



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Àrea de Psicobiología

**DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE
LOS NEUROLÉPTICOS SOBRE LA RESPUESTA
DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES**



TESIS DOCTORAL
PRESENTADA POR:
Santiago Monleón Verdú

DIRECTOR:
Dr. Andrés Parra Guerrero

UMI Number: U607386

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607386

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



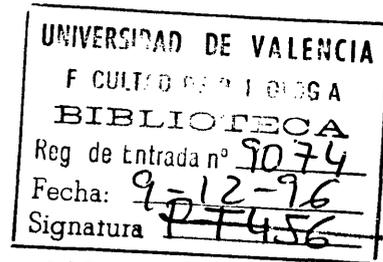
ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

D.535 372
L.535 389



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Área de Psicobiología

Avgda. Blasco Ibáñez, 21
Telf. 386 44 20
46010 VALÈNCIA



BID. T1567

D. ANDRÉS PARRA GUERRERO, Profesor Titular del Área de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia,

INFORMA

Que como Director de la Tesis Doctoral "Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones" realizada por D. Santiago Monleón Verdú, ha examinado el mencionado trabajo y hace 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 veinte de mayo de 1996.

Fdo. Dr. Andrés Parra Guerrero



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis:

A mi director de tesis, el Dr. Andrés Parra, quien con sus valiosas enseñanzas ha contribuido en gran medida a mi formación y a quien nunca le estaré lo suficientemente agradecido.

A mis compañeras, las doctoras M^a Carmen Arenas y Concepción Vinader, por su apoyo y amistad.

Al director del Área de Psicobiología el Prof. Dr. Vicente Simón y al resto de profesores de la misma, los doctores Alicia Salvador, Lola Castaño, Manuela Martínez, Rosa Redolat, Carmen Carrasco, Asunción Aguilar, Marta Rodríguez, Sonia Martínez, José Miñarro, Raúl Espert y Ferran Suay, con los que siempre pude contar.

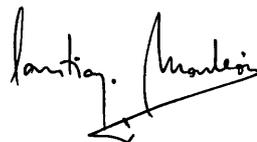
A Ferran Dual, por cuidar a los animales y cuidarme a mí.

Y a Juan Martínez, por su ayuda en los aspectos informáticos que han contribuido a la presentación final de este trabajo.

También quiero agradecer a la Universidad de Valencia la concesión del proyecto de investigación que ha financiado en parte esta investigación; y a los laboratorios Astra España (Esplugues de Llobregat, Barcelona) por su generosa aportación del neuroléptico raclopride, uno de los fármacos utilizados en la presente tesis doctoral.

Y mi mayor agradecimiento a mis padres, por su sacrificio, comprensión, paciencia y apoyo incondicional desde el comienzo de mis estudios.

MUCHAS GRACIAS A TODOS,



Santiago Monleón

Los experimentos que constituyen la presente tesis doctoral han sido en parte financiados por el proyecto de investigación: "Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos" (Código 1017), Convocatoria de Proyectos de Investigación (1993), concedido por la Universidad de Valencia.

“La curiosidad es hija de la ignorancia y madre de la ciencia”

Gianbattista Vico (1668-1744)

Filósofo italiano

ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	3
II. LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN	15
2.1. Descripción del modelo	16
2.2. Técnicas para evaluar la respuesta de escape-evitación	33
2.3. El papel de la dopamina en la respuesta de escape- evitación.....	41
2.4. Diferencias de sexo en la respuesta de escape-evitación.....	43
III. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS NEUROLÉPTICOS	49
3.1. Origen y química	49
3.2. Farmacocinética	59
3.3. Mecanismos de acción	62
3.4. Acción clínica.....	78
3.4.1. Efectos terapéuticos.....	78
3.4.2. Efectos secundarios	82
3.5. Efectos conductuales en animales	100

IV. LOS NEUROLÉPTICOS Y LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN.....	109
4.1. La respuesta de escape-evitación como prueba identificativa de neurolépticos	109
4.2. Efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación	114
4.3. Teorías explicativas de la acción de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación	117
4.3.1. Teoría de la incapacitación motora.....	119
4.3.2. Teoría de la anhedonía.....	120
4.3.3. Teoría de los efectos disociativos	123
4.3.4. Teoría de la apatía.....	125
V. DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE LOS NEUROLÉPTICOS.....	139
5.1. En pacientes esquizofrénicos.....	142
5.1.1. Efectos terapéuticos.....	142
5.1.2. Efectos secundarios	143
5.1.3. Posibles explicaciones	145
5.2. En animales	148
5.2.1. En escape-evitación	149
5.2.2. En otros procedimientos experimentales	151
5.2.3. Posibles explicaciones	154

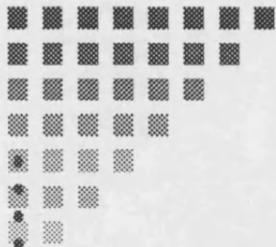
VI. OBJETIVO E HIPÓTESIS	161
VII. DIFERENCIAS DE SEXO EN LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES BALB/c TRAS LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE HALOPERIDOL: EXPERIMENTO 1	169
7.1. Introducción.....	169
7.2. Material y método	172
7.2.1. Sujetos	172
7.2.2. Fármacos	173
7.2.3. Aparatos	173
7.2.4. Procedimiento	173
7.2.5. Tratamiento estadístico.....	176
7.3. Resultados	178
7.4. Discusión	186
VIII. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE VARIAS DOSIS DE DIFERENTES NEUROLÉPTICOS SOBRE LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES OF1: EXPERIMENTOS 2, 3, 4 Y 5	195
8.1. Material y método generales	195
8.1.1. Sujetos	195
8.1.2. Fármacos	196

Índice

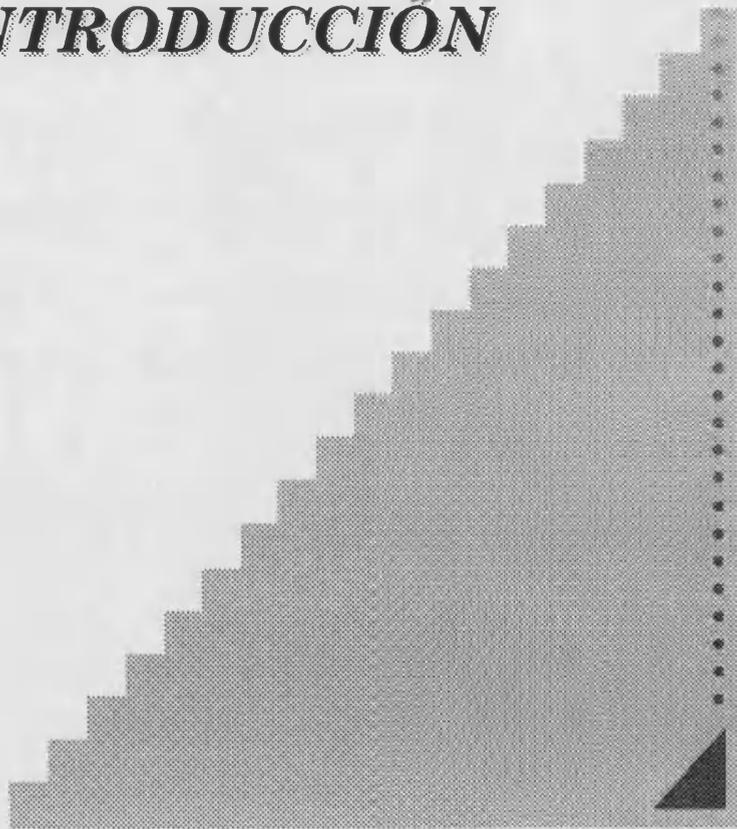
8.1.3. Aparatos.....	198
8.1.4. Procedimiento	198
8.1.5. Tratamiento estadístico.....	199
8.2. Experimento 2: Haloperidol	203
8.2.1. Introducción.....	203
8.2.2. Sujetos y fármaco	205
8.2.3. Resultados.....	206
8.2.4. Discusión.....	218
8.3. Experimento 3: Risperidone	223
8.3.1. Introducción.....	223
8.3.2. Sujetos y fármaco	225
8.3.3. Resultados.....	226
8.3.4. Discusión.....	237
8.4. Experimento 4: Clozapina	243
8.4.1. Introducción.....	243
8.4.2. Sujetos y fármaco	245
8.4.3. Resultados.....	246
8.4.4. Discusión.....	257
8.5. Experimento 5: SCH 23390	263
8.5.1. Introducción.....	263
8.5.2. Sujetos y fármaco	266
8.5.3. Resultados.....	267

8.5.4. Discusión	279
IX. DISCUSIÓN GENERAL	287
X. CONCLUSIONES	303
XI. REFERENCIAS.....	309





I. INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

La presente tesis doctoral lleva por título “Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones”. Aunque se ha utilizado con frecuencia la terminología “diferencias de género” para referirse a diferencias similares a las estudiadas en la presente investigación (p.e. Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993; Navarro y cols., 1993; Arenas y cols., 1995a y 1995c; Dawkins, 1995; Galdós y Os, 1995; Gorwood y cols., 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995), coincidimos con Lewine (1994) en la conveniencia de adoptar el término “sexo” para referirse a las comparaciones basadas en las categorías de macho y hembra, y el término “género” en referencia a las comparaciones de masculinidad y femineidad. “Sexo” a menudo refleja una posible causa biológica y “género” una posible causa medioambiental (social, cultural, o política) de la diferencia encontrada (Lewine, 1994).

El propósito de esta investigación fue profundizar en las diferencias de sexo encontradas en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993, 1995a y 1995b), donde se estudiaron los efectos del haloperidol, un neuroléptico de frecuente uso clínico, sobre la respuesta de escape-evitación. En dichos trabajos, utilizando ratones de la cepa OF1 como sujetos experimentales,

Introducción

se estudiaron los efectos del fármaco sobre la actividad motora espontánea, la adquisición de la conducta de escape-evitación y la ejecución de dicha respuesta ya aprendida; y en un primer acercamiento hacia las posibles causas de esas diferencias de sexo se estudió la interacción de los estrógenos con el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de escape-evitación.

El haloperidol administrado una sola vez (0.25 mg/kg i.p.) produjo un deterioro de la conducta de escape-evitación mayor en los machos que en las hembras. Concretamente, el número de escapes fue significativamente menor y el número de no-respuestas mayor en los machos tratados que en las respectivas hembras. Estas diferencias de sexo no se encontraron en los sujetos control (Arenas y cols., 1993).

Con administración repetida de este fármaco durante 5 sesiones (0.075 mg/kg i.p.) se obtuvieron básicamente los mismos resultados: el haloperidol afecta más a los ratones machos que a los ratones hembras (Arenas, 1993, Arenas y cols., 1995a).

La respuesta de escape-evitación o respuesta de evitación condicionada es una prueba en la cual el animal debe responder a un estímulo condicionado para evitar un evento aversivo. El deterioro de esta respuesta en animales es un efecto característico de todos los fármacos que bloquean la transmisión dopaminérgica central y ha sido clásicamente usado como un modelo para detectar la potencial acción antipsicótica de distintos psicofármacos en humanos (Herz, 1960;

Davidson y Weidley, 1976; Carlton, 1983; Clark y cols, 1983; Ögren y Archer, 1994). Esto se debe, principalmente, a la alta correlación encontrada entre la potencia de los antagonistas dopaminérgicos en inhibir la respuesta de evitación y su eficacia terapéutica. También se le considera efectiva para distinguir entre neurolépticos y otros psicofármacos ya que los antipsicóticos tienen la característica peculiar en esta prueba de atenuar la respuesta de evitación a dosis en las cuales apenas disminuyen las respuestas de escape, mientras que otros compuestos farmacológicos modifican la respuesta de evitación pero afectando también la respuesta de escape; es decir, no son tan selectivos (Maffii, 1959; Lehr, 1980; Carlton, 1983). No obstante, se han encontrado falsos positivos, es decir, fármacos que muestran los mismos efectos que los neurolépticos y, por tanto, disminuyen la evitación a dosis que no afectan al escape; estos fármacos son la morfina (Maffii, 1959; Herz, 1960) y los colinomiméticos (Carlton, 1983).

Todos los neurolépticos probados en este modelo han mostrado una disminución de la evitación (Beninger, 1983; Blackburn y Phillips, 1989) pero existe una cuestión que no ha sido resuelta: si el bloqueo de la evitación condicionada por los neurolépticos está relacionado con su eficacia antipsicótica, con su habilidad para producir efectos extrapiramidales o con ambas. En este sentido algunos autores han puesto en tela de juicio si la habilidad para deteriorar la respuesta de evitación es un prerrequisito necesario para su acción antipsicótica, sugiriendo que la prueba puede ser mejor predictor de los efectos

Introducción

secundarios de los neurolépticos que de sus efectos terapéuticos (Carlton, 1983; Clark y cols., 1983; Ahlenius, 1991).

El desarrollo en los últimos años de nuevos neurolépticos puede ayudar a aclarar esta cuestión. Los nuevos neurolépticos se denominan también "atípicos" porque mantienen la potencia antipsicótica de los neurolépticos clásicos pero están relativamente libres de sus efectos secundarios extrapiramidales; tienen acción terapéutica sin producir efectos extrapiramidales significativos (Tamminga y Gerlach, 1987; Casey, 1991; Meltzer, 1991; Kane, 1993; Lieberman, 1993; Moore y Kenyon, 1994; Meltzer, 1995a). Estas diferencias parecen deberse a que los neurolépticos atípicos actúan preferentemente en el sistema mesolímbico, incluyendo el núcleo accumbens, mientras que los neurolépticos clásicos actúan preferentemente en el sistema estriatal (Lieberman, 1993). Los neurolépticos clásicos y atípicos también presentan diferencias en otros efectos conductuales, como por ejemplo, sobre la conducta agresiva donde se ha visto que los neurolépticos clásicos disminuyen la agresión con una concomitante reducción de la conducta motora mientras los neurolépticos atípicos tienen un efecto antiagresivo sin una marcada reducción de la actividad motora o incluso aumentándola (Simón y cols, 1989; Redolat y cols, 1991; Garmendia y cols, 1992; Aguilar y cols, 1994a).

Aunque existen ciertas diferencias entre neurolépticos clásicos y atípicos, el deterioro de la respuesta de escape-evitación es característico de ambos tipos y parece ser debido al bloqueo de la transmisión

dopaminérgica central (Beninger, 1983). Hay que señalar también el efecto diferencial que tienen los neurolépticos sobre la adquisición y sobre la ejecución de la respuesta de evitación ya adquirida, siendo mayor su efecto sobre la adquisición de una nueva respuesta que su efecto sobre la ejecución de una respuesta bien aprendida previamente (Blackburn y Phillips, 1990b).

Se han observado diferencias de género en los efectos de los neurolépticos en la clínica humana (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1983; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Arenas y cols., 1995c; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995). Así por ejemplo, la respuesta terapéutica a los neurolépticos es superior en las mujeres, por lo que suelen requerir dosis más bajas de antipsicóticos (Seeman, 1983, 1986 y 1994; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995).

También se han encontrado diferencias de sexo en los efectos de neurolépticos en varios procedimientos experimentales en la investigación animal (Dalton y cols., 1986; Rupniak y cols., 1986; Baptista y cols., 1987; De La Cruz y cols., 1987; Campbell y cols. 1988; Hest y cols., 1988; Navarro y cols., 1993) además de las referentes al haloperidol ya mencionadas (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a). En algunos de estos procedimientos los machos se ven más afectados; p.e. en una conducta controlada por un programa de refuerzo (refuerzo diferencial de tasas bajas, DRL 15 seg) (Hest y cols.

Introducción

1988). Mientras que en otros casos lo son las hembras; p.e. en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína conseguida presionando una palanca (Dalton y cols., 1986).

Teniendo en cuenta estas diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos, y en particular las del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación descritas en trabajos anteriores (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) la investigación que se describe a continuación pretendió profundizar en dichas diferencias. Para ello se diseñaron cinco experimentos:

En el primero de ellos se estudiaron las diferencias de sexo en la respuesta de escape-evitación tras la administración aguda (0.25 mg/kg) de haloperidol en ratones de la cepa BALB/c, una cepa que según la literatura presenta una mayor capacidad de aprendizaje de esta respuesta que la OF1 (p.e. Oliveiro y cols., 1973).

No obstante, dado que en este primer experimento no se observó esa mayor capacidad de aprendizaje de la cepa BALB/c en la respuesta de escape-evitación en el resto de experimentos de la presente tesis doctoral se utilizaron ratones OF1 como sujetos experimentales.

El segundo experimento fue diseñado para extender el estudio de las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol en el mismo paradigma utilizando varias dosis del fármaco (en los estudios previos realizados por Arenas se utilizaba una única dosis de haloperidol en la respuesta de

escape-evitación). Para ello se eligieron tres dosis: 0.075 mg/kg, 0.25 mg/kg y 0.75 mg/kg; entre las que se incluían la dosis utilizada en el primer experimento (0.25 mg/kg) y una dosis utilizada anteriormente en tratamiento crónico (0.075 mg/kg) por Arenas (1993), estas dosis se distribuían además siguiendo aproximadamente una progresión geométrica.

En el tercer, cuarto y quinto experimento -siguiendo el procedimiento conductual aplicado en los anteriores- se amplió el estudio de estas diferencias de sexo en los efectos sobre la respuesta de escape-evitación a otros neurolépticos: raclopride, clozapina y SCH 23390.

Aunque clásicamente se ha establecido que todos los neurolépticos disminuyen la respuesta de escape-evitación, algunos estudios más recientes parecen indicar que los neurolépticos atípicos presentan diferencias cualitativas con respecto a los neurolépticos clásicos en sus efectos sobre esta respuesta (p.e. Sanger, 1985; Britton y cols., 1992). Así, mientras que el haloperidol produce un deterioro gradualmente mayor sobre la respuesta de escape-evitación en administraciones repetidas, se ha observado una completa tolerancia al efecto de la clozapina sobre dicha conducta (Sanger, 1985).

También se observan diferencias entre los neurolépticos clásicos y los atípicos en sus efectos conductuales que no se circunscriben al aprendizaje de escape-evitación:

Introducción

- La clozapina muestra una gran separación entre las dosis que empeoran la retención de la respuesta de escape-evitación y aquellas dosis que inducen catalepsia o antagonizan las estereotipias inducidas por apomorfina (Ögren y Archer, 1994).
- Los neurolépticos atípicos no antagonizan todos los componentes del síndrome inducido por anfetamina; la clozapina, por ejemplo, no antagoniza la locomoción inducida por anfetamina (Moore y Kenyon, 1994).
- El raclopride es más potente en reducir la actividad motora espontánea que en bloquear la acción de la d-anfetamina o la fenciclidina, mientras que el haloperidol es bastante equipotente en estas acciones (Jackson y cols., 1994).
- Se necesitan comparativamente dosis más altas de raclopride que de haloperidol para producir catalepsia, indicando una menor propensión a producir efectos extrapiramidales severos (Hillegaart y Ahlenius, 1987).
- A diferencia del haloperidol, la clozapina (Garmendia y cols., 1992) y el raclopride (Aguilar y cols., 1994a) muestran una acción antiagresiva a dosis que producen un mínimo empeoramiento motor.
- La clozapina muestra una potencia significativamente menor que la del haloperidol para inducir discinesias orales (Kakigi y cols., 1995).

Dentro de los neurolépticos atípicos también existen diferencias en sus efectos conductuales en función del tipo de receptores dopaminérgicos que bloquean; así por ejemplo, se ha encontrado que los antagonistas D₁ (como el SCH 23390) son 7-8 veces más potentes en bloquear la acción de la d-anfetamina que la acción de la fenciclidina, mientras que los antagonistas D₂ (como el raclopride) son menos selectivos en este efecto siendo sólo 1-2 veces más potentes frente a la estimulación inducida por d-anfetamina (Jackson y cols., 1994).

Además se ha comprobado que los fármacos anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina, potencian el efecto inhibitor de los antagonistas D₁ sobre la conducta de escape-evitación, pero reducen los efectos de los antagonistas D₂ (Iorio y cols., 1991). Este hecho parece indicar que la inhibición de la conducta de escape-evitación por los antagonistas D₁ y D₂ implica mecanismos de acción diferentes.

Por ello, se pretendió comprobar si las mencionadas diferencias de sexo eran extensibles a neurolépticos atípicos y si existían diferencias cualitativas entre ellos. Para ello se utilizaron tres neurolépticos elegidos en función de los receptores dopaminérgicos que bloquean, seleccionando un neuroléptico representativo de cada uno de los dos tipos principales de receptores dopaminérgicos (D₁ y D₂) y un neuroléptico no selectivo con una acción similar sobre ambos tipos de receptores:

Introducción

- Raclopride: antagonista selectivo de receptores D₂ (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989).

- Clozapina: antagonista no selectivo de receptores D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995).

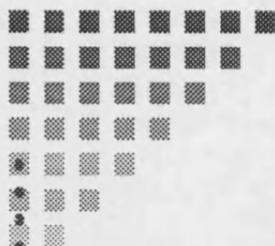
- SCH 23390: antagonista selectivo de receptores D₁ (Hyttel, 1983; Iorio y cols., 1983).

En cada uno de estos tres experimentos se eligieron tres dosis del fármaco correspondiente, equipotentes a las dosis de haloperidol utilizadas en el segundo experimento de esta tesis en cuanto a su capacidad para reducir la actividad motora.

Tras la exposición de todos estos experimentos se incluye una discusión general donde se comentan los resultados obtenidos en ellos, teniendo en cuenta nuestras predicciones y los antecedentes sobre el tema. También se comentan en ella las posibles causas u origen de las diferencias de sexo observadas.

Finalmente se resumen las conclusiones básicas extraídas de la investigación realizada.





***II. LA RESPUESTA DE
ESCAPE-EVITACIÓN***



II. LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN

El condicionamiento aversivo engloba los procedimientos de escape, evitación y castigo.

En el procedimiento de escape, si una respuesta determinada se da en presencia de un estímulo, se produce la retirada parcial o total de este estímulo. En la evitación, la respuesta no se da en presencia del estímulo que la controla sino antes, siendo su consecuencia la no aparición, es decir, la evitación o el retardo del estímulo. Finalmente, en el procedimiento de castigo emitir una respuesta determinada produce la aparición del estímulo aversivo.

El escape y la evitación pueden ser utilizados como procedimientos aislados, pero generalmente se utiliza la técnica en que intervienen ambos procedimientos: la respuesta de escape-evitación. Este tipo de condicionamiento (también llamado de evitación activa) ha sido una prueba muy utilizada en Psicofarmacología para la detección de nuevos compuestos antipsicóticos (Davidson y Weidley, 1976; Clark y cols., 1983).

II. El condicionamiento de escape-evitación

2.1. Descripción del modelo

Frecuentemente nos acordamos de Santa Bárbara sólo cuando truena. Es decir, la gente se dedica a prevenir cosas desagradables especialmente cuando algo nos anuncia su inminencia. La evitación discriminada recuerda esta situación, ya que en ella se señala, con un estímulo previo (estímulo discriminativo ó estímulo condicionado -EC-), el momento preciso en el que se administrará el estímulo aversivo (estímulo incondicionado -EI-). Si la respuesta se da ante el estímulo previo, éste se acaba y se omite dicho estímulo aversivo.

Como se ha dicho antes, es muy corriente que se combine la evitación discriminada con el escape, conociéndose como aprendizaje de escape-evitación. La respuesta exigida para escapar y para evitar es la misma, con la única diferencia del momento en que se realiza; si se hace antes de que aparezca el estímulo reforzador negativo es una evitación, si se da cuando ya ha aparecido hace que se termine y es un escape.

La respuesta de evitación normalmente también hace que se termine el estímulo previo (que también se denomina señal de aviso o de alarma), normalmente una luz o un sonido. El estímulo aversivo se puede presentar durante un tiempo fijo, pasado el cual se retira.

En un primer estadio de este tipo de aprendizaje, el sujeto "escapa" del EI cuando aprende la respuesta efectiva. Con mayor entrenamiento,

II. La respuesta de escape-evitación

llega a anticipar su respuesta "evitando" el estímulo nocivo cuando asocia la señal o EC con el EI (Bures y cols., 1983).

La evitación activa es un procedimiento de ensayos discretos. Esto significa que cada ensayo o presentación de la señal de aviso es una oportunidad para hacer la respuesta y que sólo se requiere que se haga una vez. El ensayo finaliza cuando se ha realizado una respuesta, ya sea de evitación o de escape.

Durante los intervalos entre ensayos el sujeto no puede hacer evitaciones, ya sea porque ni tan sólo está en la caja experimental o porque aunque haga la respuesta ésta no tiene ningún efecto sobre el estímulo reforzador negativo.

El aprendizaje de escape-evitación presenta ciertas características paradigmáticas y metodológicas que deben ser consideradas.

a) El paradigma del aprendizaje de escape-evitación

El aprendizaje de escape-evitación ha presentado dificultades para ser considerado un paradigma del condicionamiento clásico o un paradigma del condicionamiento instrumental (Overmier, 1979; Tarpy, 1980). Desde el condicionamiento clásico, no se explica cómo la no ocurrencia del EI puede reforzar la respuesta motora del animal y desde el condicionamiento instrumental, no se entiende que los sujetos

II. El condicionamiento de escape-evitación

respondan si no se presenta la descarga eléctrica (Tarpy, 1980). Por ello, algunos autores han considerado que la respuesta de escape-evitación constituye un paradigma único que puede distinguirse del condicionamiento clásico y del condicionamiento instrumental (Overmier, 1979). Pero en la prueba de escape-evitación hay que separar entre la respuesta de evitación y la de escape. La respuesta de evitación supone tanto un condicionamiento clásico como otro instrumental (Franklin y Broadhurst, 1979). Para que el animal “evite” debe haber asociado primero el EC (p.e. luz) con el EI (descarga eléctrica) y segundo, la respuesta efectiva (p.e. cruzar al otro compartimento) con el refuerzo negativo (cese de la descarga eléctrica); mientras que para “escapar” le basta realizar la segunda asociación. Por ello, nos referiremos en adelante a la respuesta de evitación como un aprendizaje asociativo o condicionamiento de evitación.

El aprendizaje asociativo puede ocurrir como resultado del arreglo de contingencias entre estímulo y resultados. En el condicionamiento clásico el experimentador controla la ocurrencia de estos eventos, y en el condicionamiento instrumental dispone el ambiente de tal manera que es requerida una respuesta para que ocurra un resultado particular (Beninger, 1989).

Durante los años 20 el paradigma de evitación fue confundido con el paradigma de condicionamiento clásico desarrollado por Pavlov, ya que apareció a partir de una ligera modificación del “condicionamiento clásico de defensa” de Bechterev. En él se entrenaba a perros para asociar un EC

II. La respuesta de escape-evitación

a una descarga eléctrica de la que podían escapar. Sin embargo, el que los animales flexionaran la pata durante el EC no tenía ningún efecto sobre la aplicación de la descarga, es decir, el choque se presenta tanto si el animal respondía como si no durante la señal precedente. Modificando el circuito de aplicación de la descarga se creó un modelo en el que la flexión de la pata durante el EC hacía que la descarga no se presentase, pudiendo ser evitada.

Brogden, Lipman y Culler en 1938 compararon la eficacia de ambas técnicas sobre el aprendizaje de los animales. Los teóricos del aprendizaje esperaban encontrar un mejor aprendizaje con la técnica clásica, pero los resultados obtenidos mostraron que la técnica instrumental era superior (Tarpy, 1980).

El problema de los teóricos del aprendizaje era saber cual es el origen de la respuesta de evitación y su subsecuente fortalecimiento, es decir, cómo se refuerza esta respuesta. Desde el punto de vista clásico la omisión del EI debería producir una menor asociación y, por tanto, un peor aprendizaje (cuando el condicionamiento de evitación se había mostrado muy superior al condicionamiento clásico como método para enseñar respuestas motoras); desde el punto de vista conductista, también era paradójico que la omisión del EI pudiera fortalecer la respuesta de evitación.

Para comprender estos resultados hay que considerar el concepto de "impulsos adquiridos", que son estados emocionales condicionados que

II. El condicionamiento de escape-evitación

pueden establecerse en el condicionamiento clásico y que tienen propiedades motivacionales. La emoción de miedo, producida por el condicionamiento clásico de defensa, es un ejemplo de impulso adquirido y ese miedo adquirido es suficiente para motivar al animal a aprender.

El miedo adquirido se halla sujeto a los principios del condicionamiento clásico: la contigüidad del EC-EI es el principal determinante de la fuerza del miedo adquirido. Esta teoría de los impulsos adquiridos puede explicar los resultados obtenidos en el experimento de Brogden y cols.: los sujetos pudieron aprender a tener miedo, a causa de los emparejamientos EC-EI, y éste miedo pudo motivar el aprendizaje de una nueva conducta en ausencia de un impulso primario como la descarga eléctrica.

Así pues, el miedo (componente condicionado clásicamente) es el elemento motivacional de la conducta de evitación; pero ¿cuál es el reforzador?

Teoría de los dos factores:

Mowrer en 1947 identificó los componentes clásicos e instrumentales de la respuesta de evitación. Para Mowrer, el miedo adquirido al EC se aprende según principios paulovianos y la respuesta motora según principios instrumentales, siendo el reforzamiento la reducción del miedo provocado por el EC. La respuesta motora se realiza primero para escapar de la descarga (siendo el reforzador la supresión de ésta) pero luego esta

II. La respuesta de escape-evitación

respuesta se anticipa de forma que en los siguientes ensayos el animal ejecuta una respuesta de evitación motivada por el miedo adquirido y mantenida o reforzada por la reducción del mismo.

En 1950 Schoenfeld modificó esta teoría postulando que una vez el EC ha adquirido propiedades aversivas, los sujetos escapan de las claves nocivas internas elicidadas por el EC. Por tanto, según Schoenfeld la evitación es reforzada por la supresión del EC, o más simplemente, por el escape o la terminación del EC nocivo. Los estudios realizados han confirmado que la terminación del EC contingente a la ocurrencia de la respuesta facilita el aprendizaje de evitación. La demora en la supresión del EC produce menos aprendizaje de evitación, coincidiendo con el fenómeno general de que la demora del reforzamiento retrasa la adquisición. Esto apoya que la reducción del miedo que se verifica cuando se hace terminar el EC de temor, es el reforzador para la respuesta instrumental de evitación.

No obstante también existen pruebas en contra de la teoría de los dos factores. El hecho de que el aprendizaje pueda producirse en ausencia de la contingencia de la terminación del EC ha puesto de manifiesto que la hipótesis de que la terminación del EC de temor es el reforzamiento para la conducta de evitación, conocida como hipótesis del escape, puede ser en gran medida errónea.

En primer lugar Sidman en 1953 demostró que un animal podía evitar o posponer la descarga incluso si ésta no es precedida de un EC

II. El condicionamiento de escape-evitación

externo (evitación Sidman o evitación no discriminada). En este tipo de situación pueden evitarse todas las descargas si la tasa de respuesta es suficientemente alta. Esto planteó el primer problema a la hipótesis del escape, al no haber EC no puede haber finalización de éste (reforzamiento) a pesar de lo cual sí tuvo lugar la conducta de evitación. Para explicar por qué ocurría la evitación en aparente ausencia de reforzamiento Sidman argumentó que toda conducta distinta de la respuesta correcta de evitación era castigada por la descarga. Anger en 1963 ofreció una explicación más simple. Para él, los sujetos desarrollan un sentido del intervalo de tiempo transcurrido entre las descargas, a consecuencia de lo cual el propio intervalo temporal actúa como EC. Durante el intervalo, los estímulos aversivos internos crecen al máximo y la respuesta de evitación es reforzada al eliminar esos estímulos. Esta explicación fue una contribución muy importante para la teoría de los dos factores indicando que el EC no tiene por qué ser una señal externa sino que incluso los estímulos internos que ocurren durante el intervalo temporal pueden actuar como EC y su terminación como reforzador.

Sin embargo, otros estudios mostraron que cuando al sujeto se le da la posibilidad de posponer tanto la presentación de la descarga como la presentación de una clave externa, los sujetos sólo responden para retrasar la presentación de la descarga pero no la de la señal, esperando hasta que ésta aparece para realizar la respuesta, parece como si los sujetos utilizaran la clave simplemente como estímulo discriminativo que señala el momento apropiado para responder. Estos resultados indican que la función del EC puede ser informar al sujeto de cuándo debe

II. La respuesta de escape-evitación

responder; más que cumplir una función reforzante, la terminación del EC informa simplemente al sujeto de que ha realizado la respuesta correcta. Pero el verdadero reforzador para esta conducta puede ser la evitación del EI y la terminación del EC, aunque permite al sujeto actuar de forma más eficaz, no es por sí sola una fuente de recompensa.

Con todo, parece quedar confirmada una versión modificada de la teoría de los dos factores. Esta versión postula simplemente que en el condicionamiento instrumental de evitación intervienen estados de miedo pauloviano, aunque sin especificar que la terminación del EC tenga un papel reforzante único. Durante la evitación se produce miedo, los estímulos clásicos modifican la conducta de evitación y los estímulos informativos mejoran la actuación. Más que la capacidad de hacer terminar el EC o la descarga, la principal contingencia responsable de la evitación es la capacidad para evitar *per se*.

Bolles en 1970 propuso otra teoría radicalmente distinta para explicar el condicionamiento de evitación. Para él, los animales ante situaciones aversivas tienen respuestas innatas de defensa, que se producen de forma refleja, no de forma aprendida como supone la Teoría Bifactorial. Si ante una situación aversiva artificial, la respuesta del animal no es efectiva, la sustituye por otra reacción de defensa específica. Así las contingencias de evitación restringen el rango de las conductas apropiadas a una reducida clase de reacciones de defensa. Se suprimen las que no logran cubrir la contingencia de evitación. La teoría de Bolles explica el hecho de que los animales aprendan unas respuestas de

II. El condicionamiento de escape-evitación

evitación más fácilmente que otras. Además se deduce que hay una jerarquía de reacciones de defensa, siendo más dominantes aquellas más rápidas o fáciles de aprender en un condicionamiento de evitación.

La teoría de Bolles es representativa de una corriente más amplia dentro de la Teoría del Aprendizaje, que considera los principios del aprendizaje en el contexto de la filogénesis de las especies, y supone una alternativa afortunada a la Teoría de los Dos Factores de Mowrer aunque sin descartarla por completo, en cuanto al valor informativo del EC y la interacción entre el miedo pavloviano y la conducta instrumental.

b) Metodología

Una conducta instrumental es mantenida por sus consecuencias. Si una consecuencia sólo sigue a la respuesta del sujeto en presencia de un estímulo discriminativo, la conducta del sujeto será diferente ante dicho estímulo. Cuando esto ocurre, se dice que la respuesta del individuo está bajo "control de estímulos". Para determinar si una conducta está bajo el control de estímulos se mide la respuesta en presencia de diferentes valores del estímulo a lo largo de una dimensión. El control del estímulo queda demostrado si la probabilidad de respuesta varía sistemáticamente en función de los diferentes valores del estímulo. Numerosos factores son importantes en el control estimular de la conducta: sistemas sensoriales del sujeto, experiencia previa, número y tipo de otros estímulos del

II. La respuesta de escape-evitación

ambiente, modo por el cual el estímulo llega a controlar la conducta, la naturaleza de la respuesta, la naturaleza del refuerzo.

El aprendizaje de la respuesta condicionada de escape-evitación también depende de una gran variedad de factores y de sus interacciones (Overmier, 1979; Tarpy, 1980; Klein, 1994). Entre las variables que determinan la velocidad a la que los sujetos aprenden este tipo de aprendizaje podemos destacar las siguientes:

- a) *Características de los estímulos.*
- b) *Intervalo entre estímulos (EC-EI).*
- c) *Características de la respuesta.*
- d) *Número de ensayos de aprendizaje.*
- e) *Intervalo entre ensayos (ITI).*
- f) *Retención de la evitación.*
- g) *Efecto de una descarga anterior.*

a) *Características de los estímulos*

Diferentes estímulos aversivos pueden ser utilizados como EI en la prueba de evitación (corrientes de aire, sonido intenso, frío, calor, agua), pero el más comúnmente aplicado es la descarga eléctrica. A la hora de determinar el EC hay mayor variedad, una señal sensorial como un sonido o una luz, o bien intervalos de tiempo fijo entre la aplicación del EI, funcionan como EC. (Overmier, 1979; Bures y cols., 1983). Así, Carlton (1983) distingue entre evitación discriminada y no-discriminada

II. El condicionamiento de escape-evitación

según sea el EC. En la *evitación discriminada*, un estímulo como una luz o un sonido es presentado pocos segundos antes del comienzo de la descarga eléctrica a modo de señal. Sería la técnica clásica derivada de la propuesta por Bechterev, es decir, del condicionamiento de defensa (Overmier, 1979; Tarpy, 1980). En la *evitación no-discriminada*, o también conocida con el nombre de "evitación de Sidman" (antes mencionada), ningún estímulo exteroceptivo señala el comienzo de la descarga eléctrica, pues el animal debe condicionarse al tiempo que transcurre entre cada descarga, el cual es un intervalo fijo. Los ECs más efectivos son aquellos que nunca han sido asociados con el EI (Bolles y Grossen, 1969, citado por Tarpy, 1980).

Respecto a la intensidad del EI, en algunos trabajos se ha hallado una relación positiva entre intensidad creciente y mayor aprendizaje, que, a altas intensidades, se invertía, sugiriendo una función entre intensidad del reforzador negativo y aprendizaje de evitación en forma de U invertida. La intensidad de EI, como variable del condicionamiento de evitación ha sido ampliamente estudiada. Los niveles altos de intensidad retrasan la adquisición de la respuesta de evitación, debido principalmente a que provocan respuestas competitivas (p.e. agazapamiento e inmovilidad) que perturban el aprendizaje. Pero, si se reduce la fuente de tales respuestas competitivas, como ocurre en el procedimiento unidireccional, o si al principio se fortalece suficientemente la respuesta de evitación mediante descargas de baja intensidad, entonces se facilita la actuación posterior con intensidades altas (Tarpy, 1980; Fernández-Castro, 1989).

II. La respuesta de escape-evitación

Parece ser que el efecto de la intensidad del EI depende del tipo de paradigma de evitación de que se trate. En la evitación pasiva y en la evitación activa de un solo sentido cuanto más intenso el dicho estímulo se produce una adquisición más rápida de la respuesta de evitación y un nivel de ejecución asintótico más alto. Por el contrario, tanto la adquisición como el nivel de ejecución asintótico de una respuesta de evitación activa de dos sentidos se deteriora con un estímulo aversivo intenso (Klein, 1994).

Hay que señalar también que es difícil comparar los estudios, ya que no todos usan los mismos parámetros. De todas formas la intensidad del estímulo aversivo no parece ser la variable que más directamente controla la evitación.

b) Intervalo entre estímulos (EC-EI)

Otro aspecto a considerar es el intervalo entre EC y EI: a medida que se incrementa, aumenta la probabilidad accidental de responder, confundiendo las comparaciones de eficacia en evitaciones relativas cuando hay diferentes intervalos entre el EC y el EI (Overmier, 1979). Los estudios demuestran que, en general, la adquisición de la conducta de evitación es más lenta cuanto más largo es el intervalo EC-EI (Klein, 1994). Es interesante señalar también la diversidad de datos obtenidos en diferentes especies, lo que indica que el intervalo EC-EI está relacionado con el nivel filogenético (Tarpy, 1980).

II. El condicionamiento de escape-evitación

Diversos trabajos coinciden en usar un intervalo de 10 seg. entre el estímulo discriminativo y el reforzador negativo. Con intervalos más cortos o más largos suele obtenerse un peor aprendizaje. El intervalo óptimo EC-EI para el condicionamiento de evitación es, en general, mucho más largo que el hallado normalmente en el condicionamiento clásico de defensa, aunque esto se mantiene en unas especies más que en otras (Tarpy, 1980).

c) Características de la respuesta

Las respuestas requeridas para que el animal evite el estímulo aversivo son muy diversas, dependiendo de la situación experimental. Varían entre desplazarse de una zona peligrosa a una a salvo, hasta reacciones más sofisticadas como recorrer una distancia en cierto tiempo o presionar una palanca.

La adquisición de la respuesta de evitación dependerá en gran medida de la conducta elegida como efectiva. Según Bolles la forma en que un animal hace frente a situaciones aversivas o peligrosas, es mediante la ejecución de una reacción innata de defensa que es específica de su especie. Estas reacciones de defensa específicas de la especie (p.e. huída, agazapamiento o las respuestas pseudoagresivas) ocurren de forma refleja siempre que el animal se ve sometido a una estimulación aversiva (Tarpy, 1980). Así pues, cuanto mayor sea la semejanza entre la respuesta a condicionar y estas respuestas innatas mejor será el

II. La respuesta de escape-evitación

aprendizaje. Masterson y cols. (1978) comprobaron que las ratas adquirirían más rápidamente la respuesta de evitación cuando consistía en escapar a un compartimento a salvo que cuando tenían que apretar una palanca.

En la situación artificial de evitación si la primera reacción innata de defensa ante la descarga no es eficaz para evitarla o hacerla terminar, el animal abandonará esa respuesta en favor de otra reacción de defensa específica de la especie que sí surta efecto. La teoría de Bolles explica el hecho de que los sujetos aprendan unas respuestas de evitación más fácilmente que otras. Por ejemplo, una respuesta de correr puede condicionarse fácilmente en varios ensayos, mientras que es sumamente difícil condicionar una respuesta de apretar una palanca como respuesta de evitación (Tarpy, 1980).

A veces el estímulo aversivo provoca conductas incompatibles con la respuesta requerida, inmovilidad inducida por el miedo (freezing) o movimientos inducidos por el miedo como saltos o carreras incontroladas. Algunas pruebas de evitación activa reflejan el conflicto inherente entre estas dos tendencias, por ello es esencial que el animal aprenda tan pronto como sea posible la forma de escapar o evitar el estímulo aversivo, para prevenir el establecimiento de hábitos que puedan competir con la conducta efectiva (Overmier y Seligman, 1967; Weiss y cols., 1968; Anderson y cols., 1979; Overmier, 1979; Bures y cols., 1983; Blackburn y Phillips, 1990a).

