂	0	0	Experimento 2
30*	45 minutos AT	♀	0	Efecto motor	Experimento 2
30*	45 minutos AE y 45 minutos AT	♂	Amnesia	Deterioro	Experimento 2
30*	45 minutos AE y 45 minutos AT	♀	Amnesia	0	Experimento 2
35	Inmediatamente DE	♂	0	0	Experimento 5
35*	Inmediatamente DE	♀	0	Deterioro	Experimento 5

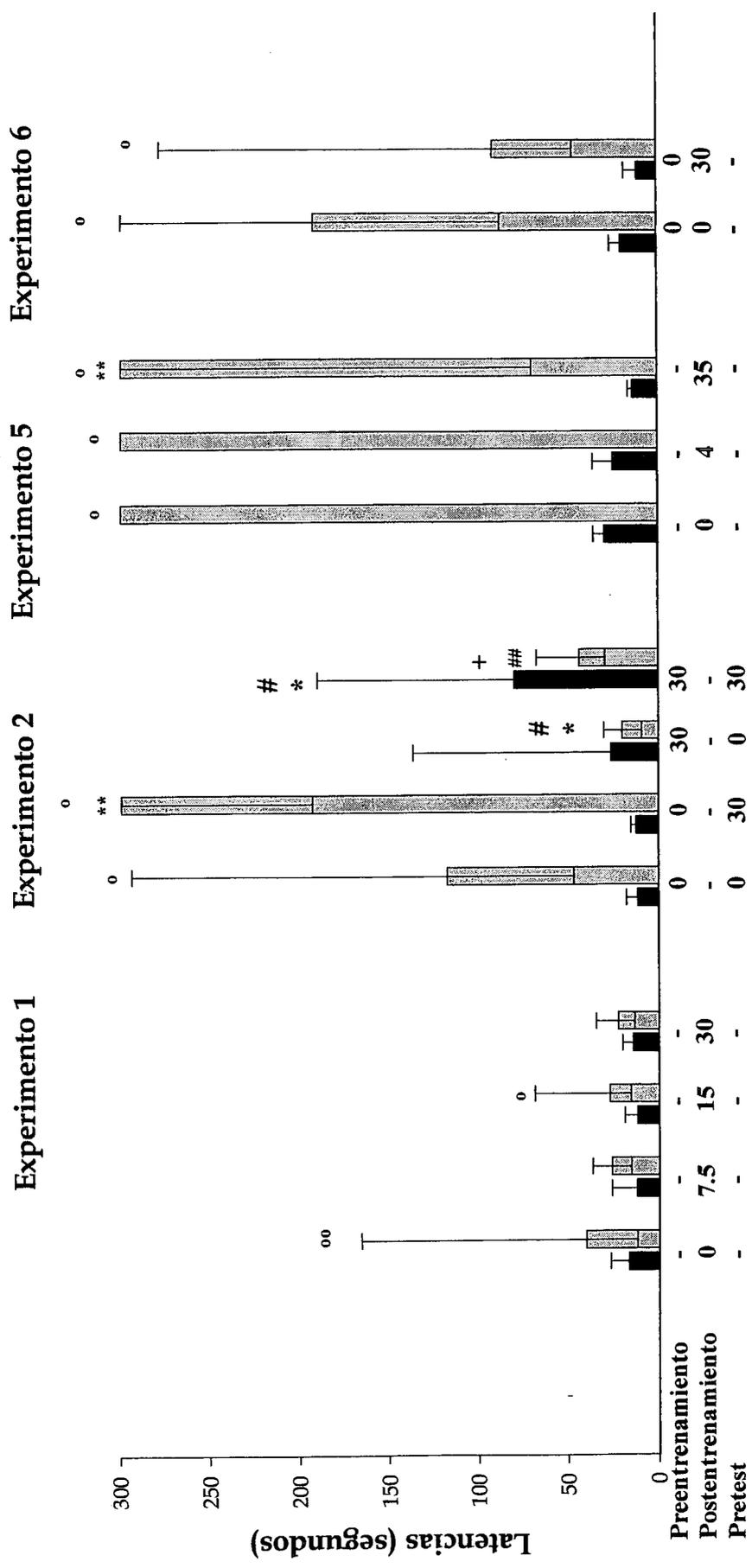
Nota: La administración aguda intraperitoneal de diversas dosis de amitriptilina en diferentes momentos [antes del entrenamiento (AE), después del entrenamiento (DE) o antes del test (AT)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀) produjo en las latencias del test significativamente (*) amnesia (no hay aprendizaje, por lo que las latencias del entrenamiento y del test son similares), deterioro (hay aprendizaje, pero es peor que el de los controles), efecto motor (las latencias aumentan por el efecto directo de la amitriptilina sobre la actividad locomotora, no por un mejor aprendizaje) o no tuvo efectos (0); #: recibieron antes del entrenamiento suero fisiológico.

MACHOS

■ Entrenamiento
 ■ Test



HEMBRAS



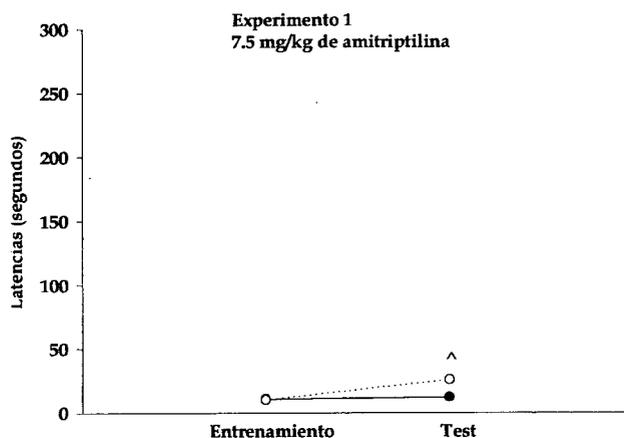
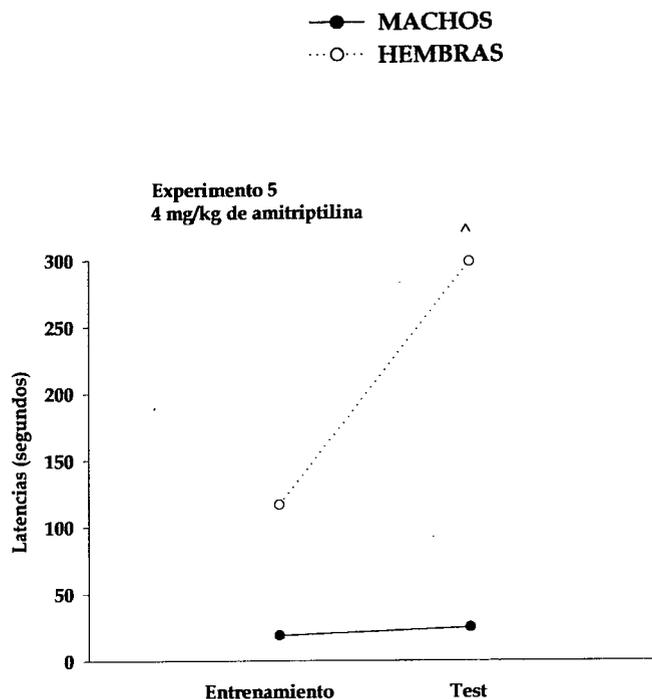
Gráficas II. Efecto de la administración aguda de diferentes dosis de amitriptilina en distintos momentos °p < 0.01 y °°p < 0.05 vs latencias en el entrenamiento (aprendizaje), #p < 0.01 y p ## < 0.05 vs tratados pretest con amitriptilina, *p < 0.01 y p ** < 0.05 vs latencias en la misma fase del grupo control (deterioro), +p < 0.01 vs tratados preentrenamiento con amitriptilina, Dosis 0: suero fisiológico (controles); ___ ausencia de administración.

La mayor parte de los estudios realizados con la administración aguda de *amitriptilina* en el condicionamiento de evitación inhibitoria han medido su adquisición, su consolidación o su recuerdo, al administrarla antes del entrenamiento (Shimizu-Sasamata y cols., 1993; Suzuki y cols., 1995; Takahashi y cols., 1995; Yamaguchi y cols., 1995; Takeuchi y cols., 1997), inmediatamente después (por ejemplo, Kumar y Kulkarni, 1996; Everss y cols., 1999) o antes del test (Klint, 1991), respectivamente. Nuestros resultados van en la línea de lo obtenido por la mayoría de ellos.

La administración aguda de otros antidepresivos sobre la evitación inhibitoria ha mostrado resultados dispares: la administración preentrenamiento de *maprotilina* deterioró la adquisición (Parra y cols., 2000) o no tuvo efectos (Shimizu-Sasamata y cols., 1993), la *fluoxetina* mejoró la adquisición (Takeuchi y cols., 1997) o no tuvo ningún efecto (Bammer, 1982; Daws y cols., 1998), el *italoprán* mejoró la adquisición (Shimizu-Sasamata y cols., 1993); y no tuvieron efectos la administración de *desipramina* (Bammer, 1982; Daws y cols., 1998), *fenelcina* (Daws y cols., 1998) o *viloxacina* (Shimizu-Sasamata y cols., 1993). La administración aguda postentrenamiento de *fluoxetina* mejoró la retención (Flood y Cherkin, 1987), no tuvo ningún efecto (Kumar y Kulkarni, 1996; Monleón y cols., 2001) o incluso impidió la consolidación (Urquiza, 2000); la administración de *maprotilina* no tuvo efectos (Parra y cols., 2000) y la *imipramina* deterioró la consolidación (Kumar y Kulkarni, 1996). La administración pretest de *imipramina* deterioró el recuerdo (Sanger y cols., 1989).

III. ¿Hay efectos sexodimórficos en la administración aguda de amitriptilina?

Se han encontrado diferencias de sexo en el efecto de la dosis de 4 mg/kg (Experimento 5) y de 7.5 mg/kg (Experimento 1) sobre la evitación inhibitoria administradas inmediatamente después del entrenamiento (ver Gráfica III). En el primer caso, aunque no deterioró la consolidación, la dosis tuvo efectos diferenciados sobre las latencias del test según el sexo (de hecho, el tratamiento sólo fue significativo en las hembras en ambas fases). Con la dosis de 7.5 mg/kg la amnesia inducida por la *amitriptilina* para esa tarea fue diferente en los machos que en las hembras. En ambos casos, tuvo un efecto más pronunciado en los machos que en las hembras.



Gráfica III. Diferencias de sexo en la administración aguda de amitriptilina sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria. [^]p < 0.05 machos en esa misma fase.

Urquiza (2000) también obtuvo efectos sexodimórficos en la evitación inhibitoria tras la administración aguda de *fluoxetina* con las dosis de 15 y 20 mg/kg siendo en ambos casos las hembras las que parecían menos afectadas por el efecto del fármaco. Sin embargo, en el laberinto de Morris, la administración de 7.5, 15 ó 30 mg/kg de *amitriptilina* no presentó tales diferencias de sexo (Ortega, 2001).

Se podría pensar que las curvas del efecto de las dosis son diferentes para cada sexo, quizás por una mayor actividad enzimática en el hígado de las hembras (Shapiro y cols., 1995) que reduzca más en ellas la cantidad de fármaco disponible, o diferencias en la absorción, biodisponibilidad, o metabolización del fármaco (Yonkers y cols., 1992; Pollock, 1997).

La investigación también ha descrito efectos sexodimórficos con otros fármacos, por ejemplo, con los antipsicóticos, sobre la adquisición de la evitación activa en ratones (Arenas y cols., 1993, 1995, 1999; Monleón y cols., 1998; Monleón y Parra, 1997, 1998). Monleón y Parra (1999) creen que el origen de las diferencias de sexo en sus resultados puede también estar en las hormonas femeninas o en la sensibilidad al dolor. Quizás las hembras sean más sensibles a la intensidad del shock que los machos, lo que mejoraría su condicionamiento en el caso de los controles (Experimentos 5 y 7) y el efecto de la *amitriptilina* sería más leve en ellas (Experimentos 1 y 5). La *amitriptilina* pudo atenuar el efecto de la intensidad de la descarga eléctrica durante el entrenamiento, lo que dificultó el condicionamiento. Pero la reacción al dolor de los ratones machos del estudio de Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik (1998) no se alteró con la administración aguda de *amitriptilina*.

IV. La administración crónica de amitriptilina, ¿tiene efectos amnésicos?

El estudio experimental de la administración crónica de *amitriptilina* es de gran interés por su similitud con la práctica clínica, en la que son necesarias de dos a tres semanas para observar el efecto terapéutico de los antidepresivos (Feighner, 1999). El tratamiento crónico de *amitriptilina* ha podido modificar molecular y estructuralmente el cerebro de los animales, cuya evaluación indirecta sobre la memoria se puede inferir de las alteraciones en la conducta de los animales tratados en la evitación inhibitoria.

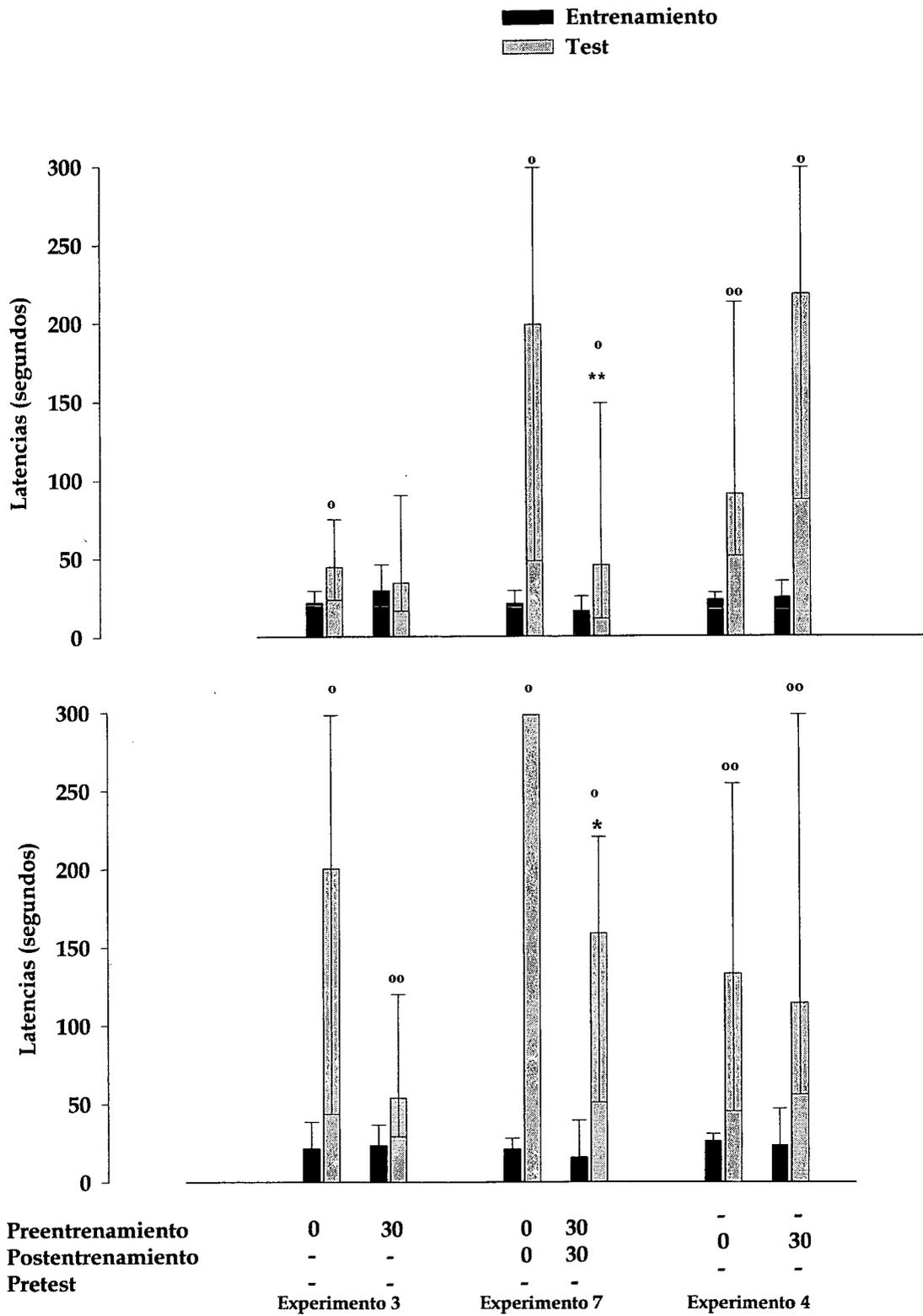
La administración crónica de *amitriptilina* en los machos impidió la adquisición del condicionamiento cuando el tratamiento se dio antes del entrenamiento (Experimento 3), pero no cuando se comenzó 24 horas después (Experimento 4). En las hembras, la *amitriptilina* les permitió aprender la tarea independientemente de que el tratamiento empezara antes (Experimento 3) o después del entrenamiento (Experimento 4). Sin embargo, en ambos sexos si el tratamiento crónico continuaba tras el entrenamiento y antes del test, se observaba un deterioro en las latencias del test (Experimento 7) (ver Tabla IV y Gráficas IV).

Tabla IV. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE AMITRIPTILINA SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA				
ADMINISTRACIÓN	SEXO	COMPARACIÓN		
		Ent vs Test	vs Test controles	
Hasta 24 horas AE	♂	Amnesia	0	Experimento 3
Hasta 24 horas AE	♀	0	0	Experimento 3
24 horas DE	♂	0	0	Experimento 4
24 horas DE	♀	0	0	Experimento 4
AE e inmediatamente DE	♂	0	Deterioro	Experimento 7
AE e inmediatamente DE	♀	0	Deterioro	Experimento 7

Nota: La administración crónica intraperitoneal de 30 mg/kg de amitriptilina en diferentes momentos [antes del entrenamiento (AE) o después del entrenamiento (DE)] sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀) produjo en las latencias del test significativamente (*) amnesia (no hay aprendizaje, por lo que las latencias del entrenamiento y del test son similares), deterioro (hay aprendizaje, pero es peor que el de los controles) o no tuvo efectos (0).

A diferencia de nuestros resultados, la administración crónica de *amitriptilina* antes del entrenamiento en el estudio de Takeuchi y cols., (1997), no tuvo efectos sobre la adquisición y atenuó la amnesia inducida tras una bulbectomía en ratas. Con el condicionamiento de evitación activa, la *amitriptilina* normalmente es administrada antes de cada sesión de ensayos, con lo que siempre se ha medido su capacidad para interferir en la adquisición, al reducir el número de evitaciones (Sansone, 1978; Pavone y cols., 1997; Sansone y cols., 1999). Yau y cols., (2002) comprobaron que su administración durante 8 meses atenuó el deterioro del aprendizaje espacial en ratas viejas. En trabajos previos, estos autores ya describieron que la administración crónica de *amitriptilina* en ratas viejas incrementaba el transporte de la serotonina al hipocampo, posiblemente para compensar la inhibición relacionada con el propio envejecimiento (Yau y cols., 1999a) y que también disminuía la expresión del ARNm del receptor 5-HT_{1A} en el núcleo del rafe dorsal, efecto que no se observaba en el cerebro de las ratas jóvenes (Yau y cols., 1999b).

Con la administración crónica preentrenamiento de otros antidepresivos y dado su diferente mecanismo de acción, se han obtenido resultados diversos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria. Así, la *maprotilina* tuvo efectos amnésicos en ratones machos (Parra y cols., 2000). La administración de *fluoxetina* tuvo efectos amnésicos en ratones machos, pero no en las hembras (Monleón y cols., 2002). En ratas machos, tampoco se observaron efectos con la *fluoxetina* (Takeuchi y cols., 1997), *desipramina* (Daws y cols., 1998), *fenelcina* (Daws y cols., 1998) ó *citaloprán* (Takeuchi y cols., 1997).



Gráficas IV. Efecto de la administración crónica de 30 mg/kg de amitriptilina (30) o de suero fisiológico (0) en los machos (arriba) y en las hembras (abajo). El guión (-) indica que no hubo administración en ese momento.

^op < 0.01 y ^{oo}p < 0.05 vs entrenamiento; *p < 0.01 y **p < 0.05 vs control

V. *¿Hay diferencias de sexo en la administración crónica de amitriptilina?*

La administración crónica de *amitriptilina* antes del entrenamiento impidió la consolidación de la evitación inhibitoria únicamente en los machos, mientras que no impidió aprender dicha tarea a las hembras. Sin embargo, los análisis comparativos no mostraron diferencias significativas entre ambos sexos. Quizás, al igual que ocurría en la administración aguda, haya un curva del efecto de la dosis diferente para cada sexo. Sin embargo, dada la escasez de estudios que han administrado crónicamente un antidepresivo en ambos sexos, no podemos determinar con exactitud este hecho. En nuestro Laboratorio, la administración crónica de *fluoxetina* preentrenamiento también mostró diferencias de sexo en la evitación inhibitoria, siendo las hembras las que mostraban menores efectos derivados del antidepresivo (Monleón y cols., 2002). La administración crónica postentrenamiento de *amitriptilina* no alteró las latencias del test en ninguno de los dos sexos, al igual que obtuvieron Monleón y cols., (2002) con la *fluoxetina*. La administración continuada de *amitriptilina* (antes y después del entrenamiento) deterioró el condicionamiento en ambos sexos.

VI. *Las diferencias descritas en el condicionamiento de evitación inhibitoria ¿pueden deberse a diferencias en la ansiedad y/o la actividad locomotora?*

En los animales controles, se podría pensar que las diferencias encontradas en la evitación inhibitoria se podrían deber en realidad a diferencias en la actividad o la ansiedad de los animales. De hecho, los controles eran los que mostraban una retención mejor en todos los experimentos, y sin embargo, fueron los que mayor actividad mostraron en la exploración del laberinto elevado en cruz.

Ribeiro y cols., (1999) estudiaron la conducta de ratas machos en el laberinto elevado en cruz sin administrar ningún fármaco y después sometieron a los mismos animales al condicionamiento de evitación inhibitoria y al de evitación activa. Observaron que los que habían mostrado mayores niveles de ansiedad en el laberinto elevado en cruz (es decir, que evitaron permanecer en los brazos abiertos o cruzar a ellos) eran los que obtenían mejores latencias en la evitación inhibitoria que los controles sin que tales diferencias se debieran a la actividad que era similar en todos los grupos. Johnston y File (1991) comprobaron si la base de las diferencias en la ansiedad radicaba en el peso de las ratas y encontraron que a igual peso entre hembras y machos, las diferencias no aparecían.

También hay que considerar la importancia de la cepa (Võikar y cols., 2001): por ejemplo, los ratones de la cepa CD1 se muestran menos ansiosos que otras cepas (Rodgers y cols., 1997b). Las hembras alojadas individualmente se muestran más ansiosas que los ratones alojados de esta manera, mientras que dicho efecto se invierte cuando se alojan de forma agrupada, siendo entonces los machos lo que mayor ansiedad mostraban (Palanza, 2001). Esta reducción en los niveles de ansiedad en las hembras también se ha descrito en tareas de campo abierto (Kelly y cols., 1999). Frick y cols., (2000) encontraron diferencias únicamente en los animales con 17 meses de edad, y no en los de 5 ó 25 meses, siendo las hembras las que permanecían más tiempo en los brazos cerrados que los machos (mayor ansiedad), pero siendo éstos los que más cruces realizaban a los brazos cerrados (mayor actividad).

En los animales tratados con *amitriptilina*, sus efectos sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria no están influidos por ninguna de esas condiciones:

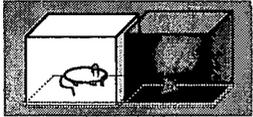
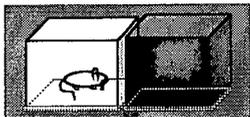
(1) La administración aguda se realizó después del entrenamiento y transcurrieron 24 horas hasta presentarse el test (Experimento 1) (ver Gráfica VI) y en la exploración del laberinto elevado en cruz, la actividad disminuyó por igual en ambos sexos y más cuanto más alta fuera la dosis, con lo que las diferencias encontradas en el condicionamiento de evitación inhibitoria obedecerían únicamente a diferencias en el aprendizaje. La administración aguda en otros estudios ha aumentado 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, los tratados con *amitriptilina* pero que no habían recibido las descargas eléctricas se movían menos (Kameyama y cols., 1985). En otros estudios, la actividad también se redujo con la administración aguda de *amitriptilina* (Casas y cols., 1995; Pavone y cols., 1997; Korzeniewska-Rybicka y Płaźnik, 1998; Brocco y cols., 2002) o no tuvo efectos (Klint, 1991; Maj y cols., 1998; Sansone y cols., 1999).

(2) En la administración crónica (Experimento 7), el tratamiento no dejó de administrarse y los animales pasaron por el entrenamiento bajo los efectos indirectos de la *amitriptilina*. En el análisis de la exploración del laberinto elevado en cruz, no hubo diferencias entre los controles y los tratados con lo que la disminución de las latencias en el test se debió a un deterioro en el aprendizaje y no a una mayor actividad o a una reducción de la ansiedad en los ratones.

La misma dosis aguda que impidió en ambos sexos la consolidación (30 mg/kg) fue también la que redujo la actividad locomotora, sin embargo, en crónico deterioró el condicionamiento en ambos sexos, sin alterar su actividad locomotora.

VII. ¿Hay tolerancia al efecto de la amitriptilina sobre la memoria, la actividad locomotora o la ansiedad?

Los efectos derivados de la administración aguda de *amitriptilina* sobre la memoria no se replican cuando se administra de modo continuo, de ahí que pensemos que se desarrolla tolerancia a alguno de sus efectos. En las hembras tratadas con 30 mg/kg, mientras que la administración aguda postentrenamiento redujo las latencias, en la crónica antes del entrenamiento no se describió ningún efecto. En los machos, en cambio, tanto la administración aguda como la crónica tuvo efectos amnésicos.

Figura VII PROCESOS DE MEMORIA EN LA EVITACIÓN INHIBITORIA Y SU MODIFICACIÓN FARMACOLÓGICA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AMITRIPTILINA			
PROCESOS	ADQUISICIÓN (aprendizaje)  Entrenamiento	CONSOLIDACIÓN (retención)  Estabulario	RECUERDO (recuperación)  Test
ADMINISTRACIÓN AGUDA			
	Preentrenamiento	Postentrenamiento	Pretest
MACHOS	30 ^{a, d}	7.5 ^{a, d} 15 ^a 30 ^{a, d}	30 ^{a, d}
HEMBRAS	30 ^{a, d}	7.5 ^a 30 ^a 35 ^d	30 ^{a, e}
ADMINISTRACIÓN CRÓNICA			
	Preentrenamiento	Postentrenamiento	Pretest
MACHOS	30 ^a 30	→ 30 ^d	-
HEMBRAS	30	→ 30 ^d	-

a: anuló las diferencias entre el entrenamiento y el test (amnesia).
d: redujo las latencias del test con respecto a los controles (deterioro).
e: aumentó las latencias del test con respecto a los controles (efecto motor).

Sobre la actividad locomotora, también se observó tolerancia al efecto de la amitriptilina, ya que redujo la actividad en su administración aguda (Experimento 1), pero no cuando se administró de manera crónica, con interrupción de 24 horas (Experimento 4) o sin ella (Experimento 7) (ver Gráficas VII). Los niveles de ansiedad no se vieron modificados en ningún caso, sin embargo, se observan diferencias ante una administración aguda (Experimento 1) ó continuada (Experimento 4 y Experimento 7) quizás por el contacto previo a la exploración, mayor en los tratamientos crónicos que aumentó la ansiedad en los animales.

VIII. La administración de piracetán ¿ayuda a adquirir el condicionamiento de evitación inhibitoria ?

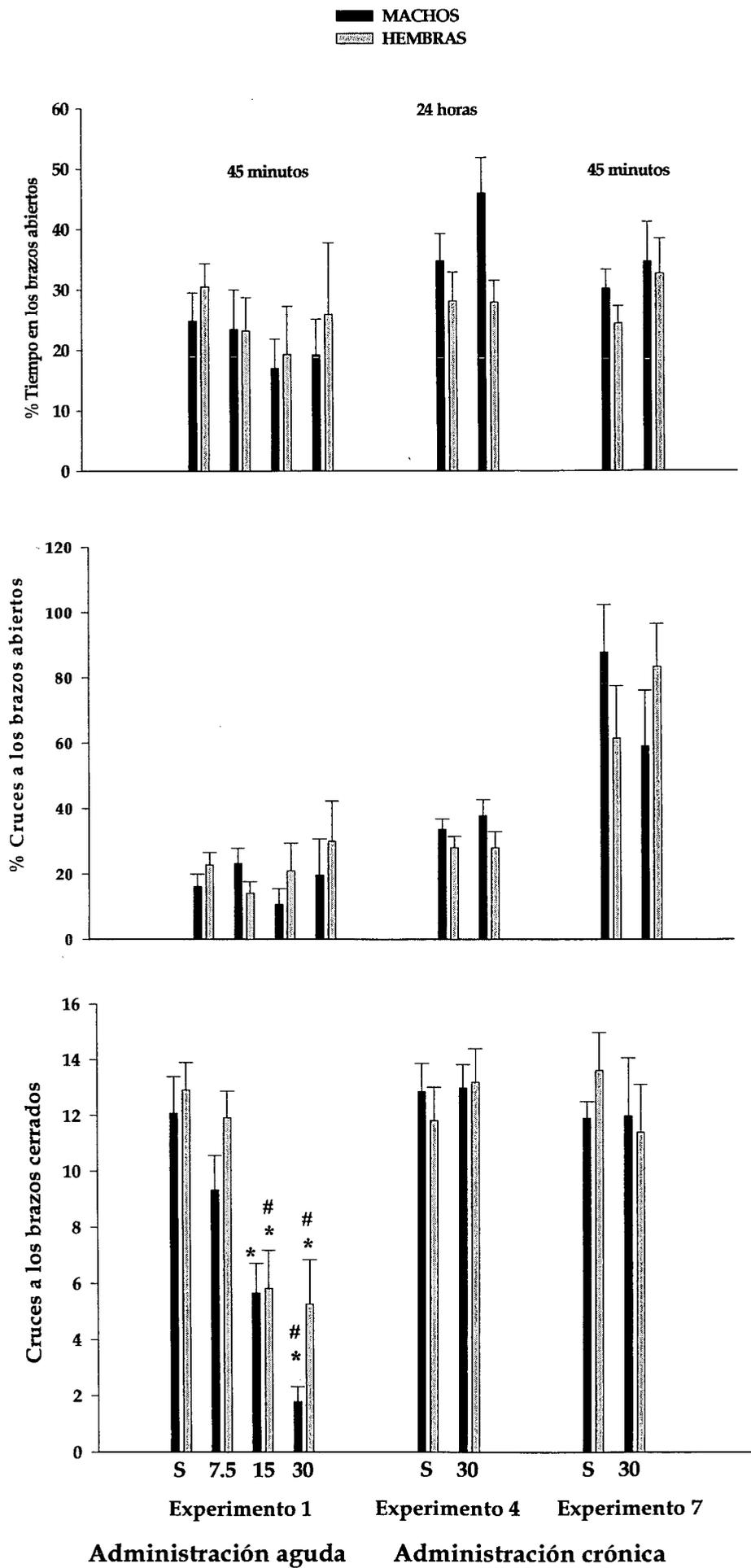
En este estudio, el *piracetán* no tiene un efecto beneficioso sobre el aprendizaje: la administración aguda antes del entrenamiento no mejoró la adquisición en ninguno de los sexos, y su administración crónica incluso deterioró la adquisición de los machos (latencias del entrenamiento) y el recuerdo de las hembras (latencias del test). Parece que se desarrolla tolerancia al *piracetán*, ya que los efectos obtenidos con la administración aguda no se replican en el tratamiento crónico.

Tabla VIII. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PIRACETÁN SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA				
ADMINISTRACIÓN	SEXO	EFECTO		
		Entrenamiento	Test	
AGUDA	♂	0	0	Experimento 6
CRÓNICA	♂	↓	0	Experimento 7
AGUDA	♀	0	0	Experimento 6
CRÓNICA	♀	0	↓	Experimento 7

Nota: La administración aguda y crónica intraperitoneal de 100 mg/kg de piracetán antes del entrenamiento (Experimento 6) y antes del entrenamiento y del test (Experimento 7) sobre la evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀) redujo (↓) o no tuvo efectos (0) en las latencias en comparación con los controles.