II. El condicionamiento de escape-evitación

Es posible alterar la tarea demandada sin modificar la caja experimental o la respuesta topográfica requerida. Un ejemplo lo encontramos en la "shuttle-box": J. Theios y cols., en 1966, compararon las respuestas de evitar diferentes intensidades de una descarga eléctrica saltando la barrera separadora de los compartimentos en un sentido y en dos sentidos. Los resultados mostraron que los animales aprendían mucho más rápidamente la evitación en un único sentido que en los dos sentidos, y que mientras en la evitación de un sentido apenas afectaban las diferentes intensidades de la descarga, en la de dos sentidos los animales presentaban problemas para adquirir la respuesta de evitación cuanto mayor era la intensidad de la descarga eléctrica (Overmier, 1979).

d) Número de ensayos de aprendizaje

El número de ensayos necesarios para llegar a un nivel estable de ejecución también depende del procedimiento usado. Así por ejemplo, se aprenden más rápidamente las evitaciones de un sentido que las de dos sentidos (p.e. en evitación de un sentido con menos de 10 ensayos se llega a una ejecución casi perfecta). La evitación de salto a una plataforma y la de rueda de evitación también se aprenden rápidamente (Fernández-Castro, 1989).

e) Intervalo entre ensayos (ITI)

Los intervalos entre ensayos más corrientes fluctúan entre 30 y 90 seg., generalmente variables. Es posible que esta elección sea producto de

II. La respuesta de escape-evitación

un criterio de economía de tiempo, puesto que el aprendizaje es mejor con intervalos más largos. Parece que las respuestas de evitación se hacen más rápidas y probables cuanto mayor es la duración del intervalo entre ensayos hasta llegar a un punto máximo (5 min. aprox.), después del cual vuelven a disminuir las respuestas. Probablemente, este efecto en forma curvilínea está relacionado con los cambios producidos en el miedo (provocado por las claves del propio aparato), aunque no está claro si la disminución es debida a una reducción del miedo como tal o al incremento de un tipo específico de respuesta competidora (Tarpy, 1980).

En la evitación de un sentido es también importante el lugar donde está el animal durante el intervalo entre ensayos, si este intervalo transcurre mientras el animal permanece aún en el lugar seguro, es mucho mejor el aprendizaje que si pasa el tiempo de descanso entre ensayos en el lugar de salida, donde puede recibir las descargas (Fernández-Castro, 1989).

f) Retención de la evitación

La capacidad de reaprender depende del tiempo pasado desde la última sesión. Si el tiempo entre sesiones es de 0 ó 24 horas, la ejecución aumenta normalmente; pero si este lapso es de 1 h, no sólo no prosigue el aprendizaje, sino que de hecho empeora la ejecución del animal. Este fenómeno recibe el nombre de "efecto Kamin". La causa exacta de estos cambios bifásicos de la conducta posteriores al aprendizaje aversivo sigue aún sin descifrar. Es probable que el efecto esté relacionado con

II. El condicionamiento de escape-evitación

variaciones en el miedo, o más exactamente, con alteraciones de las claves fisiológicas internas, aunque en este momento no es posible separar la motivación de miedo y los factores relacionados con la memoria (Tarpy, 1980).

El calentamiento es otra ocasión en la que se puede observar una ejecución pobre de respuestas de evitación a pesar de que el sujeto haya mostrado anteriormente un cierto grado de aprendizaje. El calentamiento consiste en una ejecución baja al principio de una sesión, por debajo del nivel obtenido al final de la sesión anterior, seguido de una rápida recuperación. Se puede observar a partir de la segunda sesión cuando el aprendizaje de evitación se reparte en sesiones cada 24 h. Disminuye, no obstante, a medida que la ejecución se estabiliza (Fernández-Castro, 1989).

g) Efecto de una descarga anterior

Si la adquisición de la evitación es precedida por un condicionamiento clásico de miedo (una descarga de la que no se puede escapar), los sujetos mostrarán generalmente mayor dificultad en aprender la respuesta de evitación, en comparación con aquellos a los que no se les ha aplicado anteriormente una descarga de la que no es posible escapar. Es el efecto denominado “indefensión aprendida” (Overmier y Seligman, 1967).

II. La respuesta de escape-evitación

Las explicaciones de la indefensión aprendida son varias (Guillamón y Parra, 1989). La interpretación cognitiva mantiene que el sujeto adquiere en primer lugar la expectativa de que la descarga es administrada independientemente de su conducta. Después, esa expectativa se transfiere a la fase de aprendizaje de evitación, impidiendo al sujeto aprender la contingencia de evitación. Si no se administra previamente ninguna descarga, no se desarrolla esa expectativa antagónica (Tarpy, 1980).



2.2. Técnicas para evaluar la respuesta de escape-evitación

Existen diversas preparaciones experimentales para evaluar el aprendizaje de escape-evitación. A continuación se describen las técnicas más utilizadas (Herz, 1960; Bures y cols., 1983):

a) Técnicas que implican la ruta horizontal de escape

1) Evitación en corredor (Runway avoidance):

II. El condicionamiento de escape-evitación

Esta preparación se realiza con una caja de dos compartimentos. Estos compartimentos suelen ser paralelepípedos con diferencias en el tamaño, el color y la textura. Entre ellos hay una puerta de guillotina que se puede accionar automáticamente. Uno de ellos constituye el compartimento de salida y el otro la meta; y suelen estar separados además por un corredor rectilíneo (de unos 140 cm de largo). El suelo de la salida y el corredor es de enrejado metálico para poder aplicar una descarga eléctrica.

Este tipo de aprendizaje de escape-evitación comienza con un periodo de exploración (unos 5 min), tras el cual se coloca al animal en el compartimento de salida. Se abre la puerta, y a veces, se añade el estímulo discriminativo, como por ejemplo un zumbido. Un cierto tiempo después (5-10 seg.) se aplica el choque eléctrico. La respuesta consiste en pasar al compartimento meta en el que el animal ya no recibe la descarga. Generalmente el animal permanece en la meta durante el intervalo entre ensayos (ITI) que suele ser de 1 min, y se vuelve a iniciar un ensayo. Ello obliga a manipular al animal para volverlo a colocar en el compartimento de salida.

Con esta técnica el aprendizaje es bastante rápido, consiguiendo la primera respuesta de evitación a los 3-5 ensayos. Una vez establecida la evitación, las reacciones de miedo se reducen al mínimo. El entrenamiento continúa hasta que el animal consigue el criterio establecido (p.e. 9 evitaciones en 10 ensayos consecutivos) o hasta que realiza un número determinado de ensayos.

II. La respuesta de escape-evitación

2) Caja de evitación (Shuttle-box avoidance):

El aparato consiste en una caja (shuttle-box) generalmente de 50 x 15-25 cm, dividida en dos compartimentos idénticos de planta rectangular. Entre ellos hay una valla, una puerta de guillotina o, incluso nada. La respuesta que se precisa para escapar o evitar las descargas es pasar al lado contrario de donde se esté en cada momento.

L.H. Warner, en 1932, fue el primero en describir una técnica de condicionamiento donde las ratas eran alojadas en una caja con dos compartimentos con una rejilla en el suelo separados por una valla de poca altura (Herz, 1960). Una corriente eléctrica (EI) era aplicada a través de la rejilla después de mostrarse una señal de peligro (EC). Los animales aprendían a evitar la descarga eléctrica saltando de un compartimento a otro. Describió tres tipos de respuesta: si el animal saltaba tras el inicio del EC (y antes del EI), realizaba la respuesta de evitación condicionada; si el animal respondía cuando el EI era aplicado, entonces realizaba una respuesta de escape; y si el animal no saltaba al otro compartimento en ningún momento del ensayo, producía un fallo en responder (no-respuesta).

La evitación en la "shuttle-box" puede ser posible en uno o en dos sentidos. La "evitación en un sentido" requiere que el animal siempre realice la respuesta de evitación atravesando la caja en el mismo sentido (similar a la variante anterior). Este procedimiento es difícil de

II. El condicionamiento de escape-evitación

automatizar porque requiere colocar al animal en el lado de salida antes del siguiente ensayo y es normalmente el experimentador quien lo coloca en el lado adecuado. La “evitación en dos sentidos” requiere que el animal evite la descarga eléctrica cruzando al lado opuesto al que se encuentra. Esta tarea suele estar automatizada, pues el animal no requiere ser manipulado en cada ensayo, pero resulta más difícil de aprender para el animal debido a que no existe una zona o área a salvo de la descarga eléctrica (Beninger, 1989).

De esta manera, el procedimiento más seguido es que primero se le permita al animal explorar la caja con la puerta abierta. Tras este periodo de adaptación, cada ensayo se inicia con la presentación del estímulo discriminativo (luz o sonido); si después de un cierto periodo de tiempo no pasa al otro lado, se aplica la descarga por las rejas del suelo, como en el corredor de un sentido. Si pasa antes de la descarga, se acaba inmediatamente el estímulo discriminativo o condicionado. En el intervalo entre ensayos el animal permanece dentro de la caja sin que se le tenga que trasladar.

Esta técnica es quizá la más utilizada y ha sufrido numerosas modificaciones. Los parámetros estándar suelen ser:

- Periodo de exploración o adaptación: 3-5 min.
- E. Discriminativo: luz de 5 seg. de duración.
- E. Aversivo o incondicionado: shock eléctrico de 0.3-1 mA. y 10 seg.
- Intervalo entre ensayos: variable de 30 seg. \pm 10.

II. La respuesta de escape-evitación

La ejecución en la shuttle-box es peor que en la variante anterior debido a que el animal tiene que volver al compartimento asociado con el estímulo aversivo lo que produce una mayor reacción de miedo en el animal, siendo más fuerte al comienzo del entrenamiento.

3) Corredor circular (Circular runway):

Mediante esta preparación se conservan las ventajas de la evitación en dos sentidos (la no manipulación del animal entre los ensayos) eliminando algunas de sus desventajas (baja adquisición por la interferencia).

El aparato es un corredor circular con 50 cm de diámetro interno y 80 cm el externo, separado en cuatro cuadrantes que pueden ser electrificados independientemente de manera que funciona como dos shuttle-box unidas en disposición circular; cada cuadrante representa la meta de un ensayo y la salida del siguiente, de esta forma el animal es forzado a desplazarse en un único sentido (sin que sea necesario su manejo entre ensayos). Aunque el camino no es recto la curvatura es uniforme y el movimiento es siempre en la misma dirección siendo la situación mucho más similar a la evitación de un sentido y tiene también similitud con la rueda de actividad, en la que el animal se mueve en una única dirección. El aprendizaje es así bastante rápido.

II. El condicionamiento de escape-evitación

4) Evitación de la fuente de shock:

Esta variante es una técnica de evitación más análoga a la situación natural de predación. En ella se aproxima la fuente de shock al sujeto y libera las descargas eléctricas al contacto con el animal. La medida de evitación suele ser la distancia entre el sujeto y la fuente de shock.

El aparato es un corredor circular por cuyo interior se desplaza a una velocidad constante de 2 r.p.m. la fuente de shock (una especie de puercoespín metálico). Cuando se hace contacto se para el movimiento 0.5 seg y se libera el shock eléctrico hasta que el animal escapa, continuando su movimiento 30 seg después. El sentido se alterna aleatoriamente.

El rasgo más importante de esta variante es la liberación del estímulo incondicionado por parte del estímulo condicionado. En otras variantes ambos estímulos están separados espacialmente.

b) Técnicas que implican respuestas de escape vertical (Pole-jump box)

S. Courvoisier y cols., en 1953, basándose en las reglas paulovianas del condicionamiento, entrenaron ratas a trepar a una cuerda después de un EC auditivo para evitar la descarga eléctrica (EI) aplicada al suelo de rejilla del habitáculo donde se hallaba el animal. Este procedimiento fue ampliamente utilizado. Cook y cols., en 1955, cambiaron la cuerda por un

II. La respuesta de escape-evitación

palo de madera con una superficie áspera como área a salvo de la descarga eléctrica. Este tipo de técnicas también presentan tres tipos de respuesta: evitación, escape y no-respuesta. Además presentan un cuarto tipo: la “respuesta de evitación condicionada secundaria” que consiste en que los animales bien entrenados saltan al palo tan pronto como son alojados en la caja experimental, sin esperar al EC (Herz, 1960). La respuesta efectiva, por tanto, consiste en saltar a una plataforma o a lo alto de un palo.

Las ventajas que presenta son: la respuesta es simple, se distingue el comienzo del final y el retorno puede ser espontáneo por fatiga muscular (si requiere equilibrio mantenerse en la meta) o puede ser forzosa eliminando la plataforma de forma automática (p.e. mediante una barrera móvil puede forzarse al animal para que baje de la plataforma) siendo inaccesible durante el periodo entre ensayos. A diferencia de la “shuttle-box” en dos sentidos, en la “pole-jump box” la posición de seguridad se diferencia de la de riesgo.

Con este procedimiento se consigue un aprendizaje más rápido que en la evitación de un sentido (esto es debido a que se requiere una respuesta discreta que puede ser realizada en muy poco tiempo). En algunos animales el aprendizaje requiere un único ensayo, por lo que no recibe más shocks durante el aprendizaje, que en realidad continúa como una condición de extinción. Este tipo de evitación es más resistente a la extinción que otras formas de conducta de evitación (en ocasiones se han necesitado hasta 900 ensayos).

II. El condicionamiento de escape-evitación

Una técnica particular que implica una respuesta de escape vertical es el escape natatorio. En esta preparación la respuesta es únicamente de escape siendo el estímulo incondicionado la inmersión en agua. El animal puede escapar a través de una cuerda (1 cm de diámetro) suspendida en el centro del tanque.

c) Respuesta de retirada de la pata

Bechterev y cols. fueron los primeros en utilizar esta técnica de evitación activa (Overmier, 1979). En ella el animal, generalmente gatos, perros o monos, tienen que responder levantando la pata en respuesta al EC para evitar el EI. Permite estudiar simultáneamente los cambios en las funciones autonómicas (p.e. el ritmo cardíaco) las cuales acompañan a las reacciones motoras condicionadas.

d) Respuestas de evitación derivadas de la conducta operante libre

Son aquellas modificaciones del método de conducta operante de Skinner, en las cuales el animal es entrenado para evitar la descarga eléctrica presionando una palanca o haciendo girar una rueda (p.e. una rueda de actividad, es decir, correr sin moverse del sitio).



2.3. El papel de la dopamina en la respuesta de escape-evitación

El sistema dopaminérgico parece ser el de mayor implicación en el aprendizaje de escape-evitación. Así los animales con niveles cerebrales de catecolaminas disminuidos muestran un déficit en la respuesta de evitación condicionada (Beninger y cols., 1980; Salamone, 1992). Pero mientras la lesión bilateral de la sustancia negra (origen del haz dopaminérgico nigroestriatal) produce déficits en la respuesta de evitación, la destrucción bilateral del haz noradrenérgico dorsal no alteró la evitación en un sentido, mejorando incluso la de doble sentido (Beninger y cols., 1980).

La lesión bilateral del córtex frontal de la rata (que recibe aferencias dopaminérgicas del núcleo tegmental ventral) causa un deterioro en el aprendizaje de la tarea de evitación activa. Y la estimulación intracraneal del núcleo tegmental ventral contingente a la emisión de una respuesta correcta elimina este deterioro del aprendizaje.

El bloqueo de la transmisión dopaminérgica, ya sea producido por la administración de neurolepticos o por el tratamiento con 6-OHDA, provoca un déficit en el aprendizaje de la evitación activa (p.e Petty y cols., 1984; Bloom y cols., 1989). Así, las neuronas dopaminérgicas

II. El condicionamiento de escape-evitación

parecen necesarias, no sólo para la adquisición de la respuesta operante, sino también para la efectiva continuidad de la respuesta condicionada (Beninger, 1983; Miller y cols., 1990). Parece ser que dicho déficit es el resultado de una disfunción, concretamente, en los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y nigroestriatal (Bloom y cols., 1989). Y los resultados parecen mostrar que los antagonistas de los receptores D1 actúan sobre el refuerzo al igual que sobre la ejecución de la respuesta condicionada, mientras que los antagonistas de los receptores D2 tienen un efecto más específico sobre la ejecución de la tarea condicionada (Miller y cols., 1990).

Algunos autores han cuestionado un efecto específico de los neurolépticos sobre la respuesta de evitación condicionada, atribuyendo su déficit al efecto inhibitorio de estos psicofármacos sobre la actividad motora (Fowler y cols., 1986 y 1990). Otros han propuesto que la administración de antagonistas dopaminérgicos deterioran la evitación activa actuando sobre el refuerzo (Fibiger y Phillips, 1979; Wise, 1982; Ettenberg, 1989). En cualquier caso, existen numerosos datos que implican las vías dopaminérgicas en el aprendizaje de escape-evitación. En el capítulo IV se tratará la acción de los neurolépticos sobre el aprendizaje de la respuesta de escape-evitación.



2.4. Diferencias de sexo en la respuesta de escape-evitación

Distintos trabajos han propuesto que las hormonas gonadales ejercen también influencia sobre conductas no reproductivas de los individuos (Archer, 1975; Beatty, 1979; Guillamón y cols., 1988; Haaren y cols., 1990). La influencia de estas hormonas sobre dichas conductas puede ser tanto a nivel organizacional, es decir, sobre la organización estructural y funcional del Sistema Nervioso Central (SNC), como a nivel activacional, es decir, efectos transitorios de un estado hormonal momentáneo sobre la forma o intensidad de la conducta emitida. Las conductas no reproductivas incluirían aquellas que tienden a variar dependiendo de los cambios en las contingencias ambientales inmediatas, como ocurre en las conductas aprendidas (Haaren y cols., 1990).

En este apartado vamos a ofrecer una visión de las diferencias de sexo encontradas en el condicionamiento de la evitación activa y los efectos de la manipulación hormonal en animales intactos.

La literatura recoge que las ratas hembras adquieren la respuesta de evitación discriminada más rápidamente que los machos y la extinción de su conducta es más lenta (Haaren y cols., 1990). Pero estas diferencias sólo se han observado cuando se evalúa a los animales en el periodo con luz del ciclo circadiano luz-oscuridad (Beatty, 1979) y después de los 90 días de edad (Guillamón y cols., 1988).

II. El condicionamiento de escape-evitación

Arenas y cols. han encontrado que en ratones son los machos los que adquieren la respuesta de escape-evitación más rápidamente y alcanzan un mayor número de evitaciones (Arenas y cols., 1995a).

Se ha visto también que las fluctuaciones en los niveles de estradiol durante el ciclo estral de la rata influyen sobre la adquisición de la respuesta de evitación condicionada. Así, durante la fase de diestro se observa una mejor adquisición de la respuesta de evitación, siendo peor la adquisición durante las fases de estro y de metaestro. Además, la ovariectomía mejora la ejecución de esta respuesta de evitación y la administración de estradiol la empeora (Díaz-Véliz y cols., 1989, 1991, 1994 y 1995). Sin embargo, parece que el nivel óptimo de ejecución de la rata se da en la fase de proestro, coincidiendo con el pico de estradiol en plasma, obteniéndose su nivel inferior de ejecución durante la fase de diestro (Guillamón y cols., 1988; Haaren y cols., 1990).

En general, se ha considerado que la gonadectomía en la época adulta no altera las diferencias observadas en esta conducta (Beatty, 1979; Guillamón y cols., 1988), pero hay excepciones. La ovariectomía de las ratas hizo que sus respuestas de evitación en una "shuttle-box" fueran menores que las mostradas por las hembras ovariectomizadas tratadas con estrógenos y progesterona, asemejándose a la conducta de los machos intactos (Haaren y cols., 1990). De forma opuesta, Díaz-Véliz y cols., (1989, 1991, 1994 y 1995) han observado que la ovariectomía de ratas adultas producía una mejoría en la respuesta de evitación condicionada.

II. La respuesta de escape-evitación

Arenas y cols. describen resultados en la misma dirección obtenidos con ratones: la gonadectomía mejoró la adquisición de la respuesta de evitación condicionada en el grupo salino aumentando el número de evitaciones (Arenas y cols., 1995b).

Otros autores han descrito que la castración de ratas machos tendió a mejorar la conducta de evitación presionando una palanca. En la evitación de Sidman, la gonadectomía deterioró la adquisición de la respuesta tanto en machos como en hembras; y la administración de distintas combinaciones de hormonas a machos castrados (estradiol, estradiol + progesterona, progesterona, testosterona) no alteró significativamente la conducta de los sujetos, aunque el tratamiento con estradiol tendió a facilitar la adquisición de la evitación de Sidman (Haaren y cols., 1990).

Estos resultados sugieren que los efectos activadores de las hormonas gonadales sobre la respuesta de evitación activa dependen de la situación experimental, variando los resultados según se trate de un tipo de prueba u otro (Guillamón y cols., 1988). Por tanto, es difícil establecer la influencia activacional de dichas hormonas sobre la evitación activa.

La exposición a andrógenos en el periodo neonatal, junto a la administración de testosterona cuando la rata es adulto, hace que las hembras muestren una conducta de evitación en la "shuttle-box" similar a la de los machos intactos; es decir, la androgenización neonatal de las

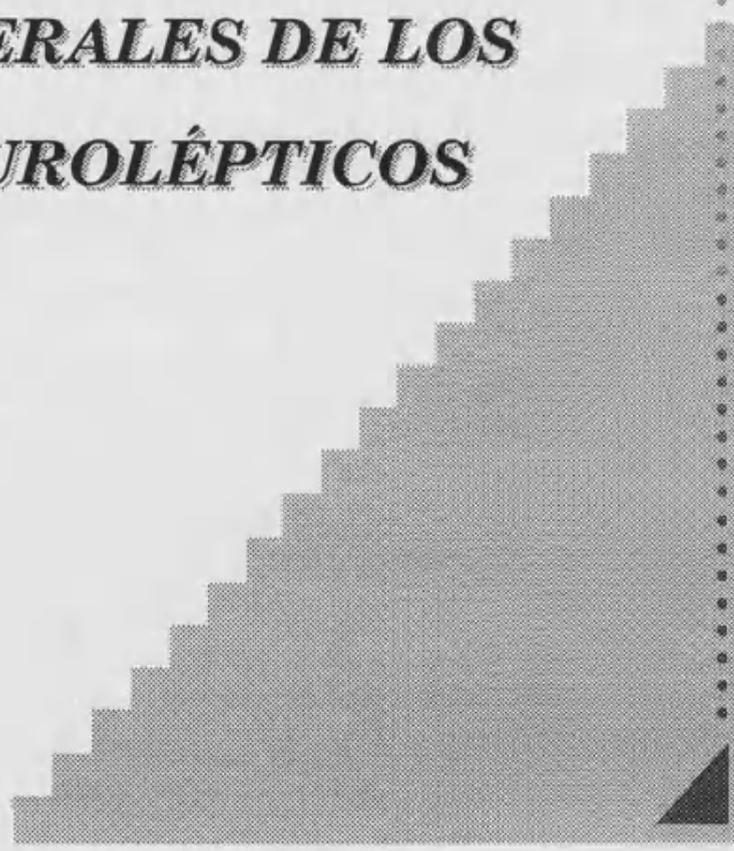
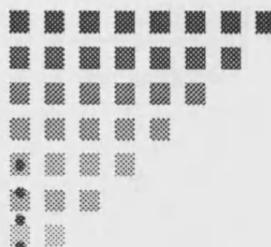
II. El condicionamiento de escape-evitación

hembras disminuyó su número de evitaciones (Beatty, 1979; Haaren y cols., 1990). Y la exposición prenatal de un antiandrógeno más la castración neonatal, hizo que la conducta de los machos en evitación fuera indistinguible de la de las hembras (Guillamón y cols., 1988; Haaren y cols., 1990). Estos resultados sugieren una acción organizadora de los andrógenos sobre la respuesta de evitación activa.

La castración de las ratas machos y las ratas hembras antes de la pubertad, retrasó la extinción de la respuesta de evitación por salto, en comparación a los machos y hembras intactos. Pero la androgenización de las ratas hembras acortó la extinción de esta respuesta de evitación, mientras que el tratamiento de estrógenos y progesterona de ratas ovariectomizadas prolongó su extinción (Haaren y cols., 1990).

En general, estos resultados parecen indicar que los efectos de las manipulaciones de las hormonas gonadales sobre el aprendizaje de la evitación activa dependen mucho de los parámetros del procedimiento experimental seguido (Guillamón y cols., 1988; Haaren y cols., 1990).





***III. CARACTERÍSTICAS
GENERALES DE LOS
NEUROLÉPTICOS***

III. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS NEUROLÉPTICOS

3.1. Origen y química

La introducción, en la década de los 50, de los neurolépticos revolucionó la práctica de la psiquiatría, pues no se disponía de ningún tratamiento regularmente eficaz para los trastornos psicóticos (Winter, 1993). El empleo de neurolépticos ha suprimido prácticamente los tratamientos de choque (electroshock) en la esquizofrenia y ha reducido considerablemente el número de enfermos hospitalizados (Lickey y Gordon, 1986; Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988; Winter, 1993). Desde el punto de vista químico, los principales grupos de antipsicóticos son:

- Fenotiacinas (p.e. clorpromacina).
- Tioxantenos (p.e. tiotixeno).
- Butirofenonas (p.e. haloperidol).
- Derivados reserpínicos (p.e. reserpina).
- Dibenzodiacepinas (p.e. clozapina).
- Difenilbutilpiperidinas (p.e. pimocida).
- Derivados indólicos (p.e. molindona).
- Benzamidas sustituidas (p.e. sulpiride).

III. Características generales de los neurolépticos

A su vez, las fenotiacinas se subdividen en alifáticas (p.e. clorpromacina), piperidínicas (p.e. tioridacina) y piperacínicas (p.e. perfenecina) (Bueno y cols., 1985).

No existen datos que indiquen que ningún neuroléptico es más efectivo que otro en el tratamiento de la esquizofrenia; la selección del fármaco se basa generalmente en el perfil de efectos secundarios (Pickar, 1995).

A continuación se comentan brevemente algunas características de los neurolépticos empleados en la presente tesis doctoral:

a) Haloperidol

El haloperidol es un potente neuroléptico del grupo de las butirofenonas, cuyo nombre químico es 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-butanona y su fórmula empírica $C_{21}H_{23}ClFNO_2$. Es una sustancia blanca, inodora, insípida, insoluble en agua, soluble en soluciones diluidas de ácido láctico o tartárico, inestable a la luz y con peso molecular de 375,9. (Reynols, 1982; Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988).

Descubierto por Paul Janssen en 1957, es de uso frecuente en el tratamiento de los desórdenes psicóticos, particularmente en el de la

III. Características generales de los neurolépticos

esquizofrenia. Ampliamente estudiado, ha servido como instrumento de producción científica, contribuyendo en gran medida al desarrollo histórico de la psicofarmacología y la neurobioquímica; y ha jugado un papel importante en la evolución de la Psiquiatría moderna (Laduron, 1989). Frecuentemente ha sido utilizado como patrón de referencia para el estudio de nuevos compuestos antipsicóticos (Gerlach, 1991).

b) Raclopride

Su nombre químico es (-)-(S)-3,5-dicloro-N-(1-etil-2-pirrolidinil)metil-6-metoxisalicilamida, tiene un peso molecular de 497,4 y su fórmula empírica es $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot C_4H_6O_6$. El raclopride es un antagonista altamente selectivo del receptor dopaminérgico D_2 perteneciente al grupo de las benzamidas sustituidas (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989). De hecho se utiliza muy frecuentemente este compuesto, marcado radiactivamente, en Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para el examen de receptores dopaminérgicos centrales D_2 en humanos (Farde y cols., 1989 y 1995; Lammertsma y cols., 1996). Es de alta potencia, con una acción central relativamente rápida y los primeros ensayos clínicos sugieren que tiene eficacia antipsicótica con un bajo perfil de síntomas extrapiramidales (Casey y cols., 1991).

Es estructuralmente similar al sulpiride, pero su afinidad por el receptor D_2 es mucho mayor. Comparte algunos efectos conductuales con

III. Características generales de los neurolépticos

él pero tiene la ventaja de ser más potente y producir un menor aumento de prolactina.

Muestra una clara separación entre las dosis que inhiben la estereotipia y locomoción inducidas por apomorfina y las que producen catalepsia (Tamminga y Gerlach, 1987), lo que puede indicar una separación entre las dosis que tienen efectos antipsicóticos y las que producen efectos secundarios extrapiramidales. El raclopride aumenta los índices clínicos de recaptación dopaminérgica durante el tratamiento de pacientes esquizofrénicos de manera similar a la observada previamente con antipsicóticos clásicos: aumenta la concentración en plasma de ácido homovanílico en magnitud equivalente al haloperidol (Csernansky y cols., 1994).

c) Clozapina

Sintetizada en 1959, su nombre químico es 8-cloro-11-(4-metil-1-piperacenil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina, tiene un peso molecular de 326,83 y su fórmula empírica es $C_{18}H_{19}ClN_4$. Pertenece al grupo de las dibenzodiazepinas y es un fármaco antipsicótico único. Es un antagonista no selectivo D_1 y D_2 (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995), que actúa más sobre los receptores D_4 (Kebabian y Neumeyer, 1994; Seeman y Tol, 1994; Civelli, 1995; Kusumi y cols., 1995; Roth y cols., 1995; Seeman, 1995a y 1995b; Tol y Seeman, 1995), y también bloquea a otros muchos receptores

III. Características generales de los neurolepticos

del SNC incluyendo muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos e histamínicos (Nielsen y Andersen, 1991, Gerlach, 1991; Kane, 1993; Nordström y cols., 1993; Mortimer, 1994; Sumiyoshi y cols., 1994; Kusumi y cols., 1995; Sumiyoshi y cols., 1995). La clozapina actúa selectivamente en la neuronas dopaminérgicas A10 (área tegmental ventral) (Nielsen y Andersen, 1991). A diferencia de otros antipsicóticos, la clozapina no produce un antagonismo específico de las esterotipias inducidas por agonistas dopaminérgicos como la apomorfina (Sanger, 1985), y tampoco induce catalepsia en roedores (Sanger, 1985; Hoffman y Donovan, 1995).

La clozapina fue primero desarrollada y probada en los años 60, pero fue retirada de un uso extendido en 1975 debido al riesgo de producir agranulocitosis (asociada con una mayor edad y con el género femenino), enfermedad puede desembocar en la muerte. Por estos motivos el tratamiento con clozapina requiere un riguroso seguimiento hematológico. En 1989 se habían producido más de 100 casos de agranulocitosis en el mundo en pacientes recibiendo clozapina; la mayoría de estos casos habían ocurrido entre la semana 6 y 18 del tratamiento (Kane y cols., 1989). Esta agranulocitosis no es dependiente de la dosis ni se restringe a las primeras fases del tratamiento (Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995). El riesgo de agranulocitosis es aproximadamente del 1% (Kane, 1990). Debido a este efecto secundario potencialmente fatal, los pacientes con historial previo de agranulocitosis inducida por otros neurolepticos son excluidos del tratamiento con clozapina. No obstante, se ha informado de algunos casos con

III. Características generales de los neurolépticos

antecedentes de agranulocitosis que han sido tratados con éxito mediante este fármaco (Bauer y Mackert, 1994; Bauer, 1995). Junto a la agranulocitosis, la clozapina induce otros efectos secundarios hematológicos, la mayoría de ellos leves y transitorios (Hummer y cols., 1994).

En febrero del 90 la clozapina fue introducida en el mercado estadounidense para ser utilizada con aquellos pacientes que no responden al tratamiento (aprox. un 30%). Aunque se han usado una variedad de fármacos para el tratamiento de esta esquizofrenia refractaria, la clozapina produce los mayores beneficios en estos pacientes (Kane y cols., 1989; Meltzer y cols., 1989; Kane, 1990; Hagger y cols. 1993; Kane, 1993; Chouinard y cols., 1994; Lieberman y cols., 1994; Miller y cols., 1994; Mortimer, 1994; Awad y cols., 1995; Cavallaro y cols., 1995; Jonsson y Wålinder, 1995; Kane, 1995; Meltzer y Okayli, 1995; Perry, 1995). Además de en los pacientes refractarios al tratamiento, también es utilizada en aquellos que muestran intolerancia a los fármacos antipsicóticos estándar (Lieberman y cols., 1994). En estos grupos una menor edad al inicio de la enfermedad y el género femenino se han mostrado predictores de una peor respuesta a la clozapina (aunque en el conjunto global de pacientes con esquizofrenia el género femenino es un buen predictor); mientras que la presencia de efectos secundarios extrapiramidales durante el tratamiento previo con neurolépticos clásicos y el diagnóstico de esquizofrenia paranoide parecen ser predictores de una buena respuesta (Honigfeld y Patin, 1989; Lieberman y cols., 1994; Pickar, 1995); mejoría que se observa en tan sólo

III. Características generales de los neurolépticos

una semana de tratamiento en los pacientes que responden al mismo (Stern y cols., 1994). Se ha observado también que los niveles plasmáticos de clozapina correlacionan con la respuesta terapéutica al fármaco (Kronig y cols., 1995).

La ventaja terapéutica de la clozapina es que, comparada con los neurolépticos tradicionales, tiene un mayor efecto sobre la mayoría de los síntomas esquizofrénicos (síntomas positivos y negativos, ansiedad y tensión), el funcionamiento social y la frecuencia de rehospitalización (Gerlach, 1991). Al igual que la risperidona, se ha mostrado particularmente efectiva frente a los síntomas negativos de la esquizofrenia (Lingjaerde, 1994; Miller y cols., 1994; Fleischhacker, 1995; Lindenmayer, 1995; Kane, 1995; Perry, 1995). El tratamiento a largo plazo con clozapina parece tener también efectos beneficiosos sobre un amplio rango de funciones cognitivas (Buchanan y cols., 1994). Además, produce mínima elevación en los niveles de prolactina (Kane y cols., 1981; Coward y cols., 1989; Lieberman y cols., 1989; Lee y cols., 1995) y pocos efectos adversos extrapiramidales (Kane, 1993; Kane, 1995; Pickar, 1995). Los síndromes extrapiramidales agudos de distonía, acatisia y parkinsonismo rara vez aparecen, mientras que estos síndromes se desarrollan hasta en un 75% de los pacientes que reciben neurolépticos tradicionales (Casey, 1989). Se ha señalado que la falta de efectos extrapiramidales de la clozapina puede explicarse por una ocupación relativamente menor de los receptores D₂ que los neurolépticos clásicos (Nordström y cols., 1995).

III. Características generales de los neurolépticos

En general, la clozapina no está completamente libre de inducir efectos secundarios extrapiramidales, aunque éstos son claramente menos severos y parecen ser de calidad diferente a aquellos inducidos por antipsicóticos típicos. El temblor fino y la bradicinesia parecen ser los problemas más comunes (Kurz y cols., 1995). Además la clozapina no produce discinesia tardía, incluso se ha mostrado eficaz en el tratamiento de algunos pacientes esquizofrénicos crónicos con discinesia tardía (Lieberman y cols., 1989; Naber y cols., 1989; Lieberman y cols., 1991; Kurz y cols., 1995; Gerlach y cols., 1996), lo cual resulta de gran importancia ya que actualmente no existe un tratamiento satisfactorio para la discinesia tardía. La clozapina también se ha mostrado particularmente efectiva, a dosis bajas, en el tratamiento de psicosis inducida por L-Dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (Meltzer y cols., 1995).

d) SCH 23390

El nombre químico de este fármaco es 7-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzacepin-7-ol, con un peso molecular de 324,1 y fórmula empírica $C_{17}H_{18}ClNO \cdot HCl$. Fue descubierto en 1983 (Iorio y cols., 1983) y es un antagonista específico y selectivo de los receptores D_1 (Hyttel, 1983; Iorio y cols., 1983). En cuanto a su mecanismo de acción, parece ser que los receptores D_1 desempeñan un papel facilitador de la expresión de la estimulación de los receptores D_2 y por consiguiente pueden ejercer un importante control sobre la función dopaminérgica (Nielsen y Andersen, 1991). A dosis relativamente bajas el SCH 23390

III. Características generales de los neurolépticos

produce menos efectos identificados preclínicamente con efectos secundarios extrapiramidales que los antagonistas D₂ (Fowler y Liou, 1994). Así por ejemplo, se ha encontrado que con la administración de 0.5 mg/kg/día s.c. de este fármaco no se observaron diferencias significativas en las discinesias orales de las ratas respecto a las control (Kakigi y cols., 1995).

El SCH 23390 reduce la actividad locomotora de manera dependiente de la dosis (Hoffman y Beninger, 1985) y disminuye la frecuencia de respuesta mantenida por estimulación eléctrica intracraneal (Nakajima y McKenzie, 1986).

También inhibe la respuesta de escape-evitación y la respuesta operante de presionar una palanca de forma dependiente de la dosis (Nakajima, 1986), pero sus acciones en estas pruebas conductuales no son idénticas a los efectos de los neurolépticos típicos como el haloperidol; estos últimos tienen un efecto gradual mientras que el SCH 23390 tiene un efecto inmediato y más constante (Sanger, 1987).

El tratamiento crónico con SCH 23390 en ratas produce efectos catalépticos dependientes de la dosis que también difieren en sus propiedades temporales a los producidos por el haloperidol. La catalepsia inducida por haloperidol tuvo un inicio más lento y una mayor duración, y la catalepsia inducida por SCH 23390 tuvo un inicio rápido pero una duración corta (Lappalainen y cols., 1989). Resultados similares se han

III. Características generales de los neurolépticos

encontrado con la administración aguda de estos fármacos en ratones (Ushijima y cols., 1995).

En cierta medida resulta sorprendente la reducción de la respuesta de escape-evitación por el SCH 23390 ya que este efecto inhibitor por parte de los neurolépticos se considera que está mediado por los receptores D₂. El SCH 23390 también tiene el efecto llamativo de antagonizar la conducta estereotipada inducida por apomorfina y anfetamina (conductas que se consideran también mediadas por los receptores D₂), y paradójicamente bloquear la conducta estereotipada inducida por un agonista selectivo D₂ como el RU 24213 (Pugh y cols., 1985; Molloy y cols., 1986).

Al igual que otros neurolépticos, el SCH 23390 abole la preferencia de lugar inducida por sustancias como la anfetamina, la morfina, la nicotina y el diacepan; y la aversión al lugar inducida por la naloxona, la fenciclidina, la picrotoxina y el litio (Acquas y cols., 1989; Acquas y Di Chiara, 1994).



3.2. Farmacocinética

a) Absorción

La absorción de la mayoría de los fármacos, incluidos los antipsicóticos, se produce vía difusión pasiva. Después de la administración oral, el pico plasmático máximo de los neurolépticos aparece transcurridas de 2 a 4 horas. Pero existe una amplia variabilidad entre-sujetos en parámetros farmacocinéticos tales como la máxima concentración plasmática (Marder, 1994). También hay que señalar que la absorción es la variable farmacocinética que menos se ve afectada por la edad (Zaleon y Guthrie, 1994).

La absorción por el tracto gastrointestinal puede resultar alterada por varios factores, entre ellos el uso concomitante de sustancias que retarden la motilidad digestiva, al provocar que el fármaco permanezca durante más tiempo en contacto con la mucosa gástrica, retardándose así su absorción. Esta eventualidad se presenta con cierta frecuencia en la administración combinada de antipsicóticos y antiparkinsonianos anticolinérgicos. Cuando se utiliza la vía intramuscular, el pico aparece entre 10 y 30 minutos, en función de la rapidez de absorción, irrigación del músculo y liposolubilidad del fármaco (Bueno y cols., 1985).

III. Características generales de los neurolépticos

b) Distribución

Los antipsicóticos, una vez absorbidos, pasan a la circulación general, donde se unen, en un 90 al 98 % del total, a las proteínas plasmáticas, y permanece farmacológicamente activa sólo la fracción libre. Así pues, en pacientes con hipoproteinemia aumenta la actividad de los antipsicóticos administrados (Bueno y cols., 1985). Desde la circulación general alcanzan el sistema nervioso central (SNC), atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica debido a su alta liposolubilidad (Reynolds, 1982; Bueno y cols., 1985; Suderland y Cohen, 1987). Este aspecto suele verse alterado con la edad debido al aumento general de grasa corporal (Zaleon y Guthrie, 1994).

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen han permitido un avance notable en la determinación de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos; de esta manera se ha observado cierta correlación lineal entre los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica (Bueno y cols., 1985). Aunque existen algunas limitaciones para utilizar los niveles plasmáticos como predictores de esa respuesta terapéutica, tales como que las concentraciones plasmáticas del fármaco no reflejen las concentraciones cerebrales (Marder, 1994).

c) Biotransformación

La metabolización de estos fármacos se efectúa en el hígado por glucuroconjugación, hidroxilación y formación de sulfóxidos (Bueno y

III. Características generales de los neurolépticos

cols., 1985). Así, por ejemplo, el haloperidol, que se difunde por todos los tejidos, sufre N-dealquilación oxidativa y se elimina transformado por heces y orina; su vida media plasmática varía de 12 y 22 horas, y su eliminación es prácticamente total en 72 horas. La clozapina también se biotransforma por N-dealquilación del grupo metílico de la piperazina y es desahalogenada, siendo el N-óxido su principal metabolito. Las benzamidas sustituidas, como el raclopride, tienen una vida plasmática media más corta (4-8 horas) y se metabolizan en escasa proporción eliminándose de forma activa por el riñón (Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988).

d) Eliminación

La excreción de estos fármacos tiene lugar principalmente por vía urinaria (como se acaba de señalar), y en menor proporción, por vía biliar. La primera fase de eliminación es rápida (2 horas después de las tomas), y la segunda más lenta (30 horas después de las tomas), en la cual se elimina el fármaco acumulado en el tejido adiposo. El tiempo de eliminación aumenta con la edad con el riesgo resultante de la acumulación del fármaco (Bueno y cols., 1985; Zaleon y Guthrie, 1994).



III. Características generales de los neurolépticos

3.3. Mecanismos de acción

El estudio de los mecanismos de acción de los neurolépticos ha proporcionado gran información, no sólo sobre la patogénesis de enfermedades mentales como es la esquizofrenia, sino también sobre el conocimiento y funcionamiento del SNC. Pero a pesar del gran número de trabajos realizados durante las cuatro décadas que han sido utilizados estos fármacos, los mecanismos farmacológicos por medio de los cuales los neurolépticos ejercen sus efectos beneficiosos no se conocen con precisión (Lickey y Gordon, 1986; Ellenbroek y cols., 1991; Winter, 1993; Lieberman, 1993). La explicación de este estado de ignorancia es simple: no se conoce la etiología de los principales trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia (Winter, 1993).

a) La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia postula que la hiperactividad en los sistemas dopaminérgicos causa los signos y los síntomas característicos de la enfermedad (Fibiger, 1991; Joyce, 1993; Winter, 1993, Seeman y Tol, 1994; Kahn y Davis, 1995; Wright y Woodruff, 1995). El aval principal de esta hipótesis proviene de tres hallazgos:

III. Características generales de los neurolépticos

1) En general, todos los fármacos antipsicóticos, a pesar de sus diferencias en la clase química y otras propiedades, comparten un rasgo común: la capacidad para reducir la transmisión sináptica en las sinapsis dopaminérgicas (Fibiger y Phillips, 1985; Mortimer, 1994; Carlsson, 1995).