La administración aguda o crónica de *piracetán* ha actuado como facilitador cognitivo en algunos estudios según el momento de su administración (Yamada y cols., 1985; Sansone y Oliverio, 1989; Mondadori y Etienne, 1990; Nalini y cols., 1992; Loscertales y cols., 1998; Scheuer y cols., 1999) pero los hay que tampoco han descrito ningún efecto (Pavone y cols., 1997; Galeotti y cols., 1998; Vaglenova y Petkov, 2001).

Gráfica VII. Resumen de los efectos de la administración de amitriptilina durante la exploración del laberinto elevado en cruz: ansiedad y actividad. *p< 0.01 vs controles; #p< 0.01 vs tratados con 7.5 mg/kg.



IX. ¿Puede la administración de piracetán prevenir o anular la amnesia inducida por la amitriptilina?

El *piracetán* tuvo un efecto protector únicamente en los machos sobre el deterioro inducido por la administración aguda postentrenamiento de *amitriptilina* (Experimento 6) y atenuó el provocado por el tratamiento crónico preentrenamiento de *amitriptilina* (Experimento 7) (ver Tabla IX). Los estudios revisados que han empleado ambas sustancias lo han hecho sobre el condicionamiento de evitación activa: en el estudio de Pavone y cols., (1997) ninguna de las dosis de *piracetán* administradas durante 3 días (50, 100 ó 200 mg/kg) pudo prevenir el deterioro inducido por la administración de 5 ó 10 mg/kg de *amitriptilina*, pero si la administración de 1, 2 ó 3 mg/kg de *tacrina*; en otro estudio, la administración de *nimodipina* fue la única que atenuó el deterioro inducida por la dosis de 5 ó 7.5 mg/kg de *amitriptilina* (Sansone y cols., 1999).

Tabla IX. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PIRACETÁN Y AMITRIPTILINA SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA				
ADMINISTRACIÓN	SEXO	EFECTO		
		Entrenamiento	Test	
AGUDA	♂	0	Protege	Experimento 6
CRÓNICA	♂	↓♀	Atenúa	Experimento 7
AGUDA	♀	0	0	Experimento 6
CRÓNICA	♀	0	↓	Experimento 7

Nota: La administración aguda (antes del entrenamiento) y crónica (antes del entrenamiento y del test) intraperitoneal de 100 mg/kg de *piracetán* sobre la evitación inhibitoria en machos (♂) y hembras (♀), no tuvo efectos (0), protegió del efecto deteriorante de la administración de 30 mg/kg de *amitriptilina*, igualando el aprendizaje al de los controles (protege), redujo el deterioro de la *amitriptilina* (atenúa) redujo las latencias del entrenamiento de los machos en comparación con las hembras (↓♀) o las latencias del test en comparación con los controles del mismo sexo (↓).

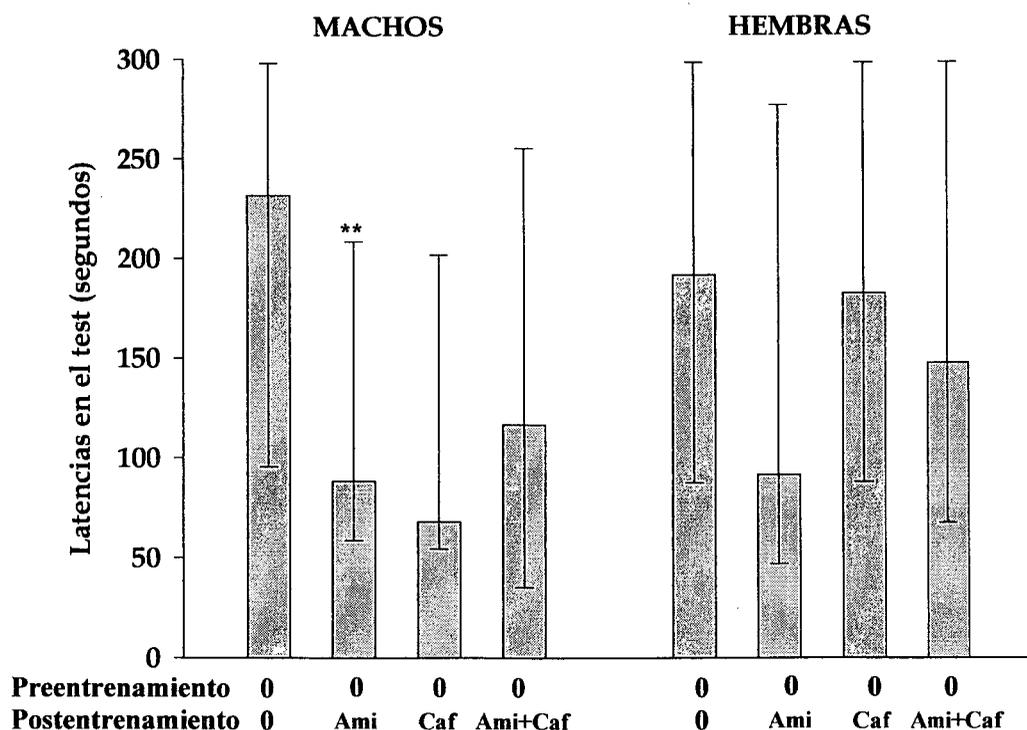
X. El efecto protector del piracetán ¿puede estar influido por la ansiedad y/o la actividad?

Dada la vida media del *piracetán*, su administración preentrenamiento podría haber influido en la actividad exploratoria en esa fase o en la sensibilidad a la descarga eléctrica, lo que impediría un buen condicionamiento. En su administración aguda (Experimento 6) todos los animales mostraron un buen aprendizaje, con latencias que no diferían significativamente de las de los controles. Sin embargo, en la administración crónica (Experimento 7), el *piracetán* disminuyó las latencias del entrenamiento en comparación con los controles, pero no modificó ni la actividad

locomotora ni la ansiedad de los ratones durante la exploración del laberinto elevado en cruz. Hay que considerar que mientras para la evitación inhibitoria habían transcurrido 60 minutos desde su administración, en la exploración del laberinto elevado en cruz habían pasado 110 minutos. En otros estudios con dosis similares o superiores, la actividad locomotora no se alteró ni cuando la administración fue aguda (Lenègre y cols., 1988; Pavone y cols., 1997), ni cuando fue crónica (Song y cols., 1997).

XI. ¿Qué efecto tiene la administración de cafeína sobre la memoria? ¿Qué ocurre si se administra simultáneamente cafeína y amitriptilina? ¿Hay diferencias de sexo en su coadministración?

La administración de *cafeína* tras el entrenamiento de la evitación inhibitoria no tuvo efectos sobre la consolidación, ni en los machos ni en las hembras (ver Gráfica XI). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Flood y cols., (1978) ó Angelucci y cols., (1999). Sin embargo, otros si han obtenido efectos facilitadores, tanto en evitación inhibitoria como en activa (Shen y cols., 1990; Cestari y Castellano, 1996; Fisher y Guillet, 1997; Angelucci y cols., 1999; Kopf y cols., 1999) o deteriorantes (Shen y cols., 1990; Pan, 1995; Fisher y Guillet, 1997; Angelucci y cols., 1999; Gevaerd y cols., 2001).



Gráfica XI. Efecto de la administración aguda de amitriptilina (ami), cafeína (caf) y de su combinación (Ami +Caf) **p< 0.05 vs control (0); 0: suero fisiológico.

La administración aguda de *cafeína* en combinación con la de *amitriptilina*, no varió las latencias del test en ninguno de los sexos. Flood y cols., (1978) no obtuvieron efectos con la administración postentrenamiento de *cafeína*, sin embargo, la *cafeína* bloqueó la amnesia inducida por la administración preentrenamiento de *anisomicina*. La *cafeína*, en hombres y mujeres sanos, atenuó el efecto amnésico inducido por el *alcohol* (Kerr y cols., 1991; Hasenfratz y cols., 1993) u otras sustancias (Riedel y Jolles, 1996).

Queda mucho por investigar sobre este antidepresivo clásico que, a pesar de sus efectos secundarios, se sigue empleando en la práctica clínica como tratamiento efectivo para los trastornos del estado de ánimo y otro tipo de trastornos psicológicos (Barbui y Hotopf, 2001). En esta investigación, el uso de una tarea de aprendizaje como es la evitación inhibitoria y una prueba de ansiedad/actividad como lo es el laberinto elevado en cruz ha permitido afirmar que la *amitriptilina* tiene efectos en la memoria que no están interferidos ni por la actividad ni por la ansiedad. Los experimentos de la presente tesis doctoral pasan a aumentar el conocimiento del efecto de este antidepresivo sobre los distintos procesos del condicionamiento de evitación inhibitoria y ahora sabemos, tal y como se había hipotetizado que, por su mecanismo de acción:

- Ciertas dosis de *amitriptilina* administradas una sola vez impiden a los ratones aprender, memorizar o recordar que, para evitar una descarga eléctrica, deben permanecer en el lado iluminado y no cruzar al lado oscuro cuando se les pone en la misma situación 24 horas después.
- La administración continuada de una dosis alta de *amitriptilina* les impide un correcto condicionamiento que, en el caso de los machos, también se observa aún cuando se interrumpa el tratamiento 24 horas antes del aprendizaje.
- Sin embargo, si ya han transcurrido 24 horas del entrenamiento cuando empieza la administración, no tiene ningún efecto posiblemente porque el aprendizaje ya se ha consolidado.
- El *piracetán* les protege de este olvido (administración aguda) o lo atenúa (administración crónica) sólo en los machos.

Estos resultados tienen dos grandes similitudes con lo que se observa en los seres humanos y es que, (1) la *amitriptilina* tiene efectos negativos en la memoria en comparación con otros fármacos, como también se ha observado en los pacientes deprimidos (Lamping y cols., 1984) y en los voluntarios (Curran y cols., 1988) y que (2) dicho efecto no se observa o se muestra menos si el aprendizaje sobre el que actúa está ya consolidado.

En este último punto, cabe resaltar que el recuerdo de una memoria la hace modificable aun cuando se trate de una memoria ya consolidada (Dudai, 2000; Shulz, 2000), pero esto no se observó en nuestros ratones. Todo ello sin olvidar que por mucho que simulemos ciertas condiciones en el laboratorio, nuestros resultados deben ser valorados dentro de un contexto en el que sirvan de apoyo para otras investigaciones y, en conjunto, controlar ciertos trastornos psicológicos con tratamientos adecuados que tengan menos efectos secundarios.

Sobre el condicionamiento de evitación inhibitoria

1. Todos los animales controles aprendieron en un único ensayo el condicionamiento.
2. Las hembras controles aprendieron mejor que los machos el condicionamiento en los Experimentos 5 y 7; en el resto de los experimentos, salvo en el Experimento 6, las hembras también tendieron a mostrar mejor aprendizaje que los machos.
3. La administración aguda de *amitriptilina* tuvo efectos amnésicos en los machos a los que impidió la consolidación, cuando se les administró 7.5 ó 15 mg/kg inmediatamente después del entrenamiento y en las hembras cuando se administró la dosis de 7.5 mg/kg.
4. La administración aguda de 30 mg/kg de *amitriptilina* tuvo efectos amnésicos en ambos sexos ya que impidió la adquisición cuando eran tratados antes del entrenamiento, la consolidación cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento, y la adquisición-recuerdo cuando se les inyectó antes de cada fase.
5. En las hembras, la administración aguda inmediatamente después del entrenamiento de 35 mg/kg de *amitriptilina* deterioró la consolidación.
6. La administración crónica de 30 mg/kg de *amitriptilina* tuvo efectos amnésicos en los machos cuando se administró antes del entrenamiento, al impedir su adquisición. En ambos sexos, el tratamiento continuado, antes y después del entrenamiento, deterioró la consolidación.

7. La administración aguda de *amitriptilina* tuvo efectos sexodimórficos: la amnesia con la dosis de 7.5 mg/kg dada tras el entrenamiento fue mayor en los machos y, aunque la reducción no llegó a ser significativa, la dosis de 4 mg/kg también mostró esas diferencias. La administración antes del entrenamiento de 30 mg/kg, acortó más las latencias en esta fase en los machos, pero en el test estas diferencias desaparecieron cuando se administró de nuevo antes de esa fase.
8. La administración aguda de 100 mg/kg de *piracetán* no mejoró la adquisición, ni en los machos ni en las hembras, y su administración crónica deterioró la adquisición en los machos (con respecto a las hembras) y el recuerdo en las hembras (con respecto a sus controles).
9. En los machos, el deterioro inducido por la *amitriptilina* (tras la administración aguda o crónica de 30 mg/kg) se vio invertido por el *piracetán* (tratamiento agudo o crónico de 100 mg/kg), mientras que en las hembras, el *piracetán* no tuvo efectos sobre el deterioro derivado de la administración crónica de *amitriptilina*.
10. Ni la administración aguda de 1 mg/kg de *cafeína* ni su administración conjunta con 30 mg/kg de *amitriptilina* repercutieron en el aprendizaje en ninguno de los sexos.
11. No hay aprendizaje dependiente de estado en el condicionamiento de evitación inhibitoria con la dosis de 30 mg/kg de *amitriptilina*.

Sobre la exploración del laberinto elevado en cruz

12. La administración aguda de 15 y 30 mg/kg de *amitriptilina* redujo de manera dependiente de dosis la actividad.
13. La administración crónica de 30 mg/kg de *amitriptilina* no tuvo efectos ni sobre la actividad locomotora ni sobre la ansiedad.
14. La administración crónica de 100 mg/kg de *piracetán* tampoco tuvo efectos sobre la actividad locomotora ni sobre la ansiedad.
15. El efecto de la *amitriptilina* sobre la memoria no está interferido ni por la actividad ni por la ansiedad.



Capítulo 17

Referencias

- ABEL T, LATTAL KM (2001) Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 11:180-187.
- ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO AR (1998) The human amygdala in social judgement. *Nature*, 393:470-474.
- ADRIANI W, FELICI A, SARGOLINI F, ROULLT P, USIELLO A, OLIVERIO A, MELE A (1998) N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Experimental Brain Research*, 123:52-59.
- ÁLAMO C, LÓPEZ-MUÑOZ F, CUENCA E (1998) Contribución de los antidepresivos y los reguladores del humor al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos. *Revista electrónica de Psiquiatría*, 2. http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num3/art_7.htm
- ALLAIN H, LIEURY A, BRUNET-BOURGUIN F, MIRABAUD C, TREBON P, LE COZ F, GANDON JM (1992) Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxacin 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.
- ANDERSON AK, PHELPS EA (2001) Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411:305-309.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) (1995) Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV. Masson, Barcelona.
- ANGELUCCI ME, VITAL MA, CESARIO C, ZADUSKY CR, ROSALEN PL, DA CUNHA C (1999) The effect of caffeine in animal models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 373: 135-140.
- ANSARI A (2000) The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harvard Review of Psychiatry*, 7:257-277.
- ARCHER J (1975) Rodent sex differences in emotional and related behavior. *Behavioral Biology*, 14:451-479.
- 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, PARRA A, SIMÓN VM (1993) Gender differences in escape-avoidance behavior of mice after haloperidol administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44:233-236.
- ARENAS MC, PARRA A, SIMÓN VM (1995) Gender differences in the effects of haloperidol on avoidance conditioning in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51:601-609.

- ARENAS MC, VINADER-CAEROLS C, MONLEÓN S, PARRA A, SIMÓN VM (1999) Dose-dependency of sex differences in the effects of repeated haloperidol administration in avoidance conditioning in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 62:703-709.
- ARNSTEN AET (1998) Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2:436-447.
- ARRANZ B, BLENNOW K, ERIKSSON A, MANSSON JE, MARCUSSON J (1997) Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic measures in suicide brains. *Biological Psychiatry*, 41:1000-1009.
- ASCHER JA, COLE JO, COLIN JN (1995) Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56:395-401.
- ASTHANA HS, MANDAL MK, KHURANA H, HAQUE-NIZAMIE S (1998) Visuospatial and affect recognition deficit in depression. *Journal of Affective Disorders*, 48:57-62.
- ATKINSON RC, SHIFFRIN RM (1968) Human memory: a proposed system and its control processes. En: KW Spence (Ed) *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*. Academic press, New York, p. 89-195.
- AUBRY JM, POZZOLI G, VALE W (1999) Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline decreases CRF-R1 receptor mRNA levels in the rat amygdala. *Neuroscience Letters*, 266:197-200.
- 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.
- 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.
- BADDELEY AD, HITCH G (1974) Working memory. En: GB Bower (Ed) *The physiology of learning and motivation*, Academic Press, Nueva York, p. 47-90.
- BADDELEY AD (1992) Working memory. *Science*, 255:556-559.
- BADDELEY AD (1994) Las memorias humanas. *Mundo Científico*, 150:802-807.
- BADDELEY AD (1996) The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93:13468-13472.
- BADDELEY AD (1998) Recent developments in working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 8:234-238.
- BADDELEY AD (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4:417-423.
- BAKER GB, COUTTS RT, GREENSHAW, AJ (2000) Neurochemical and metabolic aspects of antidepressants: an overview. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25:481-496.
- BAKER GB, DEWHURST WG (1985) Biochemical theories of affective disorders. En: WG Dewhurst, GB. Baker (Eds) *Pharmacotherapy of affective disorders. Theory and Practice*. Crom Helm, Londres, p. 133.
- 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.
- 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.