2) El tratamiento crónico con anfetamina causa un síndrome que se asemeja mucho a la esquizofrenia paranoide (Winter, 1993). Los agonistas dopaminérgicos como la anfetamina, la apomorfina, la L-dopa, o el LSD-25 provocan estados confusionales y delirantes, que en el caso de la anfetamina son difícilmente distinguibles de los provocados por la esquizofrenia aguda paranoide (Lickey y Gordon, 1986; Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988).

3) En los cerebros esquizofrénicos se han observado alteraciones funcionales en el sistema dopaminérgico: niveles más elevados de dopamina y sus metabolitos, y una mayor densidad de receptores dopaminérgicos (Reynolds y Mason, 1994; Seeman y Tol, 1994; Kahn y Davis, 1995; Murray y cols., 1995).

En 1963, Carlsson y sus colaboradores fueron los primeros en apuntar el rol de la dopamina en el mecanismo de acción de los antipsicóticos (Ellenbroek y cols., 1991). Así, los neurolépticos actúan principalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos del SNC

III. Características generales de los neurolepticos

(Lickey y Gordon, 1986; Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988; Miller y cols., 1990; Joyce, 1993; Winter, 1993).

A pesar de las pruebas de que los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos aún se desconoce cómo dicho boqueo produce la mejoría de los síntomas de la esquizofrenia. Sorprendentemente, los investigadores pueden predecir mejor la potencia clínica de un fármaco por su capacidad para desplazar al haloperidol de su unión a los receptores dopaminérgicos que por su capacidad para desplazar a la dopamina de estos mismos receptores. Pero este hecho es quizá la mayor demostración de que para la acción de los medicamentos antipsicóticos es imprescindible que se produzca un bloqueo de los receptores dopaminérgicos (Lickey y Gordon, 1986).

Aunque no se conocen los mecanismos que median entre el bloqueo de los receptores y la mejoría de los síntomas esquizofrénicos, sí se conocen dos cambios que se producen poco después de dicho bloqueo (que parecen debidos al intento que hace el cerebro de combatir los efectos de los antipsicóticos y mantener así estable la transmisión dopaminérgica): 1) las neuronas postsinápticas aumentan el número de receptores y 2) aumenta la síntesis de dopamina (Lickey y Gordon, 1986).

El bloqueo de los receptores activaría los mecanismos de retroalimentación de las neuronas dopaminérgicas, provocando una aceleración del metabolismo y la síntesis de los agonistas dopaminérgicos. Por ello, los neurolepticos estimularían la síntesis y recaptación de la

III. Características generales de los neurolépticos

dopamina al igual que su liberación (Carlsson, 1982). Pero el mecanismo resulta mucho más complejo si tenemos en cuenta que a) hay varios tipos de receptores dopaminérgicos, b) que de las distintas vías dopaminérgicas algunas parecen más implicadas que otras en la esquizofrenia, y c) que los neurolépticos también actúan sobre otros receptores distintos a los de dopamina.

b) Tipos de receptores postsinápticos dopaminérgicos

Existen diferentes tipos de receptores dopaminérgicos (Kebabian, 1984; Davis y cols., 1991; Healy, 1991; Gingrich y Caron, 1993; Kebabian y Neumeyer, 1994; Seeman y Tol, 1994; Civelli, 1995; Kahn y Davis, 1995; Sedvall y Farde, 1995; Seeman, 1995a y 1995b) y los neurolépticos no actúan de la misma manera sobre todos ellos, observándose grandes diferencias entre los distintos fármacos (Ellenbroek y cols., 1991). Actualmente podemos distinguir hasta 5 tipos de receptores dopaminérgicos:

- Los receptores D₁ se relacionan con la adenilciclase (Farde y cols., 1987; Davis y cols., 1991; Kahn y Davis, 1995). Se han distinguido dos isómeros del receptor D₁: el D_{1a}, en el estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio; y el D_{1b}, restringido al núcleo mamilar, el hipocampo y el núcleo pretectal anterior (Vadasz y cols., 1992).

III. Características generales de los neurolépticos

- Los receptores D₂, por el contrario, no están asociados con la adenilciclase, localizándolos en mayor medida en el estriado y en el sistema límbico (Farde y cols., 1987; Davis y cols., 1991; Kahn y Davis, 1995). También se han distinguido dos subtipos, el D_{2a} y el D_{2b} (Davis y cols., 1991; Kahn y Davis, 1995).
- En 1990, Sokoloff y cols. aíslan el receptor dopaminérgico D₃, con similares propiedades al D₂ pero preferentemente localizado en las áreas límbicas del cerebro (Healy, 1991; Vadasz y cols., 1992; Sedvall y Farde, 1995).
- Algo más tarde, se caracteriza el D₄, con gran similitud en estructura y farmacología a los receptores D₂ y D₃. Se distribuye mayoritariamente en el cerebro medio, amígdala y córtex frontal; y presenta gran afinidad por el neuroléptico atípico clozapina (Vadasz y cols., 1992; Kahn y Davis, 1995; Lahti y cols., 1995; Roth y cols., 1995; Seeman, 1995a y 1995b).
- Y por último, estaría el receptor D₅, muy similar al D₁, pero con mayor afinidad por la dopamina (Davis y cols., 1991; Kahn y Davis, 1995). Se ha detectado principalmente en el putamen-caudado, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y el bulbo olfatorio (Vadasz y cols., 1992).

Por sus semejanzas estructurales y funcionales los cinco isómeros actuales de receptores dopaminérgicos pueden agruparse dentro de dos grupos que se corresponden con los dos tipos iniciales. Así los receptores del grupo D1 (acoplados a la adenilciclase y un segundo mensajero)

III. Características generales de los neurolépticos

incluyen los D₁ y los D₅, mientras que los del grupo D₂ incluyen los D₂, D₃ y D₄ (Gingrich y Caron, 1993; Seeman y Tol, 1994; Civelli, 1995; Seeman, 1995a y 1995b).

En un estudio se encontró que el tratamiento con diez neurolépticos clásicos químicamente distintos produjo un 65-89% de ocupación de los receptores dopaminérgicos D₂ (Farde y cols., 1989). Este hallazgo representa un fuerte apoyo a la hipótesis de que el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos está relacionado con un grado sustancial de ocupación del receptor D₂. La mayoría de los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores D₂ en correlación directa a su potencia clínica, excepto la clozapina que actúa más sobre los receptores D₄ (Seeman, 1995c).

También se ha comprobado que los cerebros de los esquizofrénicos tienen gran cantidad de receptores dopaminérgicos (Seeman y cols, 1993; Seeman y Tol, 1994; Sedvall y Farde, 1995; Seeman, 1995a y 1995b; Seeman y Tol, 1995). Según Seeman y Tol, la densidad de los receptores D₂ y D₃ está elevada en un 10% mientras que la densidad del receptor D₄ lo está en un 600% (Seeman y Tol, 1994; Tol y Seeman, 1995); y este aumento no puede ser explicado por la elevación de receptores extra debida a la medicación antipsicótica (Kusumi y cols., 1995b; Seeman, 1995b), pues por ejemplo pacientes con enfermedad de Alzheimer y corea de Huntington que también han tomado antipsicóticos tienen una densidad casi normal de estos receptores (Seeman, 1995b). Murray y cols. también han encontrado una mayor densidad de receptores D₄ en el

III. Características generales de los neurolépticos

estriado y en el núcleo acumbens de pacientes esquizofrénicos, siendo el doble que en los controles (Murray y cols., 1995). Otros autores no han encontrado evidencias de un aumento de los receptores D₄ estriatales, indicando que el aumento en la densidad de receptores del grupo D₂ (D₂, D₃, y D₄) se debe a los receptores D₂ y D₃ (Reynolds y Mason, 1994); pero parece ser que el método utilizado por estos investigadores no discrimina los receptores D₄ dentro del grupo D₂ (Seeman y Tol, 1995).

Así pues, el receptor D₄ puede ser el objetivo de futuros fármacos antipsicóticos (Lahti y cols., 1996); aunque la afinidad por el receptor D₄ sólo no es un indicador útil de la naturaleza típica o atípica de un fármaco antipsicótico (Roth y cols., 1995).

La hipótesis de que el cerebro de los enfermos esquizofrénicos contienen un número excesivo de receptores dopaminérgicos explica algunos de los efectos de los antipsicóticos. Explica que al bloquearse los receptores dopaminérgicos mejoran los síntomas. Explica, también, que los antipsicóticos controlen la esquizofrenia pero no puedan curarla. Tan pronto como son eliminados los medicamentos del organismo, los receptores dejan de estar bloqueados y el excesivo número de ellos se encontrarán de nuevo libres para producir su patología (Lickey y Gordon, 1986).

Aunque el mecanismo de acción básico de los neurolépticos parece estar relacionado con los receptores dopaminérgicos postsinápticos, también es posible que los neurolépticos modifiquen la liberación de

III. Características generales de los neurolépticos

dopamina bloqueando los receptores dopaminérgicos presinápticos (Seeman y Lee, 1975). Y parece ser que todos los autorreceptores dopaminérgicos son del grupo D2 (Roth y Elsworth, 1995).

c) Vías neuronales dopaminérgicas

Anatómicamente, en el SNC, se distinguen cuatro vías neuronales dopaminérgicas principales:

1. Nigroestriada (desde la sustancia negra al cuerpo estriado).
2. Mesolímbica (desde el área tegmental ventral al sistema límbico subcortical).
3. Mesocortical (desde el área tegmental ventral a la corteza cerebral).
4. Tuberoinfundibular (desde el hipotálamo a la glándula pituitaria).

Estas subdivisiones tienen diferentes y separadas implicaciones clínicas: la vía nigroestriada está implicada en la función motora extrapiramidal, la mesolímbica está relacionada con la motivación y el refuerzo, la mesocortical se ha sugerido que es importante para las funciones cognitivas, y la tuberoinfundibular (intrínseca al hipotálamo) está implicada en la regulación neuroendocrina (Willner y cols., 1991a).

Los efectos de los neurolépticos sobre las diferentes vías no son equivalentes (Davis y cols., 1991). La administración aguda de neurolépticos incrementó la actividad neuronal dopaminérgica en los

III. Características generales de los neurolépticos

sistemas nigroestriado y mesolímbico, probablemente debido al bloqueo de los receptores presinápticos D₂ y la subsiguiente inhibición disminuida de la actividad dopaminérgica (Davis y cols., 1991). En el sistema dopaminérgico nigroestriado, Ginestet y Kapsambelis (1984) observaron que el tratamiento agudo con haloperidol provocaba un aumento de las tasas de metabolitos de la dopamina (DA), ácido homovanílico (HVA) y ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), lo que interpretaron como reflejo de la acción compensatoria del sistema dopaminérgico. El tratamiento crónico hacía que estos niveles volviesen a la normalidad (fenómeno de tolerancia). Pero no detectaron este fenómeno en los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical, manteniéndose elevadas las tasas de HVA a nivel de la corteza cerebral en pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos durante años (Ginestet y Kapsambelis, 1984).

La administración crónica de neurolépticos, no sólo provoca cambios funcionales en la actividad dopaminérgica, sino que también se han observado cambios ultraestructurales de las sinapsis (Vincent y cols., 1991). Así, la evidencia experimental parece indicar que el tratamiento prolongado con neurolépticos: (a) influye sobre la transmisión dopaminérgica, (b) produce un incremento en el número de receptores dopaminérgicos D₂ y (c) induce una variedad de cambios bioquímicos y ultraestructurales en el cerebro.

Las estructuras que median la acción antipsicótica parecen ser distintas a las que producen los efectos extrapiramidales (principales efectos secundarios de los neurolépticos). En la clínica algunos autores

III. Características generales de los neurolépticos

han observado un retraso en los efectos antipsicóticos con el tratamiento de neurolépticos, mientras que la aparición de acatisia se produce a las pocas horas de la toma del fármaco. Además, los efectos extrapiramidales son antagonizados generalmente con anticolinérgicos y presentan tolerancia, mientras que los antipsicóticos no (Nordström y cols., 1992).

Se pensaba que la eficacia terapéutica de los neurolépticos era debida a su acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D₂ (Carlsson, 1982; Gunnet y Moore, 1988; Miller y cols., 1990). Sin embargo, no todos los antipsicóticos actúan sobre los receptores D₂ (p.e. Ellenbroek y cols., 1991). Miller y cols. (1990) han postulado, que los receptores D₁ son el objetivo final para los efectos antipsicóticos de los neurolépticos, y que los antagonistas D₂ pueden reducir la activación de los D₁ sólo indirectamente a través del sistema colinérgico en el estriado.

Carlsson (1982) observó que el efecto del haloperidol sobre la formación de dihidroxifenilalanina (DOPA) en el estriado mostraba un incremento mayor que en el sistema límbico, al igual que la mayoría de los neurolépticos evaluados, aunque variaba la proporción de unos compuestos a otros. Aquellos que presentaban una baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, producían un incremento menor de DOPA en el estriado que en el sistema límbico. Así pues, se dedujo que los efectos extrapiramidales dependían del estriado, mientras que la acción antipsicótica de las estructuras límbicas (Carlsson, 1982). Estudiando los sustratos anatómicos donde actúan los neurolépticos para disminuir el carácter reforzante de un estímulo, Phillips y cols. sugirieron

III. Características generales de los neurolépticos

que sería el sistema mesolímbico el preferentemente involucrado en la acción del sulpiride sobre el refuerzo (Phillips y cols., 1991a). Hoy en día es generalmente aceptado que el bloqueo de los receptores D₂ en el sistema dopaminérgico nigroestriado es el responsable de los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos, mientras que el bloqueo de esos receptores en el sistema dopaminérgico mesolímbico está relacionado más directamente con los efectos antipsicóticos (Pickar, 1995).

Estas hipótesis encontrarían apoyo en la actuación de nuevos compuestos neurolépticos conocidos como atípicos (p.e. la clozapina), que parecen actuar preferentemente sobre el sistema mesolímbico presentando muy pocos efectos extrapiramidales (Casey, 1991; Meltzer, 1991; Lieberman, 1993; Moore y Kenyon, 1994; Meltzer, 1995a). Los neurolépticos atípicos retienen la acción antipsicótica en ausencia relativa de efectos extrapiramidales y reducido efecto sobre el nivel de prolactina en plasma (Casey, 1991; Gerlach, 1991; Nielsen y Andersen, 1991). Los antipsicóticos tradicionales son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia pero tienen muy poco efecto sobre los síntomas negativos de la enfermedad. En cambio, los nuevos antipsicóticos, como la clozapina y la risperidona, se han mostrado efectivos en el tratamiento de ambos tipos de síntomas, positivos y negativos (Lingjaerde, 1994; Miller y cols., 1994; Fleischhacker, 1995; Lindenmayer, 1995; Perry, 1995).

III. Características generales de los neurolépticos

El redescubrimiento de la clozapina y el desarrollo de otros neurolépticos atípicos ha supuesto un gran avance en la psicofarmacología de la esquizofrenia pues resultan ser superiores a los antipsicóticos típicos en los efectos extrapiramidales. La clozapina es el mejor estudiado de estos agentes, es también superior en eficacia en cuanto a la psicopatología y el funcionamiento cognitivo y se ha observado que no produce discinesia tardía (Meltzer y cols., 1994). Además, se ha observado que este fármaco, prototipo de los antipsicóticos atípicos, reduce significativamente el porcentaje de suicidios en los pacientes con esquizofrenia resistente a los neurolépticos (Meltzer y Okayli, 1995). Este aspecto resulta importante si tenemos en cuenta que la incidencia de suicidios entre los pacientes esquizofrénicos (9%-13%) es mucho mayor que la de agranulocitosis entre los pacientes tratados con clozapina (1%).

Según Lieberman (1993) se han postulado tres grandes hipótesis sobre el mecanismo de acción de estos neurolépticos atípicos:

1) Estos fármacos producen un efecto neuroanatómico selectivo sobre las vías mesolímbica y mesocortical (que se cree median en la psicopatología psicótica de la esquizofrenia) sin actuar sobre las vías nigroestriada y tuberoinfundibular (relacionadas con los efectos secundarios extrapiramidales y endocrinos, respectivamente).

2) La acción clínica no se debe solamente a sus acciones sobre las vías neuronales dopaminérgicas sino que también están involucrados otros sistemas de neurotransmisión (como se verá a continuación).

III. Características generales de los neurolépticos

3) Las propiedades atípicas de estos fármacos se deben al hecho de que tienen mayor afinidad por otros subtipos de receptor dopaminérgico distintos del D₂.

d) Acción sobre otros sistemas de neurotransmisión

Hay que señalar que no todas las acciones conductuales de los neurolépticos pueden atribuirse a una acción sobre los receptores dopaminérgicos y muchos de estos compuestos poseen acciones significativas sobre otros sistemas de neurotransmisión (Fibiger y Phillips, 1985).

- Sistema serotoninérgico. Las primeras teorías de la esquizofrenia implicaron al sistema serotoninérgico, pero éstas se vieron en gran medida ensombrecidas por la teoría dopaminérgica establecida tras la introducción de la clorpromacina. No obstante, se ha reconocido de nuevo la importancia de la serotonina en el funcionamiento del SNC. En particular, el área tegmental ventral, el estriado y el cortex son ricos en receptores serotoninérgicos, y se sabe que influyen en la transmisión dopaminérgica. Así, se ha encontrado que los agonistas serotoninérgicos potencian las acciones antipsicóticas de neurolépticos sin producir catalepsia, lo que aporta evidencia de interacciones entre los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos D₂ en la mediación de funciones motoras extrapiramidales y sugieren nuevas posibilidades en la búsqueda

III. Características generales de los neurolépticos

de nuevos fármacos antipsicóticos con mayor eficacia clínica y menores efectos secundarios de tipo extrapiramidal, como es el caso de la clozapina (Wadenberg y Ahlenius, 1991a; Wadenberg y cols., 1994; Fleischhacker, 1995; Roth y Meltzer, 1995).

Algunos autores proponen la existencia de un desequilibrio dopamina-serotonina en la patofisiología de la esquizofrenia. Este desequilibrio ha sido formulado como modelo explicativo del mecanismo de acción de la clozapina, que produce un mayor bloqueo de los receptores 5HT₂ que de los D₂, presentando una mayor eficacia y menos efectos secundarios que los antipsicóticos clásicos. Estos autores sostienen que existe una disfunción en ambos sistemas y que al menos algunos de los efectos clínicos de los neurolépticos pueden deberse a la modificación de la interacción dopamina-serotonina (Kahn y Davidson, 1993; Meltzer, 1995b; Roth y Meltzer, 1995).

- Sistema noradrenérgico. En este sistema actúan bloqueando preferentemente los alfa-adrenorreceptores postsinápticos (Carlsson, 1982). Se cree que esta acción no es esencial para el efecto antipsicótico, pues algunos neurolépticos carecen de dicha actividad noradrenérgica. Algunos autores han sugerido que este bloqueo podría estar relacionado con el componente sedante inespecífico de los neurolépticos. Después de un tiempo, los niveles de noradrenalina aumentados por los neurolépticos vuelven a su valor normal. Los neurolépticos también actúan sobre los beta-adrenorreceptores, aumentando su número tras un tratamiento prolongado (Ginestet y Kapsambelis, 1984).

III. Características generales de los neurolépticos

También se ha señalado una posible disfunción en el sistema noradrenérgico en la esquizofrenia ya que los niveles de noradrenalina y sus metabolitos aparecen elevados de una forma consistente en los cerebros postmortem y en el fluido cerebroespinal de los esquizofrénicos (Yamamoto y cols., 1994).

- Sistema colinérgico. Este sistema se ha relacionado con la patogenia de la esquizofrenia y se ha observado que los anticolinesterásicos que atraviesan la barrera hematoencefálica, facilitan la acción de los neurolépticos (Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988). Los neurolépticos estimulan la recaptación y la liberación de acetilcolina (ACh) en el núcleo caudado. La DA junto al ácido gamma-amino-butírico (GABA) inhiben la ACh del estriado, equilibrio funcional entre DA y ACh que al romperse con la administración de neurolépticos provoca los síntomas extrapiramidales; de ahí la efectividad de los anticolinérgicos para prevenir tales efectos secundarios. La administración de haloperidol (1,4 y 1,6 mg/kg/día) durante un año causó un aumento de los niveles de acetilcolina estriatal (Rupniak y cols., 1984).

La figura 3.1 muestra el perfil del haloperidol como caso ilustrativo de la acción de los neurolépticos sobre varios sistemas de neurotransmisión.

III. Características generales de los neurolépticos

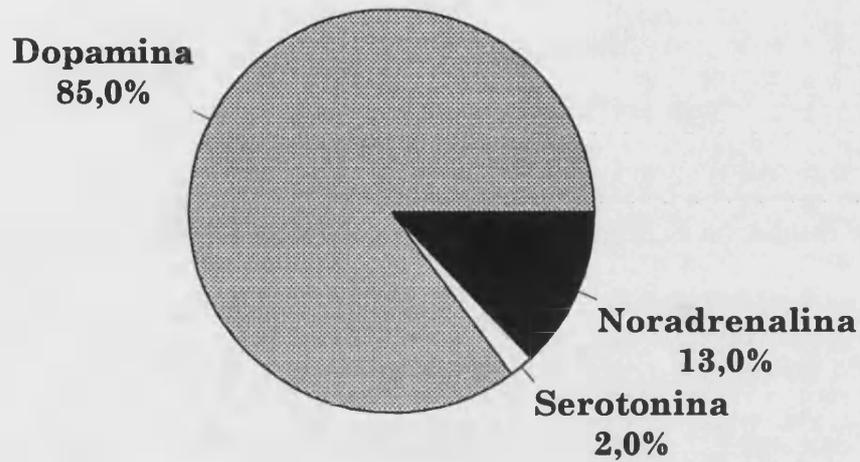
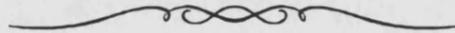


Fig. 3.1: Acción del Haloperidol sobre diferentes tipos de receptores.

De lo anteriormente expuesto, se llega a la conclusión de que el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la esquizofrenia es parcial, aunque por el momento es difícil descartar la gran importancia de los mecanismos dopaminérgicos (Velasco-Martín y Álvarez-González, 1988).



III. Características generales de los neurolépticos

3.4. Acción clínica

3.4.1. Efectos terapéuticos

A continuación se resumen las principales indicaciones de los neurolépticos en la clínica (Bueno y cols., 1985; Winter, 1993):

a) Tratamiento de la esquizofrenia

El uso por excelencia de los neurolépticos es el tratamiento de la esquizofrenia. Desde inicios de los años 50, cuando se empezaron a utilizar los fármacos antipsicóticos, éstos han ido ganando terreno progresivamente a otras modalidades terapéuticas utilizadas hasta entonces. Los brotes agudos con síntomas positivos responden mucho mejor que las formas crónicas y los síntomas negativos. La respuesta farmacológica previa, el estado físico del paciente, la sintomatología y el efecto asociado que se desea lograr, son los parámetros básicos para la elección del fármaco antipsicótico.

b) Tratamiento de la manía

La eficacia del tratamiento con litio para los episodios maníacos se ha mostrado superior a la terapéutica antipsicótica. Los antipsicóticos se

III. Características generales de los neurolépticos

emplean como medicación coadyuvante en los días iniciales, para reducir la hiperactividad motora que acompaña a los episodios maníacos.

c) Tratamiento de enfermedades extrapiramidales

Desde que se puso de manifiesto que la corea de Huntington consistía en una hiperactividad dopaminérgica a nivel de los cuerpos estriados, se han utilizado antipsicóticos por su capacidad de bloqueo de los receptores dopaminérgicos. El haloperidol ha sido el más utilizado. Los movimientos coreicos de tipo senil también mejoran con fármacos antipsicóticos.

d) Tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette

Este síndrome se caracteriza por: 1) movimientos involuntarios bruscos y repentinos, incluyendo gestos grotescos (copropraxia); 2) habla explosiva, con gruñidos incomprensibles y/o coprolalia; 3) ecolalia y ecopraxia.

El haloperidol parece ser el fármaco de elección en el tratamiento de este síndrome, debido a su alto porcentaje de mejorías, superior al 90%. Cuando la respuesta al haloperidol es inadecuada o los efectos secundarios son muy notorios, se puede utilizar pimozide o penflurinol como fármacos alternativos. La eficacia del haloperidol en este síndrome

III. Características generales de los neurolépticos

sugiere una alteración dopaminérgica como base de su fisiopatología, aunque la relativa ineficacia de la clozapina pone en duda la globalidad de dicha hipótesis.

e) En las personalidades limítrofes (borderline)

Debido a lo complejo de esta entidad se han empleado todo tipo de psicofármacos, en general con éxito limitado. Los fármacos antipsicóticos están indicados cuando aparecen crisis psicóticas o en casos de extrema violencia o descontrol.

f) Tratamiento de los trastornos depresivos

Los neurolépticos son el tratamiento inicial de elección para las depresiones psicóticas. Cuando a un trastorno depresivo mayor se le asocian ideas delirantes y/o alucinaciones, hay que administrar antipsicóticos conjuntamente con los fármacos antidepresivos debido al tiempo de latencia bioclínica de éstos al inicio del tratamiento (10-14 días).

g) En geriatría

Los síntomas psicóticos en sujetos de edad avanzada son frecuentes debido a múltiples causas (enfermedad de Alzheimer, demencia senil,

III. Características generales de los neurolepticos

demencia alcohólica, enfermedad vascular,...). Cualquiera de estas entidades es candidata a terapéutica con antipsicóticos, además del tratamiento etiológico, siempre que sea posible.

h) En la infancia

El empleo de fármacos antipsicóticos en pediatría se restringe a las enfermedades extrapiramidales y a las psicosis infantiles. Estos fármacos mejoran las conductas autoagresivas, estereotipias, discontrol emocional e irritabilidad. En la modificación de las conductas autistas los resultados son más pobres.

También se han utilizado en el síndrome del niño hiperactivo y en los trastornos de déficit atencional, pero han mostrado resultados positivos inferiores a los obtenidos con estimulantes.

i) Propiedades antieméticas

Las propiedades antieméticas de algunos de los neurolepticos a menudo se emplean para reducir las náuseas y los vómitos en una variedad de enfermedades, así como aquellas asociadas con la quimioterapia anticancerosa.

III. Características generales de los neurolépticos

3.4.2. Efectos secundarios

Desgraciadamente los neurolépticos están asociados a numerosos efectos secundarios, que pueden ser severos y en raras ocasiones potencialmente fatales como en el caso de la agranulocitosis o el síndrome neuroléptico maligno. Estos efectos tienen a su vez repercusiones en aspectos como la respuesta al tratamiento, el cumplimiento del mismo, el curso de la enfermedad o la reintegración social del paciente. Pero hay que señalar que la investigación realizada sobre este tema en los últimos años, así como el desarrollo de nuevos fármacos antipsicóticos, ha hecho el tratamiento de la esquizofrenia no sólo más seguro sino también más efectivo.

A continuación se hace un repaso de estos efectos secundarios de los antipsicóticos. Para mayor información sobre el tema pueden consultarse los siguientes trabajos que han servido de documentación general para elaborar este apartado: Ayd, 1961; Baldessarini y Tarsy, 1980; Baldessarini y Tarsy, 1982; Reynolds, 1982; Sovner y DiMascio, 1982; Tarsy, 1983; Bueno y cols., 1985; Coyle, 1986; Lickey y Gordon, 1986; Levinson y Simpson, 1987; Adler y cols., 1989; Casey, 1989 y 1991; Winter, 1993; Whitworth y Fleischhacker, 1995.

III. Características generales de los neurolépticos

a) Efectos extrapiramidales

Los efectos motores producidos por los neurolépticos son llamados colectivamente efectos extrapiramidales por su similitud con los síntomas mostrados con disfunciones conocidas en el sistema extrapiramidal del cerebro (Carlton, 1983). La capacidad para inducir estos efectos extrapiramidales se ha relacionado tradicionalmente con la potencia farmacológica del antipsicótico. La incidencia de estos efectos secundarios varía, dependiendo del estudio que se considere, entre 80-95% de los pacientes con administración aguda de neurolépticos y sólo prevalecen entre un 2,2-20% en los pacientes con tratamiento crónico. Gran parte de las variaciones entre los distintos estudios se pueden atribuir a los diferentes neurolépticos administrados, las distintas dosis, el diagnóstico de la sintomatología observada o a las características particulares de los pacientes sometidos a tratamiento. Hay informes donde se registra que las mujeres son más propensas a desarrollar acatisia y parkinsonismo que los hombres, dándose la diferencia contraria en las distonías. Las mujeres postmenopáusicas presentan también una mayor incidencia de discinesia tardía y de agranulocitosis. También la edad influye sobre la incidencia de los distintos efectos extrapiramidales, como veremos más adelante.

La hipótesis del equilibrio dopaminérgico-colinérgico es la teoría etiológica predominante. Así, estos efectos extrapiramidales se deberían al bloqueo de la transmisión dopaminérgica en el estriado, área reguladora de la actividad motora. El bloqueo de los receptores

III. Características generales de los neurolépticos

dopaminérgicos estriatales impediría la influencia inhibitoria dopaminérgica sobre las neuronas colinérgicas estriatales. Esto produciría un incremento en la actividad neuronal colinérgica y una liberación excesiva de acetilcolina sobre los receptores postsinápticos muscarínicos. Por ello tradicionalmente en el tratamiento de estos efectos secundarios se utilizan fármacos anticolinérgicos; disminuyen la actividad colinérgica nigroestriatal y restablecerían así, el equilibrio en la actividad neuronal dopaminérgica-colinérgica. Sin embargo, esta teoría parece que únicamente constituye una aproximación a los procesos fisiopatológicos responsables de los efectos extrapiramidales farmacológicos. Al mismo tiempo, el tratamiento de los efectos extrapiramidales inducidos por los antipsicóticos con agentes anticolinérgicos es cuestionado por los propios efectos secundarios que añaden.

Como se comentó anteriormente, clásicamente se ha distinguido entre neurolépticos típicos y atípicos, según su mayor o menor capacidad para producir efectos extrapiramidales. Un claro ejemplo de neuroléptico típico es el haloperidol, por su gran potencia para producir dichos efectos secundarios; y un ejemplo de atípico es la clozapina, con una baja incidencia de tales efectos.

Los principales efectos secundarios de tipo extrapiramidal son:

III. Características generales de los neurolépticos

- Distonía aguda (discinesia aguda):

Sintomatología: Ataques repentinos de contracciones musculares involuntarias que producen movimientos raros e incontrolados y posturas anómalas por contracción muscular sostenida de la espalda, nuca y zona bucal principalmente. En general son autolimitantes y benignas. Una forma de distonía especialmente molesta es la crisis oculógira en la que los ojos giran incontrolablemente.

Incidencia: Aparece en un 5-10% aproximadamente de los pacientes tratados y suele afectar con más frecuencia a los niños y adultos jóvenes, particularmente varones, presentando estas reacciones distónicas más severas y generalizadas. Constituye la manifestación extrapiramidal más temprana, pudiendo aparecer entre la primera hora y los cinco días siguientes al inicio del tratamiento. El 50% de los casos aparecen en las primeras cuarenta y ocho horas y sobre el 90% en los primeros cinco días de tratamiento.

Mecanismo: Parece ser que son debidos a una hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas producida por el incremento inicial y transitorio de la renovación (turnover) y síntesis de dopamina al inicio de la administración de neurolépticos.

Tratamiento: Suspensión de la administración del neurolépticos y en los casos severos la administración de antiparkinsonianos hace desaparecer rápidamente la sintomatología.

III. Características generales de los neurolépticos

- Acatisia:

Sintomatología: El término acatisia literalmente significa “incapacidad para sentarse” y consiste en la incapacidad que sufre el enfermo para permanecer quieto; éste se pasea de forma constante, balancea las piernas de una forma característica y difícilmente permanece sentado más de algunos instantes. Está compuesto por una experiencia subjetiva de inquietud motora e intranquilidad, y unos signos motores objetivos como sacudidas y balanceos de piernas, etc. No deben confundirse con manifestaciones motoras de tipo ansioso (lo que lleva a aumentar la dosis de antipsicótico y al empeoramiento de la acatisia).

Incidencia: Se presenta entre un 20-45% de casos aproximadamente, iniciándose al cabo de unos días o después de meses o años del comienzo del tratamiento. Sobre el 50% de tales reacciones aparecen durante el primer mes de tratamiento, y el 90% durante los dos o tres primeros meses. Acostumbra a aparecer con mayor frecuencia en la edad adulta.

Mecanismo: La patofisiología de la acatisia no está clara. Se ha sugerido que puede ser debida al bloqueo de los receptores dopaminérgicos en regiones no estriatales.

Tratamiento: Rebajar la dosis del fármaco o cambiar a otro neuroléptico como la clorpromacina. Las dos clases de fármacos más comúnmente utilizados son los anticolinérgicos y los bloqueadores β -

III. Características generales de los neurolépticos

adrenérgicos (Sachdev, 1995). La administración de ansiolíticos como el diazepam, también resulta efectiva.

- Acinesia: (reacción extrapiramidal más común)

Sintomatología: En un primer lugar, el sujeto muestra enlentecimiento en iniciar las actividades motoras, fatiga tras realizar actividades que requieren movimientos repetitivos, apatía y poca expresividad facial. Posteriormente, puede aparecer rigidez muscular y temblor. En casos graves puede simular un episodio catatónico, con rigidez cérea, mantenimiento de la postura y mutismo.

Este síndrome se ha correlacionado con la administración de antipsicóticos como el haloperidol, de alta potencia farmacológica. Mejora al retirar el tratamiento.

- Movimientos parkinsonianos:

Sintomatología: Temblor fino, sobre todo en las extremidades superiores. En ocasiones las manifestaciones son más intensas e incapacitantes, observándose bradicinesia, rigidez, babeo, facies inexpresiva, marcha a pequeños pasos sin balanceo de brazos y movimientos clásicos de conteo de monedas. El temblor desaparece durante el sueño y aumenta con los movimientos voluntarios y las emociones.



III. Características generales de los neurolépticos

Incidencia: En sus manifestaciones leves aparece prácticamente en todos los sujetos tratados, presentándose aproximadamente en un 10% de los casos la sintomatología más grave. Debido a la diversidad de síntomas clasificados como movimientos parkinsonianos y a los distintos grados de gravedad, podemos encontrarnos estudios donde los porcentajes de incidencia oscilan del 2,2 al 56%. Los síntomas pueden aparecer a los primeros días de iniciarse el tratamiento (50-70% de casos se presentan durante el primer mes) y gradualmente se incrementa la incidencia de los síntomas (90% de los casos aparecen durante los tres primeros meses de tratamiento). Frecuentemente se da en los ancianos, probablemente por un déficit de neurotransmisores debidos al envejecimiento natural. Hay que tener en cuenta que los niveles de MAO en el SNC aumentan con la edad, mientras que los niveles de tirosina-hidroxilasa disminuyen.

Mecanismo: El parkinsonismo inducido por el tratamiento con neurolépticos es principalmente debido a la interferencia de estos fármacos sobre los mecanismos dopaminérgicos extrapiramidales, es decir, una deficiencia funcional de la DA. Así vemos cómo la administración de L-DOPA produce una mejoría transitoria de estos síntomas, aunque no pueda ser utilizado este procedimiento con pacientes psicóticos.

Tratamiento: Sólo en los casos incapacitantes se requiere tratamiento con antiparkinsonianos anticolinérgicos.

III. Características generales de los neurolépticos

- Discinesia tardía:

Sintomatología: Es un síndrome que se caracteriza por movimientos involuntarios de meter y sacar la lengua, succión estereotipada, deglución continuada y distorsiones faciales espasmódicas. Estos síntomas aumentan con la tensión emocional y desaparecen durante el sueño. También puede encontrarse tortícolis, movimientos de torsión del tronco, movimientos balísticos de las extremidades, etc. Como su nombre indica tiene un comienzo tardío presentándose después de llevar al menos tres meses de tratamiento con antipsicóticos.

Incidencia: Varía ampliamente según los autores, oscilando entre 0,5 a 56%. Es más frecuente en mujeres y ancianos, así como en sujetos con síndromes cerebrales orgánicos previos al tratamiento con neurolépticos. Entre los factores de riesgo, la edad parece ser el más importante, pero también es un importante predictor una historia de abuso/dependencia de alcohol, así como la duración del tratamiento y la cantidad acumulada de neuroléptico (Jeste y cols. 1995). No se ha encontrado una correlación entre los efectos motores en los tratamientos agudos y crónicos con neurolépticos, lo que apunta a que no existe una conexión entre la susceptibilidad a los efectos secundarios agudos (p.e. parkinsonismo) y el posterior desarrollo de discinesia tardía (Jørgensen y cols., 1994).

Mecanismo: No se conoce el sustrato biológico de la discinesia tardía. La hipótesis más verosímil es que se debe a un aumento de los receptores

III. Características generales de los neurolépticos

dopaminérgicos inducido por el medicamento. Así, el tratamiento crónico con haloperidol, de forma similar a una denervación dopaminérgica, produce supersensibilidad y aumento de la densidad de los receptores dopaminérgicos D₂ (Rupniak y cols., 1985). La hipersensibilidad funcional de los receptores dopaminérgicos estriatales da lugar a una hipoactividad colinérgica estriatal. Tras un bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos por el fármaco, se produce una "denervación" farmacológica. Existen neurolépticos atípicos, como la clozapina, que no producen supersensibilidad dopaminérgica y no inducen discinesia tardía (Rupniak y cols., 1985; Kane, 1993; Kakigi y cols., 1995; Pickar, 1995). La sintomatología se pone de manifiesto especialmente al disminuir o retirar la medicación antipsicótica. Aunque la denervación, o la hipersensibilización por falta de utilización, puede ser un mecanismo importante en las formas clínicamente reversibles de la discinesia tardía, no ha podido demostrarse que sea el mecanismo responsable del desarrollo de formas más persistentes de esta alteración. El aspecto más importante es el curso irreversible de este síndrome, lo que sugiere que se hayan producido cambios estructurales o neurotóxicos significativos. Por tanto, su etiología no es conocida; pero un aspecto importante es la hiperactividad funcional de los mecanismos extrapiramidales mediados por la dopamina.

Tratamiento: Es el efecto secundario más temido por la gravedad de los síntomas, en ocasiones irreversible, y la falta de tratamiento efectivo. Se suele cambiar a la administración de clozapina o tioridacina, agentes que inducen el trastorno con menor frecuencia. Los principios de la

III. Características generales de los neurolepticos

prevención incluyen el uso de las dosis más bajas posibles de los fármacos antipsicóticos durante los lapsos más breves compatibles con un efecto terapéutico. Pero no se ha podido demostrar que la interrupción del tratamiento durante algunos meses proteja de la aparición de este efecto indeseable. Sustancias que suprimen la sintomatología: antagonistas dopaminérgicos, bloqueantes de la síntesis o de la liberación de catecolaminas, sustancias colinérgicas y agonistas del GABA. Sustancias que empeoran las discinesias tardías: anticolinérgicos y agonistas dopaminérgicos.

- Síndrome neuroleptico maligno:

Sintomatología: Combina aspectos de alteración de la regulación de la temperatura (hipertermia) y reacciones extrapiramidales (p.e. rigidez muscular de tipo parkinsoniana, acinesia y disfunción autónoma); se da también alteración de la conciencia que puede conducir al estupor y al coma.

Prevalencia: Es una reacción bastante rara pero potencialmente fatal (muere aproximadamente el 10 % de los pacientes con dicho síndrome) que se asocia a neurolepticos de alta potencia farmacológica.

Tratamiento: A pesar de su gravedad, el tratamiento más eficaz es la suspensión del neuroleptico y la administración de agonistas dopaminérgicos, ya que su fisiopatología parece residir en una disminución de la biodisponibilidad de dopamina a nivel sináptico.

III. Características generales de los neurolepticos

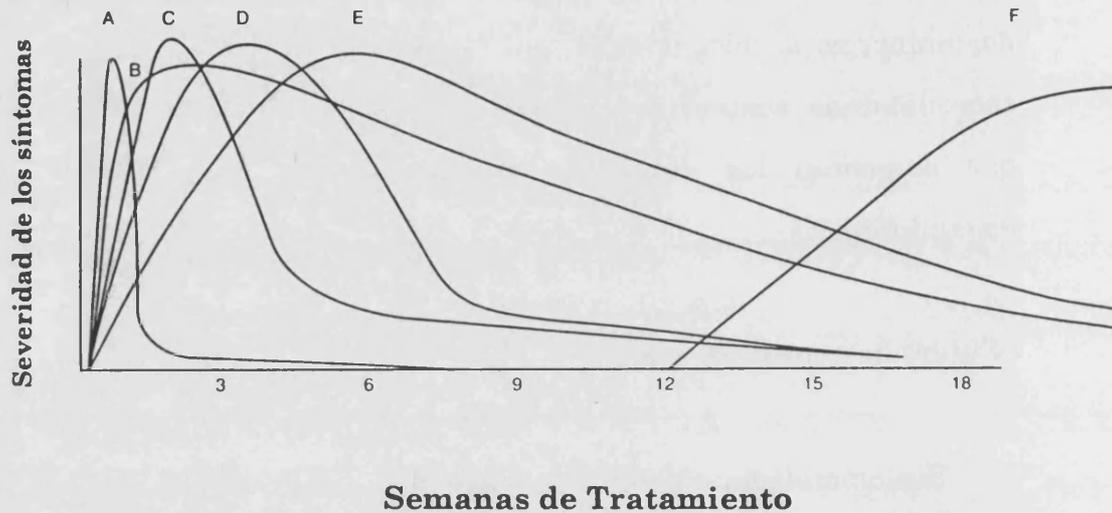


Fig. 3.2: Curso temporal de efectos extrapiramidales producidos por neurolepticos. **A:** Distonía aguda; **B:** Acatisia; **C:** Acinesia; **D:** Rigidez (movimientos musculares toscos y pérdida de expresión facial); **E:** Movimientos Parkinsonianos; **F:** Síndrome de Pisa (inclinarse hacia un lado) y Síndrome del Conejo (temblor fino del labio inferior). (Adaptado de Bezchlibnyk-Butler y Jeffries, 1994)

Un fármaco que merece una mención especial con respecto a las alteraciones extrapiramidales inducidas por los neurolepticos es la clozapina. Los estudios clínicos del fármaco llevados a cabo a comienzos de la década de 1970 demostraron su eficacia antipsicótica y una muy

III. Características generales de los neurolépticos

baja incidencia de alteraciones extrapiramidales. Sin embargo, algunos informes de agranulocitosis retrasaron su comercialización en Estados Unidos hasta 1989. La decisión de aprobar el uso del fármaco se basó en la evidencia de que la clozapina puede ser efectiva en algunos esquizofrénicos resistentes a otros neurolépticos y en el establecimiento de un programa de vigilancia para detectar la agranulocitosis. Las estimaciones actuales de la agranulocitosis inducida por la clozapina varían del 1,1 al 1,5 %, apareciendo casi todos los casos durante los primeros 5 meses del tratamiento.

b) Otros efectos relacionados con el Sistema Nervioso Central

- Sedación.