- BAN TA (2001) Pharmacotherapy of mental illness a historical analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25:709-727.
- 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, HOTOPF M (2001) Amitriptyline vs. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 178:129-144.
- BARNES NM, SHARP T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38:1083-1151.
- BARROS HMT, CALIL HM, GUIMARÃES FS, SOARES JC, ANDREATINI R (2002) The brain decade in debate: V- Neurobiology of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26:613-617.
- 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.
- BATEMAN A, SING A, KRAL T, SOLOMON S (1989) The immune hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinological Review*, 10:92-112.
- BAZIN N, PERRUCHET P, DE BONIS FÉLINE, A (1994) The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine*, 24:239-245.
- BEATO MS, FERNÁNDEZ A (1998) Depresión y memoria: pruebas explícitas e implícitas. *Escritos de Psicología*, 2:35-51.
- BEATTY WW (1979) Gonadal hormones and sex differences in non-reproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. *Hormones and Behavior*, 12:112-163.
- BELSHAM B (2001) Glutamate and its role in psychiatric illness. *Human Psychopharmacology*, 16:139-146.
- BENKELFAT C, ELLENBOGEN MA, DEAN P, PALMOUR RM, YOUNG M (1994) Mood-lowering effect of tryptophan depletion: enhanced susceptibility in young men at generic risk for major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51:687-697.
- BENMASOUR S, CECCHI M, MORILAK D, GERHARDT G, JAVORS M, GOLUD G, FRAZER A (1999) Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density and mRNA level. *Journal of Neuroscience*, 19:10494-10501.
- BERGER PA, FAULL KF, KILKOWSKI J, ANDERSON PJ, KRAEMER H, DAVIS KL, BARCHAS JD (1980) CSF monoamine metabolites in depression and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 137:171-179.
- 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.
- BERRETTINI WH, POST RM (1984) GABA in affective illness. En: RM Post, JC Ballenger (Eds) *Neurobiology of mood disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 673-685.
- 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.

- 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.
- BIANCHIN M, MELLO e SOUZA T, MEDINA JH, IZQUIERDO I (1999) The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working of short-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71:127-131.
- BILLINGS JA, BLOCK S (1995) Depression. Palliative Medicine Update. *Journal of Palliative Care*, 11:48-54.
- BLACKBURN-MUNRO G, BLACKBURN-MUNRO RE (2001) Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of Neuroendocrinology*, 13:1009-1023.
- BLIER P (2001) Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (supl 4):7-11.
- BLIER P, de MONTIGNY C (1999) Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21:S91-S98.
- BLIER P, HADDJERI N, SZABO ST, DONG J (2001) Enhancement of serotonergic function: a sometimes insufficient cause of antidepressant action. *Human Psychopharmacology*, 16:23-27.
- BLOKLAND A (1996) Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory?. *Brain Research Reviews*, 21:285-300.
- BONTEMPI B, LAURENT-DEMIR C, DESTRADE C, JAFFARD R (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 400:671-675.
- BOTELLA P, BOSCH F, ROMERO FJ, PARRA A (2001) Sex differences in estimation of time intervals and in reaction time are removed by moderate but not high doses of caffeine in coffee. *Human Psychopharmacology*, 16:533-540.
- BOURON A, CHATTON, JY (1999) Acute application of the tricyclic antidepressant desipramine presynaptically stimulates the exocytosis of glutamate in the hippocampus. *Neuroscience*, 90:729-736.
- BOYER P (2000) Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102 (supl 406):24-29.
- BRACS PU, GREGORY P, JACKSON DM (1984) Passive avoidance in rats: by dopamine applied to the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 83:70-75.
- BRAÑA MF, TABASCO D (1998) El legado de la química farmacéutica a la neuropsicofarmacología. En: C Álamo González, F López Muñoz (Eds) Historia de la neuropsicofarmacología. Universidad de Alcalá, Madrid, p. 109-141.
- BRANCONNIER RJ, COLE JO, GHAZVINIAN S, SPERA KF, OXENKRUG GF, BASS JL (1983) Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44:130-133.
- BRAND AN, JOLLES J, GISPEN-DE WIED C (1992) Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders*, 25:77-86.
- BREZUN JM, DASZUTA A (1999) Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 89:4999-5002.
- BRIONI DJ (1993) Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 28:3-27.
- BROADBENT DE (1958) Perception and Communication. Oxford, Pergamon.
- 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.

- BROWN R, SCOTT LC, BENCH CJ, DOLAN RJ (1994) Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24:829-847.
- BRUNELLO N, RACAGNI G (1982) Down-regulation of β -adrenergic receptors following repeated injections of desmethylinipramine: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacology*, 21:1145-1149.
- 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.
- BULBENA A, BERRIOS GE (1993) Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology*, 26:6-12.
- BUREŠ J (1993) Critical appraisal of behaviour tests used for evaluation of age-related memory deficits in animals. *Neuroscience Research Communications*, 13:35-38.
- BUREŠ J, BUREŠOVÁ O, HUSTON JP (1983) Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Academic Publishers, Netherlands.
- BYRNE DG (1981) Sex differences in the reporting of symptoms of depression in the general population. *British Journal of Clinical Psychology*, 20:83-92.
- CAMÍ J, AYESTA FJ (1997) Farmacodependencias. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) Farmacología humana. Masson Barcelona, p. 565-591.
- CAREY GJ, BILLARD W, BINCH H, COHEN-WILLIAMS M, CROSBY G, GRZELAK M, GUZIK H, KOZŁOWSKI JA, LOWE DB, POND AJ, TEDESCO RP, WATKINS RW, COFFIN VL (2001) SCH 57790, a selective muscarinic M₂ receptor antagonist, releases acetylcholine and produces cognitive enhancement in laboratory animals. *European Journal of Pharmacology*, 431:189-200.
- CARLI M, TRANCHINA S, SAMANIN R (1997) 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} receptor agonist, impairs performance in a passive avoidance task. *European Journal of Pharmacology*, 211:227-234.
- CARLSON NR (1999) Fisiología de la conducta. Ariel Neurociencia, Barcelona.
- CARRIÉ I, DEBRAY M, BOURRE J, FRANCÈS H (1999) Age-induced cognitive alterations in OF1 mice. *Physiology and Behavior*, 66:651-656.
- CARVALHO COSTA J, TOMAZ C (1998) Posttraining administration of substance P and its N-terminal fragment block the amnesic effects of diazepam. *Neurobiology of Learning and Memory*, 69:65-70.
- 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.
- CASTELLANO C, BATTAGLIA M, SANSONE M (1992) Oxiracetam prevents haloperidol-induced passive avoidance impairment in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 42:797-801.
- CASTELLANO C, CABIB S, PALMISANO A, DI MARZO V, PUGLISI-ALLEGRA S (1997) The effects of anandamide on memory consolidation in mice involve both D₁ and D₂ dopamine receptors. *Behavioural Pharmacology*, 8:707-712.
- CASTELLANO C, MELE A, OLIVEIRO A (1996) Glutamatergic-cholinergic interaction on memory consolidation in mice. *Psychobiology*, 24:57-61.
- CASTELLANO C, CABIB S, PUGLISI-ALLEGRA S, GASBARRI A, SULLI A, PACITTI C, INTROINI-COLLISON IB, McGAUGH JL (1999) Strain-dependent involvement of D₁ and D₂ dopamine receptors in muscarinic cholinergic influences on memory storage. *Behavioral Brain Research*, 98:17-26.

- CESTARI V, CASTELLANO C (1996) Caffeine and cocaine interaction on memory consolidation in mice. *Archives of International Pharmacodynamia*, 331:94-104.
- CESTARI V, CASTELLANO C (1997) MK-801 potentiates morphine-induced impairment of memory consolidation in mice: involvement of dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 133:1-6.
- 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.
- CHEER SM, GOA KL (2001) Fluoxetine. A review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs*, 61:81-110.
- 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.
- CHEN C, TONEGAWA S (1997) Molecular genetic analysis of synaptic-plasticity, activity-dependent neural development, learning and memory in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, 20:157-184.
- CHERNIN T (2001) New studies target side effects of psychotropic drugs. *Drug Topics*, 11:20-23.
- CHOPIN P, BRILEY M (1987) Animal models of anxiety: the effects of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends in Pharmacological Sciences*, 8:383-389.
- CHOPIN P, BRILEY M (1992) Effects of four non-cholinergic cognitive enhancers in comparison with tacrine and galanthamine on scopolamine-induced amnesia in rats. *Psychopharmacology*, 106: 26-30.
- CIAMEI A, AVERSANO M, CESTARI V, CASTELLANO C (2001) Effects of MK-801 and nicotine combinations on memory consolidation in mice. *Psychopharmacology*, 154:126-130.
- 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.
- CLAYTON PJ (1998) Depression subtyping: treatment implications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (supl 16):5-12.
- 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.
- CLEEREMANS A, DESTREBECQZ A, BOYER M (1998) Implicit learning: news from the front. *Trends in Cognitive Sciences*, 2:406-416.
- CLEMENTS MP, BOURNE, RC (1996) Passive avoidance learning in the day-old chick is modulated by GABAergic agents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53:629-634.
- COOKSON J (1993) Side-effects of antidepressants. *British Journal of Psychiatry*, 163:20-24.
- COPPEN A (1967) The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113:1237-1264.
- CORKIN S, AMARAL DG, GONZÁLEZ RG, JOHNSON KA, HYMAN BT (1997) H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 17:3964-3980.
- 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.
- CULBERTSON F (1997) Depression and gender: an international review. *American Psychologist*, 52:25-31.
- CUMIN R, BUNDLE EF, GAMZUE, HAEFELY WE (1982) Effects of the novel compound aniracetam (Ro 13-5057) upon impaired learning and memory in rodents. *Psychopharmacology*, 78:104-111.
- CURRAN HV, SCHIWY W, EVES F SHINE P, LADER M (1988) A levels of processing study of the effects of benzodiazepines on human memory. *Human Psychopharmacology*, 3:21-25.
- CURRAN HV (1999) Effects of anxiolytics on memory. *Human Psychopharmacology*, 14: S72-S79.
- CUSAK B, NELSON A, RICHELSON E (1994) Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, 114:559-565.
- CYR M, BROWN CM (1996) Nefazodone: its place among antidepressants. *Annual Pharmacotherapy*, 30:1006-1012.
- CYR M, MORISSETTE M, BARDEN N, BEAULIEU S, ROCHFORD J, DI PAOLO T (2001) Dopaminergic activity in transgenic mice underexpressing glucocorticoid receptors. effect of antidepressants. *Neuroscience*, 102:151-158.
- D'AQUILA PS, COLLU M, GESSA GL, SERRA G (2000) The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *European Journal of Pharmacology*, 405:365-373.
- DAGER S, HERITICH A (1990) A case of bupropion-associated delirium. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51:301-307.
- DAMASIO AR (1997) Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature*, 386:769-770.
- DANION JM, SCHROEDER W, ZIMMERMANN MA, GRANGÉ D, SCHLIENGER JL, SINGER L (1991) Explicit memory and repetition priming in depression. *Archives of General Psychiatry*, 48:707-711.
- DANION JM (1993) Antidépresseurs et mémoire. *L' Encéphale*, 19:417-422.
- DAVIDSON J, PELTON S (1986) Forms of atypical depression and their response to antidepressive drugs. *Psychiatry Research*, 177:87-92.
- DAVIDSON RJ, ABERCROMBIE H, NITSCKE JB, PUTNAM K (1999) Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 9:228-234.
- 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.
- DAVIS H, SQUIRE L (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychological Bulletin*, 96:518-559.
- DAWS LC, LOPEZ R, FRAZER A (1998) Effects of antidepressant treatment on inhibitory avoidance behavior and amygdaloid β -adrenoceptors in rats. *Neuropsychopharmacology*, 19:300-313.
- DE OLIVEIRA FS, VIANA MR, ANTONIOLLI AR, MARCHIORO M (2001) Differential effects of lead and zinc on inhibitory avoidance learning in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34:117-120.
- DEGL'INNOCENTI A, BÄCKMAN L (1999) Source memory in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 54:205-209.

- 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.
- DEL RÍO J (1997) Fármacos antidepresivos, antimaníacos. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) *Farmacología humana*. Masson Barcelona, p. 549-563.
- DELGADO PL, MORENO FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (supl 1):5-12.
- DELGADO PL, PRICE LH, MILLER HL, SALOMÓN R, AGHAJANTAN G, HENINGER G, CHARNEY DS (1994) Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 51:865-874.
- DELINI-STULA A (2000) Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Human Psychopharmacology*, 15:255-260.
- DEROUESNÉ C, LACOMBLEZ L, THIBAUT S, LePONCIN M (1999) Memory complaints in young and elderly subjects. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14:291-301.
- DESAI HD, JANN MW (2000) Major depression in women: a review of the literature. *Journal of American Pharmacology Association*, 40:525-537.
- DESMOND JE, FIEZ JA (1998) Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2:355-362.
- DEUTSCH JA (1971) The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*, 174:788-794.
- DEVANE CL (2000) Pharmacologic characteristics of ideal antidepressants in the 21 century. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (supl 11):276-277.
- DEWHURST WG (1968) New theory of cerebral amine function and its clinical application. *Nature*, 218:1130-1133.
- DI CARLO G, BORRELLI F, ERNST E, IZZO A (2001) St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22:292-297.
- 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.
- DIAMOND S (1995) Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache Quarterly*, 6:212-214.
- DILSAVER SC, COFFMAN JA (1989) Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9:173-179.
- DINAN TG (1996) Noradrenergic and serotonergic abnormalities in depression: stress-induced dysfunction?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (supl 4):14-18.
- DINAN TG (2001a) Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic pituitary adrenal axis. *Human Psychopharmacology*, 16:89-93.
- DINAN TG (2001b) Psychoneuroendocrinology of mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 14:51-55.
- 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.
- DONOGHUE J, HYLAN T (2001) Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *British Journal of Psychiatry*, 179 (supl 42):S9-S17.
- DORIS A, EBMEIER K, SHAJAHAN P (1999) Depressive illness. *Lancet*, 354:1369-1375.

- DOWLATSHAHI D, McQUEEN GM, WANG JF, YOUNG LT (1998) Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 352:1754-5.
- DOZOIS D, DOBSON K (2001) Information processing and cognitive organization in unipolar depression: specificity and comorbidity issues. *Journal of Abnormal Psychology*, 110:236-246.
- DRAGO F, AREZZI A, VIRZI A (2000) Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 10:379-442.
- DREVETS W, PRICE JL, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T, VANNIER M, RAICHIE M (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386:824-827.
- DREVETS W (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48:813-829.
- DREVETS W (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11:240-249.
- DUDAI Y (2000) The shaky trace. *Nature*, 406:686-687.
- DUFFY A, GROF P, ROBERTSON C, ALDA M (2000) The implications of genetic studies of major mood disorders for clinical practice. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61:630-637.
- 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.
- DUNNER DL (2001) Acute and maintenance treatment of chronic depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (supl 6):10-16.
- EBBINGHAUS (1885) *Memory: a contribution to experimental psychology*. Teachers College, New York.
- EGASHIRA T, TAKAYAMA F, YAMANAKA Y (1996) Effects of long-term treatment with dicyclic, tricyclic, tetracyclic and non-cyclic antidepressant drugs on monoamine oxidase activity in mouse brain. *General Pharmacology*, 27:773-778.
- EICHENBAUM H (1996) Is the rodent hippocampus just for "place"? *Current Opinion in Neurobiology*, 6:187-195.
- 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.
- ELLIOTT R (1998) The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2:447-454.
- EMSLIE G, JUDGE R (2000) Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: S26-S34.
- ENDICOTT J (1993) The menstrual cycle and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 29:193-200.