En general, los neurolépticos deprimen la actividad del SNC. La somnolencia y la sedación resultantes algunas veces son útiles en los pacientes agitados y agresivos, pero a menudo se consideran propiedades no deseadas, especialmente durante el tratamiento de mantenimiento. No parece haber ninguna relación entre el grado de sedación producido y los efectos antipsicóticos reales; de hecho, algunos de los fármacos más efectivos para mejorar los síntomas psicóticos son los sedantes más suaves. Este efecto sedante de los neurolépticos es diferente al del etanol y los barbitúricos en que no está acompañado de desinhibición conductual.

III. Características generales de los neurolépticos

- Hipotensión.

Los efectos de los antipsicóticos sobre la tensión arterial parecen ser resultado de la combinación de la depresión de la actividad en los centros cardiovasculares bulbares y el bloqueo de los receptores adrenérgicos periféricos. Los cambios de la tensión arterial en reposo por lo común son mínimos, pero puede producirse una significativa hipotensión postural (ortostática). Pueden producirse mareos y la pérdida transitoria de la conciencia.

En general, se supone que se produce cierta tolerancia a los efectos sedantes e hipotensores de los neurolépticos. Aun así, debe tenerse cuidado particular con el uso de estos fármacos en los ancianos.

Rara vez se informa de dependencia física con los fármacos antipsicóticos. Sin embargo, se ha descrito un síndrome de abstinencia, con vómitos y trastornos del movimiento; por ello es prudente la reducción gradual de la dosis en el tratamiento a largo plazo.

- Regulación de la temperatura.

Los neurolépticos liberan los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen la temperatura corporal. Así, los pacientes pueden volverse hipertérmicos cuando se exponen a altas temperaturas ambientales.

III. Características generales de los neurolépticos

- Convulsiones.

Los neurolépticos reducen el umbral convulsivo y pueden precipitar convulsiones, especialmente cuando se dan en dosis altas, después de un cambio abrupto de la dosis, ó cuando se administran a pacientes con patología previa del SNC. Su incidencia se estima entre el 0,5% y el 1,2%. Los pacientes tratados con clozapina presentan una incidencia mayor, del 3-5% (Denney y Stevens, 1995; Stevens, 1995).

c) **Alteraciones endocrinas**

Los neurolépticos alteran la secreción de ciertas hormonas como la prolactina, la hormona del crecimiento (GH) y la tirotrópina (TSH) bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 contenidos en la adenohipófisis (Gunnert y Moore, 1988).

- Galactorrea: Provocada por el aumento de los niveles de prolactina, debido a la acción bloqueante del haloperidol sobre la vía dopaminérgica tubero-infundibular. Esta vía regula la secreción de la hormona, bien liberando el factor inhibidor de la prolactina a los vasos del sistema porta-hipofisiario o bien actuando directamente sobre la hipófisis al llegar la dopamina a dicha glándula a través del sistema porta-hipofisiario (Carlsson, 1982; Gunnert y Moore, 1988; Froemming y cols., 1989). Dependiendo de la dosis del fármaco, los niveles plasmáticos de prolactina inducida por el tratamiento farmacológico difieren de hombres

III. Características generales de los neurolépticos

a mujeres. A dosis bajas de haloperidol (0,5 mg) la respuesta de prolactina fue menor en las mujeres, mientras que a dosis más altas (1.0 y 1.5 mg) los niveles de prolactina fueron mayores en las mujeres que en los hombres (Halbreich y cols. 1984). También se han observado variaciones entre la respuesta de esta hormona al tratamiento con haloperidol en varones sanos según el grupo étnico. Los niveles de prolactina fueron menores en los caucasianos que en los grupos asiáticos tras la administración intramuscular de 0.5 mg de haloperidol (Froemming y cols., 1989).

La hiperprolactinemia inducida por los neurolépticos algunas veces se asocia con cambios menstruales y ginecomastia. Un peligro teórico de los niveles elevados de prolactina es el aumento de la incidencia de los cánceres mediados hormonalmente, en especial el cáncer de mama.

Es interesante hacer notar que la prolactina aumenta casi tan pronto como se inicia el tratamiento con antipsicóticos, lo que demuestra una vez más que los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos a pesar de que sus efectos terapéuticos no llegan a ser completos hasta unas dos semanas después.

- Intoxicación hídrica: Debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética inducida por los antipsicóticos. El tratamiento consiste en restricción del aporte hídrico y cambio del antipsicótico a otro de familia química distinta.

III. Características generales de los neurolépticos

Cierto número de otros efectos adversos de los fármacos antipsicóticos puede tener un componente endocrino. Estos incluyen la disfunción sexual y el aumento de peso no deseado. Los niveles altos de prolactina durante un tiempo prolongado reducen la conducta sexual, inhiben el ciclo estral en la rata y producen amenorrea en la mujer (Gunnert y Moore, 1988). Las alteraciones menstruales no sólo son debidas al efecto de los antipsicóticos, sino que tienen relación con el estrés producido por el cuadro psicótico. La amenorrea no suele prolongarse más de tres ciclos, y la menstruación reaparece de forma espontánea.

d) Otras alteraciones orgánicas

- Efectos cardiovasculares: La taquicardia inducida por los neurolépticos está mediada por una combinación de la actividad refleja desencadenada por la hipotensión y un efecto antimuscarínico directo sobre el miocardio. En pacientes con arteriosclerosis coronaria la taquicardia sostenida aumenta la probabilidad de producción de arritmias e infarto de miocardio manifiestos. La hipotensión ortostática (ya mencionada) es también un efecto adverso común en el tratamiento con antipsicóticos.

- Efectos gastrointestinales: Sequedad de boca debido al efecto anticolinérgico de estos fármacos. En la mayoría de los casos desaparece

III. Características generales de los neurolépticos

con el tiempo. Y trastornos de la motilidad esofágica en forma de disfagia (dificultad para tragar), que son poco comunes.

- Alteraciones hematológicas: Se ha observado agranulocitosis en el tratamiento con neurolépticos, especialmente con la clozapina (con una incidencia aproximada del 1%). Los trastornos hematológicos son raros pero pueden resultar letales.

- Hepatopatías: Usualmente en forma de ictericia. Las disfunciones hepáticas suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento y se ha sugerido una etiología de tipo alérgico. La clorpromacina es, con diferencia, el antipsicótico más asociado a los efectos hepáticos. La condición en general es reversible con la suspensión del neuroléptico, o cambiando a un antipsicótico de diferente estructura química si es necesario continuar el tratamiento.

- Alteraciones dermatológicas: La piel es el sitio de diversos efectos tóxicos de los neurolépticos, el que aparece más tempranamente y que se supone tiene una base inmunológica es una reacción urticariana. Con el tratamiento a largo plazo puede producirse una fotosensibilización y el cambio de color de la piel.

- Alteraciones oftalmológicas: Debido a su actividad anticolinérgica, los antipsicóticos pueden causar visión borrosa, sobre todo al principio del tratamiento. Pueden aparecer opacidades de la córnea y pigmentación. La alteración es temporal y cede al suspender el fármaco.

III. Características generales de los neurolépticos

e) Sobredosis

Casi todos los neurolépticos son relativamente atóxicos con un elevado margen de seguridad (proporción entre la dosis activa mínima y la dosis letal). Así, el margen de seguridad del haloperidol es de 3.000 (Niemegeers y Laduron, 1977). Sin embargo una sobredosis provoca hipotermia junto con bradicardia, somnolencia, estupor o coma.

Minimización de los efectos secundarios

- *Selección del fármaco:* Los neurolépticos varían en cuanto a su potencia (lo que sólo significa que el más potente es eficaz a dosis menores). Puesto que existen en el mercado muchos antipsicóticos con una eficacia terapéutica semejante, suele escogerse un determinado antipsicótico más por sus particulares efectos indeseables que por sus efectos terapéuticos. Todos los neurolépticos pueden producir efectos secundarios, pero la intensidad de cada uno de estos efectos indeseables varía de un fármaco a otro. Así, para un determinado paciente pueden reducirse estos efectos mediante la selección del fármaco (p.e. para enfermos excitados o hiperactivos serán más adecuado un antipsicótico con pocos efectos motores y mayor sedación). Hay que señalar que por desgracia, aproximadamente el 10 % de los enfermos esquizofrénicos no responden a ningún fármaco antipsicótico.

III. Características generales de los neurolépticos

- *Dosis*: La dosis mínima efectiva recibe con frecuencia el nombre de dosis umbral. Si un enfermo recibe una dosis inferior no obtiene acción beneficiosa del medicamento. Las dosis muy superiores a la dosis umbral no suelen producir efectos beneficiosos muy superiores. Por otro parte, estas dosis tan grandes pueden tener efectos secundarios importantes al principio y, quizás, un riesgo elevado de discinesia tardía posteriormente. Por todo ello, la dosis óptima es sólo ligeramente superior a la dosis umbral.

Una vez que se ha controlado un episodio agudo de esquizofrenia la dosis de mantenimiento será lo más pequeña posible, a fin de disminuir al máximo la posibilidad de que aparezca una discinesia tardía. Por desgracia, la lenta acción de los fármacos antipsicóticos dificulta el intento de encontrar una dosis óptima.



3.5. Efectos conductuales en animales

El estudio científico de los efectos conductuales de los neurolépticos implica a diferentes disciplinas. En Psicofarmacología se utilizan las pruebas conductuales para evaluar la potencia de neurolépticos conocidos y para identificar nuevos compuestos. En la Psicología Fisiológica, los

III. Características generales de los neurolépticos

neurolépticos resultan una herramienta útil para investigar los procesos conductuales en los cuales está involucrada la DA (Salamone, 1987).

Los efectos conductuales de los neurolépticos en animales son muy variados; a continuación se señalan los más importantes (se recogen las referencias de algunos estudios en los que se ponen de manifiesto dichos efectos, sin hacer una recopilación exhaustiva de todos ellos):

a) Bloqueo de conductas reforzadas

Existen numerosos trabajos que hacen referencia a los efectos de los neurolépticos sobre los procesos reforzantes (autoestimulación eléctrica intracraneal o con drogas, condicionamientos,...). Pero los primeros trabajos que pusieron de relieve este efecto, fueron aquellos que observaron la acción inhibitoria del haloperidol sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal (Salamone, 1987). En el apartado siguiente de la presente tesis doctoral se comentarán más en detalle los efectos de los neurolépticos sobre una de estas conductas condicionadas, la conducta de escape-evitación.

En general, los neurolépticos disminuyen o incluso bloquean, dependiendo de la dosis, la adquisición y la ejecución de distintas respuestas reforzadas positivamente (Spyraki y cols., 1982; Asin y Fibiger, 1984; Fowler y cols., 1984; Gramling y Fowler, 1985; Fowler y cols., 1986; Ljungberg, 1987; Ettenberg y Duvauchelle, 1988; Salamone,

III. Características generales de los neurolépticos

1988; Acquas y cols., 1989; Ferré y cols., 1990; Feldon y Weiner, 1991a; Acquas y Di Chiara, 1994; Salamone, 1994), así como aceleran la extinción de dichas respuestas condicionadas (Ettenberg y Camp, 1986b; Asin y Wirtshafter, 1990. Feldon y Weiner, 1991a).

b) Reducción de la preferencia por la sucrosa

La reducción de la preferencia por la sucrosa puede considerarse un caso particular de bloqueo o disminución por parte de los antipsicóticos de una conducta reforzada. Varios estudios han mostrado que los neurolépticos reducen la preferencia por la sucrosa disuelta en agua a diferentes concentraciones (test de una botella) así como la preferencia por esta disolución frente al agua (test de dos botellas) (Towell y cols. 1987; Muscat y Willner, 1989; Hsiao y Smith, 1995; Montgomery y Suri, 1996).

El consumo de sucrosa constituye el instrumento de medida de los efectos anhedónicos de diferentes estresores en el modelo animal de depresión del “estrés crónico suave” desarrollado por Willner y cols. (1987). En este modelo se observa que los animales expuestos a una variedad de estresores suaves e impredecibles muestran una reducción en el consumo y preferencia por las disoluciones de sucrosa, lo que se asocia a un descenso en la sensibilidad de los sistemas cerebrales del refuerzo (anhedonía). Este efecto desaparece mediante la administración crónica de fármacos antidepresivos. El modelo ha sido validado a través de

III. Características generales de los neurolépticos

numerosos estudios realizados con ratas (p.e. Willner y cols., 1987; Muscat y cols., 1990; Papp y cols., 1991; Muscat y cols., 1992; Papp y cols., 1993; Papp y cols., 1994), así como con ratones (Monleón y cols., 1995). En este modelo se observa además que la posterior administración de antipsicóticos revierte el efecto anhedónico anulando la acción de los antidepresivos (Muscat y cols., 1990; Sampson y cols. 1991; D'Aquila y cols., enviado).

c) Disminución de la actividad motora general

Los neurolépticos disminuyen la actividad motora aumentando la inmovilidad mostrada por los sujetos (Carey y Kenney, 1987; Simón y cols., 1989; Miñarro y cols., 1990; Lynch, 1990; Fujiwara, 1992; Jørgensen y cols., 1994). Por tanto, los neurolépticos disminuyen aquellas conductas que requieren una respuesta motora como el cuidado corporal, la exploración social y la no social, y hasta la conducta de beber (Gramling y Fowler, 1985; Ljunberg, 1987; Fowler y cols., 1990; Miñarro y cols., 1990; Corbett y cols., 1993).

Por tratarse bloqueantes de la transmisión dopaminérgica, los neurolépticos reducen también, de una manera dependiente de la dosis, la activación conductual inducida por agonistas dopaminérgicos como la apomorfina y la anfetamina (Salamone, 1987). Así, la hiperactividad locomotora y las estereotipias inducidas por la administración de d-anfetamina son bloqueadas por los neurolépticos (p.e. Poncelet y cols.,

III. Características generales de los neurolépticos

1987; Clark y cols., 1991; Jackson y cols., 1994). No obstante, los antipsicóticos atípicos no antagonizan todos los componentes del síndrome inducido por anfetamina, reduciendo la hiperactividad pero no la locomoción (Moore y Kenyon, 1994). En este efecto también se han observado diferencias entre neurolépticos D₁ y D₂: Los antagonistas dopaminérgicos D₁ (como el SCH 23390) son 7-8 veces más potentes en bloquear la acción de la d-anfetamina que la acción de la fenciclidina, mientras que los antagonistas D₂ (como el raclopride y el haloperidol) son menos selectivos en este efecto siendo sólo 1-2 veces más potentes frente a la estimulación inducida por d-anfetamina (Jackson y cols., 1994).

d) Inducción de catalepsia

Los neurolépticos inducen catalepsia en función de la dosis (Campbell y cols., 1980; Campbell y Baldessarini, 1982; Hillegaart y Ahlenius, 1987; Hillegaart y cols., 1987; Campbell y cols., 1988; Iwata y cols., 1989; Lappalainen y cols., 1989; Fujiwara, 1992; Navarro y cols., 1992; Jørgensen y cols., 1994; Fowler y Liu, 1994; Hoffman y Donovan, 1995; Ushijima y cols., 1995), mostrándose un efecto bifásico cuando se utilizan dosis extremas, 0.03-10 mg/kg (Campbell y cols., 1988). Los neurolépticos atípicos son menos efectivos para producir este efecto; así por ejemplo, se necesitan altas dosis de raclopride para producir catalepsia (Hillegaart y Ahlenius, 1987) mientras que la clozapina no produce catalepsia incluso a dosis casi tóxicas de 80 mg/kg (Corbett y cols., 1993; Hoffman y Donovan, 1995), lo que indica una menor

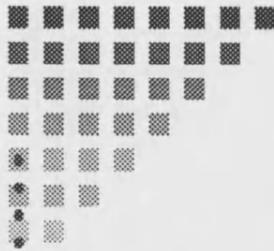
III. Características generales de los neurolépticos

propensión de estos antipsicóticos atípicos a producir efectos extrapiramidales severos.

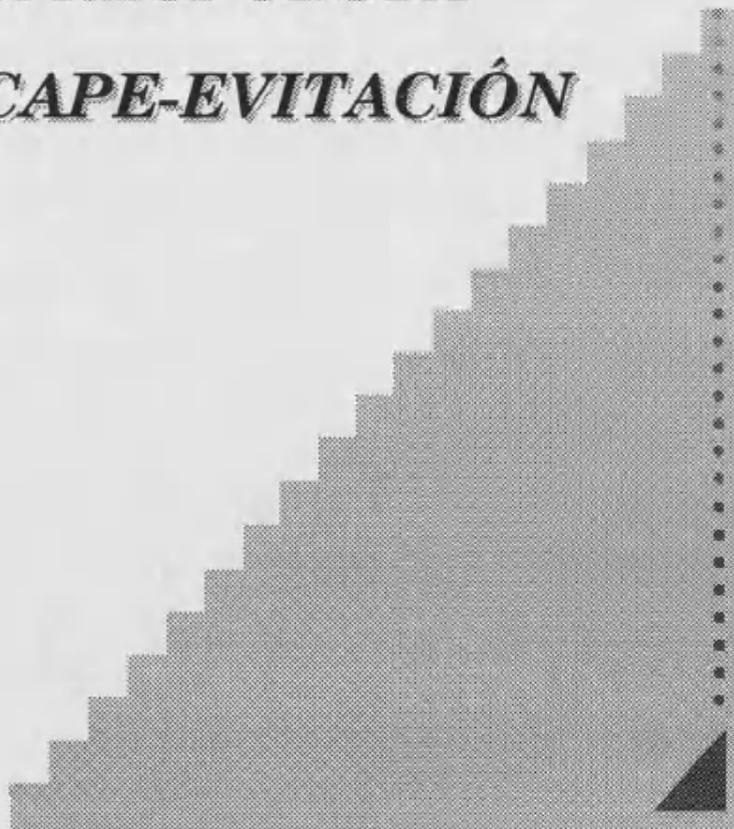
e) Efecto antiagresivo

Al margen de su efecto motor, los neurolépticos tienen un efecto antiagresivo disminuyendo la conducta muricida espontánea (Delini-Stual y Vassout, 1979) y la conducta de ataque en los enfrentamientos entre machos (Delini-Stual y Vassout, 1979; Simón y cols., 1989; Miñarro y cols., 1990; Redolat y cols., 1991).





***IV. LOS NEUROLÉPTICOS
Y LA RESPUESTA
DE ESCAPE-EVITACIÓN***



IV. LOS NEUROLÉPTICOS Y LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN

4.1. La respuesta de escape-evitación como prueba identificativa de neurolépticos

Courvoisier, en 1953, fue el primero en observar que el neuroléptico clorpromacina producía una disminución en las respuestas de evitación en animales previamente entrenados en un procedimiento de evitación discriminada (Carlton, 1983). Este hallazgo básico fue posteriormente confirmado por Maffii (1959), Cook y Catania (1964), Cole y Wolf (1966) y otros muchos autores.

El procedimiento de la evitación condicionada pronto fue considerado una prueba efectiva para identificar y comparar agentes neurolépticos. Ello fue debido, principalmente, a la alta correlación mostrada entre la potencia de los antagonistas dopaminérgicos en inhibir la respuesta de evitación y su eficacia terapéutica. Niemegeers y cols. (1969a) compararon los efectos de 20 neurolépticos sobre la prueba de evitación de Sidman (evitación activa no señalizada), ordenando los compuestos en función de su potencia para inhibir tal respuesta.

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

Los neurolépticos tienen la característica de inhibir la respuesta de evitación a dosis en las cuales atenúan mínimamente la respuesta de escape, esto hace que se distingan de otros agentes psicotrópicos que también afectan a la conducta de evitación pero no tan selectivamente (Cook y Catania, 1964; Davidson y Weidley, 1976; Lehr, 1980). Así, Davidson y Weidley (1976) compararon los efectos de varios neurolépticos (p.e. haloperidol) y no-neurolépticos (barbitúricos, ansiolíticos y antidepresivos) sobre la adquisición de la conducta de escape-evitación en ratas machos. En este estudio, la dosis de haloperidol requerida para disminuir la respuesta de evitación al 50% de la media de evitaciones mostradas por el correspondiente grupo control fue de 0.16 mg/kg, i.p. Con esta dosis de haloperidol sólo se observó una disminución de la respuesta de escape del 3%.

El efecto inhibitorio que presentan los neurolépticos sobre la tarea de escape-evitación, es dependiente de la dosis. Cook y Catania (1964) incrementando las dosis de clorpromacina produjeron una inhibición dependiente de la dosis en la respuesta de evitación, en un rango de 5.0-40.0 mg/kg. Solamente la dosis más alta disminuyó considerablemente la respuesta de escape de las ratas.

Carlton (1983) evaluó la respuesta de evitación discriminada para probar su eficacia como modelo de laboratorio de la respuesta clínica de los neurolépticos. Para ello, seleccionó unos trabajos básicos donde se habían comparado los efectos de algunos neurolépticos sobre la evitación discriminada con los de otros psicofármacos. Dicha evaluación la llevó a

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

cabo en base a cinco criterios: la diferenciación, las relaciones de potencia, las características temporales, las interacciones con otros fármacos y la evaluación en humanos.

El criterio de la diferenciación evalúa si la prueba diferencia los neurolépticos de los no neurolépticos. Los estudios mostraron que el modelo es razonablemente selectivo para los neurolépticos. Los trabajos no revelaron falsos negativos, es decir, todos los neurolépticos evaluados mostraban esa marcada diferencia entre la disminución de las evitaciones y los escapes. Algunos barbitúricos, antidepresivos, ansiolíticos y alucinógenos evaluados disminuyeron de manera similar las respuestas de evitación y las de escape. Pero sí aparecieron falsos positivos (fármacos que aunque no poseen actividad antipsicótica en la clínica y se comportan como un neuroléptico en el modelo): la morfina y los colinomiméticos. A estos psicofármacos no se les conocían efectos antipsicóticos en la clínica, descartándose que tuvieran una posible acción neuroléptica. A pesar de estos falsos positivos, Carlton concluyó que el modelo posee un razonable grado de diferenciación entre agentes neurolépticos y no-neurolépticos.

El segundo criterio evalúa la correlación existente entre la potencia del fármaco para disminuir la respuesta de evitación en el laboratorio y su eficacia terapéutica. Davidson y Weidley (1976) estudiaron el efecto de 15 neurolépticos sobre la adquisición de la evitación discriminada, y determinaron la dosis necesaria de cada fármaco para disminuir las respuestas de evitación al 50% con respecto a sus controles respectivos. Carlton (1983) comparó dicho listado con las dosis medias efectivas en la

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

clínica, obteniendo una correlación de 0.87. Llegó a la conclusión de que la evitación discriminada proporciona un modelo útil para la eficacia clínica de los neurolépticos.

El tercer criterio, referido a las características temporales, presenta algunos problemas. Uno de estos problemas está relacionado con el inicio de la actividad neuroléptica: la desaparición de los síntomas psicóticos se produce tras varios días, mientras que el efecto sobre la evitación se produce minutos después de la administración. Existe, pues, una disparidad entre el inicio de la respuesta clínica y el inicio de la respuesta en el modelo. Esta disparidad ha llevado a pensar que el modelo puede reflejar, más que la eficacia antipsicótica de los fármacos, su eficacia para producir sedación y algunos trastornos motores extrapiramidales que aparecen rápidamente en el tratamiento con neurolépticos. El retraso en el efecto antipsicótico no parece deberse a una ocupación insuficiente de los receptores D₂ durante los primeros días de tratamiento (dicha ocupación es ya muy alta a las tres horas de la administración); y la rápida aparición de acatisia hace pensar que los mecanismos que median el efecto antipsicótico y la acatisia son distintos (Nordström y cols., 1992). Pero hay que señalar que los síntomas extrapiramidales muestran tolerancia en el tratamiento crónico mientras que el efecto sobre la evitación se mantiene sin mostrar disminución con la administración repetida (de igual manera que el efecto antipsicótico en la clínica).

El cuarto criterio hace referencia a las interacciones entre diferentes fármacos en el modelo. Carlton (1983) centró su revisión en la

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

interacción con los anticolinérgicos, los cuales antagonizan los efectos de los neurolépticos sobre la evitación discriminada. Posteriormente se ha observado que la atropina contrarresta, de una forma dependiente de la dosis, los efectos sobre la respuesta de evitación condicionada de los antagonistas dopaminérgicos de los receptores D₂, pero no de los antagonistas de los receptores D₁ (Iorio y cols., 1991). En la clínica los anticolinérgicos antagonizan los efectos extrapiramidales debidos a los neurolépticos, pero no sus efectos antipsicóticos. Si a eso añadimos que los colinomiméticos muestran efectos similares a los neurolépticos en la prueba de evitación discriminada y que estos fármacos incrementan la sintomatología extrapiramidal, todo parece indicar que la prueba evaluada podría tener mayor relación con los efectos secundarios motores que con la acción terapéutica de los neurolépticos (Carlton, 1983; Clark y cols., 1983; Ahlenius, 1991).

El último de los criterios se refiere a la evaluación del modelo en seres humanos. Generalmente los estudios que se han realizado (p.e. Cook y Catania, 1964) han encontrado resultados similares a los obtenidos con animales, con disminuciones específicas de las respuestas de evitación tras la administración de neurolépticos y no de otros fármacos.

En resumen, parece ser que los procedimientos operantes representan, de momento, la mejor prueba predictiva de los efectos de los fármacos sobre la conducta de animales vivos intactos, principalmente por su especificidad de los cambios conductuales y su sensibilidad a

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

dichos compuestos (Lehr, 1980). Así, el procedimiento de la evitación activa ha sido una de las técnicas conductuales más comúnmente utilizadas para el "screening" de neurolépticos. Pero en los últimos años se vienen utilizando más otras técnicas para dicho fin, como el test de catalepsia (p.e. Sanberg y cols., 1988; Hoffman y Donovan, 1995); el modelo de inhibición latente (p.e. Weiner y Feldon, 1987; Feldon y Weiner, 1991b; Dunn y cols., 1993; Moran y cols., 1996); y el bloqueo de la locomoción y las conductas estereotipadas inducidas por apomorfina (p.e. Molloy y cols., 1986), anfetamina (p.e. Moore y Kenyon, 1994; Jackson y cols., 1994; Arnt, 1995), ó fenciclidina (p.e. Sams-Dodd, 1996).



4.2. Efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación

Los neurolépticos inhiben la respuesta de escape-evitación (Lehr, 1980). Como se ha dicho antes, tradicionalmente se ha considerado que la conducta de escape-evitación proporciona una medida útil de selección y estudio de los fármacos antipsicóticos ya que tales fármacos bloquean dicha conducta de forma selectiva. La dosis de neuroléptico requerida para disminuir la respuesta de evitación es mucho más pequeña que la necesaria para reducir la conducta de escape. Otros fármacos de acción central (p.e. ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos) reducen ambas

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

respuestas a dosis similares (Carlton, 1983; Sanger, 1985). Utilizando diversos procedimientos y técnicas de evitación, de especies y de fármacos, se ha encontrado siempre esta inhibición de la respuesta de escape-evitación tras la administración de neurolépticos.

La técnica más utilizada para medir la respuesta de evitación es el condicionamiento de evitación de dos sentidos ("two-way avoidance conditioning"), ya descrita en un apartado anterior (ver 2.2), que ha sido también la técnica empleada en los experimentos de la presente tesis doctoral (ver 7.2). Hay que resaltar también la utilización casi exclusiva de roedores machos como sujetos experimentales en la mayoría de los estudios, aspecto que comentaremos en el capítulo siguiente.

Debemos distinguir dos tipos de mediciones llevadas a cabo en estos trabajos, la adquisición de la respuesta condicionada de evitación y la ejecución de dicha respuesta ya aprendida. En el primer caso, se evalúa el efecto del fármaco sobre el primer día de entrenamiento de los animales, es decir, sobre el aprendizaje de la respuesta. Mientras que, si los sujetos han sido entrenados en ausencia de fármaco durante varias sesiones en la tarea, se evalúa el efecto sobre la ejecución de la respuesta ya aprendida. La mayoría de estos fármacos producen un bloqueo tanto de la adquisición como de la retención de esta respuesta (Cook y Catania, 1964). No obstante, la adquisición es más sensible a los antipsicóticos que la ejecución por animales bien entrenados; lo que es más patente en el caso de antipsicóticos atípicos (Britton y cols., 1992; Ögren y Archer, 1994; Redolat y cols., 1994).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

El bloqueo de la respuesta de escape-evitación es una característica compartida por los antipsicóticos típicos y atípicos (White y cols., 1992; Ögren y Archer, 1994; Salmi y cols., 1994). Así por ejemplo, en contraste con las diferencias entre los efectos de la clozapina y otros antipsicóticos sobre la conducta reforzada positivamente, los estudios de conducta de evitación han mostrado efectos de la clozapina similares a otros antipsicóticos: interfiere con la respuesta de evitación pero no con la de escape. Aunque sí existen algunas diferencias cualitativas, como el desarrollo de tolerancia en el efecto de la clozapina sobre la conducta de evitación (Sanger, 1985; Britton y cols., 1992). Este fenómeno de tolerancia también ha sido observado en los efectos antiagresivos de la clozapina (Garmendia y cols., 1992).

El SCH 23390, otro neuroléptico atípico, produce en los animales una supresión significativa de la ejecución de la respuesta de evitación condicionada entrenada previamente. También disminuye el número de cruces durante los intervalos entre ensayos y hay fallos de escape a dosis de 0.05 y 0.2 mg/kg, indicando que el SCH 23390 puede tener un efecto sedativo en esta situación (Wadenberg, 1992).

Ögren y Archer (1994) han estudiado los efectos de varios antipsicóticos típicos y atípicos sobre la evitación activa de dos sentidos. Todos los compuestos estudiados produjeron un empeoramiento de la adquisición y la retención de esta respuesta. A diferencia de la clorpromacina y el haloperidol, la potencia del remoxipride y la clozapina

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

para antagonizar la retención de la respuesta de evitación condicionada se encontró a dosis mucho más bajas que aquellas que producen efectos catalépticos o bloqueantes de las estereotipias inducidas por apomorfina. Por ello los mecanismos mediante los cuales la clozapina y el remoxipride afectan a la respuesta de escape-evitación difieren de los neurolépticos clásicos.



4.3. Teorías explicativas de la acción de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación

Hace tiempo que apareció la cuestión de si los neurolépticos, al reducir la proporción de respuestas reforzadas, afectaban al proceso mismo de aprendizaje o simplemente producían una disminución en la habilidad motora para ejecutar la respuesta operante (Fibiger y Phillips, 1979). Hay que tener en cuenta el importante papel del sistema dopaminérgico en las funciones motoras (Beninger, 1983; Bloom y cols., 1989) y en concreto, el evidente deterioro motor observado con la administración del haloperidol (Bunsey y Sanberg, 1986). Aunque las técnicas y los procedimientos en la Psicología Fisiológica han evolucionado, todavía nos encontramos con el viejo problema de poder disociar entre los efectos motores debidos a los neurolépticos, y otros posibles efectos de estos fármacos sobre el proceso de aprendizaje,

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

ejecución vs. aprendizaje (Beninger, 1989b). Por tanto, el o los mecanismos precisos por los cuales estos fármacos inhiben las conductas condicionadas están todavía por clarificar (Ljungberg, 1987; Ettenberg, 1989).

Se han propuesto varias teorías para explicar estos déficits en el aprendizaje de escape-evitación. En primer lugar, se planteó si los neurolépticos producían un deterioro generalizado del aprendizaje. Esta posibilidad pronto fue descartada por la ausencia de efectos de estos fármacos sobre otras modalidades de aprendizaje como p.e. la respuesta de evitación pasiva. Una hipótesis alternativa propone que el bloqueo de las respuestas condicionadas se debe a un retraso en la iniciación de las respuestas motoras voluntarias *-teoría de la incapacitación motora-* (Fibiger y Phillips, 1985). Otros autores, apoyándose principalmente en los trabajos realizados sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal, interpretan que los neurolépticos disminuyen el valor positivo del refuerzo *-teoría de la anhedonia-* (Wise, 1982). Por otro lado, se ha postulado que el bloqueo del sistema dopaminérgico afecta al aprendizaje disminuyendo la capacidad asociativa necesaria para establecerse el condicionamiento *-teoría de los efectos disociativos-* (Beninger, 1983). Una última teoría considera que los neurolépticos producen estos deterioros en el aprendizaje mediante una acción más general sobre la motivación, afectando a los refuerzos positivos y negativos *-teoría de la apatía-* (Acquas y cols., 1989).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

A continuación se exponen estas teorías planteadas para interpretar los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación.

4.3.1. Teoría de la incapacitación motora

Como ya concluyeran P. Janssen y cols. en 1965, el haloperidol afecta a las distintas conductas siguiendo un mismo proceso básico, inhibe la respuesta conductual a dosis bajas y las bloquea completamente a dosis altas, mostrando los sujetos una inmovilidad cataléptica (Salamone, 1987).

El haloperidol disminuía, llegando a suprimir en función de la dosis, la respuesta operante de presionar una palanca para obtener comida o agua, sin reducir el consumo de alimentos ni la fuerza realizada por el animal (Fowler y cols., 1984). Estos datos junto con otros parecidos, hicieron que algunos autores atribuyeran la disminución debida a los neurolépticos de la respuesta operante reforzada positivamente, a un deterioro en la iniciación y mantenimiento del movimiento en el sujeto (Fibiger y Phillips, 1979; Fowler y cols., 1984; Salamone, 1987).

Esta interpretación motora de los efectos de los neurolépticos sobre la conducta, es consistente con la función de la dopamina (DA) en el sistema motor. Los fármacos que aumentan la transmisión de las sinápsis dopaminérgicas, como la anfetamina, la apomorfina, la cocaína o la L-dopa, producen un incremento en la actividad locomotora y estereotipias

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

dependiendo de la dosis (Beninger, 1983; Salamone, 1987; Bloom y cols., 1989).

4.3.2. Teoría de la anhedonia

Utilizando distintas concentraciones de sucrosa disuelta en agua como reforzador se ha observado que la tasa de respuesta cae cuando la concentración de la disolución aumenta más allá de un nivel óptimo, y se ha comprobado que en esa zona supraóptima los neurolépticos no disminuyen la conducta reforzada sino que la aumentan (Muscat y Willner, 1989; Phillips y cols., 1989; Willner y cols., 1990; Muscat y cols., 1991; Phillips y cols., 1991b). Esto demuestra que los neurolépticos empeoran la ejecución mediante mecanismos independientes de su capacidad para deteriorar la ejecución motora ya que pueden aumentar la conducta cuando se usan refuerzos muy dulces (Willner y cols., 1991b).

El descubrimiento de la autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC) dio pie al estudio de los mecanismos cerebrales del refuerzo. Los estudios sobre las localizaciones cerebrales de la AEIC, durante los años '70, implicaron a la DA en los procesos de refuerzo. Esto ofreció una posible explicación de los efectos de los neurolépticos sobre las conductas condicionadas. Dichos efectos podrían deberse a una indiferencia con el refuerzo más que a una disfunción motora (Salamone, 1987).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

Otros hallazgos que apoyaban esta hipótesis fueron que la destrucción de las neuronas dopaminérgicas mediante la administración de 6-hidroxidopamina, al igual que la administración de antagonistas dopaminérgicos, disminuía la proporción de respuestas en la AEIC (Fibiger y Phillips, 1979; Salamone, 1987; Doherty y Gratton, 1991). Las dosis de neurolépticos capaces de bloquear dicha respuesta eran muy bajas. Por ejemplo, la ED₅₀ de haloperidol para bloquear la AEIC en el hipotálamo posterior y lateral fue de 0.05 y 0.055 mg/kg respectivamente (Bloom y cols., 1989).

R.A. Wise, en 1978, revisó la literatura sobre DA y AEIC sugiriendo que los neurolépticos actuaban sobre las propiedades reforzantes. Al final de los años '70 comenzó a estudiar, utilizando distintos procedimientos, si el pimozide reducía el impacto reforzante de otros estímulos diferentes a la AEIC, como la comida. Observó que el patrón de la inhibición conductual producida por los neurolépticos era similar al producido por la retirada del refuerzo. Al comienzo de las sesiones, los animales tratados parecían responder en igual o similar proporción que los sujetos controles. Solamente después de varios ensayos, empezaban a mostrar una reducción en su número de respuestas, de manera similar a los sujetos no-tratados a los cuales se les retira el refuerzo, es decir, durante la extinción (Bloom y cols., 1989; Ettenberg, 1989). En base a estos resultados obtenidos, Wise formuló la hipótesis de la anhedonia. Según esta hipótesis, los neurolépticos disminuyen la proporción de respuestas dirigidas a obtener diferentes refuerzos primarios porque reducen el "impacto reforzante" de dichos estímulos (Wise, 1982).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

La explicación motora de la inhibición conductual inducida por neurolépticos fue rechazada porque en el comienzo de la sesión experimental las ratas tratadas con el fármaco presentaban unos niveles de respuesta normales. Para Wise, esto reflejaba que la capacidad de respuesta del animal tratado estaba intacta, era capaz de responder, pero no lo hacía porque el refuerzo no ejercía su efecto en mantener la respuesta. Posteriormente amplió la formulación de la hipótesis incluyendo los refuerzos secundarios (Wise, 1982; Salamone, 1987).

Otro hecho observado que también implica a la dopamina con los procesos de refuerzo es que los estresores tienen efectos anhedónicos sobre la AEIC, y estos efectos son atenuados por tratamientos que influyen en la recaptación dopaminérgica mesocorticolímbica (Zacharko y Anisman, 1991). Además, la anhedonia inducida por estrés conlleva cambios en la dopamina del sistema mesolímbico (Willner y cols., 1991c).

La hipótesis de la anhedonia provocó un voluminoso número de estudios sobre la acción de los neurolépticos en los procesos de refuerzo, algunos de los cuales concluían resultados opuestos a la misma en favor de la hipótesis del déficit motor (Salamone, 1987; Ettenberg, 1989).

4.3.3. Teoría de los efectos disociativos

Beninger (1983) realizó una revisión de los estudios conductuales que aportaban pruebas sobre la función de la DA. Distinguió dos grandes categorías basándose en el fenómeno estudiado, la actividad motora o los procesos de aprendizaje.

Para evaluar la posible aportación de la DA a los procesos de aprendizaje consideró que se debían controlar los efectos motores. El procedimiento más apropiado es el que evalúa, libre de fármaco, el aprendizaje de una tarea entrenada bajo los efectos de los neurolépticos.

Beninger abordó dos tipos de aprendizaje: el condicionamiento clásico, el cual requiere una asociación de dos estímulos contiguos en el tiempo; y el condicionamiento operante, el cual implica un cambio en la habilidad de un estímulo neutral para provocar respuestas operantes. La DA no parecer estar implicada en el primer condicionamiento, pues cuando se emplea un estímulo intenso, los animales hipoquinéticos por el tratamiento con neurolépticos pueden aprender una asociación de E-E.

Beninger consideró que la consecuencia del refuerzo sería modificar la capacidad de un estímulo ambiental neutro para provocar una respuesta operante. Cuando la función neuronal dopaminérgica se bloquea, el estímulo ambiental asociado con el refuerzo pierde esa capacidad para provocar la respuesta operante. Si la función dopaminérgica es bloqueada durante el entrenamiento de la tarea, la

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

respuesta de evitación no tiene lugar; sin embargo, la respuesta de escape se produce a pesar de la hipoquinesia de los animales, debido a la intensidad de la estimulación (descarga eléctrica).

Es importante hacer notar que aunque la respuesta de evitación no se produce, el aprendizaje asociativo E-E se encuentra intacto. Así, el animal aprende la relación entre el estímulo condicionado y el incondicionado, como evidencian las respuestas autónomas indicadoras de miedo como son las defecaciones y los chillidos durante el periodo pre descarga eléctrica (Beninger y cols., 1980; Beninger, 1983). Aunque la administración de pimozide bloqueó la adquisición de la respuesta de evitación condicionada, cuando los animales fueron posteriormente evaluados sin fármaco ni descarga eléctrica, comenzaron a dar la respuesta condicionada sólo ante el estímulo condicionado (Beninger y cols., 1980).

El aprendizaje operante parece no presentarse en animales que están siendo entrenados mientras su función dopaminérgica está bloqueada. Esto ha sido observado en pruebas de presionar una palanca, refuerzo condicionado y aprendizaje de evitación (Beninger, 1983).

Las neuronas dopaminérgicas parecen necesarias no sólo para la adquisición de la respuesta operante sino también para la efectiva continuidad de la respuesta condicionada. Así, aunque los animales bien entrenados en tareas operantes continúan respondiendo bajo el bloqueo del sistema dopaminérgico; tras un tiempo, la respuesta cesa

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

(disminución de la respuesta similar al proceso de extinción) (Beninger, 1983).

Beninger evita usar los términos de hedonía o placer, pues los considera descripciones de ciertos estados mentales. Por ello explica cómo el bloqueo del sistema dopaminérgico afecta al aprendizaje en términos de capacidad para establecer las “asociaciones” necesarias para llevar a cabo la respuesta operante.

Un mecanismo por el cual los neurolépticos pueden alterar el aprendizaje es modificando las propiedades excitatorias del estímulo condicionado. Así, la administración de 0.665 $\mu\text{mol/kg}$ de haloperidol disminuyó la capacidad de un tono (EC) de provocar la respuesta condicionada. Las propiedades excitatorias no condicionadas del tono fueron determinadas midiendo los cambios en la facilitación del reflejo de la membrana nictitante. El haloperidol, no sólo retrasó el aprendizaje asociativo, sino que también produjo una disminución significativa en las propiedades excitatorias no condicionadas de un estímulo auditivo (Harvey, 1987).

4.3.4. Teoría de la apatía

Una explicación alternativa es que los neurolépticos deterioran el control de la conducta por el estímulo independientemente de la cualidad motivacional, positiva o negativa, del estímulo (Dews y Morse, 1961,

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

citado por Acquas y cols., 1989). De acuerdo con esta teoría, los neurolépticos bloquean la eficacia de los estímulos que refuerzan negativamente en la evitación condicionada (Liebman, 1983). Acquas y cols. (1989) señalaron que el SCH 23390 (0.05 mg/kg) bloquea tanto la preferencia de lugar como la aversión al lugar inducida por fármacos. Estos resultados sugieren que el bloqueo de la transmisión DA bloquea las propiedades motivacionales del refuerzo y de los estímulos aversivos. Se sugiere por tanto que los neurolépticos, más que simplemente bloquear el impacto reforzante de los reforzadores positivos (anhedonía, falta de placer), ejercen una influencia más general sobre la conducta condicionada bloqueando el impacto afectivo de los reforzadores positivos y negativos (apatía, falta de motivación).

Los resultados también indican que la dopamina es necesaria para la conducta operante, no simplemente porque media el refuerzo sino porque es esencial para conferir relevancia motivacional (y por tanto significación en términos de condicionamiento) a los estímulos, independientemente de su cualidad negativa (aversiva) o positiva (reforzante). De acuerdo con esto la falta de DA más que "anhedonía" o falta de placer produciría una falta de motivación; así, la anhedonía sería sólo una expresión de un deterioro más general de la motivación. Esta hipótesis de la apatía coincide con el bien conocido efecto de los neurolépticos en humanos. Estos fármacos reducen no sólo la euforia sino también los efectos disfóricos de los fármacos psicoactivos, los neurolépticos reducen el impacto afectivo de los estímulos negativos y positivos en el hombre (Baldessarini, 1990). Sobre esta base la falta de

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

motivación inducida por los neurolépticos podría considerarse como una forma de “apatía” (falta de motivación) más que de “anhedonia” (falta de placer). Laborit ya señaló en 1952 que los fármacos neurolépticos producen cierto “desinterés” o “indiferencia” hacia los estímulos ambientales (Laborit y cols., 1952).

Discusión: ¿uno o varios mecanismos?

El estudio de la acción de un fármaco sobre el aprendizaje, normalmente se evalúa mediante una respuesta motora del animal, y los antagonistas dopaminérgicos disminuyen la actividad locomotora. Muchos datos sugieren que la dopamina puede estar involucrada en el aprendizaje relacionado con el refuerzo. Por tanto, estudiar los efectos de los neurolépticos sobre el refuerzo presenta un problema: disociar los efectos motores debidos a la manipulación de la transmisión dopaminérgica, de otros posibles efectos sobre el aprendizaje. Así, han surgido numerosos procedimientos para evaluar por separado los efectos sobre la ejecución y el aprendizaje (Beninger, 1989; Ettenberg, 1989; Wise y Rompre, 1989). A continuación vamos a describir los más destacados, agrupándolos según la teoría que apoyen sus conclusiones.

Aportaciones a favor de la teoría de la incapacitación motora

Intentando separar los efectos motores de los que afectan al impacto reforzante del estímulo tras la administración de neurolépticos, Fowler y cols. (1986) diseñaron un sofisticado procedimiento mediante el cual

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

medían los cambios en la capacidad de respuesta biofisiológica de los animales tratados con neurolépticos. Calcularon dos índices “dinámicos” (la cantidad de fuerza en gramos y el pico de fuerza que el animal emite en cada respuesta) y tres “temporales” (duración total de cada respuesta, el tiempo desde que comienza a emitir la respuesta hasta que alcanza el pico, y el tiempo desde el pico máximo de fuerza hasta que el animal retira la pata). Los resultados mostraron que la disminución de la respuesta de los animales tratados no era probablemente debida a una debilidad física general, pues la habilidad para emitir fuerza en los sujetos no estaba deteriorada. Sin embargo, sí que aparecieron alteraciones en las propiedades temporales de la respuesta, en el sentido de que el tratamiento con neurolépticos produjo un enlentecimiento en la terminación de la respuesta. Estos resultados son consistentes con los datos provenientes de los enfermos de Parkinson, los cuales presentan dificultad para iniciar y terminar las respuestas motoras.

Con un transductor de fuerza es posible evaluar la presión que ejercen ratas entrenadas en apretar una palanca con su pata delantera para conseguir leche. Este aparato permite medir el efecto de bajas dosis de haloperidol sobre la motricidad del animal. Este antagonista dopaminérgico reduce el tiempo sobre la tarea e incrementa la varianza de las oscilaciones de la fuerza, semejante a los síntomas parkinsonianos en los humanos. Estos resultados son interpretados por los autores como evidencia de la hipótesis del déficit motor, descartando el efecto sobre el refuerzo (Fowler y cols., 1990).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

Martin-Iverson y cols. (1987) entrenaron ratas machos para discriminar entre dos diferentes cantidades de un estímulo reforzante (comida) presionando una o dos veces una palanca. La administración de haloperidol (0.03 ó 0.083 mg/kg, i.p.; 25 min antes) no influyó en la percepción de la cantidad de comida, medida indirecta del valor hedónico de tal estímulo. Por tanto, los autores concluyeron que el haloperidol no afectaba a los procesos hedónicos, y que probablemente producía su acción a través del deterioro de los mecanismos motores o por interferir con las propiedades facilitadoras de la respuesta del refuerzo. Los resultados no pueden ser atribuidos a que las dosis eran bajas, ya que el haloperidol disminuyó la ejecución discriminativa al igual que las respuestas en los intervalos entre ensayos, así como incrementó las latencias de respuesta del animal. Sin embargo, en el mismo trabajo, la administración de d-anfetamina (0.25 ó 1.0 mg/kg, i.p., 5 min antes) alteró la percepción de la cantidad de comida de una forma dependiente de la dosis, de la misma forma que cuando el sujeto se encontraba más hambriento o se endulzaba la comida (Martin-Iverson y cols., 1987).

Aportaciones a favor de la teoría de la anhedonia

Los neurolépticos empeoran la conducta mantenida por diversos reforzadores naturales y bajo una amplia variedad de condiciones experimentales (Willner y cols., 1991d). Así por ejemplo, estos fármacos reducen el consumo de sucrosa disuelta en agua a distintas concentraciones (Towell y cols., 1987; Muscat y Willner., 1989; Muscat y cols., 1990; Phillips y cols., 1991a y 1991b), indicando que disminuyen la

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

capacidad reforzante del reforzador (anhedonia). Este efecto no parece ser debido a un empeoramiento motor pues los neurolépticos reducen la preferencia por el refuerzo de alto incentivo (sucrosa) sobre el refuerzo de bajo incentivo (agua) sin variar el consumo total (Towell y cols., 1987; Muscat y Willner., 1989). Además (como se señaló anteriormente) en algunas circunstancias, cuando se utilizan refuerzos muy dulces, los antagonistas dopaminérgicos producen un paradójico aumento de la respuesta (Muscat y Willner, 1989; Phillips y cols., 1989; Willner y cols., 1990; Muscat y cols., 1991; Phillips y cols., 1991b).

Los animales aprenden a aproximarse a aquellos lugares en los que han sido reforzados, al igual que evitan aquellos lugares en los que han recibido estímulos aversivos. Esta prueba recibe el nombre de *condicionamiento de preferencia de lugar*. Utilizando esta prueba, se hipotetizó que si el tratamiento con un antagonista dopaminérgico atenúa el refuerzo de la estimulación cerebral, entonces interferiría con el establecimiento de la preferencia de lugar. Los resultados han mostrado que los animales tratados con haloperidol (0.3 pero no 0.15 mg/kg, i.p., 45 min antes) presentaban una menor preferencia de lugar inducida por estimulación cerebral reforzante del hipotálamo lateral que los sujetos no tratados (Ettenberg y Duvauchelle, 1988). También el tratamiento con haloperidol (0.1 ó 0.2 mg/kg, i.p.) durante la fase de condicionamiento bloqueó el establecimiento del lugar preferente reforzado con comida, incluso habiendo sido consumida la comida por la rata (Spyraki y cols., 1982).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

El haloperidol produce también un incremento, dependiente de la dosis, de la *autoadministración de cocaína* en ratas (Dalton y cols., 1986; Roberts y cols., 1987). Bajas dosis del fármaco aumenta el consumo de cocaína hasta alcanzar el pico, provocando dosis mayores a 0.1 mg/kg un patrón de respuesta irregular semejante al que se produce durante la extinción. Este aumento en el consumo de cocaína por el animal ha sido interpretado como una compensación al bloqueo parcial de los efectos reforzantes de la cocaína.

Los efectos de los neurolépticos sobre el aprendizaje también pueden ser evaluados en el paradigma de la *inhibición latente*, según el cual, la preexposición no reforzada a un estímulo retrasa el consiguiente condicionamiento a ese estímulo cuando es apareado con un refuerzo. Weiner y cols. (1987) mostraron que el haloperidol suprimía el valor hedónico del refuerzo, pues la preexposición reforzada del estímulo condicionado en sujetos tratados con haloperidol (0.1 mg/kg, i.p., 45 min antes) producía la misma inhibición latente que la preexposición no reforzada del estímulo en los sujetos control.

En el estudio de la extinción latente clásica, los animales entrenados para atravesar un corredor siendo reforzados con comida, son colocados en la meta sin refuerzo antes de permitirles recorrer el corredor bajo condiciones de extinción convencional. Se observa una extinción más rápida en aquellos sujetos que han sido alojados en la meta sin refuerzo, en comparación con los animales controles, los cuales fueron colocados en una caja neutral. Asin y Wirtshafter (1990) utilizaron una modificación

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

de este paradigma, los animales fueron alojados en la meta sin refuerzo o con refuerzo pero bajo los efectos del haloperidol (0.15 mg/kg, i.p., 30 min antes). Los resultados evidenciaron que el haloperidol reduce el valor reforzante de la comida al observarse una mayor disminución de la velocidad en los sujetos que recibieron el refuerzo bajo los efectos del fármaco.

Cuando se analizan los efectos del tratamiento crónico con haloperidol sobre el aprendizaje de un *laberinto en T*, se observa que las ratas tratadas con el neuroléptico no se diferencian de sus controles en el porcentaje de respuestas correctas, aunque sí presentan unas latencias de respuesta mayores y una extinción mucho más rápida. La ausencia de diferencias entre los grupos control y haloperidol, en la actividad espontánea mostrada en un campo abierto y en el número de defecaciones, sugiere que las ratas no difieren en el estado emocional ni en actividad. Por tanto, estos resultados apoyarían la hipótesis de que el haloperidol estaría actuando disminuyendo la motivación apetitiva de las ratas hacia la comida (Ferré y cols., 1990).

Los animales entrenados con programas de refuerzo parcial realizan más respuestas durante la *extinción* que los entrenados con un programa de refuerzo continuo. Si los neurolépticos atenúan el refuerzo, entonces se podría predecir que el tratamiento intermitente con dichos fármacos en sujetos reforzados continuamente, mostrarían una mayor resistencia a la extinción. Los resultados demostraron que las ratas machos con un programa de refuerzo continuo durante 30 días que recibieron

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

tratamientos con haloperidol (0.075 ó 0.15 mg/kg, i.p. 45 min antes) intermitentes, presentaron una extinción similar a los sujetos con un programa de refuerzo intermitente (Ettenberg y Camp, 1986a y 1986b). Sin embargo, Feldon y Weiner observaron que la administración de haloperidol durante el periodo de adquisición de la respuesta operante, no afectó a la extinción de la respuesta. Las diferencias en los resultados de ambos trabajos, las atribuyen a los cortos intervalos entre ensayos establecidos (Feldon y Weiner, 1991a).

Tras la extinción de una respuesta operante bien establecida, una simple presentación del refuerzo hace que se restablezca la respuesta condicionada. En base a este hecho, se predijo que si al sujeto se le administraba el refuerzo bajo los efectos de un neuroléptico, la conducta no se restablecería. Los resultados volvieron a mostrar que el tratamiento con haloperidol prevenía el efecto del refuerzo tras la extinción de la respuesta operante establecida. Ratas machos fueron entrenadas a recorrer un corredor en un determinado tiempo para ser reforzadas (con comida). Durante el periodo de extinción de la conducta recibieron un único refuerzo, algunas bajo el efecto del haloperidol (0.15 ó 0.30 mg/kg, i.p. 45 min antes). Veinticuatro horas después fueron evaluadas, observando que aquellos animales que se hallaban bajo los efectos del haloperidol, no mostraron los efectos del refuerzo recibido. Los efectos motores del fármaco sobre la tarea no pudieron influir, pues la evaluación se realizó libre de fármaco (Horvitz y Ettenberg, 1988).

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

También se ha observado que los neurolépticos atenúan o suprimen la respuesta instrumental con un patrón temporal particular: al comienzo de las sesiones experimentales la tasa de respuesta es similar a la de los animales control, pero a medida que transcurre la sesión se hace marcada la reducción. Esta disminución de respuesta intrasesión, que no es debida a factores farmacocinéticos, presenta también similitud con la retirada del refuerzo (extinción) y apunta a un déficit motivacional o anhedonía. No obstante, se ha encontrado que esta disminución de respuesta intrasesión no es producida por varios antipsicóticos atípicos (Sanger y Perrault, 1995).

Aportaciones a favor de la teoría de los efectos disociativos

Algunos autores han evaluado el efecto del haloperidol sobre la conducta condicionada con agua y sobre el consumo de agua en animales igual de sedientos (Gramling y Fowler, 1985; Ljunberg, 1987). De forma análoga a los resultados encontrados en la respuesta de escape-evitación, se observa un deterioro mayor de la conducta condicionada, lo cual sugiere que los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta operante son algo más que motores. Gramling y Fowler (1985) hablan de efectos disociativos, pues aquellas respuestas que requieren mayor complejidad asociativa son más fáciles de bloquear que los estímulos que ocasionan la respuesta directamente.

IV. Los neurolépticos y la respuesta de escape-evitación

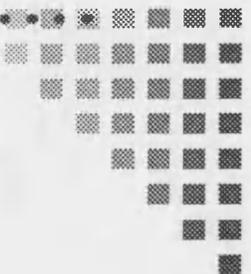
Aportaciones a favor de la teoría de la apatía

La principal aportación a favor de la teoría de la apatía es el hecho de que los neurolépticos bloquean tanto la preferencia de lugar (Spyraki y cols., 1982, 1983; Acquas y cols., 1989; Acquas y Di Chiara, 1994), como la aversión al lugar inducida por fármacos (Acquas y cols., 1989; Acquas y Di Chiara, 1994); es decir, tanto las propiedades motivacionales de los refuerzos positivos como de los estímulos aversivos, ejerciendo así una acción más general sobre la motivación (apatía, ó falta de motivación).

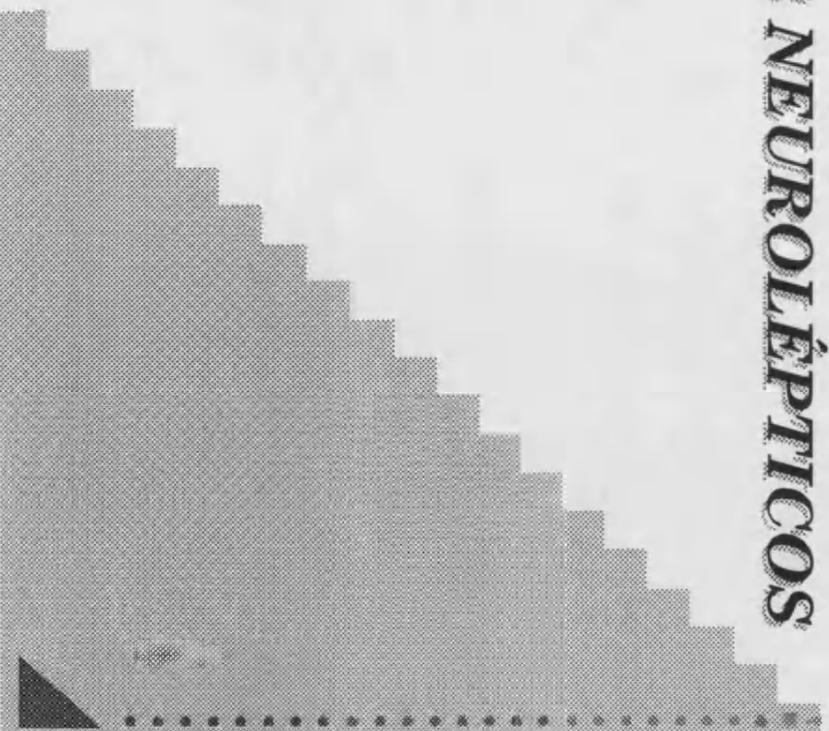
Conclusión

La mayoría de autores no rechazan ninguna de las teorías planteadas, pues consideran que no son excluyentes. Los efectos del bloqueo de los receptores dopaminérgicos centrales sobre la conducta instrumental son complejos y no pueden ser atribuídos exclusivamente ni a un deterioro general de los procesos de refuerzo, ni a los efectos sobre la función motora (Asin y Fibiger, 1984; Salamone, 1988). En algunos trabajos, puede aparecer un mecanismo determinado con mayor evidencia que otros, debido a variaciones en el procedimiento experimental. Ningún autor niega el efecto de los neurolépticos sobre la actividad motora del sujeto, y existe suficiente evidencia para no rechazar otros efectos no motores de estos fármacos sobre los procesos de aprendizaje.





**V. DIFERENCIAS DE
SEXO EN LOS EFECTOS
DE LOS NEUROLÉPTICOS**



V. DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE LOS NEUROLÉPTICOS

Diferentes autores, desde Kraepelin, han informado de diferencias de género en la esquizofrenia; diferencias que se han observado tanto en pacientes crónicos (con tratamiento farmacológico) como en aquellos que presentan el primer episodio de la enfermedad (sin haber recibido tratamiento). La evidencia acumulada demuestra la existencia de diferencias de género en la epidemiología, la expresión clínica, y en anomalías cerebrales tanto estructurales como funcionales. Entre las diversas diferencias de género encontradas en la esquizofrenia podemos destacar las siguientes:

*Hay más hombres esquizofrénicos que mujeres (Lewine y cols., 1984; Castle y Murray, 1991; Kendler y Walsh, 1995). Algunos estudios indican que los hombres constituyen alrededor del 65% de todos los casos esquizofrénicos (Kendler y Walsh, 1995). Los estudios realizados en hospitales sugieren una mayor tasa de esquizofrenia en varones, mientras que los estudios realizados en la población general han sugerido mayoritariamente una prevalencia igual para ambos sexos (A.P.A., 1995).

*La enfermedad se inicia antes (3-4 años) y sus formas son más graves en los hombres (Lewine y cols, 1981; Angermeyer y Kühn,

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

1988; Goldstein, 1988; Castle y Murray, 1991; Häfner y cols., 1993; Faraone y cols., 1994; Gruzelier, 1994; Gorwood y cols., 1995; Häfner y cols., 1995; Szymanski y cols., 1995).

*La frecuencia de los síntomas típicos (p.e. delirios) aumenta linealmente con la edad en los hombres, pero no en las mujeres (Galdós y Os, 1995).

*Los hombres esquizofrénicos presentan peor ajuste social, psicosexual y laboral que las mujeres (Salokangas, 1983; Seeman, 1986; Dawkins, 1995; Perry y cols., 1995). El inicio más temprano del trastorno en los hombres puede explicar que estos tengan mayores déficits sociales, al producirse en una fase en la que no se han consolidado los principales roles sociales (Häfner y cols., 1995).

*El curso de la enfermedad es más favorable en las mujeres (Seeman, 1983; Goldstein, 1988; Szymanski y cols., 1995).

*Los hombres presentan más hospitalizaciones y con estancias más largas (Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Goldstein, 1988).

*La respuesta a los neurolépticos es superior en las mujeres, por lo que suelen requerir dosis más bajas de antipsicóticos (Seeman, 1983 y 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992;

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

Seeman, 1994; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995).

*También se han observado anormalidades estructurales del cerebro en la esquizofrenia que son diferentes entre hombres y mujeres. Los datos son algo contradictorios; la mayoría muestran que los varones tienen una mayor incidencia de estas anormalidades - como una mayor dilatación de los ventrículos- (p.e Lewine y cols., 1990; Sanz y cols., 1994), pero otros autores señalan que estas anormalidades son más marcadas en las mujeres (Vázquez-Barquero y cols., 1995).

Yonkers y cols. (1992) han resaltado la importancia de considerar el sexo del paciente como una variable relevante a la hora de elegir el tratamiento farmacológico más efectivo para cada enfermo psiquiátrico. Sin embargo, en la investigación básica, donde se determinan las dosis terapéuticas del fármaco, la mayoría de los estudios se realizan con sujetos del sexo masculino, a pesar de que la prevalencia de un gran número de trastornos psiquiátricos es mayor en las mujeres.

Siguiendo a Arenas y cols. (1995c), en este apartado se revisan aquellos estudios que han recogido diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos, destacando en este sentido el haloperidol.

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

5.1. En pacientes esquizofrénicos

5.1.1. Efectos terapéuticos

Hace ya tres décadas, Goldberg y cols. (1966) realizaron una revisión de los estudios en los que se comparaba la respuesta al tratamiento farmacológico de los esquizofrénicos de ambos sexos y observaron que los resultados de los distintos trabajos eran contradictorios. Unos encontraban que los hombres presentaban mejores respuestas al tratamiento que las mujeres, mientras que otros mostraban la tendencia opuesta. Al analizar de los factores responsables de estas discrepancias, no llegaron a ninguna conclusión por falta de información. Estos autores examinaron las diferencias de sexo en la mejoría de pacientes esquizofrénicos con brotes agudos de la enfermedad y de nueva admisión. Su tratamiento farmacológico consistió en la administración de fenotiacinas (clorpromacina, flufenacina o tioridacina) o placebo durante 6 semanas. Los resultados mostraron que las mujeres mejoraban más que los hombres (ligera pero significativamente) en respuesta al tratamiento farmacológico, encontrándose la tendencia opuesta tras la administración del placebo.

Otros trabajos posteriores también resaltan que los neurolépticos inducen mayores cambios terapéuticos favorables en las mujeres que en los hombres. Pero las diferencias en los procedimientos de evaluación y

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

criterios de diagnóstico, la edad, la duración de la enfermedad, los fármacos recibidos y otras importantes variables dificultan una conclusión sobre los datos recogidos (Halbreich y cols., 1984).

Más tarde los trabajos de Seeman (1986) y Yonkers y cols. (1992), sobre las diferencias de género descritas en los efectos de los antipsicóticos, destacaron la importancia de la variable edad en las mujeres. Los estudios revisados mostraban que las mujeres esquizofrénicas con menos de 40 años (premenopaúsicas), mejoraban con dosis más bajas de neurolépticos que los hombres al inicio del tratamiento. A edades equivalentes, las mujeres necesitaban dosis de mantenimiento menores que los hombres. Y alcanzada la menopausia, esta característica femenina tendía a desaparecer.

5.1.2. Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes en el tratamiento con neurolépticos son los efectos extrapiramidales. Como ya se indicó anteriormente, también se han observado diferencias de sexo en la incidencia de estos efectos secundarios de la medicación antipsicótica (ver 3.4.2). Así por ejemplo, las mujeres son más propensas a desarrollar acatisia y parkinsonismo que los hombres, dándose la diferencia contraria en la discinesia y la distonía. Las mujeres postmenopaúsicas presentan también una mayor incidencia de discinesia tardía y de

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

agranulocitosis. En general, parecen ser las mujeres las que padecen en mayor medida los efectos extrapiramidales.

Pero no todos los estudios han obtenido diferencias de sexo en el riesgo de padecer los efectos secundarios motores del tratamiento con neurolépticos. Parece ser que la presencia o ausencia de tales diferencias también depende de la edad de los sujetos incluidos en el estudio.

Así, Smith y cols. (1978) realizaron un estudio para examinar la influencia de la edad y el sexo en la prevalencia de la discinesia tardía. Sus resultados indicaron que las mujeres muestran un incremento lineal con la edad, mientras que los hombres muestran una relación curvilínea. A partir de los 70 años, las mujeres padecen en mayor número la discinesia tardía mientras que en los hombres disminuye el riesgo. Teniendo en cuenta sus datos, revisaron los trabajos previos y comprobaron que aquellos que emplearon una muestra de edad avanzada observaban diferencias de sexo, mientras que los que emplearon sujetos más jóvenes, no las detectaban.

En trabajos posteriores, también las mujeres postmenopáusicas se muestran más vulnerables a padecer trastornos motores (como discinesia tardía, parkinsonismo y acatisia) tras el tratamiento con neurolépticos que los hombres de la misma edad (Seeman, 1986; Miller y Jankovic, 1990). Mientras que en los grupos más jóvenes, la prevalencia de la discinesia tardía es aproximadamente equivalente en ambos sexos (Seeman, 1986).

5.1.3. Posibles explicaciones

Las interpretaciones ofrecidas por los distintos autores a estas diferencias de sexo en la respuesta a los neurolépticos han sido variadas:

- Goldberg y cols. (1966) atribuyeron tales diferencias a que los hombres presentan mayor estrés que las mujeres, explicación que actualmente no puede ser sostenida.
- Smith y cols. (1978) consideraron varias causas posibles: diferencias en el desarrollo de otros trastornos neurológicos que afecten al estriado (p.e. parkinsonismo), la mayor tendencia de las mujeres a combinar fármacos, recibir dosis más altas, y el mayor número de hospitalizaciones de las mujeres frente a los hombres.
- Parece ser que existen diferencias de sexo en la farmacocinética de los psicotrópicos (diferencias en la motilidad intestinal, en la distribución del tejido graso, hormonales, etc.). De hecho, se han observado diferentes niveles plasmáticos de los neurolépticos tras administrar las mismas dosis a ambos sexos (Halbreich y cols., 1984; Yonkers y cols., 1992). Los niveles plasmáticos de penfluridol fueron mayores en los hombres que en las mujeres (Halbreich y cols., 1984). Mientras que los niveles de flufenacina fueron más altos en las mujeres (Yonkers y cols., 1992). Estos

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

hallazgos aparentemente contradictorios, sólo nos indican que los datos con un fármaco no tienen porqué ser generalizables a otros.

- Según lo descrito en la literatura, la necesidad de dosis menores en las mujeres premenopaúsicas en comparación con los hombres de edad similar parece depender de sus niveles hormonales, ya que esta diferencia no se observa tras la menopausia (Seeman, 1986; Seeman y Lang, 1990; Yonkers y cols., 1992).

Se ha sugerido la implicación de la progesterona en la inducción de dichas diferencias de sexo. Se ha observado que en la fase luteínica del ciclo menstrual, cuando los niveles de progesterona son más altos, se produce una inhibición en la absorción de algunos psicotropos (Yonkers y cols., 1992). Por otro lado, a nivel central, se ha comprobado que la progesterona tiene un efecto inhibitorio tardío sobre la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas estriatales y mesolímbicas en el cerebro de la rata hembra (Fernández-Ruíz y cols., 1990).

Sin embargo, algunos autores señalan como posible causa de estas diferencias a los mayores niveles de estrógenos en la mujer (Halbreich y cols., 1984; Yonkers y cols., 1992); y se ha propuesto como mecanismo implicado un efecto antidopaminérgico de los estrógenos (Seeman, 1986; Seeman y Lang, 1990; Yonkers y cols., 1992). Las diferencias de sexo descritas en la aparición y la prevalencia de la esquizofrenia aportan mayor consistencia al probable efecto protector de los estrógenos.

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

Las diferencias encontradas en la incidencia de los efectos secundarios también parecen destacar el papel de los niveles hormonales femeninos. Así, el riesgo de padecer efectos secundarios se incrementa en la mujer esquizofrénica cuando los niveles de sus hormonas femeninas decrecen, mientras que en el hombre disminuyen cuando sus niveles de hormonas femeninas aumentan.

Estos hallazgos podrían indicar una mayor sensibilidad al bloqueo del sistema dopaminérgico por los neurolépticos en la mujer. Esta mayor sensibilidad puede ser manifestada tanto positivamente en respuesta al tratamiento, como negativamente en los efectos secundarios como la discinesia tardía (Smith y cols., 1978).

Salokangas (1995) ha cuestionado que las dosis menores de neurolépticos requeridas por las mujeres premenopaúsicas frente a los hombres de la misma edad sea debido al papel de los estrógenos. Sus resultados no apoyan la hipótesis del papel protector de los estrógenos propuesta por Seeman (Seeman, 1986; Seeman y Lang, 1990). En la mayoría de los casos, las dosis diarias fueron mayores en los hombres que en las mujeres antes y después de la menopausia; y en las mujeres no hubo un aumento consistente en tales dosis a la edad menopáusica y posteriormente. El seguimiento realizado en este estudio confirmó que en lugar de aumentar, las dosis diarias disminuyeron en las mujeres en mayor grado que en los hombres a la edad de la menopausia. Salokangas señala otros factores que pueden explicar las diferencias de sexo en las dosis requeridas de neurolépticos: la secreción de testosterona, el peso

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

corporal y el consumo de tabaco (mayores todas estas medidas en los hombres que en las mujeres).

No obstante, los datos sobre los posibles mecanismos de estas diferencias de sexo en la respuesta conductual y hormonal a los neurolépticos son muy escasos. Ello se debe principalmente a la tendencia a incluir en los estudios hombres o mujeres postmenopáusicas para evitar los cambios hormonales típicos de las mujeres (Halbreich y cols., 1984).



5.2. En animales

En los estudios experimentales con animales, también aparecen diferencias de sexo en la respuesta a los neurolépticos y es el haloperidol, entre todos ellos, el más estudiado y el que en mayor medida y con mayor consistencia las ha presentado. Hay que señalar que dichas diferencias no son muy numerosas ya que el número de trabajos donde se observan los efectos de los fármacos sobre ambos sexos es reducido. De forma similar a lo ocurrido en los estudios con humanos, existe la tendencia a utilizar sujetos del sexo masculino a fin de evitar las variaciones cíclicas en los niveles de activación que experimentan las hembras como consecuencia de las oscilaciones hormonales (Halbreich y cols., 1984;

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

Beninger, 1989b). A pesar de esta tendencia establecida, en los experimentos de la presente tesis doctoral no se observaron diferencias entre las varianzas de los resultados obtenidos por los machos y las hembras en la mayoría de las medidas.

5.2.1. En escape-evitación

Investigaciones previas, desarrolladas en nuestro laboratorio, han puesto de manifiesto la existencia de diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la conducta de escape-evitación en ratones de la cepa OF1. El haloperidol administrado una sola vez (0.25 mg/kg i.p.) tuvo una acción inhibitoria sobre la conducta de escape-evitación mayor en los machos que en las hembras. El número de no-respuestas fue significativamente mayor y el número de escapes menor en los machos tratados que en las respectivas hembras; diferencias de sexo que no se encontraron en los sujetos control. Dichas diferencias no fueron debidas a un deterioro mayor de la locomoción en los ratones machos, ya que el efecto inhibitorio del fármaco sobre la actividad motora de los animales fue igual en ambos sexos (Arenas y cols. 1993).

Asimismo, con la administración repetida de haloperidol (5 días: 0.075 mg/kg/día i.p.) se obtuvieron básicamente los mismos resultados: el haloperidol afectó más a los ratones machos que a los ratones hembras en el mismo tipo de condicionamiento de evitación activa (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1995a). El fármaco bloqueó la adquisición de la respuesta

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolepticos

de evitación en los machos, aumentando en gran medida el número de no-respuestas. Sin embargo, las hembras no disminuyeron el número de respuestas realizadas durante el aprendizaje de la tarea debido al tratamiento farmacológico. Estas diferencias de sexo también se manifestaron cuando se evaluó a los ratones en la tarea 48 horas después de la última inyección de haloperidol. De esta forma, se evita el efecto del tratamiento sobre la actividad motora. Los ratones machos entrenados bajo los efectos del haloperidol presentaron una peor retención de la tarea aprendida que los ratones machos del grupo control. Sin embargo, el tratamiento farmacológico no influyó significativamente sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa en el caso de las hembras (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1995a).

El condicionamiento de escape-evitación es considerado un modelo de la respuesta clínica de los neurolepticos (Lehr, 1980; Carlton, 1983). Sin embargo, las diferencias de sexo observadas en los efectos del haloperidol sobre dicho condicionamiento difieren de las encontradas en la clínica. Los machos se muestran más sensibles que las hembras a los efectos del haloperidol sobre la respuesta condicionada, mientras que son las mujeres esquizofrénicas las que presentan una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico que los hombres. Esto nos induce a considerar que tales diferencias tal vez se manifiesten de forma divergente según el sistema dopaminérgico de los sujetos esté intacto (como es el caso de los animales experimentales) o alterado (como le ocurre a los esquizofrénicos) (Arenas y cols., 1995a).

5.2.2. En otros procedimientos experimentales

En otros estudios con animales, también aparecen diferencias de sexo en la respuesta al haloperidol:

El tratamiento crónico con haloperidol afecta al **peso corporal** de los animales. La dirección de la alteración del peso es dependiente del sexo: las hembras tienden a ganarlo, mientras que los machos tienden a perderlo. Así, se ha observado que tras 21 días de tratamiento diario con haloperidol, la administración i.p. de 0.5 mg/kg no alteró el peso de las ratas Wistar machos mientras que aumentó el de las hembras, de igual forma que una dosis mayor (5.0 mg/kg) siguió aumentando el peso de las hembras y disminuyó el de los machos (Baptista y cols., 1987).

Una administración oral de haloperidol durante un año (1.4-1.6 mg/kg/día oral), también disminuyó el peso de las ratas Wistar machos en comparación con el de las ratas control (Rupniak y cols., 1986). Una posible explicación de los hechos sería que los niveles altos de prolactina inducidos por el fármaco, induzcan cambios metabólicos y conductuales que incrementan el depósito de grasas y la ganancia de peso en las hembras pero no en los machos. Otra hipótesis que apuntan los autores relaciona la ganancia de peso con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. Pero ninguna de las hipótesis planteadas explicaría la pérdida de peso de los machos.

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

Por otro lado, la administración aguda de haloperidol (5 mg/kg) a ratas Long Evans de ambos sexos produjo en las hembras una **hipotermia** de aproximadamente 3° C a los 90 min de su administración, mientras que la temperatura corporal de los machos no se vio alterada (De La Cruz y cols., 1987). Estas diferencias no pueden explicarse por el grado de inmovilidad provocada por el fármaco, ya que no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos.

Campbell y cols. (1988) determinaron las dosis ED₅₀ necesarias para producir **catalepsia** con haloperidol en distintas cepas. Los resultados mostraron una mayor variabilidad entre las ED₅₀ de las diferentes razas en las hembras que en los machos, apareciendo las mayores diferencias entre los sexos en la raza Long-Evans, donde la ED₅₀ para las hembras fue menor que para los machos. También las hembras de los ratones OF1, tras la administración aguda de haloperidol (0.75 mg/kg), mostraron mayor catalepsia que los machos (Navarro y cols., 1993). Parece ser que cuando se evalúan los efectos extrapiramidales del haloperidol en roedores, son las hembras las que se muestran más sensibles esos efectos. Estas diferencias siguen la misma tendencia que las encontradas en seres humanos de edad avanzada.

También se han detectado diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la **autoadministración de cocaína** en ratas (Dalton y cols., 1986). El haloperidol incrementa la tasa de respuestas aprendidas para obtener cocaína, de forma dependiente de la dosis. La administración de una dosis aguda de 0.1 mg/kg, s.c., provocó un

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

incremento mayor en las hembras que en los machos. A pesar de tratarse de una respuesta motora, los autores no han encontrado el conocido efecto inhibitorio del haloperidol sobre la actividad motora del animal.

En un programa de refuerzo positivo (refuerzo diferencial de tasas bajas -DRL- 15 seg) la administración de distintas dosis de haloperidol (0.01-0.50 mg/kg, i.p.) disminuyó de una manera dosis dependiente la proporción de respuestas realizadas por el animal. Sin embargo, en este caso, fueron las ratas machos las que mostraron mayor sensibilidad a los efectos inhibitorios del fármaco (Hest y cols., 1988).

Los resultados expuestos en este apartado muestran a las hembras más afectadas por el haloperidol que los machos cuando el fármaco tiene un efecto conductualmente excitador (es decir, incrementa la ocurrencia de la respuesta aprendida para obtener cocaína), mientras que se manifiestan los machos más sensibles que las hembras a los efectos conductualmente inhibitorios del neuroléptico, como en el caso de la respuesta aprendida por un programa de refuerzo apetitivo y la respuesta de evitación condicionada.

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

5.2.3. Posibles explicaciones

Los conocimientos sobre los posibles mecanismos de estas diferencias de sexo en la respuesta conductual a los neurolépticos son todavía escasos. Entre dichos mecanismos se ha destacado la interacción de los estrógenos y la dopamina cerebral.

Tanto la investigación animal como la humana indican que los estrógenos modulan algunos aspectos de la transmisión dopaminérgica central (Palermo-Neto y Dorce, 1990; Yonkers y cols., 1992). Aunque la forma de interactuar todavía está por determinar. Los distintos estudios experimentales sobre el papel de las hormonas ováricas en la actividad dopaminérgica, son todavía fuente de controversia por presentar resultados aparentemente contradictorios (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer y cols., 1989; Palermo-Neto y Dorce, 1990).

Así, una dosis de 17β -estradiol (125 μ g) incrementó el número de receptores dopaminérgicos estriatales en el cerebro de la rata, provocando un aumento en la duración de la rotación inducida por anfetamina (Hruska y Silbergeld, 1980). También se ha observado un incremento en la duración de la conducta estereotipada inducida por apomorfina a los 2-3 días de un tratamiento previo con estradiol (100 μ g/kg/día, 5 días) (Harrer y Schmidt, 1986). En cambio, la administración de 17β -estradiol (10 μ g, s.c.) durante 7 días produjo una hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales (Tonnaer y cols., 1989)

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

Estas diferencias entre los distintos trabajos podrían ser explicadas en función de la dosis de estrógenos utilizada: dosis altas inducirían hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos, mientras dosis menores y un periodo de tiempo corto entre el tratamiento y la prueba conductual o el sacrificio del animal, conducirían a una hiposensibilidad de los receptores de DA (Tonnaer y cols., 1989). No obstante, los mismos investigadores que ofrecen dicha explicación obtuvieron hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales tras la ovariectomía de las ratas y también después de un tratamiento subcrónico con 17 β -estradiol. Ante estos resultados, aparentemente contradictorios, los autores sugieren la importancia de un equilibrio entre el estradiol y otros factores ováricos en la regulación de la actividad dopaminérgica.

Palermo-Neto y Dorce (1990) examinaron los efectos de la ovariectomía y/o el tratamiento con hormonas femeninas en varias conductas controladas por el sistema dopaminérgico. Ventiún días después de ser ovariectomizadas, las ratas recibieron un tratamiento de cinco días con 17 β -estradiol (0.25 mg/día), progesterona (1.0 mg/día) o estradiol mas progesterona. Los tres tratamientos hormonales disminuyeron la conducta estereotipada inducida por apomorfina e incrementaron el tiempo de catalepsia inducida por distintas dosis de haloperidol. Dichos resultados muestran cómo el tratamiento con las dos hormonas femeninas evaluadas, juntas o por separado, potencian los efectos del haloperidol, mientras que disminuyen los de la apomorfina.

V. Diferencias de género en el efecto de los neurolépticos

No obstante, otros autores, en un trabajo similar, observan que la administración de 17 β -estradiol (500 μ g/kg) a ratas neonatales y adultas ovariectomizadas tiende a reducir tanto los efectos conductuales de la apomorfina (estereotipias orales) como los del haloperidol (catalepsia) (Häfner y cols., 1991); sugiriendo que el estradiol tiene un papel protector del sistema dopaminérgico central.

Los trabajos que estudian los efectos de las fluctuaciones hormonales en el ciclo reproductor femenino sobre el sistema catecolaminérgico central (Rance y cols., 1981; Kazandjian y cols., 1988), muestran una variación diferencial en la actividad dopaminérgica dependiendo de la fase del ciclo y de la estructura nerviosa central estudiada. Así, Kazandjian y cols. (1988) encuentran que el efecto del haloperidol sobre los terminales dopaminérgicos en el cortex prefrontal fue consistentemente mayor durante el proestro y menor durante el estro. En cambio, los efectos del haloperidol sobre el estriado, y en menor grado sobre los terminales dopaminérgicos del sistema límbico, fueron mayores durante el estro. Por ello concluyen que la función de los distintos sistemas dopaminérgicos en el cerebro se encontraría bajo la influencia diferenciada del entorno hormonal femenino.

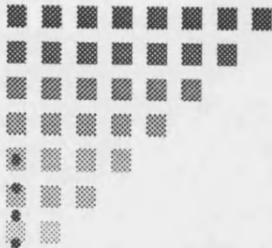
Para determinar la influencia de las hormonas ováricas sobre la respuesta conductual de los neurolépticos, Dalton y cols. (1986) examinaron el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína junto a la administración o no de un antiestrógeno (tamoxifén). Con anterioridad, estos mismos autores habían detectado que la

V. Diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos

respuesta al haloperidol en dicha prueba fluctuaba a lo largo del ciclo estral y se atenuaba con la ovariectomía de las ratas. Los datos obtenidos mostraron que el tamoxifén disminuía los efectos del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en las hembras, es decir, el número de respuestas mostradas por el animal para conseguir la cocaína era menor, pero no alteraba la respuesta de los machos. Por tanto, concluyeron que los estrógenos parecían potenciar los efectos del haloperidol. También apuntaban que tal vez la interacción entre hormonas ováricas y neurolépticos no fuera un fenómeno controlado centralmente, sino debido a las diferencias de sexo en la metabolización del fármaco, pues se ha descrito que los esteroides afectan a los enzimas hepáticos (Dalton y cols., 1986).

Sin embargo, estos mismos investigadores (Roberts y cols., 1987) posteriormente no consiguieron reinstaurar, con la administración de estradiol, el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína tras la ovariectomía. Además, observaron que las hembras mostraban un consumo mayor de cocaína durante el diestro, siendo los niveles de estradiol durante esta fase inferiores a los del estro y del proestro, en los que no se observó ningún incremento en la proporción de respuestas. Estos resultados oscurecen el papel de los estrógenos sobre el efecto del haloperidol en dicha conducta. Así pues, el mecanismo por el cual los estrógenos ejercen dichos efectos está todavía por determinar.