- ERNST E, RAND JL, STEVINSON C (1998) Complementary therapies for depression. *Archives of General Psychiatry*, 55:1026-1032.
- ESPINOLA EB, DIAS RF, MATTEI R, CARLINI EA (1997) Pharmacological activity of Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 55:223-229.
- ESSER MJ, SAWYNOK J (1999) Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain*, 80:643-653.
- ESSER MJ, SAWYNOK J (2000) Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 399:131-139.
- ESSER MJ, CHASE T, ALLEN GV, SAWYNOK J (2001) Chronic administration of amitriptyline and caffeine in a rat model of neuropathic pain: multiple interactions. *European Journal of Pharmacology*, 430:211-218.
- EVERITT BJ, ROBBINS TW (1997) Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, 48:649-684.
- EVERSS E (1997) Efecto de la amitriptilina en la consolidación de una tarea de evitación pasiva en ratones. Tesis de Licenciatura, 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.
- FARR SA, BANKS WA, MORLEY JE (2000a) Estradiol potentiates acetylcholine and glutamate mediated post-trial memory processing in the hippocampus. *Brain Research*, 864:263-269.
- FARR SA, UEZU K, CREONTE T, FLOOD J, MORLEY J (2000b) 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.
- FAWCETT J (1994) Antidepressants: Partial response in chronic depression. *British Journal of Psychiatry*, 165:37-41.
- FEIGHNER JP, ENTSUAH AR, McPHERSON MK (1998) Efficacy of once-daily venlafaxine extended release for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 47:55-62.
- FEIGHNER JP (1999) Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 4):4-11.
- FERIA M, BOBET JM (1998) Coexistence of two distinct diurnal rhythms in latency of licking and jumping responses in mice hot plate tests. *Biological Rhythm Research*, 29:260-271.
- FERNANDES C, FILE S (1996) The influence of open arm ledges and maze experience in the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54:31-40.
- FERNÁNDEZ-GUASTI A, MARTÍNEZ-MOTA L, ESTRADA-CAMARENA E, CONTRERAS CM, LÓPEZ-RUBALCAVA C (1999) Chronic treatment with desipramine induces an estrous cycle-dependent anxiolytic-like action in the burying behavior, but not in the elevated plus-maze test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 63:13-20.
- FERRER 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.

- FERRY B, ROOZENDAAL B, McGAUGH JL (1999) Involvement of α_1 -adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage. *European Journal of Pharmacology*, 372:9-16.
- FIBIGER HC (1991) Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends in Neurosciences*, 14:220-223.
- FILE SE (1992) Behavioural detection of anxiolytic action. En: JM Elliot, DJ Heal, CA Marsden (Eds) *Experimental Approaches to Anxiety and Depression*, p. 25-44.
- FILE SE (2001) Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behavioural Brain Research*, 151-157.
- 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.
- FISHBAIN DA, CUTLER, R.B, ROSOMOFF, H.L, ROSOMOFF, R.N (1998) Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 60:503-509.
- FISHER S, GUILLET R (1997) Neonatal caffeine alters passive avoidance retention in rats an age- and gender related- manner. *Developmental Brain Research*, 98:145-149.
- FLOOD JF, BENNETT E, ORME AE, ROSENZWEIG M, JARVICK M (1978) Memory: Modification of anisomycin-induced amnesia by stimulants and depressants. *Science*, 199:324-326.
- FLOOD JF, CHERKIN A (1987) Fluoxetine enhances memory processing in mice. *Psychopharmacology*, 93:36-43.
- FLÓREZ J, DIERSSEN M (1997) Fármacos nootropos, neuroprotectores. *Farmacología de las conductas anormales*. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) *Farmacología humana*. Masson Barcelona, p. 434-443.
- FLÓREZ 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.
- FOSSATI P, DEWEER B, RAOUX N, ALLILAIRE JF (1995) Les troubles de la récupération mnésique: un argument en faveur d'un dysfonctionnement des structures sous-corticales dans la dépression. *L'Encéphale*, 21:295-305.
- 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.
- FRACKIEWICZ EJ, SRAMEK JJ, CUTLER NR (2000) Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Annual of Pharmacotherapy*, 34:80-88.
- FRANK E, PRIEN RF, JARRET RB (1991) Conceptualisation and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48:851-855.
- FRANK M, BRASZHO JJ (1999) Moclobemide enhances aversively motivated learning and memory in rats. *Polish Journal of Pharmacology*, 51:497-503.
- 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.

- FREEMANTLE N, ANDERSON IM, YOUNG P (2000) Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. *British Journal of Psychiatry*, 177:292-302.
- FREY U, MORRIS RG (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385:533-536.
- FRICK KM, BURLINGAME LA, ARTERS JA, BERGER-SWEENEY J (2000) Reference memory, anxiety and estrous cyclicity in C57BL/6NIA mice are affected by age and sex. *Neuroscience*, 95:293-307.
- 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.
- FUDGE JL, PERRY PJ, GARVEY MJ, KELLY MW (1990) A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 18:275-280.
- FUJIMOTO K, IKEGUCHI K, YOSHIDA M (1992) Impaired acquisition, preserved retention and retrieval of avoidance behaviour after destruction of pedunculopontine nucleus areas in the rat. *Neuroscience Research*, 13:43-51.
- FUJITA M, CHARNEY D, INIS RB (2000) Imaging serotonergic neurotransmission in depression: hippocampal pathophysiology may mirror global brain alterations. *Biological Psychiatry*, 48:801-812.
- FUNAHASHI S (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39:147-165.
- GABRIELI JDE (1998) Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49:87-115.
- 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.
- GALEOTTI N, GHELARDINI C, CAPACCIOLI S, QUATTRONE A, NICOLIN A, BARTOLINI A (1997) Blockade of clomipramine and amitriptyline analgesia by an antisense oligonucleotide to mKv1.1, a mouse Shaker-like K⁺ channel. *European Journal of Pharmacology*, 330:15-25.
- GALEOTTI N, GHELARDINI C, BARTOLINI A (1998) Role of 5-HT₄ receptors in the mouse Passive avoidance test. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286:1115-1120.
- GARCIA R, VOUMBA RM, BAUDRY M, THOMPSON RF (1999) The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, 402:294-296.
- 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.
- GATHERCOLE SE (1999) Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 3:410-419.
- GENERALITAT VALENCIANA (2002) Conselleria de Sanidad. Direcció general para la prestació farmacéutica. Comunicació personal.

- GEORGE-HYSLOP PH (2001) Componentes de la enfermedad de Alzheimer. *Investigación y Ciencia*, 2:50-57.
- GEORGIEFF N, FORD P, MICHEL F, CARDINE M, DALERY J (1997) Semantic priming in major depressive state. *Psychiatry Research*, 78:1-2.
- GERARD RW (1949) Physiology and psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 105: 161-173.
- GEVAERD MS, TAKAHASHI RN, SILVEIRA R, DA CUNHA C (2001) Caffeine reverses the memory disruption induced by intra-nigral MPTP-injection in rats. *Brain Research Bulletin*, 55: 101-106.
- 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, GUALTIERI F, SCAPECCHI S, BARTOLINI A (1999) Improvement of cognitive functions by the acetylcholine releaser SM 21. *Drug Development Research*, 47:118-126.
- 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.
- GHELARDINI C, GALEOTTI N, MANNELLI L, DEI S, GUALTIERI F, BARTOLINI A (2000) AG-4: A nicotinic agonist endowed with antiamnesic properties. *Drug Development Research*, 51:191-196.
- 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.
- GIOVANNI G, 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.
- GIURGEA CE (1973) The "nootropic" approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain. *Conditional Reflex*, 8:108-115.
- GLASSMAN RB (1999) A working memory "theory of relativity": elasticity in temporal, spatial and modality dimensions conserves item capacity in radial maze, verbal tasks and other cognition. *Brain Research Bulletin*, 48:475-489.
- GLUCK MA, MYERS CE (1998) Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. En: Martínez JL, Kesner RP (Eds) *Neurobiology of learning and memory*. Academic Press, New York, p. 417-444.
- GOLDMAN-RAKIC P (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93:13473-13480.
- GOLEMBIOWSKA K, DZIUBINA A (2001) Involvement of adenosine in the effect of antidepressants on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Archives of Pharmacology*, 363:663-670.
- GOLINKOFF M, SWEENEY JA (1989) Cognitive impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 17:105-112.
- GOODWIN DW, OTHMER E, HALIKAS JA, FREEMON F (1970) Loss of short term memory as a predictor of the alcoholic "black-out". *Nature*, 227:210-202.
- GORMAN JM (1999) Mirtazapine: clinical overview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 17):9-13.
- GORMAN JM, SULLIVAN G (2000) Noradrenergic approaches to antidepressant therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (supl 1):13-16.

- 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.
- GRADY CL (2000) Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychiatry*, 54:259-281.
- GRAF P, MANDLER G (1984) Activation makes words more accesible, but not necessarily more retrievable. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 23:553-568.
- GRAY AM, SPENCER PS, SEWELL RD (1998) The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *British Journal of Pharmacology*, 124:669-674.
- GRAY AM, PACHE DM, SEWELL RDE (1999) Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *European Journal of Pharmacology*, 378:161-168.
- GREDEN JF (1993) Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54:39-45.
- GREESON JM, STANFORD B, MONTI D (2001) St. John's wort (*Hypericum Perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature. *Psychopharmacology*, 153:402-414.
- GRIEBEL G, MOREAU J, JENCK F, MISSLIN R, MARTIN J (1994) Acute and chronic treatment with 5-HT reuptake inhibitors differentially modulated emotional responses in anxiety models in rodents. *Psychopharmacology*, 113:463-470.
- GRIFFITHS D, DICKINSON A, CLAYTON N (1999) Episodic memory: what can animals remember about their past?. *Trends in Cognitive Sciences*, 3:74-80.
- GUILLAMÓN A, CALÉS JM, ENRÍQUEZ P (1988) Dimorfismo sexual en el aprendizaje. En: S SEGOVIA y A GUILLAMÓN (Eds) *Psicobiología del desarrollo*. Ariel Psicología, Barcelona, p. 112-135.
- HALL T, BARRERA RD, RANDON M (2000) Reversible memory loss following treatment with fluoxetine: a case study. *Behavioral Interventions*, 15:217-224.
- HAMELEERS PAH, VAN BOXTEL MP, HOGERVORST E, RIEDEL WJ, HOUX PJ, BUNTINX F, JOLLES J (2000) Habitual caffeine consumption and its relation to memory attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Human Psychopharmacology*, 15:573-581.
- HARRO J, LÖFBERG C, PÄHKLA R, MATTO V, RÄGO L, ORELAND L, ALLIKMETS L (1997) Different molecular forms of cholecystokinin and CCKb receptor binding in the rat brain after chronic antidepressant treatment. *Archives of Pharmacology*, 355:57-63.
- HARROD S, FLINT R, RICCIO D (2001) MK-801 induced retrieval, but not acquisition, deficits for passive avoidance conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 69:585-593.
- HARVEY AT, RUDOLPH RL, PRESKORN S (2000) Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry*, 57:503-509.
- HASENFRATZ M, BUNGE A, DALPRA G (1993) Antagonistic effects of caffeine and alcohol on mental performance parameters. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 46:463-465.
- HASSELMO ME (1999) Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3:351-359.
- HAYNES P, PARRY B (1998) Mood disorders and the reproductive cycle: affective disorders during the menopause and premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 34:313-318.

- HEBB DO (1949) The organization of behavior: a neuropsychological theory, New York, Wiley.
Citado en: Rosenzweig (1996).
- HEINSBROEK R, FEENSTRA M, BOON P, van HAAREN F, van DE POLL N (1988b) Sex differences in passive avoidance depend on the integrity of the central serotonergic system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 31:499-503.
- HEINSBROEK R, van HAAREN F, van DE POLL N (1988a) 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. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2:158-160.
- HEISLER LK, KANAREK RB, HOMOLESKI B (1999) Reduction of fat and protein intakes but not carbohydrate intake following acute and chronic fluoxetine in female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 63:377-385.
- HELLER W (1993) Gender differences in depression: perspectives from neuropsychology. *Journal of Affective Disorders*, 29:129-143.
- HESLOP KE, CURZON G (1999) Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes. *Neuropharmacology*, 38: 883-891.
- HEUSER IJ, SCHWEIGER U, GOTTHARDT U, SCHMIDER J, LAMMER CH, DETTLING M, YASSOURIDIS A, HOLSBOER F (1996) Pituitary-adrenal system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and in normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 153:93-99.
- HILBERG T, RIPEL A, SMITH A, SLORDAL L, MORLAND J, BJORNEBOE A (1998) Postmortem amitriptyline pharmacokinetics in pigs after oral and intravenous routes of administration. *Journal of Forensic Sciences*, 43:380-387.
- HILGER E, WILLEIT M, PRASCHAK-RIEDER N, STASTNY J, NEUMEISTER A, KASPER S (2001) Reboxetine in seasonal affective disorder: an open trial. *European Neuropsychopharmacology*, 11:1-5.
- HINDMARCH I (1980) Psychomotor function and psychoactive drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 10:189-209.
- HINDMARCH I (1998) Effect of antidepressants on cognitive and psychomotor function: the lack of effect of reboxetine. *Human Psychopharmacology*, 13:S21-S27.
- 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.
- HINDMARCH I (2001) Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacology*, 16:203-218.
- HIRSCHFELD RMA (1995) Psychological predictors of outcome in depression. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 1113-1121.
- HIRSCHFELD RMA, MONTGOMERY SA, KELLER MB, KASPER S, SSCHATZBERG A.F, MÖLLER H, HEALY D, BALDWIN D, HUMBLE M, VEERSIANI M, MONTENEGRO R, BOURGEOIS M (2000) Social functioning in depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61:268-275.
- 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.

- HOCHSTRASSER B, ISAKSEN PM, KOPONEN, H, LAURITZEN L, MAHNERT FA, ROUILLON F, WADE AG, ANDERSEN M, PEDERSEN SF, DE SWART JC, NIL R (2001) Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression. *British Journal of Psychiatry*, 178:304-310.
- 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 (1995) Neuroendocrinology of mood disorders. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 957-969.
- 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.
- HSIEH MT, PENG WH, WU CR, WANG WH (2000) The ameliorating effects of the cognitive-enhancing chinese herbs on scopolamine induced amnesia in rats. *Phytotherapy Research*, 14:375-377.
- HSIEH MT, WU CR, CHEN CF (1997) Gastrodin and p-hydroxybenzyl alcohol facilitate memory consolidation and retrieval, but not acquisition, on the passive avoidance task in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 56:45-54.
- HSIEH MT, WU CR, CHEN CF (1998) Ameliorating effect of p-Hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats: interactions with compounds acting at 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 60:337-343.
- HUMBLE M (2000) Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: S28-S36.
- IKARASHI Y, KURIBARA H, SHIOBARA T, TAKAHASHI A, ISHIMARU H, MARUYAMA Y (2000) Learning and memory in mice treated with choline oxidase, a hydrolytic enzyme for choline. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65:519-522.
- ILSLEY JE, MOFFOOT AP, O'CARROLL RE (1995) An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35:1-9.
- ISOMETSÄ E, SEPPÄLA I, HENRIKSSON M, KEKKI P, LÖNNQVIST J (1998) Inadequate dosaging in general practice of tricyclic vs. other antidepressants for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98:451-454.
- 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, 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, IZQUIERDO LA, BARROS DM, MELLO e SOUZA T, DE SOUZA M, QUEVEDO J, RODRÍGUEZ C, SANT'ANA 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 (1998d) On brain lesions, the milkman and Sigmunda. *TINS*, 10:423-26.
- IZQUIERDO I, SCHRÖDER N, NETTO CA, MEDINA JH (1999) Novelty causes time-dependent retrograde amnesia for one-trial avoidance in rats through NMDA receptor- and CaMKII-dependent mechanisms in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 11:3323-3328.
- IZQUIERDO I, McGAUGH JL (2000) Behavioural Pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behavioural Pharmacology*, 11:517-534.
- IZQUIERDO LA, VIANNA MRM, BARROS DM, MELLO e SOUZA T, ARDENGHI P, SANT MK, RODRÍGUEZ C, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000a) Short- and long-term memory are differentially affected by metabolic inhibitors given into hippocampus and entorhinal cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73:141-149.
- IZQUIERDO LA, BARROS DM, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000b) Novelty enhances retrieval of one-trial avoidance learning in rats 1 or 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, ARDENGHI P, PEREIRA P, RODRÍGUEZ C, CHOI H, MEDINA JH, IZQUIERDO I (2000c) Different hippocampal molecular requirements for short- and long-term retrieval of one-trial avoidance learning. *Behavioural Brain Research*, 111:93-98.
- JAMEISON K, DINAN TG (2001) Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Human Psychopharmacology*, 16:293-302.
- JAMES W (1890) Principles of Psychology. Vol. I. New York. Citado en: Rosenzweig (1996)
- 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.
- JARRARD LE (2001) Retrograde amnesia and consolidation: anatomical and lesion considerations. *Hippocampus*, 11:43-49.
- JARVICK ME, KOPP A (1967) An improved one-trial passive avoidance learning situation. *Psychological Reports*, 21:221-224.
- JODAR L, KANETO H (1995) Synaptic plasticity: stairway to memory. *Japanese Journal of Pharmacology*, 68:359-387.
- JOHNE A, SCHMIDER J, BROCKMÖLLER J, STADELMANN A, STÖRMER E (2001) Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22:46-54.
- JOHNSTON AL, FILE SE (1991) Sex differences in animal test of anxiety. *Physiology and Behavior*, 49:245-250.
- KAMALI M, OQUENDO M, MANN JJ (2001) Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depression and Anxiety*, 14:164-176.
- KAMEYAMA T, NAGASAKA M, YAMADA K (1985) Effects of antidepressant drugs on a quickly-learned conditioned-suppression response in mice. *Neuropharmacology*, 24:285-290.
- KANDEL ER, JESSELL TM, SCHWARTZ JH (1997) Neurociencia y conducta. Prentice Hall, Madrid.

- KAROLEWICZ B, BRUCE K, LEE B, PAUL I (1999) Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice: chronic treatment results in downregulation of cortical β -adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*, 372:215-220.
- KELLER MB, BOLAND RJ (1998) Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 44:348-9.
- KELLY SJ, OSTROWSKI NL, WILSON ME (1999) Gender differences in brain and behavior: hormonal and neural bases. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64:655-664.
- 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 K, GARDNER C (2001) Monozygotic twins discordant for major depression: a preliminary exploration of the role of environmental experiences in the aetiology and course of illness. *Psychological Medicine*, 31:411-423.
- 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.
- KERR JS, SHERWOOD N, HINDMARCH I (1991) Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance. *Psychopharmacology*, 104:113-119.
- KESNER RP (1998) Neurobiological views of memory. En: JL Martínez, RP Kesner (Eds) *Neurobiology of learning and memory*. Academic Press, New York, p. 361-416.
- KHALIFA AE (2001) *Hypericum perforatum* as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 76:49-57.
- KIM JJ, BAXTER, MG (2001) Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts. *Trends in Neurosciences*, 24:324-330.
- KLEIN SB (1994) *Aprendizaje. Principios y aplicaciones*. McGrawHill, Madrid.
- KLERMAN GK, WEISSMAN MM (1989) Increasing rates of depression. *JAMA*, 261:2229-2235.
- 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.
- KNOWLTON BJ, MANGELS JA, SQUIRE LR (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273:1399-1402.
- KOPF SR, MELANI A, PEDATA F, PEPEU G (1999) Adenosine and memory storage: effect of A1 and A2 receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 146:214-219.
- KORNSTEIN SG (1997) Gender differences in depression: implications for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (supl 15):12-18.
- KORNSTEIN SG, McENANY G (2000) Enhancing pharmacologic effects in the treatment of depression in women. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (supl 11):18-27.
- KORNSTEIN SG, SCHATZBERG AF, THASE ME, YONKERS KA, McCULLOUGH JP, KEITNER GI, GELENBERG AJ, RYAN CE, HESS AL, HARRISON W, DAVIS SM, KELLER MB (2000) Gender differences in chronic major and double depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60:1-11.
- KORZENIEWSKA-RYBICKA I, PŁAŻNIK A (1998) Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59:331-338.

- KOURTIDOU-PAPADELI C, PAPADELIS C, LOUIZOS A, GUIBA-TZIAMPURI O (2002) Maximum cognitive performance and physiological time trend measurements after caffeine intake. *Cognitive Brain Research*, 13:407-415.
- 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.
- KUPFER DJ (1991) Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52 (supl 5):28-34.
- KUPFER DJ, FRANK E (2001) The interaction of drug- and psychotherapy in the long-term treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 62:131-137.
- 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.
- LAMBERTY Y, GOWER AJ (1988) Investigation into sex-related differences in locomotor activity, place learning and passive avoidance responding in NMRI mice. *Physiology and Behavior*, 44:787-790.
- 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.
- LANDGREBE J, WELZL G, METZ T, van GAALEN MM ROPERS H, WURST W, HOLSBOER F (2002) Molecular characterisation of antidepressant effects in the mouse brain using gene expression profiling. *Journal of Psychiatric Research*, 36:119-129.
- 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.
- LAROCHE S (1999) Los mecanismos de memoria. *Investigación y Ciencia*. Tema 7:42-49.
- LASHLEY KS (1950) In search of the engram. Symposium and Society Experimental Biology, 4:454-82. Citado en: Rosenzweig (1996).
- LAVENEX P, AMARAL DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10:420-430.
- LAWLOR DA, HOPKER SW (2001) The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 322:763-78.
- LEITE-MORRIS KA, KAPLAN GB, SMITH G, SEARS MT (1998) Regulation of G proteins and adenylyl cyclase in brain regions of caffeine: tolerant and dependent mice. *Brain Research*, 804:52-62.
- LENÈGRE A, CHERMAT R, AVRIL I, STÉRU L, PORSOLT RD (1988) Specificity of piracetam's anti-amnesic activity in three models of amnesia in the mouse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 29:625-629.
- LEONARD BE (2001) The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25:767-780.
- LÉPINE JP (2001) Epidemiology, burden and disability in depression and anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (supl 13):4-10.
- LEVEY AI (1996) Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: implications for treatment of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93:13541-13546.
- LEWIS DJ (1979) Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86:1054-1083.

- 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.
- LINNOILA M, KAROUM F, CALIL HM, KOPIN IJ, POTTER WZ (1982) Alteration of norepinephrine metabolism with desipramine and zimelidine in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 39:1025-1028.
- LISTER RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92:180-185.
- LOKE WH (1988) Effects of caffeine on mood and memory. *Physiology and Behavior*, 44:367-372.
- LOKE WH, HINRICHS JV, GHONEIM MM (1985) Caffeine and diazepam: separate and combined effects on mood, memory and psychomotor performance. *Psychopharmacology*, 87:344-350.
- LOSCERTALES M, ROSE SPR, DAISLEY JN, SANDI C (1998) Piracetam facilitates long-term memory for a passive avoidance in chicks through a mechanism that requires a brain corticosteroid action. *European Journal of Neuroscience*, 10:2238-2243.
- LYNCH ME (2001) Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26:30-36.
- MA YL, WANG HL, WU HC, WEI CL, LEE EH (1998) Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. *Neuroscience*, 82:957-967.
- MAES M (2001) The immunoregulatory effects of antidepressants. *Human Psychopharmacology*, 16:95-103.
- MAES M, MELTZER HY (1995) The serotonin hypothesis of major depression. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 933-944.
- MAGNI G (1991) The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs*, 42:730-748.
- 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.
- 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.
- MANJI HK, DREVETS W, CHARNEY DS (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7:541-547.
- MANN JJ, MALONE KM, DIEHL DJ, PEREL J, COOPER TB, MINTUN MA (1996) Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153:174-182.
- MAREN S (1999) Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *TINS*, 22:561-567.
- MARKOWITZ HJ (1995) Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory?. *Brain Research Reviews*, 21:117-127.

- MARTÉNYI F, DOSSENBACH M, MRAZ K, METCALFE S (2001) Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *European Neuropsychopharmacology*, 11:227-232.
- MARTIN A, CHAO LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11:194-201.
- 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.
- MATTILA MJ, SAARIALHO-KERE U, MATTILA M (1988) Acute effects of sertraline, amitriptyline and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49 (supl 8):52-58.
- 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.
- McCALL WV, REBOUSSIN BA, COHEN W, LAWTON P (2001) Electroconvulsive therapy is associated with superior symptomatic and functional change in depressed patients after psychiatric hospitalization. *Journal of Affective Disorders*, 63:17-25.
- McCLURE DJ (1973) The role of dopamine in depression. *Canadian Psychiatry Association Journal*, 18:309-312.
- McDONALD MP, OVERMIER B (1998) Present imperfect: a critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22:99-120.
- McEVOY LK, PELLOUCHOUD E, SMITH ME, GEVINS A (2001) Neurophysiological signals of working memory in normal aging. *Cognitive Brain Research*, 11:363-376.
- McEWEN BS (1998) Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacology Bulletin*, 34:251-259.
- McEWEN BS (1999) Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 22:105-122.
- McEWEN BS (2001) Stress, sex, hippocampal plasticity: relevance to psychiatric disorders. *Clinical Neuroscience Research*, 1:19-34.
- McEWEN BS, MAGARINOS AM (2001) Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Human Psychopharmacology*, 16: S7-S19.
- McGAUGH JL (1966) Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153: 1351-1358.
- 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 (2000) Memory -a century of consolidation. *Science*, 287:248-251.
- 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.
- McQUAY HJ (1993) Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*, 48:281-285.

- MEANA JJ, GARCÍA-SEVILLA JA (1997) Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En: J Flórez, J Armijo, A Mediavilla (Eds) *Farmacología humana*. Masson Barcelona, p. 235-260.
- MEDINA JH, SCHRÖDER H, IZQUIERDO I (1999) Two different properties of short- and long-term memory. *Behavioral Brain Research*, 103:119-121.
- MELE A, CASTELLANO C, CESTARI V, OLIVERIO A (1995) Interaction between the NMDA competitive antagonist CPP and the dopaminergic system in one-trial inhibitory avoidance in C57BL/6 mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63:143-148.
- MELLO e SOUZA T, RODRÍGUEZ C, SOUZA MM, VINADÉ E, COITINHO A, CHOI H, IZQUIERDO I (2001) Involvement of the serotonergic type 1A (5-HT_{1A}) receptor in the agranular insular cortex in the consolidation of memory for inhibitory avoidance in rats. *Behavioural Pharmacology*, 12:349-353.
- 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.
- MENESES A, HONG E (1995) Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 52:341-346.
- MENESES A (1999) 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23:1111-1125.
- MERRIAM EP, THASE ME, HAAS GL, KESHAVAN MS, SWEENEY JA (1999) Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *American Journal of Psychiatry*, 156:780-782.
- MEYERS BS, BRUCE ML (1998) The depression-dementia conundrum. *Archives of General Psychiatry*, 55:1082-1083.
- MILLER RR, MATZEL LD (2000) Memory involves far more than "consolidation". *Nature Reviews*, 1: 214-216.
- MILLIN PM, MOODY EW, RICCIO DC (2001) Interpretations of retrograde amnesia: old problems redux. *Nature Reviews*, 2:68-70.
- MILNER B, SQUIRE LR, KANDEL ER (1998) Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20:445-468.
- MIR S, TAYLOR D (1997) The adverse effects of antidepressants. *Current Opinion in Psychiatry*, 10:88-94.
- MISANE I, JOHANSSON C, ÖGREN S (1998) Analysis of the 5-HT_{1A} receptor involvement in passive avoidance in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 125:499-509.
- MISHKIN M, DELACOUR J (1975) *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioural Processes*, 1:326-334. Citado en: Bureš (1993).
- MITCHELL KJ, JOHNSON MK, RAYE C, D'ESPOSITO M (2000) fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive Brain Research*, 10:197-206.
- MITCHELL AJ, DENING TR (1996) Depression-related cognitive impairment: possibilities for its pharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, 36:79-87.
- MOGENSEN J, KIRK T, HOLM S (1994) Effects of chronic imipramine on exploration, locomotion, and food/water intake in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 47:427-45.
- MOLINENGO L, DICARLO G, GHI P (1999) Combined actio of thioperamide plus scopolamine, diphenhydramine, or methysergide on memory in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 63:221-227.

- MÖLLER HJ, VOLZ HJ (1996) Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities. *Drugs*, 52:625-638.
- MONDADORI C, ETIENNE P (1990) Nootropic effects of ACE inhibitors in mice. *Psychopharmacology*, 100: 301-307.
- MONDADORI C (1996) Nootropics: preclinical results in the light of clinical effects: comparison with tacrine. *Critical Reviews in Neurobiology*, 10:357-370.
- MONGEAU R, BLIER P, DE MONTIGNY C (1997) The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressants 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, URUIZA 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* (en prensa).
- 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.
- MOREAU JL, HUBER G (1999) Central adenosine A_{2A} receptors: an overview. *Brain Research Reviews*, 31:65-82.
- MORGADO I (1998) Aprendizaje y memoria: conceptos, categorías, sistemas neurales. En: JM Delgado, A Ferrús, F Mora, FJ Rubia (Eds) Manual de Neurociencia. Síntesis, Madrid, p. 825-854.
- MORRIS RGM, GARRUD P, RAWLINS JN, O'KEEFE J (1982) Place-navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297:681-683.
- MORRIS JS, ÖHMAN A, DOLAN RJ (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393:467-470.
- MOSKOWITZ H, BURNS MM (1986) Cognitive performance in geriatric subjects after acute treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology*, 15:38-43.
- MUCCI M (1997) Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *Journal of Psychopharmacology*, 11: S33-S37.
- MUELLER TL, LEON AC, KELLER MB, SOLOMON DA, ENDICOTT J, CORYELL W, WARSHAW M, MASER JD (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156:1000-1006.
- MÜLLER GE, PILZECKER A (1900) Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie Supplementum*, 1-288.

- MÜLLER W, ECKERT GP, ECKERT A (1999) Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 32:2-9.
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, BERGHÖFER A (1999) Antidepressants and suicide risk. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 2):94-99.
- MURPHY D, DE CARLI C, MCINTOSH A, DALY E, MENTIS M (1996) Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Archives of General Psychiatry*, 53:585-594.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349:1498-1504.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD (Eds) (1996) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. The Harvard School of Public Health, Cambridge, p. 291-293.
- MURRAY EA, BUSSEY TJ (2001) Consolidation and the medial temporal lobe revisited: methodological considerations. *Hippocampus*, 11:1-7.
- NADEL L, BOHBOT V (2001) Consolidation of memory. *Hippocampus*, 11:56-60.
- 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.
- NADER K, SCHAFE GE, LEDOUX JE (2000) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406:722-726.
- NAJMAN JM, ANDERSEN MJ, BOR W, O'CALLAGHAN MJ, WILLIAMS GM (2000) Postnatal depression -myth and reality: maternal depression before and after the birth of a child. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 35:19-27.
- NALINI K, KARANTH KS RAO A, AROOR AR (1992) Effects of piracetam on retention and biogenic amine turnover in albino rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 42:859-864.
- NAUGHTON M, MULROONEY JB, LEONARD BE (2000) A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology*, 15:397-415.
- NELSON JC (2000) Augmentation strategies in depression 2000. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 2):13-19.
- NEMEROFF CB (1998) The neurobiology of depression. *Scientific American*, 278:42-49.
- NEMEROFF CB, SCHATZBERG AF (2001) Diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Manual de Psicofarmacología para atención primaria. Ars Medica, Barcelona.
- NESSE RM (2000) Is depression an adaptation?. *Archives of General Psychiatry*, 57:14-20.
- NIBUYA M, MORINOBU S, DUMAN RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. *Journal of Neuroscience*, 15:7539-7547.
- 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.
- NICHOLSON CD (1990) Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology*, 101:147-159.
- NIELSON KA, CZECH DA, LAUBMEIER KK (1999) Chronic administration of propranolol impairs inhibitory avoidance retention in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71:248-257.