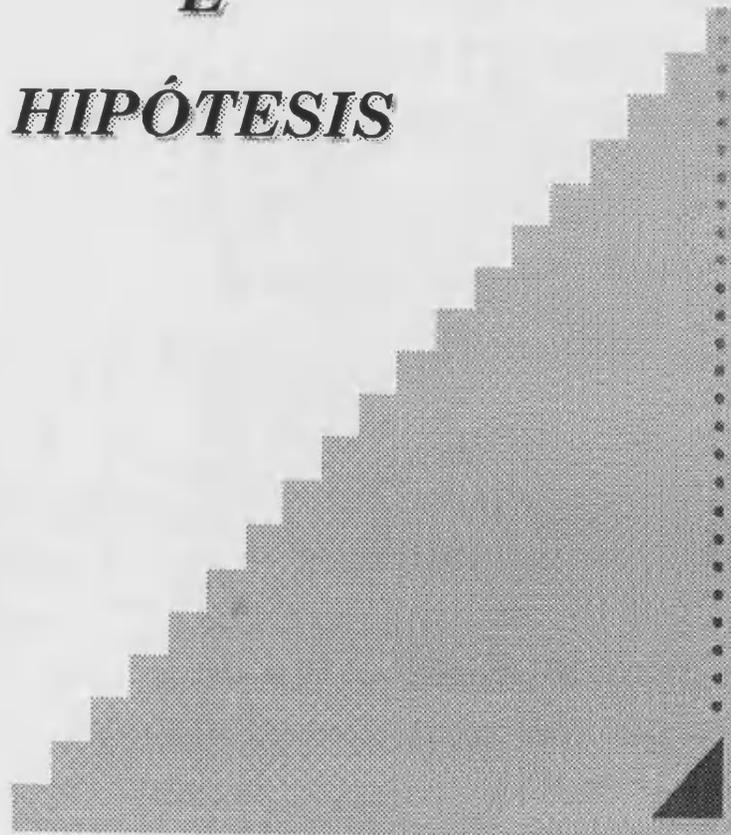




VI. OBJETIVO

E

HIPÓTESIS



VI. OBJETIVO E HIPÓTESIS

El objetivo principal de la presente tesis doctoral ha sido ampliar el estudio de las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación encontradas en varias investigaciones realizadas en nuestro laboratorio (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993, 1995a y 1995b), extendiendo dicho estudio a otros neurolépticos.

En los citados trabajos, utilizando ratones de la cepa OF1 como sujetos experimentales, se estudiaron los efectos de distintas dosis de haloperidol sobre la actividad motora espontánea, la adquisición de la conducta de escape-evitación y la ejecución de dicha respuesta una vez ya aprendida; y en un primer acercamiento hacia las posibles causas de esas diferencias de sexo se estudió la interacción de los estrógenos con el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de escape-evitación.

El efecto general observado, tanto en la administración aguda como con la administración repetida del fármaco, fue que el haloperidol afecta más a los ratones machos que a los ratones hembras. En concreto, el número de escapes fue menor y el número de no-respuestas mayor en los machos tratados que en las respectivas hembras; diferencias de sexo que

VI. Objetivo e hipótesis

no se encontraron en los sujetos control (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a).

Como se señaló en el apartado anterior, existen diferencias de género en los efectos de los neurolépticos en la clínica humana (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1983; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Arenas y cols., 1995c; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995), las cuales no son específicas del haloperidol. También se han encontrado diferencias de sexo en los efectos de neurolépticos en varios procedimientos experimentales en la investigación animal (Dalton y cols., 1986; Rupniak y cols., 1986; Baptista y cols., 1987; De La Cruz y cols., 1987; Campbell y cols. 1988; Hest y cols., 1988; Navarro y cols., 1993) además de las referentes al haloperidol ya mencionadas (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a).

Partiendo de todos estos datos, nuestra hipótesis de trabajo es que existen diferencias de sexo en los efectos inhibidores de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones. Si estas diferencias de sexo dependen del tipo de receptor dopaminérgico, las diferencias halladas con el haloperidol sólo se observarán con los neurolépticos de mecanismo de acción similar a éste. Si no dependen del tipo de receptor dopaminérgico implicado, las diferencias de sexo se observarán con cualquiera de los neurolépticos a probar.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con el haloperidol por Arenas y cols. (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) se predice que las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación van en la dirección de un mayor deterioro en los machos.

Asimismo, también se predice que esas diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación son dependientes de la dosis.

Para contrastar estas hipótesis se han llevado a cabo los siguientes experimentos:

Experimento 1

En un primer experimento se exploraron las diferencias de sexo en la respuesta de escape-evitación tras la administración aguda (0.25 mg/kg) de haloperidol en ratones BALB/c. Dicha investigación era similar a la ya realizada por Arenas y cols. (1993) con ratones de la cepa OF1, extendiendo el estudio de las diferencias encontradas a la cepa BALB/c, una cepa que según la literatura presenta una mayor capacidad de aprendizaje de escape-evitación (p.e. Oliveiro y cols., 1973).

Dado que en este primer experimento no se observó esa mayor capacidad de aprendizaje de la cepa BALB/c en la respuesta de escape-

VI. Objetivo e hipótesis

evitación, comparando los resultados con los obtenidos por Arenas y cols. (1993) utilizando idéntico procedimiento, en el resto de experimentos de la presente tesis doctoral se utilizaron ratones OF1 como sujetos experimentales.

Experimento 2

En el segundo experimento se pretendió extender el estudio de las diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación utilizando varias dosis de este fármaco. Para ello se eligieron tres dosis: 0.075 mg/kg, 0.25 mg/kg y 0.75 mg/kg; entre las que se incluían la dosis utilizada en el experimento anterior (0.25 mg/kg) y una dosis utilizada anteriormente en tratamiento crónico (0.075 mg/kg) por Arenas (1993), estas dosis se distribuían además siguiendo aproximadamente una progresión geométrica.

Experimentos 3, 4 y 5

En los experimentos 3, 4 y 5 -siguiendo el procedimiento conductual aplicado en los anteriores- se pretendió extender el estudio de las diferencias de sexo a otros fármacos antipsicóticos, evaluando la relación dosis-efecto de otros neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones de ambos sexos de la cepa OF1. Para ello se utilizaron tres

neurolépticos elegidos en función de los receptores dopaminérgicos que bloquean: raclopride, clozapina y SCH 23390.

Como se comentó en el apartado 3.3 de la presente tesis doctoral, hasta la fecha se han distinguido cinco tipos diferentes de receptores dopaminérgicos; pero por sus semejanzas estructurales y funcionales los cinco isómeros actuales se agrupan dentro de dos grupos que se corresponden con los dos tipos iniciales. Así los receptores del grupo D1 (acoplados a la adenilciclasa y un segundo mensajero) incluyen los D₁ y los D₅, mientras que los del grupo D2 incluyen los D₂, D₃ y D₄ (Gingrich y Caron, 1993; Seeman y Tol, 1994; Civelli, 1995; Seeman, 1995a y 1995b).

Por ello, para los siguientes experimentos se eligió un neuroléptico representativo de cada uno de los dos tipos iniciales de receptores dopaminérgicos y un neuroléptico no selectivo con una acción similar sobre ambos tipos de receptores. Así, los fármacos utilizados en estos experimentos fueron:

- Experimento 3: Raclopride, antagonista selectivo de los receptores D₂ (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989).

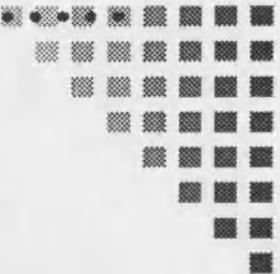
- Experimento 4: Clozapina, antagonista no selectivo de los receptores D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995).

VI. Objetivo e hipótesis

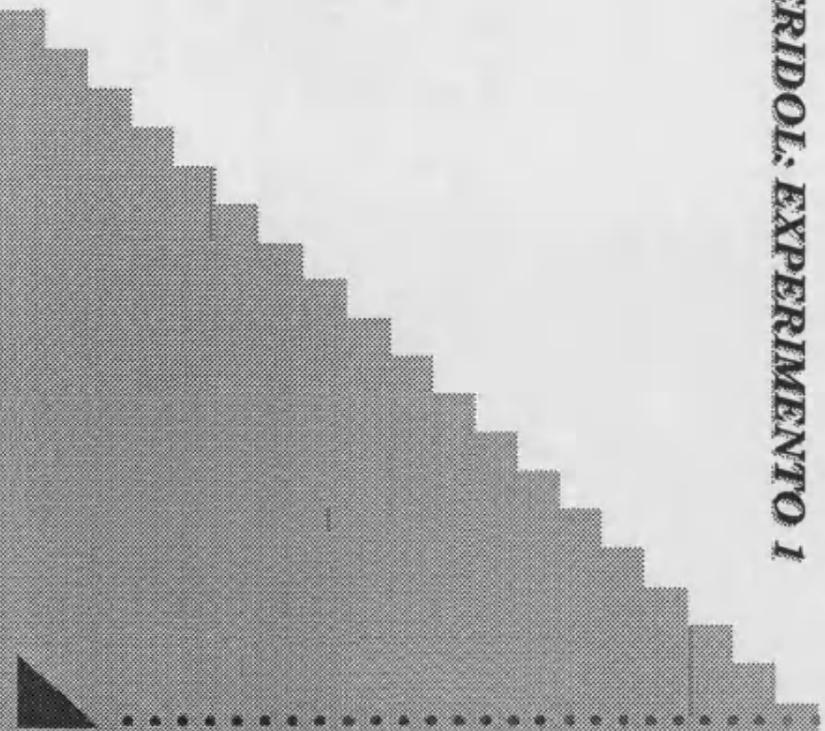
- Experimento 5: SCH 23390, antagonista selectivo de los receptores D₁ (Hyttel, 1983; Iorio y cols., 1983).

En cada uno de estos tres experimentos se eligieron tres dosis del fármaco correspondiente, equipotentes a las dosis de haloperidol utilizadas en el experimento 2 en cuanto a su capacidad para reducir la actividad motora.





**VII. DIFERENCIAS DE SEXO EN LA
RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN
EN RATONES BALB/c TRAS LA
ADMINISTRACIÓN AGUDA DE
HALOPERIDOL: EXPERIMENTO 1**



VII. DIFERENCIAS DE SEXO EN LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES BALB/c TRAS LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE HALOPERIDOL: EXPERIMENTO 1

7.1. Introducción

Existen muchos estudios que ponen de manifiesto que los neurolépticos producen un empeoramiento dependiente de la dosis en la adquisición y la ejecución de la respuesta de escape-evitación. El haloperidol, un neuroléptico de frecuente uso clínico, bloquea completamente la adquisición de la respuesta de evitación condicionada de la rata en tres sesiones de entrenamiento (Blackburn y Phillips, 1989); también disminuye esta respuesta de forma dependiente de la dosis en ratas entrenadas previamente (entre 4 y 10 sesiones) para evitar un shock eléctrico en una "shuttle-box" (Sanger, 1981).

La casi totalidad de estos estudios han utilizado como sujetos experimentales ratas machos. La principal justificación que se ha dado es que sus niveles de actividad están menos sujetos a variaciones cíclicas por la influencia de los cambios hormonales, como ocurre en las hembras

Experimento 1

(Beninger, 1989). De esta manera no han descrito diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación. Sin embargo, se sabe que el haloperidol afecta en algunas conductas diferencialmente a machos y hembras. Por ejemplo, el haloperidol disminuye tanto las tasas de respuesta como de refuerzo más en ratas machos que en hembras sobre un programa de refuerzo diferencial de tasas bajas (DRL 15 seg) (Hest y cols., 1988). También aumenta la autoadministración de cocaína en ratas hembras en mayor grado que en machos (Dalton y cols., 1986).

En sujetos humanos también se han descrito diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos (ver apartado 5.1). Por ejemplo, en pacientes tratados con fenotiacinas, los efectos secundarios, como la acatisia y el parkinsonismo, aparecen más frecuentemente en mujeres que en hombres (con una proporción de 2:1) (Ayd, 1961) mientras que la distonía se encuentra más en los hombres (Swett, 1975).

En un seguimiento de tres años de tratamiento con neurolépticos, Seeman (1986) encontró que tras la edad de 40 años las mujeres requerían dosis más altas que los hombres, mientras que las mujeres más jóvenes necesitaban dosis menores que los hombres de su misma edad.

En trabajos previos realizados en nuestro laboratorio se ha puesto de manifiesto, en ratones OF1, la existencia de diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación; resultando

los machos más afectados que las hembras (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a).

Así, el haloperidol administrado una sola vez (0.25 mg/kg i.p.) produjo un deterioro de la respuesta de escape-evitación mayor en los machos que en las hembras. Concretamente, el número de escapes fue significativamente menor y el número de no-respuestas mayor en los machos tratados que en las respectivas hembras; diferencias de sexo que no se observaron en los sujetos control. Los animales no presentaron diferencias de sexo en la actividad motora espontánea, medida por el número de cruces durante el periodo de adaptación y durante los intervalos entre ensayos. Esto sugiere que las diferencias de sexo encontradas en la respuesta de escape-evitación no son debidas simplemente a la inhibición motora característica de los neurolépticos sino que esas diferencias están relacionadas con el proceso de aprendizaje (Arenas y cols. 1993).

Por otro lado, con la administración repetida de este fármaco durante 5 días de entrenamiento (0.075 mg/kg/día i.p.) se obtuvieron resultados similares: el haloperidol empeoró la adquisición de la respuesta de escape-evitación de los ratones machos pero no produjo los mismos efectos sobre las hembras. Los machos, entrenados bajo la influencia del fármaco y evaluados más tarde sin éste, realizaron menos respuestas de evitación y sus latencias de respuesta fueron mayores que las de sus controles salino (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1995a).

Experimento 1

En este primer experimento se estudiaron estas diferencias en ratones BALB/c, una cepa que según la literatura presenta una mayor capacidad de aprendizaje de escape-evitación (p.e. Oliveiro y cols., 1973).



7.2. Material y método

7.2.1. Sujetos

Como animales experimentales se utilizaron 20 ratones machos y 20 hembras de la cepa BALB/c (IFA CREDO, Lyon, Francia). A su llegada a nuestro laboratorio, con 42 días de edad, fueron alojados en grupos unisexuales de cinco animales en jaulas de plástico translúcido (25 x 25 x 14.5 cm), con agua y comida *ad libitum* y bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido (luces apagadas: 07.00-19.00, hora local) y con control de la temperatura ambiental (22 ± 2 °C).

Se disponía de un pequeño número adicional de animales de ambos sexos de reserva para caso de producirse alguna muerte experimental ser sustituido el sujeto correspondiente por uno de estos animales reservas, y de esta forma conseguir el mismo número final de sujetos por grupo.

7.2.2. Fármacos

El fármaco administrado fue el haloperidol (Haloperidol[®], Syntex Latino, S.A., Madrid) presentado en ampollas que contienen 5 mg de principio activo en 1 ml de excipiente. Se diluyó una ampolla de haloperidol en 199 ml de suero salino (ClNa al 0.9 %).

7.2.3. Aparatos

Se utilizó una caja de escape-evitación de dos sentidos ("two way shuttle-box") con paredes acrílicas y barras de acero en el suelo (Shuttle Scan, Model SC-II, OMNITECH ELECTRONICS INC., Columbus, Ohio, USA). La caja (45 x 21 x 30 cm) está dividida por una pared vertical con una abertura en el centro que permite al animal moverse libremente de un lado a otro. La posición del animal y sus cruces de uno a otro lado son detectados por sensores infrarrojos (8 en total). En el techo de la caja hay tres bombillas de luz blanca (6W), una en cada compartimiento y otra en el centro. El equipo está controlado por un ordenador IBM PC-XT con el "software" RMS V. 2.06 de Omnitech Electronics.

7.2.4. Procedimiento

Tras 14 días de adaptación al animalario, los animales se distribuyeron aleatoriamente formando 4 grupos de 10 sujetos: salino

Experimento 1

machos, salino hembras, haloperidol machos y haloperidol hembras (ver diseño Exp. 1, al final de esta sección). La prueba constaba de dos etapas:

1) Administración del tratamiento farmacológico

Una vez pesados en una balanza digital (Mod. D-600, COBOS), se inyectaba a los ratones el tratamiento correspondiente. Las inyecciones, suero fisiológico para los animales control y 0.25 mg/kg de haloperidol para los animales tratados, fueron administradas de forma intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 10 ml/kg.

2) Prueba conductual

Cada ratón fue evaluado una sola vez en la “shuttle-box” 30 minutos después de la administración del fármaco; este tiempo de pretratamiento fue seleccionado siguiendo la consideración de que las máximas concentraciones cerebrales del haloperidol se obtienen 15 minutos después de inyectarlo, disminuyendo lentamente después (Zelter y Baumann, 1985). Tras un periodo de adaptación al aparato de 2 minutos, en el que el sujeto explora la caja y se mueve libremente, se sucedían 30 ensayos de escape-avoidance en dos direcciones con un intervalo entre ensayos (IEE) variable (30 ± 10 seg) utilizando los siguientes parámetros:

* Estímulo condicionado (EC): Una luz blanca de 6W en el compartimiento donde se encuentre el animal, con una duración máxima de 15 segundos.

* **Estímulo incondicionado (EI):** Una descarga eléctrica de 0.3 mA, con una duración máxima de 10 segundos. Comenzando 5 segundos después de encenderse la luz blanca (Intervalo EC-EI).

La respuesta efectiva que se esperaba del animal para concluir el ensayo era cruzar al otro compartimiento. Las respuestas posibles eran:

a) **Respuesta de EVITACIÓN**, si el sujeto cruzaba al otro compartimiento durante los primeros 5 segundos de luz, es decir, antes de empezar a recibir la descarga eléctrica.

b) **Respuesta de ESCAPE**, si cruzaba al otro compartimiento mientras estaba recibiendo la descarga eléctrica.

c) **Y NO-RESPUESTA**, si no cruzaba, recibiendo en tal caso los 10 segundos de la descarga eléctrica en su totalidad.

El número de sujetos de cada grupo que pasaban por la prueba cada día fue siempre el mismo y se balanceó el orden de pase por la prueba conductual de los mismos alternando tanto los sexos como los grupos.

El intervalo entre el pase de un animal y el del siguiente fue aproximadamente de 4 minutos, durante los cuales se limpiaba el aparato con una gamuza húmeda y se preparaba el ordenador para el siguiente animal. Todas las pruebas se realizaron entre las 9:00 y las 16:00 horas (hora local).

Experimento 1

Las medidas registradas por el ordenador fueron:

- 1.- Número de evitaciones.
- 2.- Número de escapes.
- 3.- Número de no-respuestas.
- 4.- Latencias de respuesta (décimas de segundo).
- 5.- Cruces durante el periodo de adaptación.
- 6.- Cruces durante los IEEs.

Hay que señalar que la medida “latencias de respuesta” consistía en la latencia media del sujeto en sus evitaciones y escapes (que son las respuestas propiamente dichas) excluyendo en dicha medida los tiempos de las no-respuestas.

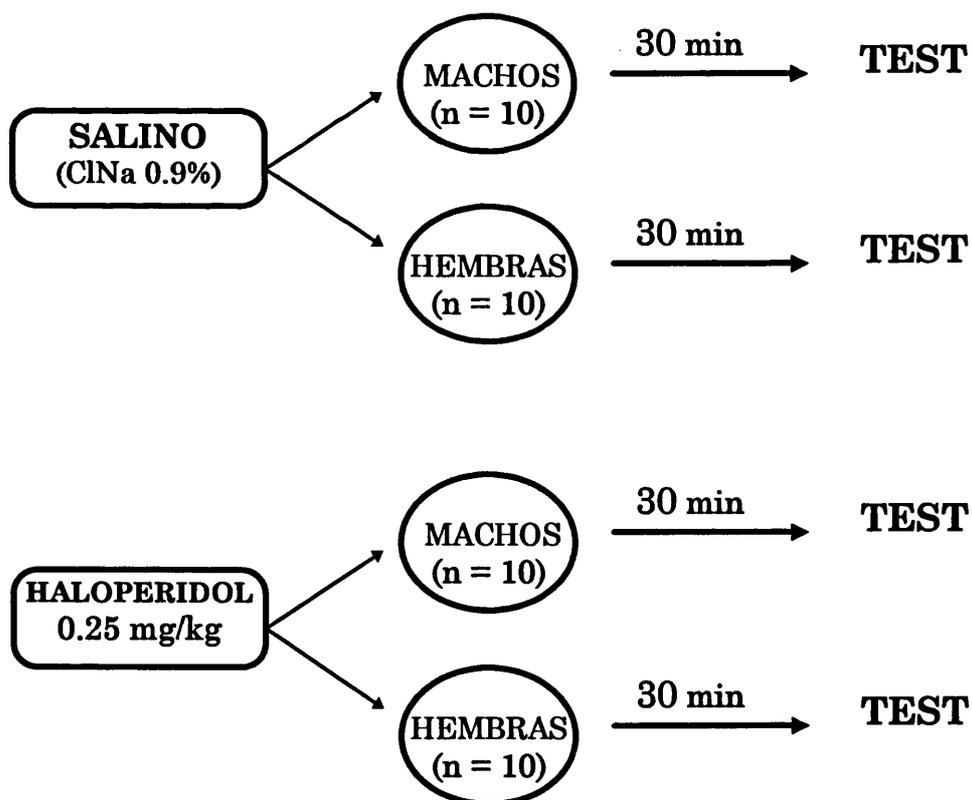
7.2.5. Tratamiento estadístico

Todas las variables dependientes (número de evitaciones, escapes, no-respuestas, latencias de respuesta de los ensayos -escapes y evitaciones-, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los IEEs) se sometieron a análisis de varianza (ANOVA) con el Tratamiento y el Sexo como factores entre-sujetos, con dos niveles cada uno.

Debido a las expectativas de obtener diferencias de sexo (Haaren y cols., 1990; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) se realizó el análisis de efectos simples para la interacción Tratamiento x Sexo aun en los casos de no resultar estadísticamente significativa dicha interacción.



DISEÑO EXPERIMENTO 1:



7.3. Resultados

a) Número de evitaciones

La administración de haloperidol disminuyó significativamente el número de evitaciones realizadas por los animales [$F(1,36) = 4.37$; $p < 0.05$]. Al considerar cada sexo por separado, el efecto del Tratamiento fue efectivo en los machos [$F(1,36) = 4.09$; $p \leq 0.05$] pero no en las hembras [$F(1,36) = 0.87$; N.S.] (Fig. 7.1.1).

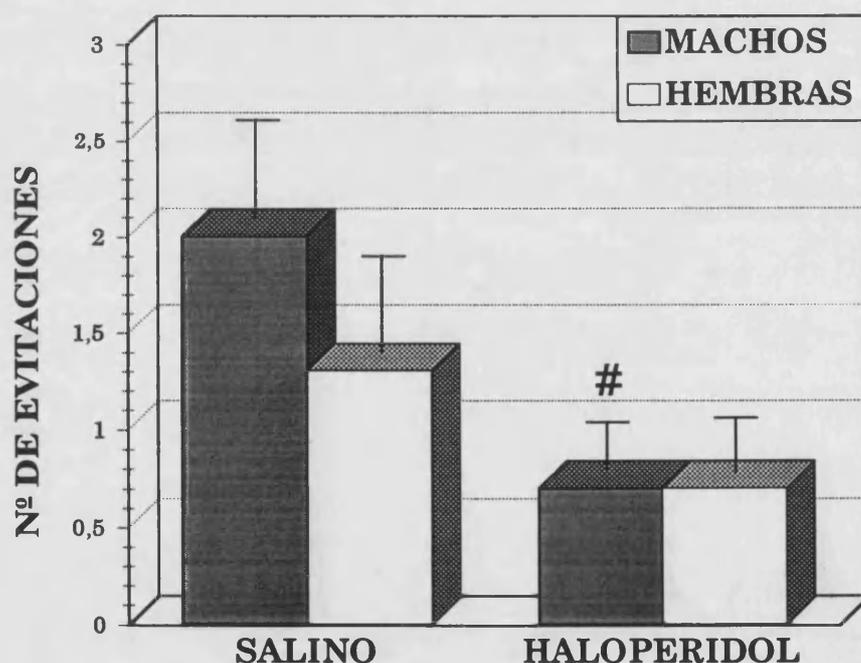


Fig. 7.1.1: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.), administrado 30 min antes, sobre el número de evitaciones. Los valores representan la media (+ Error Típico de la Media) en el número de evitaciones en cada grupo para diez animales por condición. # $p \leq 0.05$ vs salino.

No aparecieron diferencias de sexo en el número de evitaciones presentadas por los sujetos incluyendo ambos tratamientos [$F(1,36) = 0.59$; N.S.]. Pero a pesar de no resultar significativa estadísticamente la interacción entre los dos factores, Tratamiento \times Sexo [$F(1,36) = 0.59$; N.S.], las diferencias de sexo encontradas en la literatura justificaban el posterior análisis de efectos simples. No obstante tampoco aparecieron diferencias de sexo al considerar los grupos salino y haloperidol por separado (Fig. 7.1.1).

b) Número de escapes

El factor Tratamiento resultó estadísticamente significativo de manera que los sujetos que recibieron haloperidol realizaron menos escapes que aquellos tratados con salino [$F(1,36) = 46.79$; $p < 0.0001$]. El efecto simple del Tratamiento en cada sexo por separado mostró que el haloperidol redujo el número de escapes en los machos [$F(1,36) = 47.40$; $p < 0.001$], y también en las hembras [$F(1,36) = 7.77$; $p < 0.01$], (Fig. 7.1.2).

Considerando ambos tratamientos conjuntamente, no se encontraron diferencias de sexo en el número de escapes [$F(1,36) = 0.50$; N.S.]. Pero la interacción Tratamiento \times Sexo fue significativa [$F(1,36) = 8.39$; $p < 0.01$] y el posterior análisis de efectos simples reveló que los machos realizaron más escapes que las hembras en los grupos salinos [$F(1,36) = 6.49$; $p < 0.05$], mientras que estas diferencias entre machos y

Experimento 1

hembras desaparecieron en los grupos de haloperidol [$F(1,36) = 2.40$; N.S.], (Fig. 7.1.2).

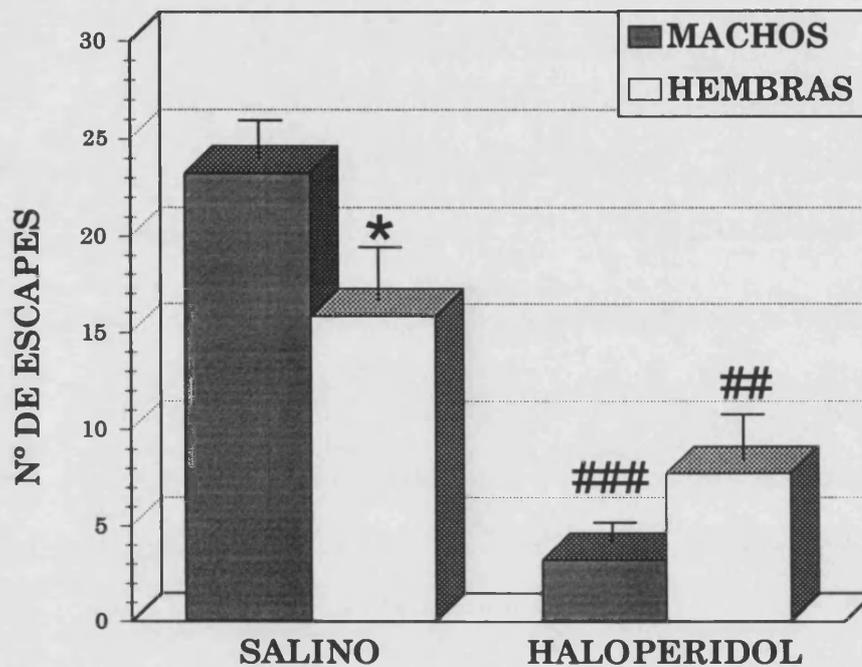


Fig. 7.1.2: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) sobre el número de escapes. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de escapes en cada grupo ($n = 10$). ## $p < 0.01$ vs salino. ### $p < 0.001$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

c) Número de no-respuestas

Los sujetos tratados con haloperidol presentaron un mayor número de no-respuestas que los animales que recibieron salino [$F(1,36) = 50.57$; $p < 0.0001$]. Al considerar el efecto del Tratamiento dentro de cada sexo se encontró que el haloperidol aumentó el número de no-respuestas en los

machos [F(1,36) = 50.98; p < 0.001], y en las hembras [F(1,36) = 6.51; p < 0.01], (Fig. 7.1.3).

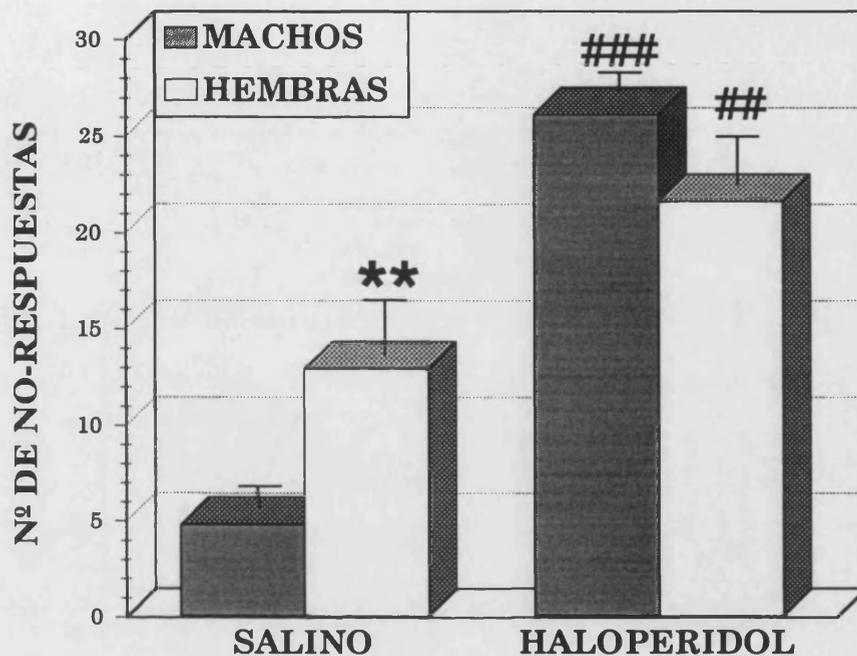


Fig. 7.1.3: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) sobre el número de no-respuestas. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de no-respuestas en cada grupo (n = 10). ## p < 0.01 vs salino. ### p < 0.001 vs salino. ** p < 0.01 vs machos.

Considerando ambos tratamientos conjuntamente, al igual que en las variables anteriores, tampoco aparecieron diferencias de sexo en esta medida [F(1,36) = 0.73; N.S.]. Pero la interacción Tratamiento x Sexo resultó estadísticamente significativa [F(1,36) = 8.92; p < 0.005]; apareciendo un mayor número de no-respuestas en las hembras que en los machos dentro de los grupos salino [F(1,36) = 7.37; p < 0.01],

Experimento 1

diferencias que desaparecieron en los grupos de haloperidol [$F(1,36) = 2.27$; N.S.], (Fig. 7.1.3).

d) Latencias de respuesta

El haloperidol aumentó las latencias de respuesta de los sujetos, pero este efecto no resultó estadísticamente significativo [$F(1,36) = 0.38$; N.S.].

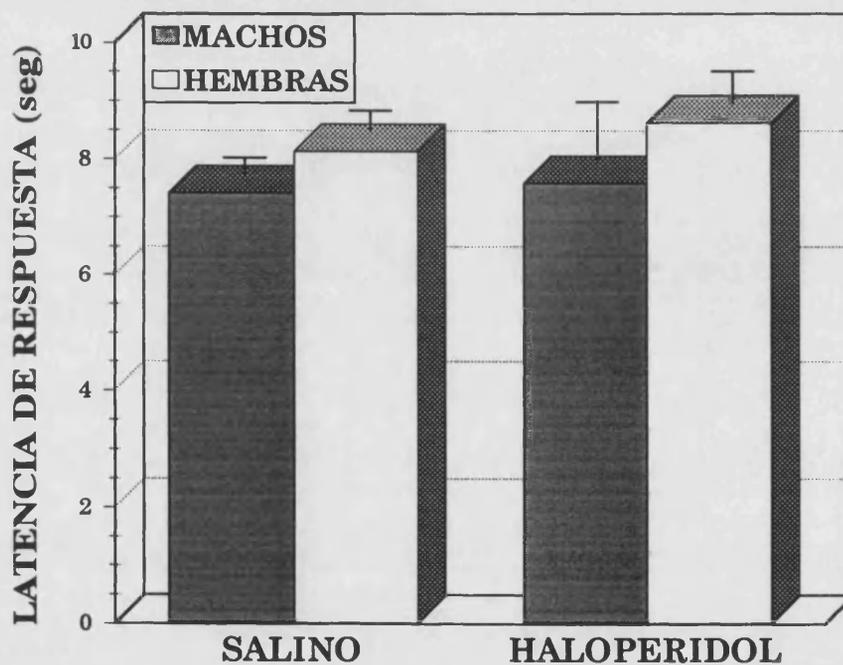


Fig. 7.1.4: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) sobre las latencias de respuesta (seg). Los valores representan la media (+ ETM) en las latencias de respuesta en cada grupo ($n = 10$).

Al igual que el factor Tratamiento, el factor Sexo tampoco fue significativo en esta medida: las latencias de respuesta de las hembras

fueron más altas que las de los machos pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística [$F(1,36) = 1.95$; N.S.], (Fig. 7.1.4). La interacción de ambas variables, Tratamiento x Sexo, tampoco resultó estadísticamente significativa [$F(1,36) = 0.02$; N.S.].

e) Número de cruces durante el periodo de adaptación

El haloperidol redujo significativamente el número de cruces durante el periodo de adaptación [$F(1,36) = 18.64$; $p < 0.0001$].

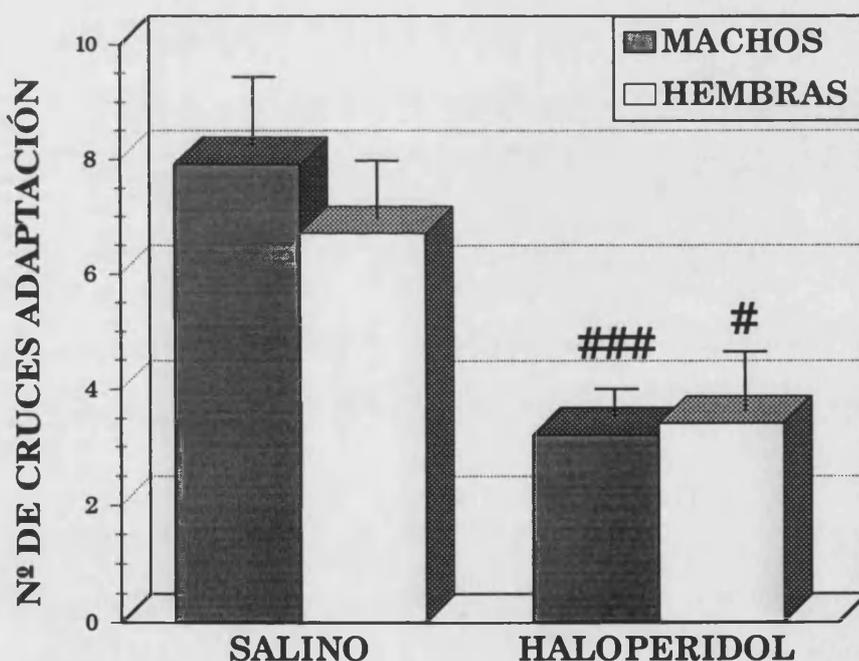


Fig. 7.1.5: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) sobre el número de cruces durante el periodo de adaptación. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de cruces durante el periodo de adaptación en cada grupo (n = 10). # $p < 0.05$ vs salino. ### $p \leq 0.001$ vs salino.

Experimento 1

El análisis de efectos simples mostró efecto del Tratamiento en los machos [$F(1,36) = 12.87$; $p < 0.001$], y en las hembras [$F(1,36) = 6.34$; $p < 0.05$], (Fig. 7.1.5).

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo [$F(1,36) = 0.29$; N.S.], ni la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1,36) = 0.57$; N.S.]. En el análisis de efectos simples tampoco aparecieron diferencias de sexo estadísticamente significativas en los grupos salino y haloperidol por separado [$F(1,36) = 0.84$; N.S. y $F(1,36) = 0.02$; N.S., respectivamente], (Fig. 7.1.5).

f) Número de cruces durante los intervalos entre ensayos

Al igual que durante el periodo de adaptación, el haloperidol redujo el número de cruces durante los IEEs [$F(1,36) = 10.63$; $p < 0.005$]. El análisis de efectos simples mostró que el efecto del Tratamiento fue efectivo en los machos [$F(1,36) = 12.39$; $p < 0.001$], pero no en las hembras [$F(1,36) = 1.19$; N.S.], (Fig. 7.1.6).

No aparecieron diferencias de sexo en el número de cruces durante los IEEs [$F(1,36) = 0.57$; N.S.], y la interacción Tratamiento x Sexo tampoco resultó significativa [$F(1,36) = 2.95$; N.S.]. Cuando se analizó el factor Sexo en los grupo salino y haloperidol por separado (efectos simples) tampoco aparecieron diferencias de sexo estadísticamente

significativas [$F(1,36) = 1.19$; N.S. y $F(1,36) = 1.79$; N.S. respectivamente]
(Fig. 7.1.6).

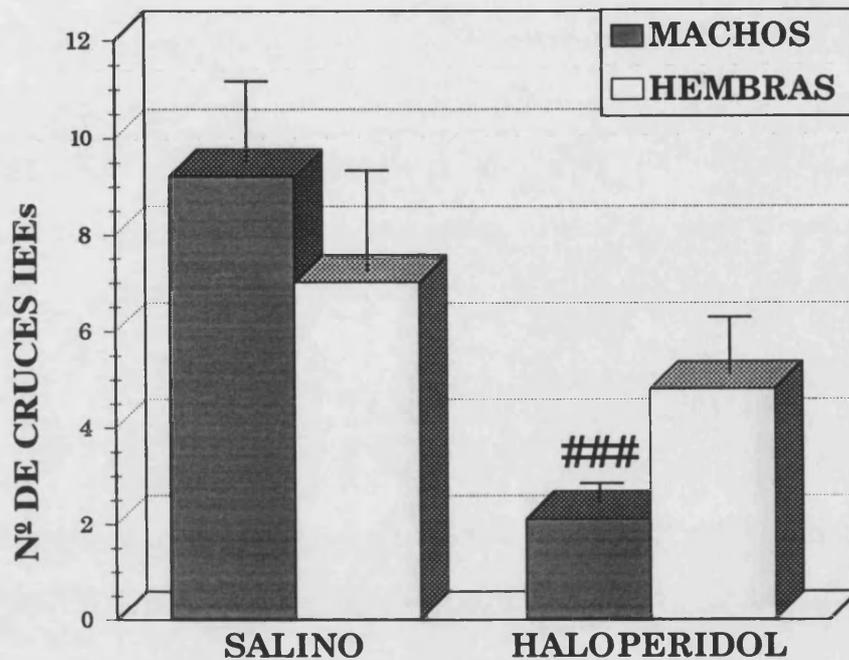


Fig. 7.1.6: Efectos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) sobre el número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Los valores representan la media (+ ETM) en el número de cruces durante los IEEs en cada grupo ($n = 10$). ### $p \leq 0.001$ vs salino.



7.4. Discusión

En este primer experimento se estudiaron los efectos del haloperidol (0.25 mg/kg) sobre la respuesta de escape-evitación en ratones BALB/c de ambos sexos. Los resultados confirmaron hallazgos previos (Sanger, 1985; Blackburn y Phillips, 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993, 1995a y 1995b), corroborando el efecto inhibitor del fármaco esta respuesta condicionada. El haloperidol afectó a la respuesta de escape-evitación disminuyendo el número de evitaciones y escapes, y aumentando las no-respuestas con respecto a los sujetos salino.

El haloperidol también redujo el número de cruces espontáneos realizados durante el periodo de adaptación y los IEEs, lo que refleja el ya conocido efecto inhibitor del haloperidol sobre la conducta motora espontánea (Bunsey y Sanberg, 1986; Hillegaart y cols., 1987; Wadenberg y Ahlenius, 1991b; Fujiwara, 1992; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993; Aguilar, 1994; Arenas y cols., 1995a y 1995b).

Respecto a las latencias de respuesta, el haloperidol no tuvo un efecto significativo sobre esta medida; y tampoco se observaron en ella diferencias de sexo. Pero hay que tener en cuenta que debido a que en esta medida se incluyen las latencias de las respuestas propiamente dichas (es decir, evitaciones y escapes) excluyendo las no-respuestas, no siempre es un buen reflejo de la ejecución. Por ejemplo, un sujeto que haya realizado una sola evitación y 29 no-respuestas presentará una

latencia menor que otro sujeto que haya realizado 30 escapes (dando la imagen errónea de una mejor ejecución del primer sujeto si tomamos esta medida aisladamente).

TABLA 1												
TRATAMIENTO	EVITACIONES		ESCAPES		NO-RES.		LATENCIA (Media)		CRUCES ADAP.		CRUCES IEEs	
SALINO	33	27	390	537	177	36	7.7	7.0	146	187	162	212
HALOPERIDOL	14	8	109	388	477	204	8.1	7.8	66	115	69	78
	#	#	###	##	###	###	n.s.	##	###	##	##	#
	Exp. 1	Arenas	1	A	1	A	1	A	1	A	1	A

TABLA 1: Tabla resumen comparativa del efecto del tratamiento en el presente experimento (primera columna en cada medida) y en el estudio de Arenas y cols., 1993 (segunda columna en cada medida). # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$.

En la tabla 1 se resume el efecto del tratamiento en el presente experimento con ratones de la cepa BALB/c y en el estudio de Arenas y cols. (1993) con ratones de la cepa OF1. El efecto inhibitor del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación fue similar en ambos experimentos. Pero aunque según la literatura la cepa BALB/c presenta una mayor capacidad de aprendizaje de escape-evitación (p.e. Oliveiro y cols., 1973), en el presente experimento se observa una peor ejecución general de los ratones BALB/c con respecto a la obtenida por los OF1 en el experimento de Arenas y cols. (1993), en particular un menor número de escapes y un mayor número de no-respuestas.

Experimento 1

Si observamos los resultados en las diferentes medidas, encontramos que el haloperidol tuvo un efecto deteriorante sobre la respuesta de escape-evitación y parece que, al menos en esta situación experimental, los efectos inhibidores del fármaco sobre esta conducta son mayores en los machos que en las hembras, siendo estadísticamente significativas las diferencias de sexo en el número de escapes y no-respuestas (en las demás medidas se observa una tendencia pero sin alcanzar la significación estadística). Además, en el número de evitaciones y el número de cruces durante los IEEs, aunque no aparecieron diferencias de sexo, el efecto del haloperidol fue significativo en los machos pero no en las hembras. Las diferencias de sexo encontradas (número de escapes y no-respuestas) se observaron en los animales salino, teniendo los machos una mejor ejecución, y tales diferencias desaparecieron cuando los animales fueron tratados con el fármaco.

Hay que señalar que este efecto diferencial del haloperidol sobre machos y hembras no parece ser debido a la disminución de la conducta motora. El haloperidol redujo significativamente el número de cruces espontáneos realizados durante el periodo de adaptación y en los IEEs. Este efecto inhibitor del haloperidol sobre la conducta motora espontánea es bien conocido (Bunsey y Sanberg, 1986; Hillegaart y cols., 1987; Wadenberg y Ahlenius, 1991b; Fujiwara, 1992; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993; Aguilar, 1994; Arenas y cols., 1995a y 1995b). Ahora bien, no aparecieron diferencias de sexo en estas medidas, ni al considerar ambos tratamientos conjuntamente, ni por separado. Por ello las diferencias de

sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación no parecen ser debidas puramente a un empeoramiento de la conducta motora.

TABLA 2												
SALINO												
SEXO	EVITACIONES		ESCAPES		NO-RES.		LATENCIA (Media)		CRUCES ADAP.		CRUCES IEEs	
	MACHOS	20	11	232	272	48	17	7.4	7.2	79	77	92
HEMBRAS	13	16	158	265	129	19	8.1	6.8	67	110	70	111
	n.s.	n.s.	*	n.s.	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Exp. 1	Arenas	1	A	1	A	1	A	1	A	1	A
HALOPERIDOL												
SEXO	EVITACIONES		ESCAPES		NO-RES.		LATENCIA (Media)		CRUCES ADAP.		CRUCES IEEs	
	MACHOS	7	4	32	139	261	157	7.6	7.8	32	50	21
HEMBRAS	7	4	37	249	216	47	8.6	7.8	34	65	48	34
	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Exp. 1	Arenas	1	A	1	A	1	A	1	A	1	A

TABLA 2: Tabla resumen comparativa de las diferencias de sexo en el presente experimento (primera columna en cada medida) y en el estudio de Arenas y cols., 1993 (segunda columna en cada medida). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

En el referido estudio de Arenas y cols. (1993) no aparecieron diferencias de sexo en la respuesta de escape-evitación en los sujetos control (salino), mientras que sí las hubo en los sujetos tratados con haloperidol: los machos realizaron significativamente menos escapes y

Experimento 1

más no-respuestas que las hembras. En el presente experimento aparecieron diferencias entre machos y hembras tratados con salino, mostrando los machos una mejor ejecución que las hembras. Y estas diferencias desaparecieron en los sujetos tratados con haloperidol (tabla 2).

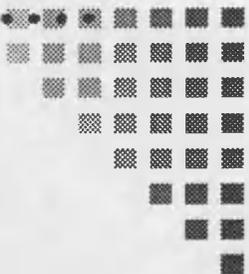
En la tabla 2 también se puede observar la ya comentada peor ejecución general de los ratones BALB/c con respecto a la obtenida por los ratones de la cepa OF1 en el experimento de Arenas y cols. (1993), destacando el menor número de escapes y el mayor número de no-respuestas que presentan todos los grupos del presente experimento.

Los resultados obtenidos están en la línea del estudio de Hest y cols. (1988), donde el haloperidol disminuyó las tasas de respuesta y de refuerzo en ratas más en los machos que en las hembras sobre un programa de refuerzo diferencial de tasas bajas (DRL 15 seg). Los machos fueron más sensibles a los efectos inhibidores del fármaco que las hembras. Por el contrario, Dalton y cols. (1986) encontraron que las ratas hembras fueron más sensibles al haloperidol que los machos en términos de aumentar la autoadministración de cocaína. Hay que señalar que en la conducta de escape-evitación y en el estudio de Hest y cols. (1988) los efectos del haloperidol son conductualmente inhibitorios mientras que el estudio de Dalton y cols. (1986) implica una excitación conductual ya que el neuroléptico aumenta la ocurrencia de la respuesta aprendida para obtener cocaína.

Así pues, los resultados de este primer experimento muestran que el haloperidol deterioró significativamente la conducta de escape-evitación en los machos y en las hembras, pero este efecto fue mayor en los machos dando como resultado la desaparición de las diferencias de sexo preexistentes en los animales control.

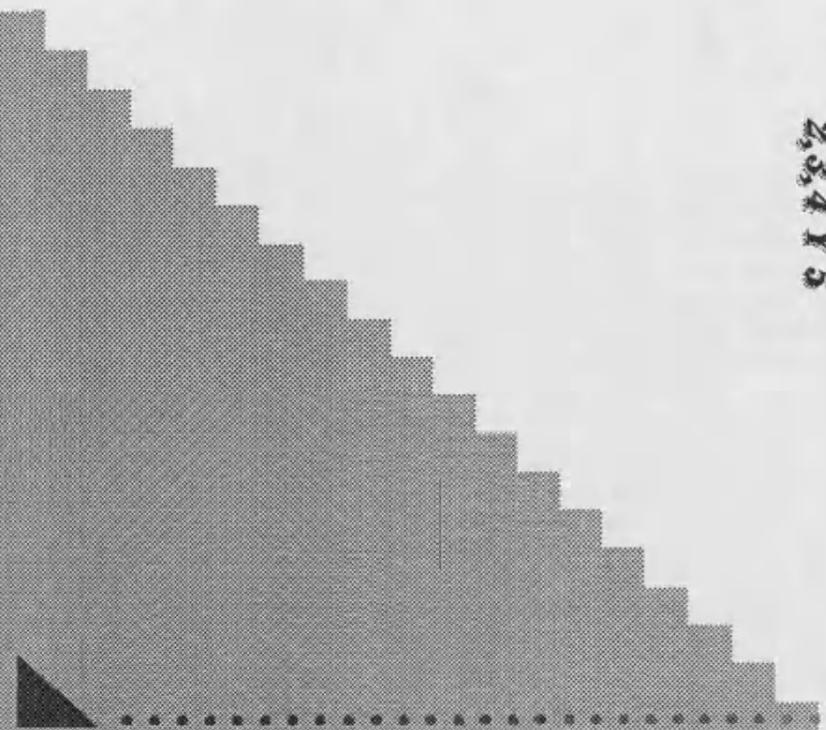
Aun cuando estos resultados no replican con exactitud los obtenidos por Arenas y cols. (1993) con la cepa OF1, confirman la hipótesis central de la existencia de diferencias de sexo en el efecto del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación, siendo este efecto más deteriorante en los machos que en las hembras.





VIII. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE VARIAS DOSIS DE DIFERENTES NEUROLÉPTICOS SOBRE LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES OF1: EXPERIMENTOS

2,3,4 Y 5



VIII. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS EFECTOS DE VARIAS DOSIS DE DIFERENTES NEUROLÉPTICOS SOBRE LA RESPUESTA DE ESCAPE-EVITACIÓN EN RATONES OF1: EXPERIMENTOS 2, 3, 4 Y 5

8.1. Material y método generales

8.1.1. Sujetos

Se utilizaron 80 ratones en cada experimento, 40 machos y 40 hembras, de la cepa OF1, de 42 días de edad a su llegada a nuestro laboratorio. Fueron alojados en jaulas de plástico translúcido (25 x 25 x 14.5 cm) en grupos unisexuales de cinco animales, con agua y comida *ad libitum*, bajo control de la temperatura ambiental y un ciclo de luz-oscuridad invertido.

Al igual que en experimento anterior, se disponía de animales de ambos sexos adicionales de reserva para las sustituciones necesarias en caso de muerte experimental, consiguiendo así el mismo número final de sujetos por grupo.

8.1.2. Fármacos

El fármaco utilizado en el segundo experimento fue también el haloperidol, ampliando el estudio de las diferencias de sexo en los efectos de este fármaco sobre la respuesta de escape evitación utilizando varias dosis del mismo. Para ello se eligieron tres dosis: 0.075 mg/kg, 0.25 mg/kg y 0.75 mg/kg; entre las que se incluían la dosis utilizada en el experimento anterior (0.25 mg/kg) y una dosis utilizada anteriormente en tratamiento crónico (0.075 mg/kg) por Arenas (1993), estas dosis se distribuían además siguiendo aproximadamente una progresión geométrica.

En los experimentos 3, 4 y 5 (siguiendo el procedimiento conductual aplicado en los anteriores) se extendió el estudio a otros fármacos antipsicóticos. Para ello se utilizaron tres neurolépticos elegidos en función de los receptores dopaminérgicos que bloquean, seleccionando un neuroléptico representativo de cada uno de los dos tipos principales de receptores dopaminérgicos (D₁ y D₂) y un neuroléptico no selectivo con una acción similar sobre ambos tipos de receptores:

- Raclopride: antagonista selectivo de receptores D₂ (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989).

- Clozapina: antagonista no selectivo de receptores D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995).

- SCH 23390: antagonista selectivo de receptores D₁ (Hyttel, 1983; Iorio y cols., 1983).

En cada uno de estos tres experimentos se utilizaron tres dosis del fármaco correspondiente, equipotentes a las dosis de haloperidol empleadas en el Experimento 2 en cuanto a su capacidad para reducir la actividad motora. A continuación se describe el procedimiento de selección de las mismas (para el raclopride, la clozapina y el SCH 23390).

A partir de datos extraídos de Simón y cols. (en preparación) sobre distintas dosis de varios neurolépticos y su disminución de la actividad motora (los correspondientes al SCH 23390 fueron extraídos de Gerrits y cols., 1994) se hallaron las curvas exponenciales para cada uno de los fármacos empleados en la presente tesis doctoral. Las funciones correspondientes a estas curvas fueron:

- Haloperidol:	$y = 96.085 \cdot 10^{(-1.8896 x)}$	$R^2 = 0.996$
- Raclopride:	$y = 98.086 \cdot 10^{(-0.3652 x)}$	$R^2 = 0.994$
- Clozapina:	$y = 121.70 \cdot 10^{(-0.2423 x)}$	$R^2 = 0.955$
- SCH 23390:	$y = 97.657 \cdot 10^{(-2.4467 x)}$	$R^2 = 0.996$

Experimentos 2, 3, 4 y 5

Mediante estas funciones se obtuvo la reducción de la actividad motora de las dosis de haloperidol empleadas en el Experimento 2 y a partir de ahí, las dosis de los restantes fármacos necesarias para producir una reducción motora similar. Así por ejemplo, los valores obtenidos para el raclopride fueron: 0.4125; 1.3178; y 3.9069. Finalmente se eligieron las dosis de 0.4; 1.2; y 3.6 mg/kg para de esta forma redondear los valores y además mantener una progresión geométrica (la misma estrategia fue utilizada para la clozapina y el SCH 23390).

8.1.3. Aparatos

Se utilizaron dos cajas de escape-evitación de dos sentidos (Shuttle Scan, Model SC-II, OMNITECH ELECTRONICS INC., Columbus, Ohio, USA) cuyas características técnicas fueron descritas en el apartado 7.2.3.

8.1.4. Procedimiento

Tras un periodo de adaptación al animalario (13-14 días), los animales fueron distribuidos aleatoriamente formando 4 grupos de 10 sujetos para cada sexo. El tratamiento farmacológico que recibieron fue: a) el primer grupo o grupo control, suero salino (0.9%); b) el segundo grupo, la dosis baja del neuroléptico correspondiente c) el tercer grupo, la

dosis media; y d) el cuarto grupo, la dosis alta (ver diseño general, al final de esta sección).

El día previo al pase correspondiente para cada sujeto, los animales fueron sometidos a un periodo de diez minutos de exposición a la caja de escape-evitación, como periodo adicional de adaptación al aparato.

Del mismo modo que en el experimento anterior, los animales fueron pesados antes de inyectarles i.p. el tratamiento correspondiente a su grupo 30 minutos antes de las sesiones en la caja de escape-evitación, siendo constante el volumen de líquido administrado a los sujetos (10 ml/kg). La prueba conductual fue la misma que en el experimento anterior (ver apartado 7.2.4).

8.1.5. Tratamiento estadístico

Las variables dependientes fueron las mismas que en el anterior experimento: número de evitaciones, de escapes y de no-respuestas, latencias de respuesta de los ensayos -escapes y evitaciones-, número de cruces durante el periodo de adaptación y número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Todos estos parámetros fueron recogidos por el ordenador y se sometieron a análisis de varianza (ANOVA) con el

Sexo y el Tratamiento como factores entre-sujetos, constando de dos niveles el primer factor y cuatro el segundo.

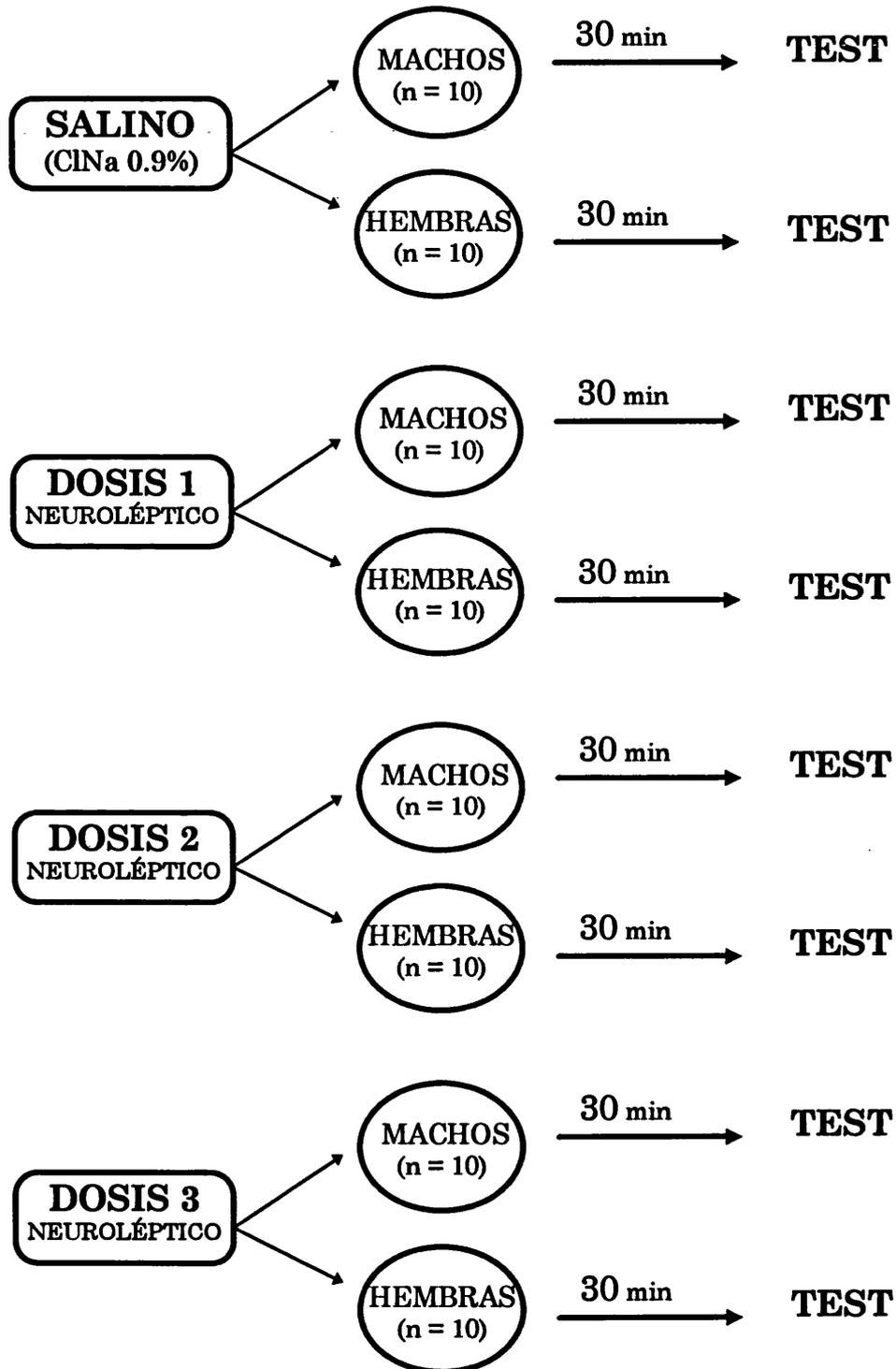
Debido a las expectativas de obtener diferencias de sexo (Haaren y cols., 1990; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) se realizó el análisis de efectos simples para la interacción Tratamiento x Sexo aun en los casos de no resultar estadísticamente significativa dicha interacción. Asimismo se llevó a cabo la prueba de Newman-Keuls para saber entre qué niveles existían diferencias significativas en los casos pertinentes.

En las medidas número de escapes y número de no respuestas se estudió también la correlación entre las dosis del neuroléptico correspondiente y las diferencias de sexo obtenidas en dichas medidas. Para ello se halló la función cuadrática entre ambas variables y el coeficiente de correlación de Pearson de la función lineal.

Este último análisis se realizó para cuantificar la magnitud del efecto y comprobar si las diferencias de sexo encontradas eran dependientes de la dosis. La elección de esas dos medidas (n° de escapes y de no-respuestas) vino determinada porque, en el procedimiento conductual empleado, dichas medidas anteriormente fueron las más sensibles para detectar las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-avoidance (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a; Experimento 1 de esta tesis).



DISEÑO EXPERIMENTOS 2,3,4 y 5:



8.2. Experimento 2: Haloperidol

8.2.1. Introducción

En el experimento anterior, utilizando ratones BALB/c como sujetos experimentales, se comprobó que el haloperidol produce un deterioro de la respuesta de escape-evitación de manera dimórfica sexualmente. Los machos presentaron un deterioro mayor de dicha respuesta que las hembras.

En este segundo experimento de la presente tesis doctoral, siguiendo el procedimiento conductual aplicado en el estudio anterior, se pretendió extender el estudio de estas diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación utilizando varias dosis de este fármaco. Se eligieron tres dosis: 0.075 mg/kg, 0.25 mg/kg y 0.75 mg/kg; entre las que se incluían la dosis utilizada en el experimento anterior (0.25 mg/kg) y una dosis utilizada anteriormente en tratamiento crónico (0.075 mg/kg) por Arenas (1993), estas dosis se distribuían además siguiendo aproximadamente una progresión geométrica.

La elección de la cepa vino determinada por los resultados obtenidos en el primer experimento y su comparación con los del estudio de referencia de Arenas y cols. (1993) en el que fueron utilizados ratones

Experimento 2

OF1. Como ya se comentó anteriormente, este primer experimento corroboró la existencia de diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de escape-evitación (siendo su efecto más inhibitorio en los machos que en las hembras); pero se encontró una peor ejecución general en todos los grupos con respecto a la obtenida en el experimento de Arenas y cols. (1993). El nivel de ejecución fue bastante bajo incluso en los grupos control (salino) con un número reducido de respuestas -escapes y evitaciones-.

Ante la posibilidad de que este bajo nivel de ejecución fuese debido al menor peso medio de los ratones BALB/c frente a los OF1 de la misma edad, se realizó una prueba piloto utilizando sujetos BALB/c de 63 días de edad en lugar de 42, equiparando de esta manera el peso de los animales con los del estudio de Arenas y cols. (1993). En dicha prueba se obtuvieron resultados similares a los encontrados en el primer experimento con un nivel de ejecución peor que el obtenido con ratones OF1.

Así pues, una línea base de respuestas tan baja encontrada en los sujetos control puede resultar poco sensible para detectar los efectos deteriorantes del haloperidol. Además, los animales BALB/c no mostraron una menor variabilidad dentro de los grupos que los OF1 que aconsejara su utilización a pesar de una ejecución más pobre. Por todo ello se decidió utilizar la cepa OF1 en el presente y en los posteriores experimentos de esta tesis doctoral.

8.2.2. Sujetos y fármaco

Como se ha indicado anteriormente se utilizaron 80 ratones, 40 machos y 40 hembras, de la cepa OF1 (IFA CREDO, Lyon, Francia), de 42 días de edad a su llegada a nuestro laboratorio. Fueron alojados en grupos unisexuales de cinco animales, con agua y comida *ad libitum*, bajo control de la temperatura ambiental ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) y un ciclo de luz-oscuridad invertido (luces apagadas: 06:30-18:30, hora local). Tras 13 días de adaptación al laboratorio los animales fueron distribuidos aleatoriamente formando 4 grupos de 10 sujetos para cada sexo. El tratamiento farmacológico que recibieron fue:

- a) suero salino (ClNa al 0.9%) el grupo control (SALINO);
- b) 0.075 mg/kg de haloperidol el segundo grupo (H1);
- c) 0.25 mg/kg de haloperidol el tercer grupo (H2); y
- d) 0.75 mg/kg de haloperidol el cuarto grupo (H3).

El fármaco administrado fue el haloperidol (Haloperidol[®], Syntex Latino, S.A., Madrid) presentado en ampollas que contenían 5 mg de haloperidol en 1 ml de excipiente. Se diluyó una ampolla de haloperidol en suero salino en las siguientes proporciones para obtener las disoluciones apropiadas:

- 1 ampolla en 665,67 ml para la dosis H1 de 0.075 mg/kg,
- 1 ampolla en 199 ml para la dosis H2 de 0,25 mg/kg, y
- 1 ampolla en 65,67 ml para la dosis H3 de 0,75 mg/kg.

Experimento 2

Estas preparaciones se llevaron a cabo para conseguir un volumen inyectable constante de 10 ml/kg.

8.2.3. Resultados

a) Número de evitaciones

El factor Tratamiento no alcanzó la significación estadística en esta medida [$F(3,72) = 1.85$; N.S.]. Tampoco lo fue el factor Sexo [$F(1,72) = 0.29$; N.S.].

A pesar de no resultar significativa estadísticamente la interacción entre los dos factores, Tratamiento \times Sexo [$F(3,72) = 1.54$; N.S.], las diferencias de sexo encontradas en la literatura justificaban el posterior análisis de efectos simples, el cual reveló diferencias de sexo en los grupos control tratados con salino [$F(1,72) = 4.23$; $p < 0.05$] realizando los machos un mayor número de evitaciones que las hembras (estas diferencias no se encontraron en los restantes tratamientos).

El análisis de efectos simples también mostró efecto significativo del tratamiento en los machos [$F(3,72) = 2.91$; $p < 0.05$] reduciendo el haloperidol el número de evitaciones; mientras que en las hembras no se observó dicho efecto [$F(3,72) = 0.48$; N.S.], (Fig. 8.2.1).

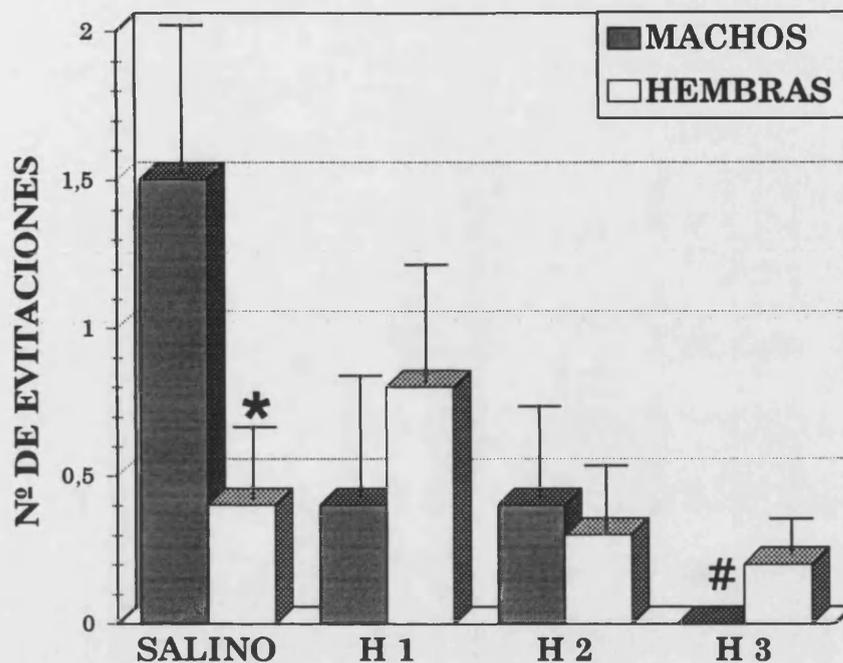


Fig. 8.2.1: Efectos de varias dosis de haloperidol, administrado *i.p.* 30 min antes, sobre el número de evitaciones. Los valores representan la media (+ Error Típico de la Media) en el número de evitaciones en cada uno de los grupos para diez animales por condición. (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

b) Número de escapes

El factor Tratamiento resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 13.92$; $p < 0.0001$] de manera que el fármaco disminuyó el número de escapes considerando ambos sexos conjuntamente, en concreto los sujetos tratados con 0.25 y 0.75 mg/kg de haloperidol realizaron un menor número de escapes que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en ambos casos).

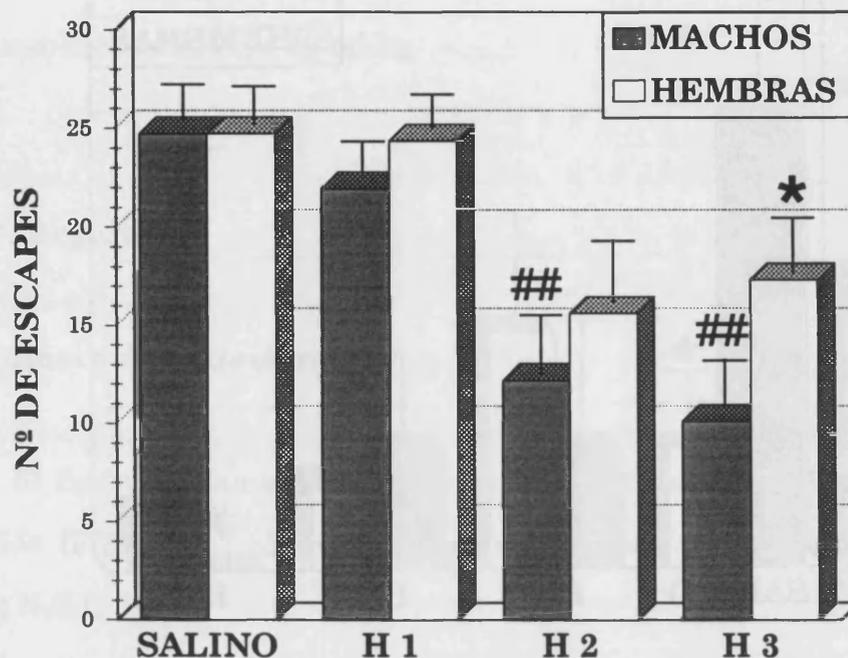


Fig. 8.2.2a: Efectos de varias dosis de haloperidol sobre el número de escapes. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de escapes en cada grupo ($n = 10$). (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg). ## $p < 0.01$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

El efecto simple del Tratamiento en cada sexo por separado mostró que el haloperidol redujo el número de escapes tanto en los machos [$F(3,72) = 10.36$; $p < 0.001$] como en las hembras [$F(3,72) = 4.47$; $p < 0.01$]. Concretamente, fueron los grupos tratados con las dosis H2 (0.25 mg/kg) y H3 (0.75 mg/kg) los que realizaron menos escapes que los sujetos salino, tanto en los machos como en las hembras (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en todos estos casos), (Fig. 8.2.2a).

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo [F(1,72) = 4.27; p < 0.05] realizando las hembras más escapes que los machos.

El análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en los grupos tratados con la dosis H3 (0.75 mg/kg) [F(1,72) = 5.24; p < 0.05], con un mayor número de escapes en las hembras. No aparecieron diferencias de sexo significativas en el resto de tratamientos (Fig. 8.2.2a).

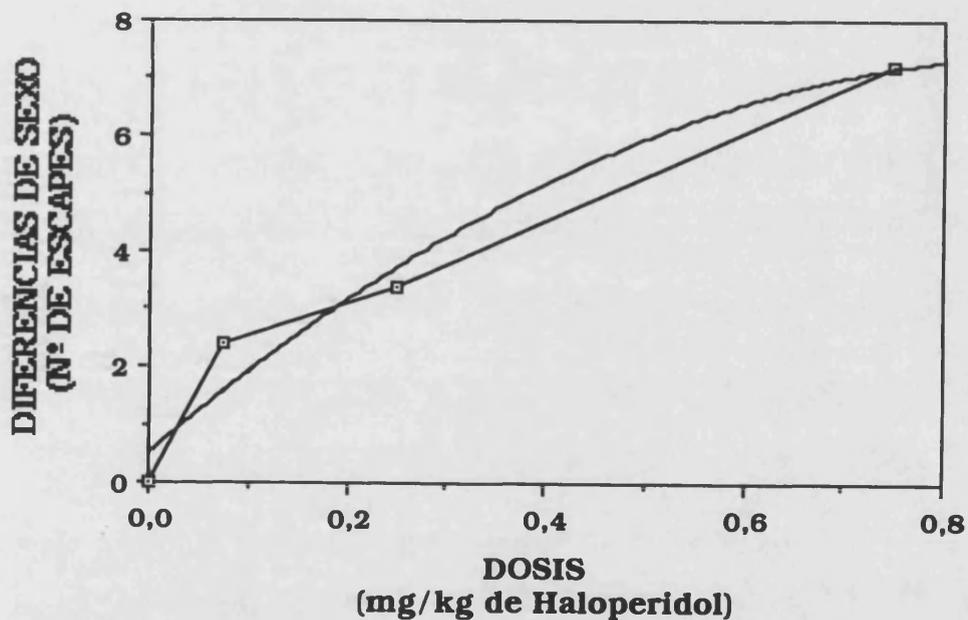


Fig. 8.2.2b: Relación entre la dosis de haloperidol y la diferencia de sexo en el número de escapes (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = - 7.9782 x^2 + 14.86 x + 0.5142$ ($r^2 = 0.938$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.968$; $p < 0.05$.

Experimento 2

La figura 8.2.2b muestra la función cuadrática de la relación entre la dosis de haloperidol y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de escapes de las hembras – media del n° de escapes de los machos). Se observa una relación positiva entre ambas variables, de manera que las diferencias de sexo son mayores a medida que aumenta la dosis del fármaco ($r = 0.968$; $p < 0.05$). La función cuadrática proporciona una mejor predección aproximativa, con respecto a la función lineal, de las diferencias de sexo que se obtendrían en el número de escapes con otras dosis de haloperidol.

c) Número de no-respuestas

El haloperidol aumentó el número de no-respuestas en los animales [$F(3,72) = 15.87$; $p < 0.0001$], apareciendo nuevamente diferencias significativas entre los sujetos tratados con 0.25 y 0.75 mg/kg de haloperidol y los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$), considerando ambos sexos conjuntamente.

El posterior análisis de efectos simples mostró que este efecto del haloperidol fue significativo tanto en los machos [$F(3,72) = 12.18$; $p < 0.001$] como en las hembras [$F(3,72) = 4.94$; $p < 0.005$]. La prueba de Newman-Keuls reveló que en los machos los grupos tratados con las dosis H2 (0.25 mg/kg) y H3 (0.75 mg/kg) presentaron mayor número de no-respuestas que el grupo salino ($p < 0.01$ en ambos casos). En las hembras sólo el grupo de la dosis H2 (0.25 mg/kg) fue estadísticamente diferente del grupo control o salino ($p < 0.05$).

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo en esta medida: los machos presentaron un mayor número de no-respuestas que las hembras [F(1,72) = 3.96; $p = 0.05$]. El análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en los grupos tratados con la dosis H3 (0.75 mg/kg) [F(1,72) = 5.65; $p < 0.05$], con un mayor número de no-respuestas en los machos (Fig. 8.2.3a).

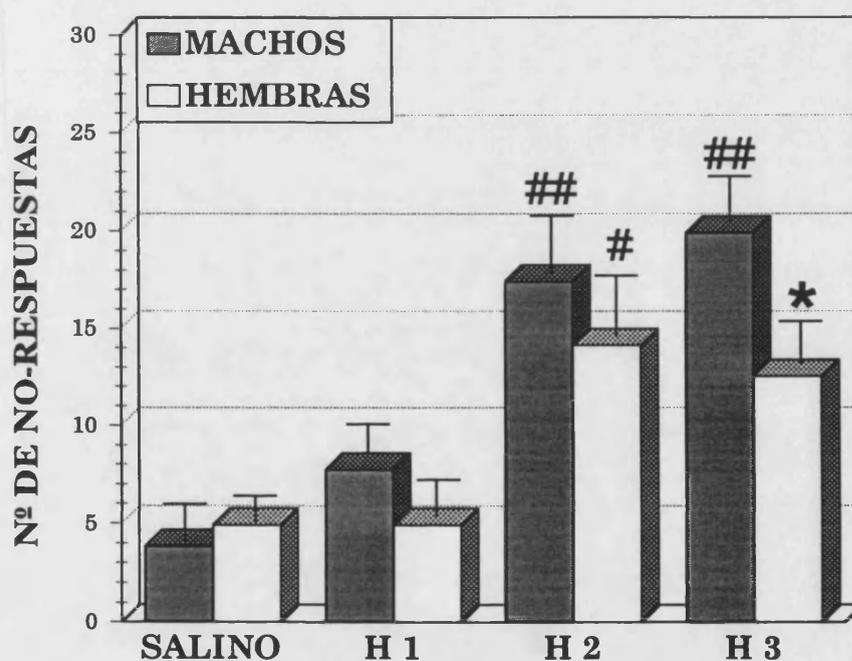


Fig. 8.2.3a: Efectos de varias dosis de haloperidol sobre el número de no-respuestas. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de no-respuestas en cada grupo ($n = 10$). (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

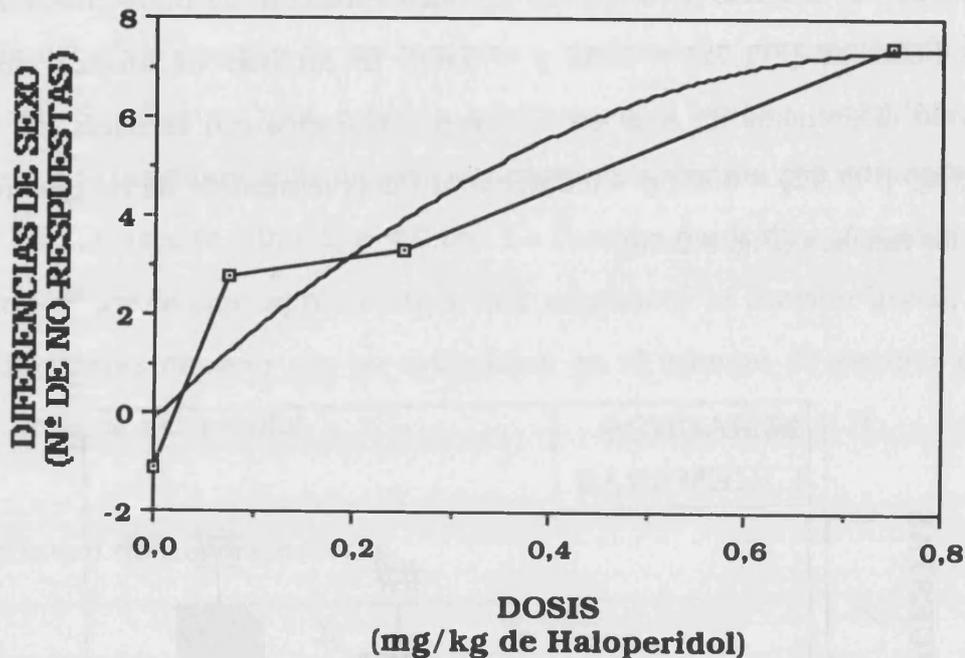


Fig. 8.2.3b: *Relación entre la dosis de haloperidol y la diferencias de sexo en el número de no-respuestas (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = - 12.492 x^2 + 19.331 x - 0.12585$ ($r^2 = 0.897$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.924$; $p < 0.05$.*

En la figura 8.2.3b aparece la función cuadrática de la relación entre la dosis de haloperidol y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del nº de no-respuestas de los machos – media del nº de no-respuestas de las hembras). Existe también una relación positiva entre ambas variables, de manera que las diferencias de sexo son mayores a medida que aumenta la dosis del fármaco ($r = 0.924$; $p < 0.05$).

d) Latencias de respuesta

El factor Tratamiento resultó altamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 13.13$; $p < 0.0001$] siendo las latencias de respuesta mayores en los animales tratados con haloperidol. Este efecto fue significativo en la dosis menor, de 0.075 mg/kg, (Newman-Keuls: $p < 0.05$); así como en las dosis de 0.25 y 0.75 mg/kg (Newman-Keuls: $p < 0.01$).

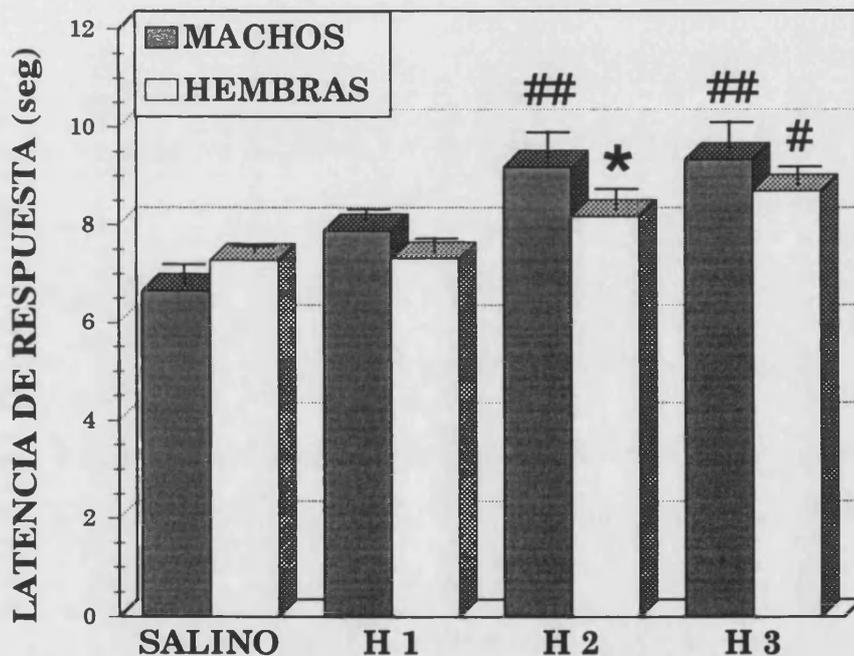


Fig. 8.2.4: Efectos de varias dosis de haloperidol sobre la latencias de respuesta (seg). Los valores representan la media (+ ETM) en las latencias de respuesta en cada grupo ($n = 10$). (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

Experimento 2

El posterior análisis de efectos simples mostró que el factor Tratamiento fue significativo tanto en los machos [$F(3,72) = 11.06$; $p < 0.001$] como en las hembras [$F(3,72) = 3.50$; $p < 0.05$]. La prueba de Newman-Keuls mostró que en los machos los grupos tratados con las dosis H2 (0.25 mg/kg) y H3 (0.75 mg/kg) difirieron del grupo control o salino ($p < 0.01$ en ambos casos). En las hembras sólo el grupo de la dosis más alta (0.75 mg/kg) fue diferente del grupo salino ($p < 0.05$), (Fig. 8.2.4).

En cuanto al factor Sexo, éste se mostró muy próximo a la significación estadística [$F(1,72) = 3.74$; $p = 0.057$], apuntando a que las latencias de respuesta (evitaciones y escapes) fueron en general mayores en los machos que en las hembras.

La interacción de ambos factores, Sexo x Tratamiento, no fue estadísticamente significativa [$F(3,72) = 1.43$; N.S.]. Pero el análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en la dosis H2 (0.25 mg/kg) [$F(1,72) = 4.11$; $p < 0.05$], (Fig. 8.2.4).

e) Número de cruces durante el periodo de adaptación

El factor Tratamiento resultó significativo en esta medida, de manera que el fármaco redujo el número de cruces durante el periodo de adaptación [$F(3,72) = 4.49$; $p < 0.01$]; en concreto los sujetos tratados con 0.75 mg/kg de haloperidol presentaron un menor número de cruces

durante el periodo de adaptación que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$), considerando ambos sexos conjuntamente.

Según el posterior análisis de efectos simples la reducción observada sólo fue significativa en el grupo de los machos [$F(3,72) = 4.21$; $p < 0.01$]. Y la prueba de Newman-Keuls mostró que sólo el grupo de machos tratado con la dosis más alta (0.75 mg/kg) realizó menos cruces durante el periodo de adaptación que el grupo salino ($p < 0.05$), (Fig. 8.2.5).

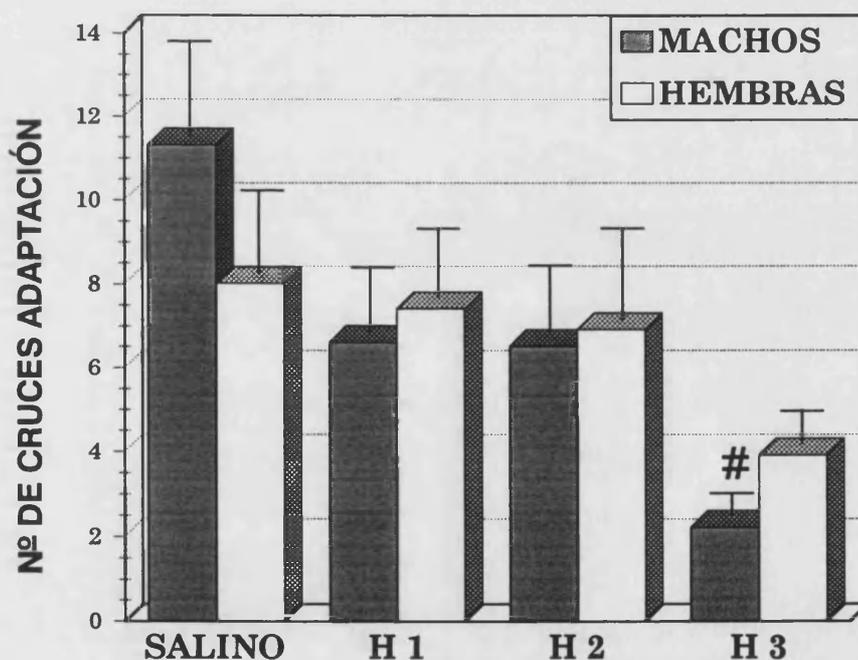


Fig. 8.2.5: Efectos de varias dosis de haloperidol sobre el número de cruces durante el periodo de adaptación. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino.

Experimento 2

No se observaron diferencias de sexo en esta medida [$F(1,72) = 0.006$; N.S.], y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.74$; N.S.].

f) Número de cruces durante los intervalos entre ensayos

El Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,72) = 4.64$; $p = 0.005$] produciendo el fármaco una reducción del número de cruces durante los IEEs considerando ambos sexos conjuntamente.