- NIKLSO IA, REIMITZ PE (2001) Baseline characteristics of major depressive disorder patients in clinical trials in Europe and United States: is there a transatlantic difference? *Journal of Psychiatric Research*, 35:71-81.
- NISHIZAWA S, BENKELFAT C, YOUNG SN, LEYTON M, MZENGEZA S, DE MONTIGNY C, BLIER P, DIKSIC M (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94:5308-5313.
- 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.
- NORRHOLM SD, OUI MET CC (2001) Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*, 42:151-163.
- NOWAK G, PAUL IA, POPIK P, YOUNG A, SKOLNICK P (1993) Ca⁺ antagonists effect an antidepressant-like adaptation of the NMDA receptor complex. *European Journal of Pharmacology*, 247:101-102.
- NOWAK G, ORDWAY GA, PAUL IA (1995) Alterations in the NMDA receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Research*, 675:157-164.
- 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, TULVING, E (1996) Classifying human long-term memory: evidence from converging dissociations. *European Journal of Cognitive Psychology*, 8:163-183.
- NYBERG L, HABIB R, McINTOSH AR, TULVING E (2000) Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97:11120-11124.
- NYBERG L, FOKSTAM C, PETERSSON KM, CABEZA R, INGVAR M (2002) Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Cognitive Brain Research*, 13:281-292.
- O'CONNOR DW, POLLITT PA, ROTH M, BROOK PB, REISS BB (1990) Memory complaints and impairments in normal, depressed and demented elderly persons identified in a community survey. *Archives of General Psychiatry*, 47:224-227.
- 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.
- 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.
- OKAICHI Y, OKAICHI H (1997) Posttraining glucose in inhibitory avoidance facilitates memory consolidation in rats. *Psychobiology*, 25:352-356.
- OLESEN O, LINNET K (1997) Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metabolism and Disposition*, 25:1367-1378.
- O'MARA S, COMMINS S, ANDERSON M (2000) Synaptic plasticity in the hippocampal area CA1-subiculum projection: implications for theories of memory. *Hippocampus*, 10:447-456.

- ÖNAL A, TUĞLULAR I (1999) The relationship between pupil diameter and pain by the administration of morphine and antidepressant drugs. *General Pharmacology*, 33:83-89.
- ORTEGA EM (2001) Efecto de la administración postentrenamiento de amitriptilina sobre el aprendizaje espacial en ratones CD1 machos y hembras. Trabajo de Investigación, Valencia.
- OVERTON DA (1964) State-dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 7:3-12.
- OVERTON DA (1974) Experimental methods for the study of state-dependent learning. *Federation Proceedings*, 33:1800-1813.
- OVERTON DA (1987) Applications and limitations of the drug discrimination method for the study abuse. En: MA Bozath (Ed) *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*, New York p. 291-340.
- OXMAN TE (1996) Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (supl 5):38-44.
- PALANZA P (2001) Animal models of anxiety and depression: how are females different?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25:219-233.
- 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.
- PANCRAZIO J, KAMATCHI G, ROSCOE A, LYNCH C (1998) Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284:208-214.
- PARATCHA G, FURMAN M, BEVILAQUA L, CAMMAROTA M, VIANNA M, LEVI DE STEIN M, IZQUIERDO I, MEDINA JH (2000) Involvement of hippocampal PKC β isoform in the early phase of memory formation of an inhibitory avoidance learning. *Brain Research*, 855:199-205.
- 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 inhibitory avoidance in male mice. *Behavioural Brain Research*, 109:1-7.
- PASLAWSKI T, TREIT D, BAKER GB, GEORGE M, COUTTS RT (1996) The antidepressant drug phenelzine produces anti-anxiety effects in the plus-maze and increases in rat brain GABA. *Psychopharmacology*, 127:19-24.
- PASSANI MB, BACCIOTTINI L, MANNAIONI P, BLANDINA P (2000) Central histaminergic system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24:107-113.
- PATAT A (2000) Clinical pharmacology of psychotropic drugs. *Human Psychopharmacology*, 15:361-387.
- PATEL V (2001) Cultural factors and international epidemiology. *British Medical Bulletin*, 57:33-45.

- PAVONE F, FAGIOLI S, CASTELLANO C (1993) Effects of oxotremorine on inhibitory avoidance behaviour in two inbred strains of mice: interaction with 5-methoxy-NN-dimethyltriptamine. *Psychopharmacology*, 112:249-252.
- PAVONE F, BATTAGLIA M, SANSONE M (1997) Prevention of amitriptyline-induced avoidance impairment by tacrine in mice. *Behavioral Brain Research*, 89:229-236.
- PAYKEL ES, PRIEST RG (1992) Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *British Medical Journal*, 305:1198-1202.
- PEARCE JM (1997) Memoria. En: Aprendizaje y cognición. Ariel Psicología, Barcelona, p. 187-229.
- PEISKER V, LÓPEZ-ARANGUREN M, CANALES MJ, CRUZ S, PACHÓN ML, MORAES LEAL MS, SANZ J (2000) Vademecum Internacional. Medicom, Madrid.
- PELLOW S, CHOPIN P, FILE SE, BRILEY M (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14:149-167.
- 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.
- 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.
- PERETTI S, JUDGE R, HINDMARCH I (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: S17-S25.
- PETRIE RXA, REID IC, STEWART CA (2000) The NMDA receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. A critical review. *Pharmacology and Therapeutics*, 87:11-25.
- PETTY F, TRIVEDI MH., FULTON M, RUSH J (1995) Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression?. *Biological Psychiatry*, 38:578-591.
- PHILIPP M, KOHNEN R, HILLER K (1999) Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *British Medical Journal*, 319:1534-1539.
- PICCINELLI M, WILKINSON G (2000) Gender differences in depression. Critical review. *British Journal of Psychiatry*, 177:486-492.
- PINDER RG (2001) On the feasibility of designing new antidepressants. *Human Psychopharmacology*, 16:53-59.
- PINEL JPJ (2001) Biopsicología. Pearson Educación, S.A., Madrid.
- PITT B, YOUSEF G (1997) Depressive pseudodementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 10:318-321.
- PODHORNA J, McCABE S, BROWN RE (2002) Male and female C57BL/6 mice respond differently to diazepam challenge in avoidance learning tasks. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72:13-21.
- POLLOCK M (1997) Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacology Bulletin*, 33:235-241.

- PONZIO F, POZZI O, BANFI S, DORIGOTTI L (1989) Brain entry and direct central pharmacological effects of the nootropic drug oxiracetam. *Pharmacopsychiatry*, 22:111-115.
- PORSOLT RD, LENÈGRE A, AVRIL I, STÉRU L, DOUMONT G (1987) The effects of exifone, a new agent for senile memory disorder, on two models of memory in the mouse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27:253-256.
- POST RM, DENICOFF KD, LEVERICH GS (2000) Neuropsychological deficits of primary affective illness. *Implications for Therapy*, 30:485-494.
- 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.
- PRESKORN SH (1994) Antidepressant drug selection: criteria and options. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (supl A):6-22.
- PRESKORN SH, MAC DS (1985) Plasma level of amitriptyline: effect of age and sex. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46:276-277.
- PUGLISI-ALLEGRA S, CABIB S, CESTARI V, CASTELLANO C (1994) Post-training minaprine enhances memory storage in mice: involvement of D1 and D2 dopamine receptors. *Psychopharmacology*, 113:476-480.
- PURCELL R, MARUFF P, KYRIOS M, PANTELIS C (1997) Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27:1277-1285.
- PUUMALA T, SIRVIÖ J, RUOTSALAINEN S, RIEKKINEN P (1996) Effects of St-587 and prazosin on water maze and passive avoidance performance of scopolamine-treated rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55:107-115.
- 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.
- QUINLAN P, LANE J, ASPINALL L (1997) Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology*, 134:164-173.
- QUINLAN P, LANE J, MOORE KL, ASPEN J, RYCROFT J, O'BRIEN DC (2000) The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 66:19-28.
- QUITKIN FM, TAYLOR BP, KREMER C (2001) Does Mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62:358-361.
- RACAGNI G (2001) The role of neurotransmitters in depression. En: SA Montgomery y cols. *Understanding depression: a long-term, recurring disorder. Journal of Clinical Psychiatry*, 62:380-382.
- RAJKOWSKA G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry*, 48:766-777.
- RAMMSAYER TH, RODEWALD S, GROH D (2000) Dopamin-antagonistic, anticholinergic and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Cognitive Brain Research*, 9:61-71.
- RAMÓN Y CAJAL S (1894) La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, 55:444-468. Citado en: Rosenzweig y cols. (2001).
- RANDRUP A, MUNKVAD I, FOG R, GERLACH J, MOLANDER L, KJELLBERG B, SCHEEL-KRUGER J (1975) Mania, depression and brain dopamine. En: WB Essman, L Valzelli (Eds) *Current developments in Psychopharmacology*, 2. Spectrum Publications, New York, p. 206-248.

- 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.
- RASKIN A (1974) Age-sex differences in response to antidepressants drugs. *Journal of Nervous Mental Disorder*, 159:120-130.
- RAYMOND JL, LISBERGER SG, MAUK MD (1996) The cerebellum: a neuronal learning machine?. *Science*, 272:1126-1131.
- REBER PJ, KNOWLTON BJ, SQUIRE LR (1996) Dissociable properties of memory systems: differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behaviour and Neuroscience*, 110:861-871.
- REDISH AD (2001) The hippocampal debate: are we asking the right questions?. *Behavioural Brain Research*, 127:81-98.
- REDMOND AM, KELLY JP, LEONARD BE (1999) The determination of the optimal dose of milnacipran in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 62:619-623.
- REID IC, STEWARD CA (2001) How antidepressants work? New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 178:299-303.
- RÉNÉRIC JP, LUCKI I (1998) Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology*, 136:190-197.
- 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.
- RIBEIRO RL, ANDREATINI R, WOLFMAN C, VIOLA H, MEDINA JH, DA CUNHA C (1999) The "Anxiety State" and its relation with rat models of memory and habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72:78-94.
- 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) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 1081-1099.
- RIEDEL WJ, HOGERVORST E, LÉBOUX R, VERHEY F, van PRAAG H, JOLLES J (1995) Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology*, 122:158-168.
- RIEDEL WJ, van PRAAG HM (1995) Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs*, 3:245-259.
- RIEDEL WJ, JOLLES J (1996) Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs and Aging*, 8:245-274.
- RIEDEL WJ, SCHOENMAKERS E, VERMEEREN A, O'HANLON JF (1999) The influence of trazodone treatment on cognitive functions in outpatients with major depressive disorder. *Human Psychopharmacology*, 14:499-508.
- RIEDEL G, MICHEAUJ (2001) Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25:835-853.

- 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.
- ROBINSON DS, ROBERTS DL, SMITH JM, STRINGFELLOW JC, KAPLITA SB, SEMINARA JA (1996) The safety profile of nefazodone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57:31-38.
- RODGERS RJ, CUTLER MG, JACKSON JE (1997b) Behavioural effects of subchronic chlordiazepoxide, maprotiline and fluvoxamine. II. The elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57:127-136.
- RODGERS RJ, CUTLER MG, JACKSON JE (1997a) Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. II. The elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56:295-303.
- ROESLER R, VIANNA MRM, DE-PARIS F, QUEVEDO J (1999) Memory-enhancing treatments do not reverse the impairment of inhibitory avoidance retention induced by NMDA receptor blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72:252-258.
- ROGOŹ R, DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M (1999) Effects of antidepressant drugs on the dopamine D2/D3 receptors in the rat brain differentiated by agonist and antagonist binding-an autoradiographic analysis. *Archives of Pharmacology*, 359:178-186.
- ROLLS ET (2000) Memory systems in the brain. *Annual Review of Psychology*, 51:599-630.
- 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.
- ROOF RL, STEIN DG (1999) Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiology and Behavior*, 68:81-86.
- ROOZENDAAL B (2000) Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25:213-238.
- 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, 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.
- ROSENZWEIG MR, BENNETT EL, COLOMBO PJ, LEE DW, SERRANO P (1993) Short-term, intermediate-term and long-term memories. *Behavioural Brain Research*, 57:193-198.
- ROSENZWEIG MR (1996) Aspects of the search for neural mechanisms of memory. *Annual Review of Psychology*, 47:1-32.
- ROSENZWEIG MR, LEIMAN AL, BREEDLOVE SM (2001) *Psicología Biológica*. Ariel Neurociencia, Barcelona.
- ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H, MORENS DM, GRANDINETTI A, TUNG K, TANNER CM, MASAKI K, BLANCHETTE P, CURB JD, POPPER JS, WHITE LR (2000) Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson Disease. *JAMA*, 283:267-9.
- ROWAN MJ, CULLEN WK, MOULTON B (1990) Buspirone impairment of performance of passive avoidance and spatial learning task in the rat. *Psychopharmacology*, 100:393-398.
- RUBIN RT, PHILLIPS JJ, SHADOW TF, McCRACKEN JT (1995) Adrenal gland volume in major depression increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Archives of General Psychiatry*, 52:213-218.

- RUSH DK (1988) Scopolamine amnesia of passive avoidance: a deficit of information acquisition. *Behavioral and Neural Biology*, 50:255-274.
- RUSH DK, STREIT K (1992) Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs. *Psychopharmacology*, 106:375-382.
- RUSSO-NEUSTADT, A, HA, T, RAMIREZ, R, KESSLAK, P (2001) Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behavioural Brain Research*, 120:87-95.
- RUTKOWSKA A, PIEKOSZEWSKI W, BRANDYS J (1999) Chronopharmacokinetics of amitriptyline in rats. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 20:117-124.
- SACHS GS, GUILLE C (1999) Weight gain associated with use of psychotropic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (supl 21):16-19.
- SACKEIM HA, HASKETT RF, MULSANT BH, THASE ME, MANN JJ, PETTINATI H, GREENBERG R, CROWE R, COOPER T, PRUDIC J (2001) Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *JAMA*, 285:1299-1307.
- SADEK N, NEMEROFF CB (2000) Update on the neurobiology of depression. *Medscape: Psychiatry and Mental Health Treatment Updates*.
- SAMBUNARIS A, HESSELINK J, PINDER R, PANAGIDES J, STAHL S (1997) Development of new antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (supl 6):40-53.
- SANACORA G, MASON G, ROTHMAN D, BEHAR K, HYDER F, PETROFF O, BERMAN R, CHARNEY D, KRYSTAL J (1999) Reduced cortical-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 56:1043-1047.
- SANDI C, VENERO C, CORDERO MI (Eds) (2001) Estrés, memoria, trastornos asociados. Ariel Neurociencia, Barcelona.
- SANGER DJ, JOLY D, LePICHON M (1989) Buspirone, gepirone and ipsapirone disrupt both active and passive avoidance responding in rats. *Behavioural Pharmacology*, 1:153-160.
- SANSONE M (1978) Effects of chlordiazepoxide, amitriptyline, imipramine and their combinations on avoidance behaviour in mice. *Psychopharmacology*, 59:151-155.
- SANSONE M, OLIVERIO A (1989) Avoidance facilitation by nootropics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 13:S89-S97.
- SANSONE M, BATTAGLIA M, PAVONE F (1999) Attenuation by nimodipine of amitriptyline-induced avoidance impairment in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 62:613-618.
- SANSONE M, CASTELLANO C, BATTAGLIA M, AMMASSARI-TEULE M (1990) Oxiracetam prevents mecamylamine-induced impairment of active, but not passive, avoidance learning in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 36:389-392.
- SANSONE M, CASTELLANO C, PALAZZESI S, BATTAGLIA M, AMMASSARI-TEULE M (1991) Effects of oxiracetam-nicotine combinations on active and passive avoidance learning in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39:197-200.
- SANSONE M, CASTELLANO C, PALAZZESI S, BATTAGLIA M, AMMASSARI-TEULE M (1993) Effects of oxiracetam, physostigmine and their combination on active and passive avoidance learning in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44:451-455.
- SANTUCCI AC, KNOTT PJ, HAROUTUNIAN V (1996) Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *European Journal of Pharmacology*, 295:7-17.
- SANZ M, ARANGO C, CRISÓSTOMO R, GONZÁLEZ M (1995) Estudio de los principales inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Farmacología del SNC*, 3:45-64.
- 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.
- SAPOLSKY RM, DUMAN, RS (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57:9-25.
- SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN B (1983) Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. *Brain Research*, 289:235-240.
- SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN B (1986) The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7:284-301.
- SAWYNOK J, REIDAR, ESSER MJ (1999) Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain*, 80:45-55.
- SCHACTER DL, NORMAN KA, KOUTSTAAL W (1998) The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annual Review of Psychology*, 49:289-318.
- SCHAFE GE, LEDOUX 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.
- SCHATZBERG AF, SCHILDKRAUT JJ (1995) Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 911-920.
- SCHATZBERG H (2000) New indications for antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (supl 11):9-17.
- SCHEUER K, ROSTOCK A, BARTSCH R, MÜLLER W (1999) Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain. *Pharmacopsychiatry*, 32:10-16.
- 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.
- SCHILDKRAUT JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122:509-522.
- SCHNEIDER LS (1998) New therapeutic approaches to cognitive impairment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (supl 11):8-13.
- 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.
- SCHWANINGER M, WEISBROD M, KNEPEL W (1997) Progress in defining the mechanism of action of antidepressants. Across receptors and into gene transcription. *CNS Drugs*, 8:237-243.
- SCUVÉE-MOREAU J, DRESSE A (1979) Effect of various antidepressant drugs on the spontaneous firing rate of locus coeruleus and dorsal raphe neurons of the rat. *European Journal of Pharmacology*, 57:219-225.
- SEBEN M, ANSANAY H, BOCKAERT J (1994) 5-HT₅ receptors positively coupled to the adenylyl cyclase in striatal neurons in culture. *Neuroreport*, 5:2553-2557.
- SENDA T, MATSUNO K, KOBAYASHI T, MITA S (1997) Reduction of the scopolamine-induced impairment of passive-avoidance performance by receptor agonist in mice. *Physiology and Behavior*, 61:257-264.
- 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.

- SHAH PJ, EBMEIRE KP, GLABUS MF, GOODWIN G (1998) Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. *British Journal of Psychiatry*, 172:527-532.
- 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.
- SHELINE YI (2000) 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48:791-800.
- SHEN Z, WANG G, LIN SZ (1990) Two-way shuttle-box avoidance conditioning and brain NADH in rats. *Physiology and Behavior*, 48:515-517.
- SHERRINGTON CS (1897) The central nervous system. Part III. En: M Foster (Ed) A textbook of Psychology, London, McMillan. Citado en: Rosenzweig y cols. (2001).
- SHI D, DALY JW (1999) Chronic effects of xanthines on levels of central receptors in mice. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19:716-732.
- SHIMIZU E, TANG YP, RAMPSON C, TSIEN JZ (2000) NMDA receptor dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 290:1170-1174.
- 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.
- SHULZ DE (2000) Memories of memories: The endless alteration of the engram. *Neuron*, 28:25-29.
- SIGALA, S, MISSALE, C, SPANO, P (1997) Opposite effects of dopamine D₂ and D₃ receptors on learning and memory in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 336:107-112.
- SILVA AJ, KOGAN JH, FRANKLAND PW, KIDA S (1998) CREB and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 21:127-148.
- SILVA MTA, ALVES CRR, SANTAREM EMM (1999) Anxiogenic-like effect of acute and chronic fluoxetine on rats tested on the elevated plus-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32:333-339.
- SILVA RCB, BRANDÃO ML (2000) Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65:209-216.
- SIMPSON HB, NEE JC, ENDICOTT J (1997) First-episode major depression. Few sex differences in course. *Archives of General Psychiatry*, 54:633-639.
- SIUCIAK JA, LEWIS D, WIEGAND SJ, LINDSAY R (1996) Antidepressant-like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56:131-137.
- 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.
- SKREBUHHOVA T, ALLIKMETS L, RUDIŠAAR R, PRUUS K, MATTO V (1999a) Ondansetron fails to reverse antidepressant-elicited antiexploratory effects in the elevated plus-maze and open field tests. *Medical Science Research*, 27:835-837.

- SKREBUHHOVA T, ALLIKMETS L, MATTO V (1999b) ^3H -Ketanserin binding and elevated plus-maze behavior after chronic antidepressant treatment in DSP-4 and P-CPA pretreated rats: evidence for partial involvement of 5-HT_{2A} receptors. *Methods and Findings of Experimental and Clinical Pharmacology*, 21:483-490.
- 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.
- SOBLOSKY J, THURMOND JB (1986) Biochemical and behavioral correlates of chronic stress: effects of tricyclic antidepressants. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24:1361-1368.
- SON SE, KIRCHNER JT (2000) Depression in children and adolescents. *American Family Physician*, 62:2297-2312.
- SONG C, EARLEY B, LEONARD BE (1997) Effect of chronic treatment with piracetam and tacrine on some changes caused by thymectomy in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56:697-704.
- SONG J, HAM S, SHIN Y, LEE C (2000) Amitriptyline modulation of Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion neurons. *European Journal of Pharmacology*, 401:297-305.
- 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.
- SPIGNOLI G, PEPEU G (1987) Interactions between oxiracetam, aniracetam and scopolamine on behavior and brain acetylcholine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27:491-495.
- SQUIRE LR (1992) Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review*, 99:195-231.
- SQUIRE LR, CLARK RE, KNOWLTON BJ (2001) Retrograde amnesia. *Hippocampus*, 11:50-55.
- 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.
- SQUIRE LR, ZOUZOUNIS JA (1988) Self ratings of memory dysfunction: different findings in depression and amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10:727-738.
- STAHL SM (1998a) Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms 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.
- STANTON ME (2000) Multiple memory systems, development and conditioning. *Behavioural Brain Research*, 110:25-37.
- 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.

- STEGINK AJ (1972) The clinical use of piracetam, a new nootropic drug. *Drug Research*, 22:97-7.
- STEIMER W, MÜLLER B, LEUCHT S, KISLING W (2001) Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clinica Chimica Acta*, 308:33-41.
- STERNBERG DE, JARVICK ME (1976) Memory functions in depression. Improvement with antidepressants medication. *Archives of General Psychiatry*, 33:219-224.
- STEWART CA, REID IC (2000) Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology*, 148:217-223.
- SUBHAN F, DESLANDES PN, PACHE DM, SEWELL RDE (2000) Do antidepressants affect motivation in conditioned place preference? *European Journal of Pharmacology*, 408:257-263.
- SULLIVAN PF, NEALE MC, KENDLER KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157:1552-1562.
- SULSER F, VETULANI J, MOBLEY PL (1978) Mode of action of antidepressant drugs. *Biochemical Pharmacology*, 27:257-261.
- 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, 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 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.
- 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.
- 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.
- TARBUCK AF, PAYKEL ES (1995) Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychological Medicine*, 25:285-296.
- 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 DP, CARTER RB, EISON AS, MULLINS UL, SMITH HL, TORRENTE JR (1995) Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56:3-11.
- TELEGDY G, ADAMIK A (2002) The action of Orexin A on passive avoidance learning. Involvement of transmitters. *Regulatory Peptides*, 104:105-110.
- TENG E, SQUIRE LR (1999) Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, 400:675-677.

- TERMAN JS, TERMAN M, LO E, COOPER T (2001) Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 58:69-75.
- TEUFEL-MAYER T, GLEITZ J (1997) Effect of long-term administration of Hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Pharmacopsychiatry*, 30 (supl 2):113-116.
- THASE ME, RUSH AJ (1995) Treatment-resistant depression. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 1081-1097.
- THASE ME (2001) Preventing the long-term complications of depression. En: SA Montgomery y cols. (Eds) *Understanding depression: a long-term, recurring disorder*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62:388-392.
- THOME J, SAKAI N, SHIN KH, STEFFEN C, ZHANG YJ, IMPEY S, STORM D, DUMAN RS (2000) cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *Journal of Neuroscience*, 20:4030-4036.
- 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.
- TOBE A, YAMAGUCHI T, NAGAI R, EGAWA M (1985) Effects of bifemelane hydrochloride on experimental amnesia (passive avoidance failure) in rodents. *Japanese Journal of Pharmacology*, 39:131-161.
- TORRAS M, PORTELL I, MORGADO I (2001) La amígdala: implicaciones funcionales. *Revista de Neurología*, 33:471-476.
- TRULLAS R, SKOLNICK P (1990) Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant action. *European Journal of Pharmacology*, 185:1-10.
- TUCHA O, ASCHENBRENNER S, EICHHAMMER P, PUTZHAMMER 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*, 159:211-215.
- TULVING E (1972) Episodic and semantic memory. En: E Tulving y W Donaldson (Eds) *Organisation of memory*, Academic Press, New York, p. 381-403.
- TURNER BL, HAYGARTH PM (2001) Sex differences in vocal learning in birds. *Nature*, 411:257-258.
- UCHIHASHI Y, KURIBARA H, ISA Y, MORITA T, SATO T (1994) The disruptive effects of ketamine on passive avoidance learning in mice: involvement of dopaminergic mechanism. *Psychopharmacology*, 116:40-44.
- 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.
- UKAI M, KOBAYASHI T, MORI K, SHINKAI N, SASAKI S, KAMEYAMA T (1995) Attenuation of memory with Tyr-D-Arg-Phe-B-Ala-NH₂, a novel dermorphin analog with high affinity for μ -opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 287:245-249.
- UKAI M, LIN H (2002) Involvement of μ_1 -opioid receptors and cholinergic neurotransmission in the endomorphins-induced impairment of passive avoidance learning in mice. *Behavioural Brain Research*, 129:197-201.

- UKAI M, TAKADA A, SASAKI S, KAMEYAMA T (1997) Stimulation of δ_1 and δ_2 opioid receptors produces amnesia in mice. *European Journal of Pharmacology*, 338:1-6.
- 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.
- VAGLENOVA J, PETKOV V (2001) Can nootropic drugs be effective against the impact of etanol teratogenicity on cognitive performance? *European Neuropsychopharmacology*, 11:33-40.
- VAIDYA VA, DUMAN RS (2001) Depression-emerging insights from neurobiology. *British Medical Bulletin*, 57:61-79.
- VAIDYA VA, TERWILLIGER RZ, DUMAN S (2000) Alterations in heavy and light neurofilament proteins in hippocampus following chronic ECS administration. *Synapse*, 35:137-143.
- VAN PRAAG HM, KORF J (1971) Retard depression and dopamine metabolism. *Psychopharmacology*, 19:199-203.
- VÁZQUEZ-PEREYRA F, RIVAS ARANCIBIA S, LOAEZA DEL CASTILLO A, SCHNEIDER RIVAS S (1995) Modulation of short term and long term memory by steroid sexual hormones. *Life Sciences*, 56:255-260.
- VELASCO A, ÁLVAREZ FJ (1988) Compendio de Psiconeurofarmacología. Editorial Díaz de Santos, Madrid.
- VENABLE N, KELLY PH (1990) Effects of NMDA receptor antagonists on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice. *Psychopharmacology*, 100:215-221.
- VERBEECK WJC, BERK M, JERSKY B (2001) The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of the D₂ receptor in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 11:215-220.
- VETULANI J, NALEPA I (2000) Antidepressants: past, present and future. *European Journal of Pharmacology*, 405:351-363.
- VETULANI J, STAWARZ RJ, DINGELL JV, SULSER F (1976) A posible common mechanism of action of antidepressant treatments. Reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain. *Archives of Pharmacology*, 293:109-114.
- 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 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.
- VINADER-CAEROLS C, AGUILAR MA, PÉREZ-IRANZO N, MIÑARRO J, PARRA A, SIMÓN VM (1996) Apparent vs real effects of scopolamine on the learning of an active avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66:246-251.
- VIU E, ZAPATA A, CAPDEVILA J, SKOLNICK P, TRULLAS R (2000) Glycine_B receptor antagonists and partial agonists prevent memory deficits in inhibitory avoidance learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74:146-160.
- VOIGT JP, FAHL G, ROTTKAY FV, MORGENSTERN E (1986) Zur Wirkung von Piracetam auf ethanolbehandelte mäuse bei passiver Vermeidungsreaktion. *Biomedical Biochimica Acta*, 9:1191-1194.
- VOIGT JP, MORGENSTERN E, FINK H (1996) Memory-enhancing effects of benzodiazepines in mice. *European Neuropsychopharmacology*, 6:253-255.

- VÖIKAR V, KÖKS S, VASAR E, RAUVALA H (2001) Strain and gender differences in the behavior of mouse lines commonly used in transgenic studies. *Physiology and Behavior*, 72:271-281.
- 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, SANT'ANA 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.
- 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.
- WEISSMAN MM, KLERNAN GL (1977) Sex differences and the epidemiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 34:98-111.
- WEISSMAN MM, LEAF PJ, HOLZER CE, MYERS JK, TISCHLER GL (1984) The epidemiology of depression. An update on sex differences in rates. *Journal of Affective Disorders*, 7:179-188.
- WEISSMAN MM, KLERNAN G (1985) Gender and depression. *Trends in Neurosciences*, 8:416-20.
- WEISSMAN MM, BLAND R, JOYCE PR, NEWMAN S, WELLS JE, WITTCHEN H (1993) Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *Journal of Affective Disorders*, 29:77-84.
- WESNES K, ANAND R, LORSCHIED T (1990) Potential of moclobemide to improve cerebral insufficiency identified using a scopolamine model of aging and dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82 (supl 360):71-72.
- 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.
- WIGGS CL, WEISBERG J, MARTIN A (1999) Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia*, 37:103-118.
- WILEMAN SM, EAGLES JM, ANDREW JE, HOWIE FL, CAMERON, IM, McCORMACK K, NAJI S (2001) Light therapy for seasonal affective disorder in primary care. *British Journal of Psychiatry*, 178:311-316.
- WILENSKY AE, SCHAFE 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.
- WILLNER P (1995) Dopaminergic mechanisms in depression and mania. En: FE Bloom, DJ Kupfer (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, p. 921-930.
- WISE SP (1996) The role of the basal ganglia in procedural memory. *Seminars in the neurosciences*, 8:39-46.
- WITTCHEN HU, KESSLER RC, PFISTER H, LIEB M (2000) Why people with anxiety disorders become depressed?. A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102 (supl 406):14-23.
- WONG E, SONDEERS M, AMARA S, TINHOLT P, PIERCEY M, HOFFMANN W, HYSLOP D, FRANKLIN S, PORSOLT R, BONSIGNORI A, CARFAGNA N, McARTHUR R (2000) Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biological Psychiatry*, 47:818-829.

- WONG ML, LICINIO J (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews*, 2:343-351.
- 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 Neuro-biology*, 55:59-77.
- WU CR, HSIEH MT, LIAO J (1996) p-Hydroxybenzyl alcohol attenuates learning deficits in the inhibitory avoidance task: involvement of serotonergic and dopaminergic systems. *Chinese Journal of Physiology*, 39:265-273.
- YAFFE K, BLACKWELL T, GORE R, SANDS L, REUS V, BROWNER WS (1999) Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women. *Archives of General Psychiatry*, 56:425-430.
- YAMADA K, INOUE T, TANAKA M, FURUKAWA T (1985) Prolongation of latencies for passive avoidance responses in rats treated with aniracetam or piracetam. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22:645-648.
- 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.
- YAMAZAHI N, KATO K, KURIHARA E, NAGAOKA A (1991) Cholinergic drugs reverse AF64A-induced impairment of passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology*, 103:215-222.
- 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.
- YATES M, LEAKE A, CANDY JM, FAIRBAIN AF, McKEITH IG, FERRIER I (1990) 5-HT₂ receptor changes in major depression. *Biological Psychiatry*, 27:489-496.
- YAU JL, KELLY PA, OLSSON T, NOBLE J, SECKL J (1999a) Chronic amitriptyline administration increases serotonin transporter binding sites in the hippocampus of aged rats. *Neuroscience Letters*, 261:183-185.
- YAU JL, NOBLE J, HIBBERD C, ROWE WB, MEANEY MJ, MORRIS RGM, SECKL JR (2002) Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *The Journal of Neuroscience*, 22:1436-1442.
- YAU JL, OLSSON T, NOBLE J, SECKL J (1999b) Serotonin receptor subtype gene expression in the hippocampus of aged rats following chronic amitriptyline administration. *Molecular Brain Research*, 70:282-287.
- YONKERS KA (1998) Assessing unipolar mood disorders in women. *Psychopharmacological Bulletin*, 34:261-266.
- YONKERS KA, KANDO JC, COLE JO, BLUMENTHAL S (1992) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *American Journal of Psychiatry*, 149:587-595.
- YU G, MASKRAY V, JACKSON SH (1991) A comparison of the central nervous system effects of caffeine and theophylline in elderly subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 32:341-345.

- 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.
- ZIEGLER VE, BIGGS JT (1977) Tricyclic plasma levels: effect of age, race, sex and smoking. *JAMA*, 238:2169-2187.
- ZIMMERBERG B, CARR KL, SCOTT A, LEE HH, WEIDER JM (1991) The effects of postnatal caffeine exposure on growth, activity and learning in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39:883-888.
- ZOHAR J, WESTENBERG HGM (2000) Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: S39-S49.
- ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR (1993) The neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16:547-563.
- ZUNZUNEGUI MV, BLAND F, LLÁCER A, LEÓN V (1998) Gender differences in depressive symptoms among Spanish elderly. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33:195-205.

*Things, to their best perfection come
not all at once, but some and some.*

Viejo proverbio inglés