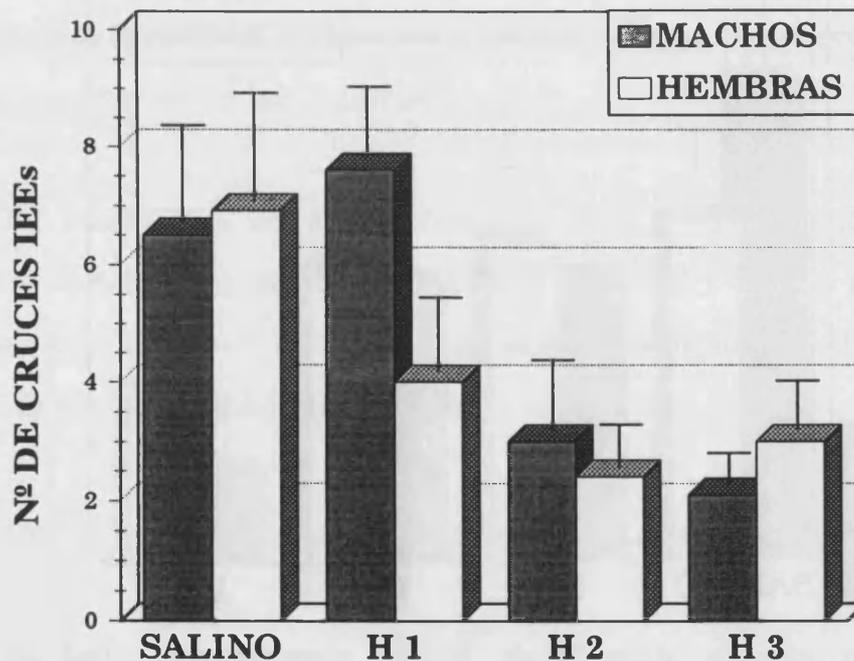


Fig. 8.2.6: Efectos de varias dosis de haloperidol sobre el número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (H 1 = 0.075 mg/kg; H 2 = 0.25 mg/kg; H 3 = 0.75 mg/kg).

Los sujetos tratados con 0.25 mg/kg ó 0.75 mg/kg de haloperidol realizaron un menor número de cruces durante los IEEs que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$). El posterior análisis de efectos simples reveló que esta reducción sólo fue significativa en el grupo de los machos [$F(3,72) = 3.64$; $p < 0.05$].

Al igual que en el número de cruces durante el periodo de adaptación, no aparecieron diferencias de sexo en esta medida [$F(1,72) = 0.54$; N.S.], y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 1.04$; N.S.], (Fig. 8.2.6).

TABLA 3						
TRATAMIENTO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEEs
SALINO	19	494	87	6.96	193	134
HALOPERIDOL 1 (0.075 mg/kg)	12	462	126	7.59	140	116
HALOPERIDOL 2 (0.25 mg/kg)	7	278	315	8.66	134	54
HALOPERIDOL 3 (0.75 mg/kg)	2	274	324	9.0	61	51
	n.s.	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.01$	$p < 0.005$

TABLA 3: Tabla resumen del efecto del tratamiento (Exp. 2): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en los diferentes grupos.

TABLA 4						
SEXO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEE _s
SALINO						
MACHOS	15	247	38	6.65	113	65
HEMBRAS	4	247	49	7.26	80	69
	p < 0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HALOPERIDOL 1 (0.075 mg/kg)						
MACHOS	4	219	77	7.87	66	76
HEMBRAS	8	243	49	7.30	74	40
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HALOPERIDOL 2 (0.25 mg/kg)						
MACHOS	4	122	174	9.17	65	30
HEMBRAS	3	156	141	8.16	69	24
	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0.05	n.s.	n.s.
HALOPERIDOL 3 (0.75 mg/kg)						
MACHOS	0	101	199	9.32	22	21
HEMBRAS	2	173	125	8.68	39	30
	n.s.	p < 0.05	p < 0.05	n.s.	n.s.	n.s.

TABLA 4: Tabla resumen de las diferencias de sexo (Exp. 2): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en machos y hembras de los diferentes tratamientos.

8.2.4. Discusión

En este segundo experimento se estudiaron los efectos de varias dosis de haloperidol sobre diversos aspectos de la respuesta de escape-evitación en ratones OF1 de ambos sexos.

Los resultados obtenidos muestran un efecto inhibitor del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de escape-evitación con una disminución de los escapes, y un aumento en el número de no-respuestas y las latencias de respuesta. El haloperidol disminuyó también la actividad motora espontánea de los animales, al reducir el número de cruces durante el periodo de adaptación y durante los intervalos entre ensayos (tabla 3).

Este deterioro fue claro en los machos, mientras que en las hembras el efecto no se apreció con la misma intensidad. Además, el haloperidol redujo en los machos y no en las hembras, el número de cruces durante el periodo de adaptación y de cruces durante los IEEs, que son conductas que los animales presentan en el aparato pero que no son condicionadas intencionadamente por el experimentador (se trata de medidas de la actividad motora).

Dentro de las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación, con las dosis utilizadas en este experimento aparecieron dichas diferencias principalmente en la dosis mayor, de 0.75 mg/kg, donde los machos realizaron un menor número de

Experimento 2

escapes y un mayor número de no-respuestas que las respectivas hembras ($p < 0.05$ en ambas medidas). En las dosis menores se observó también esta tendencia (menos escapes y más no-respuestas en los machos) pero sin alcanzar la significación estadística. También aparecieron diferencias significativas en otras medidas como las latencias de respuesta, donde la dosis de 0.25 mg/kg produjo latencias mayores en los machos que en las hembras ($p < 0.05$), y el número de evitaciones, donde los machos tratados con salino realizaron mayor número de evitaciones que las hembras respectivas ($p < 0.05$) y esta diferencia desapareció en los sujetos tratados con haloperidol (tabla 4).

En general, podemos ver que el haloperidol produjo un deterioro de la respuesta de escape-evitación mayor en los machos que en las hembras, lo que dio lugar a diferencias de sexo en algunas medidas y a resultados en la misma dirección en aquellas otras donde no hubo diferencias de sexo.

Asimismo, las funciones cuadráticas de la relación entre la dosis de haloperidol y las diferencias de sexo obtenidas en el número de escapes y el número de no-respuestas (Figs. 8.2.2b y 8.2.3b, respectivamente) muestran mayores diferencias a medida que aumenta la dosis del fármaco, indicando que las diferencias de sexo encontradas parecen ser dependientes de la dosis.

Los resultados muestran también una vez más que las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-

evitación es un fenómeno replicable que se observa de forma consistente, aunque su magnitud no es muy grande ya que el factor Sexo sólo resultó estadísticamente significativo en el número de escapes y en el número de no-respuestas (además, la interacción de los dos factores, Tratamiento y Sexo, no resultó estadísticamente significativa en ninguna de las medidas registradas). Se observa que el haloperidol deteriora la respuesta de escape-evitación en los machos y en las hembras; pero ese deterioro es mayor en los primeros.

En resumen, estos resultados corroboran hallazgos previos (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) en el sentido de que el haloperidol afecta al aprendizaje de escape-evitación más en los sujetos machos que en las hembras, al igual que se observó en el primer experimento de la presente tesis doctoral utilizando una sola dosis de este fármaco y una cepa diferente de animales.

Los resultados confirman también otras diferencias de sexo ya indicadas en estudios, tanto de laboratorio (Dalton y cols., 1986; Campbell y cols., 1988; Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a) como en la clínica (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1983; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Sanz y cols., 1994; Seeman, 1994; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995).



8.3. Experimento 3: Raclopride

8.3.1. Introducción

El raclopride es un antagonista altamente selectivo del receptor dopaminérgico D₂ perteneciente al grupo de las benzamidas sustituidas (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989). Es estructuralmente similar al sulpiride, pero su afinidad por el receptor D₂ es mucho mayor. Penetra la barrera hematoencefálica mucho más fácilmente y alcanza la concentración máxima en el cerebro sobre los 15 minutos tras la inyección intravenosa (Köhler y cols., 1985). Tiene eficacia antipsicótica con un bajo perfil de síntomas extrapiramidales (Casey y cols., 1991).

El raclopride induce en ratas una marcada reducción de la respuesta de evitación en comparación con la ejecución control; muestra una supresión dependiente de la dosis de esta conducta con un efecto significativo a dosis de 0.5 - 2.0 mg/kg, IP 30 min antes (Hillegaart y Ahlenius, 1987); y de manera similar al haloperidol, suprime la evitación de forma dependiente de la dosis sin afectar a los escapes (Wadenberg y Ahlenius, 1991b). Pero el perfil conductual del raclopride es diferente al del haloperidol; así, se necesitan comparativamente dosis más altas de raclopride para producir catalepsia, indicando una menor propensión a producir efectos extrapiramidales severos (Hillegaart y Ahlenius, 1987).

Experimento 3

También se ha observado que el raclopride es más potente en reducir la actividad motora espontánea que en bloquear la acción de la d-amfetamina o la fenciclidina, mientras que el haloperidol es bastante equipotente en estas acciones (Jackson y cols., 1994).

Otra diferencia del raclopride con respecto al haloperidol, observada en nuestro laboratorio, es que el raclopride muestra una acción antiagresiva a dosis que tienen muy pocos efectos sobre la movilidad (Aguilar y cols., 1994a).

En nuestro laboratorio también han sido investigados los efectos del raclopride sobre la conducta de escape-evitación en ratones OF1 machos. Se ha comprobado que el raclopride (0.5 mg/kg, i.p.) empeora dicha conducta en ratones previamente entrenados en la tarea de escape-evitación (ejecución) así como en ratones que habían recibido raclopride durante el entrenamiento (adquisición) (Redolat y cols., 1994).

En este tercer experimento se amplió el estudio de las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación al raclopride, utilizando tres dosis de este fármaco equipotentes -en reducción de la actividad motora- (Simón y cols, en preparación) a las dosis de haloperidol utilizadas en el experimento anterior.

8.3.2. Sujetos y fármaco

Se utilizaron 80 ratones, 40 machos y 40 hembras, de la cepa OF1 (CRIFA, Lyon, Francia), de 42 días de edad a su llegada a nuestro laboratorio. Fueron alojados en grupos unisexuales de cinco animales, con agua y comida *ad libitum*, bajo control de la temperatura ambiental (22 ± 2 °C) y un ciclo de luz-oscuridad invertido (luces apagadas: 07:30-19:30, hora local). El tratamiento farmacológico que recibieron cada uno de los 4 grupos (en cada sexo) fue:

- a) suero salino (ClNa al 0.9%) el grupo control (SALINO);
- b) 0.4 mg/kg de raclopride el segundo grupo (R1);
- c) 1.2 mg/kg de raclopride el tercer grupo (R2); y
- d) 3.6 mg/kg de raclopride el cuarto grupo (R3).

El fármaco administrado fue el raclopride (tartrato de raclopride, Astra). Se diluyó en suero salino en las siguientes proporciones para obtener las disoluciones apropiadas: 4 mg en 100 ml para la dosis R1 de 0.4 mg/kg; 12 mg en 100 ml para la dosis R2 de 1.2 mg/kg; y 18 mg en 50 ml para la dosis R3 de 3.6 mg/kg. Estas preparaciones se llevaron a cabo para conseguir un volumen inyectable constante de 10 ml/kg.

Se eligieron dosis equipotentes a las dosis de haloperidol utilizadas en el Experimento 2 en cuanto a su capacidad para reducir la actividad motora (ver 8.1.3.).

Experimento 3

8.3.3. Resultados

a) Número de evitaciones

El factor Tratamiento fue estadísticamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 3.46$; $p < 0.05$], de manera que el raclopride redujo el número de evitaciones considerando ambos sexos conjuntamente.

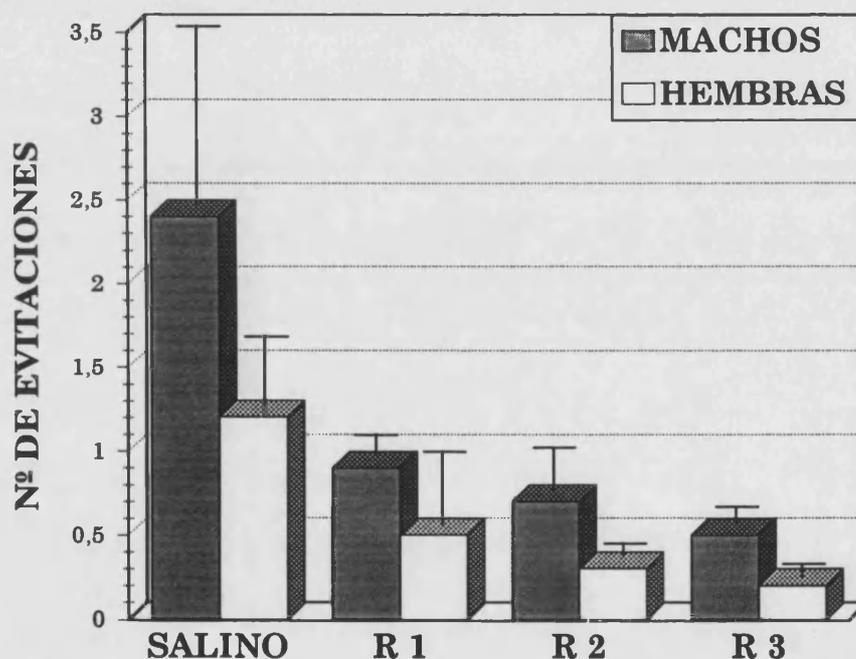


Fig. 8.3.1: Efectos de varias dosis de raclopride, administrado *i.p.* 30 min antes, sobre el número de evitaciones. Los valores representan la media (+ Error Típico de la Media) en el número de evitaciones en cada uno de los grupos para diez animales por condición. (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg).

Los tres grupos tratados con el fármaco realizaron un menor número de evitaciones que los sujetos salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$, en todos los casos). El análisis de efectos simples mostró que el raclopride tuvo efecto significativo en el grupo de los machos [$F(3,72) = 3.002$; $p < 0.05$] pero no en las hembras [$F(3,72) = 0.815$; N.S.].

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo, de manera que no aparecieron diferencias de sexo en esta medida [$F(1,72) = 2.65$; N.S.] (Fig. 8.3.1), y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.35$; N.S.].

b) Número de escapes

El número de escapes disminuyó por efecto del Tratamiento [$F(3,72) = 14.41$; $p < 0.0001$]; tanto los sujetos tratados con 0.4 mg/kg de raclopride (Newman-Keuls: $p < 0.05$), como los tratados con 1.2 mg/kg y 3.6 mg/kg (Newman-Keuls: $p < 0.01$) realizaron un menor número de escapes que los tratados con salino, considerando ambos sexos conjuntamente.

El efecto simple del Tratamiento en cada sexo por separado mostró que el raclopride redujo el número de escapes tanto en los machos [$F(3,72) = 10.79$; $p < 0.0001$] como en las hembras [$F(3,72) = 5.003$; $p < 0.01$]. En concreto, los machos tratados con la dosis de 3.6 mg/kg de raclopride realizaron menos escapes que los machos tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$), y las hembras tratadas con 1.2 mg/kg y 3.6 mg/kg con

Experimento 3

respecto a las hembras salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$, en ambos casos), (Fig. 8.3.2a).

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo [$F(1,72) = 2.65$; N.S.] y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 1.38$; N.S.]. No obstante, el análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en los grupos tratados con la dosis de 3.6 mg/kg de raclopride [$F(1,72) = 6.45$; $p < 0.05$], con un mayor número de escapes en las hembras (Fig. 8.3.2a).

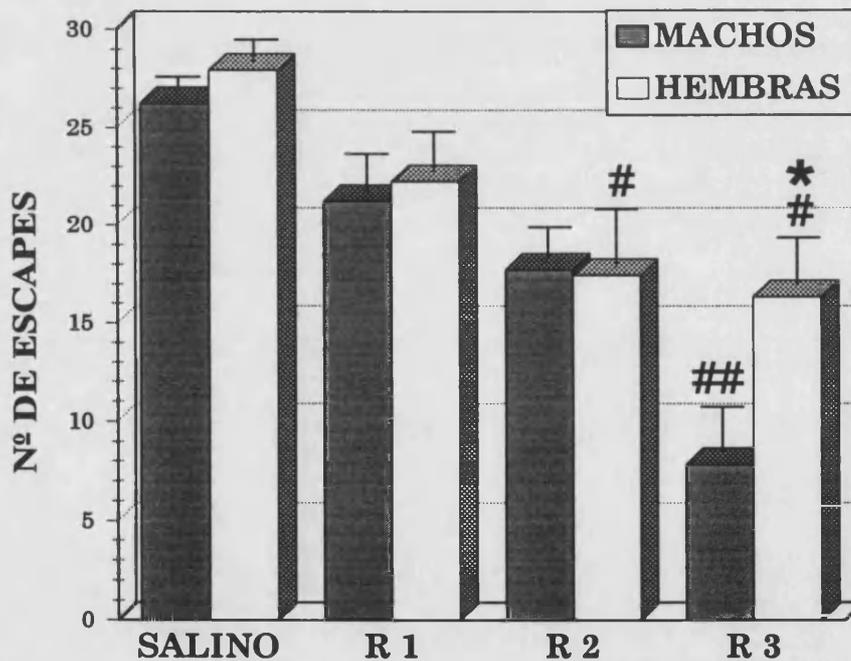


Fig. 8.3.2a: Efectos de varias dosis de raclopride sobre el número de escapes. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de escapes en cada grupo ($n = 10$). (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

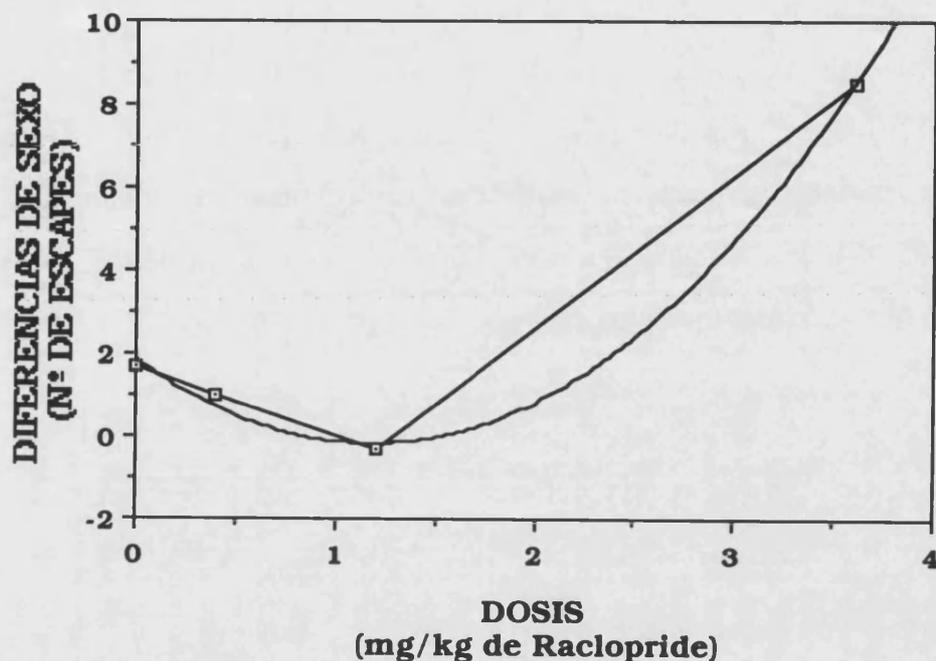


Fig. 8.3.2b: *Relación entre la dosis de raclopride y la diferencia de sexo en el número de escapes (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = 1.4754 x^2 - 3.4722 x + 1.8685$ ($r^2 = 0.997$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.865$; $p < 0.05$.*

La figura 8.3.2b muestra la función cuadrática de la relación entre la dosis de raclopride y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de escapes de las hembras – media del n° de escapes de los machos). Se observa una relación en forma de U entre ambas variables, de forma que a partir de la dosis intermedia aumentan las diferencias de sexo con dosis mayores ($r = 0.865$; $p < 0.05$).

c) Número de no-respuestas

El raclopride aumentó el número de no-respuestas en los animales [F(3,72) = 17.17; p < 0.0001], apareciendo diferencias significativas entre los sujetos tratados con cualquiera de las tres dosis de raclopride y los tratados con salino -considerando ambos sexos conjuntamente- (Newman-Keuls: p < 0.01, en todos los casos).

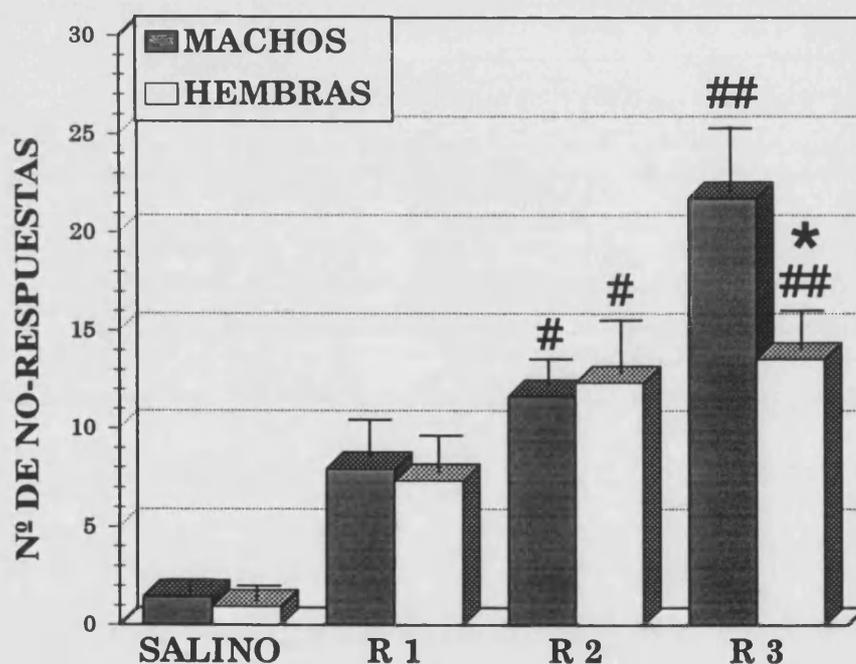


Fig. 8.3.3a: Efectos de varias dosis de raclopride sobre el número de no-respuestas. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de no-respuestas en cada grupo (n = 10). (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg). # p < 0.05 vs salino. ## p < 0.01 vs salino. * p < 0.05 vs machos.

El posterior análisis de efectos simples mostró que este efecto del raclopride fue significativo tanto en los machos [$F(3,72) = 12.8$; $p < 0.001$] como en las hembras [$F(3,72) = 5.84$; $p < 0.001$]. La prueba de Newman-Keuls reveló que en machos y en hembras los grupos tratados con la dosis de 1.2 mg/kg presentaron mayor número de no-respuestas que el correspondiente grupo salino ($p < 0.05$), y también difirieron de los respectivos grupos salino los machos y las hembras que recibieron 3.6 mg/kg de raclopride ($p < 0.01$).

Al igual que en el número de escapes, el factor Sexo no resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 1.64$; N.S.], y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 1.47$; N.S.]. No obstante, de nuevo el análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en los grupos tratados con la dosis mayor (3.6 mg/kg) de raclopride [$F(1,72) = 5.97$; $p < 0.05$], presentando los machos un mayor número de no-respuestas (Fig. 8.3.3a).

En la figura 8.3.3b puede verse la función cuadrática de la relación entre la dosis de raclopride y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de no-respuestas de los machos – media del n° de no-respuestas de las hembras). Se observa una relación positiva entre ambas variables, siendo en general mayores las diferencias de sexo a medida que aumenta la dosis de raclopride ($r = 0.90$; $p < 0.05$).

Experimento 3

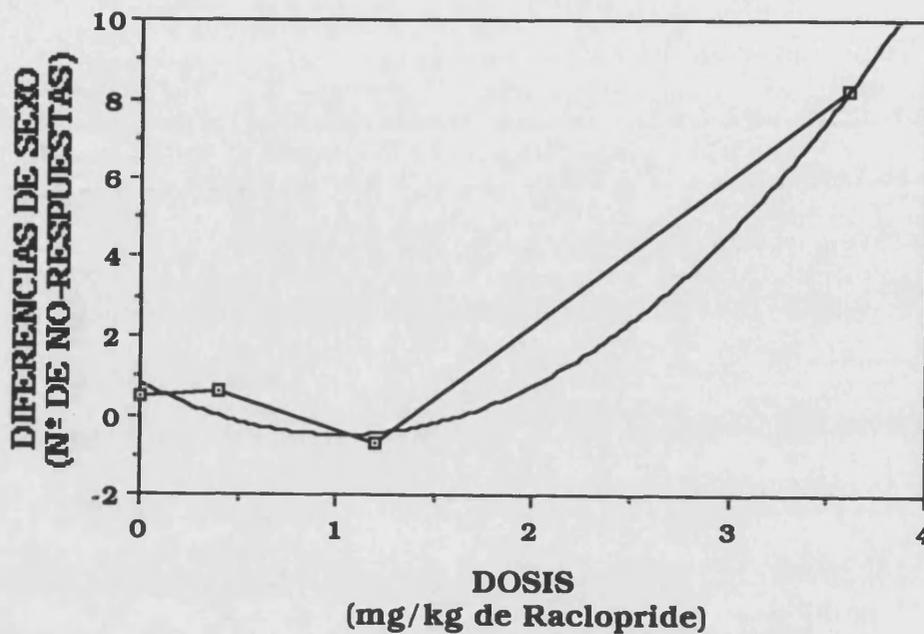


Fig. 8.3.3b: Relación entre la dosis de raclopride y la diferencia de sexo en el número de no-respuestas (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = 1.2952 x^2 - 2.6274 x + 0.85115$ ($r^2 = 0.989$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.90$; $p < 0.05$.

d) Latencias de respuesta

El factor Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,69) = 11.27$; $p < 0.0001$], presentando los sujetos tratados con raclopride latencias de respuesta mayores que los animales tratados con salino, de forma dosis-dependiente. Las tres dosis del fármaco aumentaron las latencias de respuesta con respecto al salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$ en todos los casos).

El posterior análisis de efectos simples reveló que el factor Tratamiento fue significativo tanto en los machos [$F(3,69) = 7.48$; $p < 0.0001$], como en las hembras [$F(3,69) = 4.02$; $p < 0.05$]. La prueba de Newman-Keuls mostró que en los machos el grupo tratado con la dosis de 3.6 mg/kg de raclopride difirió estadísticamente del grupo control o salino ($p < 0.01$), así como el grupo tratado con la dosis de 1.2 mg/kg ($p < 0.05$). En las hembras sólo el grupo de 3.6 mg/kg de raclopride presentó latencias mayores que el grupo salino ($p < 0.05$), (Fig. 8.3.4).

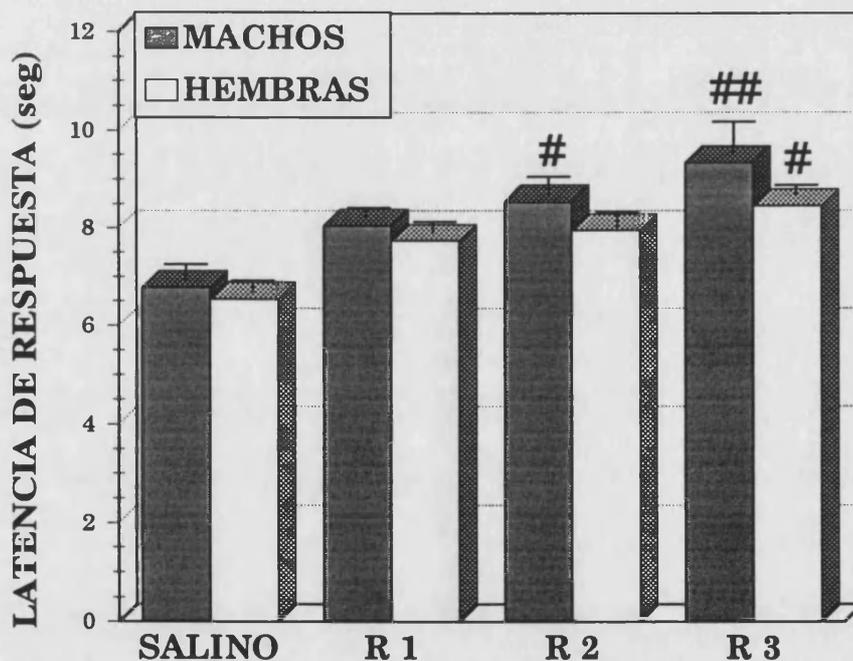


Fig. 8.3.4: Efectos de varias dosis de raclopride sobre la latencias de respuesta (seg). Los valores representan la media (+ ETM) en las latencias de respuesta en cada grupo ($n = 10$). (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino.

Experimento 3

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,69) = 2.5$; N.S] y tampoco lo fue la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,69) = 0.4$; N.S.].

e) Número de cruces durante el periodo de adaptación

El factor Tratamiento resultó significativo en esta medida, de manera que el fármaco redujo el número de cruces durante el periodo de adaptación [$F(3,72) = 9.93$; $p < 0.0001$]. Los sujetos tratados con 0.4 mg/kg ó 1.2 mg/kg de raclopride realizaron un menor número de cruces durante el periodo de adaptación que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$ en ambos casos), así como los tratados con la dosis de 3.6 mg/kg (Newman-Keuls: $p < 0.01$).

Al considerar ambos sexos por separado, la reducción observada fue significativa tanto en el grupo de los machos [$F(3,72) = 4.66$; $p < 0.005$] como en el de las hembras [$F(3,72) = 6.05$; $p < 0.001$]. La prueba de Newman-Keuls mostró que en los machos los grupos tratados con las dosis de 1.2 mg/kg ó 3.6 mg/kg de fármaco realizaron menos cruces durante el periodo de adaptación que el grupo salino ($p < 0.05$), y en las hembras el grupo tratado con 3.6 mg/kg de raclopride ($p < 0.01$), (Fig. 8.3.5).

No se observaron diferencias de sexo en esta medida [$F(1,72) = 0.81$; N.S.] y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.79$; N.S.].

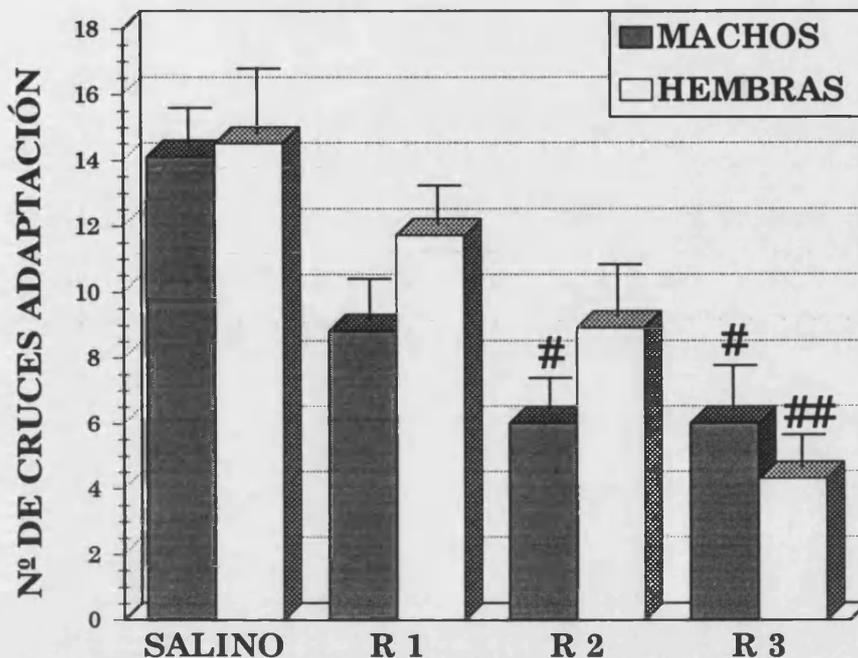


Fig. 8.3.5: Efectos de varias dosis de raclopride sobre el número de cruces durante el periodo de adaptación. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino.

f) Número de cruces durante los intervalos entre ensayos

El Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,72) = 4.08$; $p \leq 0.01$], produciendo el fármaco una reducción del número de cruces durante los IEEs considerando ambos sexos conjuntamente. Los sujetos tratados con 0.4 mg/kg ó 1.2 mg/kg de raclopride realizaron menos cruces durante los IEEs que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$, en ambos casos), al igual que los sujetos tratados con 3.6 mg/kg del fármaco salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$). Sin embargo, al considerar ambos sexos

Experimento 3

por separado no aparecieron diferencias significativas en los machos [$F(3,72) = 2.03$; N.S.], ni en las hembras [$F(3,72) = 2.18$; N.S.].

Al igual que en el número de cruces durante el periodo de adaptación, no aparecieron diferencias de sexo en esta medida [$F(1,72) = 0.13$; N.S.], y tampoco resultó significativa la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.13$; N.S.], (Fig. 8.3.6).

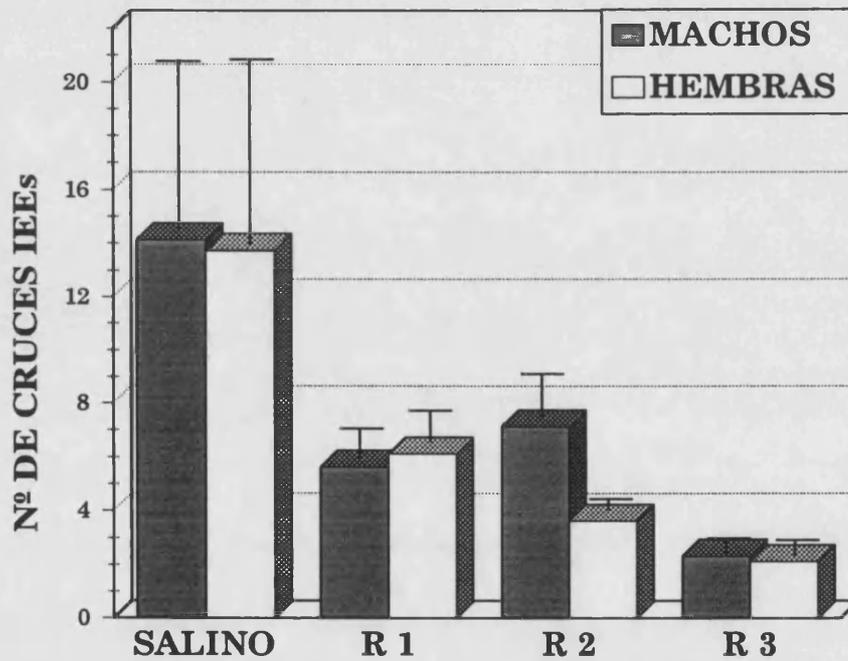


Fig. 8.3.6: Efectos de varias dosis de raclopride sobre el número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (R 1 = 0.4 mg/kg; R 2 = 1.2 mg/kg; R 3 = 3.6 mg/kg).

TABLA 5						
TRATAMIENTO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEE _s
SALINO	36	541	23	6.65	286	278
RACLOPRIDE 1 (0.4 mg/kg)	14	434	152	7.87	205	117
RACLOPRIDE 2 (1.2 mg/kg)	10	351	239	8.23	149	107
RACLOPRIDE 3 (3.6 mg/kg)	7	241	352	8.88	103	44
	p < 0.05	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.01

TABLA 5: Tabla resumen del efecto del tratamiento (Exp. 3): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en los diferentes grupos.

TABLA 6						
SEXO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEEs
SALINO						
MACHOS	24	262	14	6.76	141	141
HEMBRAS	12	279	9	6.53	145	137
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RACLOPRIDE 1 (0.4 mg/kg)						
MACHOS	9	212	79	8.03	88	56
HEMBRAS	5	222	73	7.72	117	61
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RACLOPRIDE 2 (1.2 mg/kg)						
MACHOS	7	177	116	8.52	60	71
HEMBRAS	3	174	123	7.93	89	36
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RACLOPRIDE 3 (3.6 mg/kg)						
MACHOS	5	78	217	9.31	60	23
HEMBRAS	2	163	135	8.44	43	21
	n.s.	p < 0.05	p < 0.05	n.s.	n.s.	n.s.

TABLA 6: Tabla resumen de las diferencias de sexo (Exp. 3): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en machos y hembras de los diferentes tratamientos.

8.3.4. Discusión

En el presente experimento el raclopride tuvo un efecto inhibitor sobre la respuesta de escape-evitación en ratones OF1 de ambos sexos. Este neuroléptico disminuyó el número de evitaciones y escapes y aumentó el número de no-respuestas. El deterioro se reflejó también en un aumento de las latencias de respuesta de los sujetos.

El raclopride también disminuyó el número de cruces durante el periodo de adaptación y los IEEs, indicando una reducción de la actividad motora de los animales (tabla 5).

Como se comentó en el capítulo V de la presente tesis doctoral, se han encontrado diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos en la clínica humana (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1983; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Arenas y cols., 1995c; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995), así como en varios procedimientos experimentales en la investigación animal (Dalton y cols., 1986; Rupniak y cols., 1986; Baptista y cols., 1987; De La Cruz y cols., 1987; Campbell y cols. 1988; Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993, Navarro y cols., 1993; Arenas y cols., 1995a).

Teniendo en cuenta la existencia de estas diferencias, nuestra hipótesis de trabajo era que las diferencias de sexo previamente encontradas en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-

Experimento 3

evitación (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a; Experimentos 1 y 2 de la presente tesis doctoral) no es una característica específica de este fármaco siendo extensibles a otros neurolépticos.

En este tercer experimento se puso a prueba dicha hipótesis utilizando el neuroléptico raclopride, un antagonista específico de los receptores D₂ (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989). Para ello se eligieron las dosis de 0.4 mg/kg, 1.2 mg/kg y 3.6 mg/kg; equipotentes en su disminución de la actividad motora a las dosis de haloperidol utilizadas en el experimento anterior.

Los resultados han mostrado diferencias de sexo en los efectos del raclopride sobre la respuesta de escape-evitación, presentando los machos un mayor deterioro que las hembras de dicha respuesta. Estas diferencias fueron significativas con la dosis de 3.6 mg/kg de raclopride en el número de escapes y no-respuestas. En concreto, los machos tratados con esta dosis realizaron menos escapes y más no-respuestas que las respectivas hembras (tabla 6). Además, el raclopride redujo significativamente el número de evitaciones en los machos pero no en las hembras.

De forma similar a lo observado con el haloperidol en el experimento anterior, las funciones cuadráticas de la relación entre la dosis de raclopride y las diferencias de sexo obtenidas en el número de escapes (Fig. 8.3.2b) y el número de no-respuestas (Fig. 8.3.3b) en general muestran mayores diferencias a medida que aumenta la dosis del

fármaco, indicando que las diferencias de sexo encontradas parecen ser dependientes de la dosis. En el caso del raclopride se observa que las curvas de dicha relación tienen forma de U, pero estas son bastante abiertas (especialmente en el n° de no-respuestas) y los coeficientes de correlación de Pearson de la función lineal indican significativamente que las diferencias de sexo aumentan a medida que aumenta la dosis de raclopride.

Aunque se utilizaron dosis equivalentes en su capacidad para disminuir la actividad motora a las dosis de haloperidol empleadas en el anterior experimento, las diferencias de sexo en los efectos del raclopride sobre la respuesta de escape-evitación parecen ser de menor magnitud: con el raclopride el factor Sexo no alcanzó la significación estadística en ninguna de las medidas registradas y estas diferencias de sexo sólo se observaron en el efecto simple de dicho factor en el número de escapes y el número de no-respuestas con la dosis de 3.6 mg/kg; mientras que con el haloperidol el factor Sexo resultó estadísticamente significativo en el número de escapes y en el número de no-respuestas (Experimento 2).

De forma similar, se ha observado que el raclopride es más potente en reducir la actividad motora espontánea que en bloquear la acción de la fenciclidina o de la d-anfetamina, mientras que el haloperidol es bastante equipotente en estas acciones (Jackson y cols., 1994).



Experimento 3

No obstante, podemos concluir que los resultados del presente experimento, aunque parecen ser de menor intensidad, están en la misma línea que los observados con el haloperidol en el experimento anterior, en el sentido de que el raclopride deteriora el aprendizaje de escape-
evitación más en los sujetos machos que en las hembras.



8.4. Experimento 4: Clozapina

8.4.1. Introducción

La clozapina es un antagonista no selectivo D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995), que actúa más sobre los receptores D₄ (Seeman y Tol, 1994), y también bloquea a otros muchos receptores del SNC incluyendo muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos e histamínicos (Nielsen y Andersen, 1991, Gerlach, 1991; Kane, 1993).

Aunque clásicamente se ha establecido que todos los neurolépticos disminuyen la respuesta de evitación, algunos estudios parecen indicar que los neurolépticos atípicos presentan diferencias cualitativas con respecto a los neurolépticos clásicos en su efecto sobre la respuesta de evitación (p.e. Sanger, 1985; Britton y cols., 1992). Así por ejemplo, mientras que el haloperidol produjo un deterioro gradualmente mayor sobre la respuesta de evitación en administraciones repetidas, se observó una completa tolerancia al efecto de la clozapina sobre dicha conducta (Sanger, 1985).

Se ha encontrado que la clozapina muestra una gran separación entre las dosis que empeoran la retención de la respuesta de escape-

Experimento 4

evitación y aquellas dosis que inducen catalepsia o antagonizan las esterotipias inducidas por apomorfina (Ögren y Archer, 1994).

Además, los antipsicóticos atípicos no antagonizan todos los componentes del síndrome inducido por anfetamina; la clozapina, por ejemplo, no antagoniza la locomoción inducida por anfetamina (Moore y Kenyon, 1994).

Al igual que el raclopride (Aguilar y cols., 1994a), la clozapina difiere del haloperidol en sus efectos sobre la conducta agresiva mostrando una acción antiagresiva a dosis que producen un mínimo empeoramiento motor (Garmendia y cols., 1992).

También se ha observado que la clozapina muestra una potencia significativamente menor que la del haloperidol para inducir discinesias orales (Kakigi y cols., 1995). Así pues, la clozapina difiere de los neurolépticos clásicos con respecto a los efectos motores.

En el presente experimento se amplió el estudio de las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación a la clozapina, un neuroléptico antagonista no selectivo D₁ y D₂ que es considerado como prototipo de neuroléptico atípico.

8.4.2. Sujetos y fármaco

Se utilizaron 80 ratones, 40 machos y 40 hembras, de la cepa OF1 (CRIFA, Lyon, Francia), de 42 días de edad a su llegada a nuestro laboratorio. Fueron alojados en grupos unisexuales de cinco animales, con agua y comida *ad libitum*, bajo control de la temperatura ambiental (22 ± 2 °C) y un ciclo de luz-oscuridad invertido (luces apagadas: 07:30-19:30, hora local). El tratamiento farmacológico que recibieron cada uno de los 4 grupos (en cada sexo) fue:

- a) suero salino (CINa al 0.9%) el grupo control (SALINO);
- b) 1.0 mg/kg de clozapina el segundo grupo (C1);
- c) 3.0 mg/kg de clozapina el tercer grupo (C2); y
- d) 9.0 mg/kg de clozapina el cuarto grupo (C3).

El fármaco administrado fue la clozapina [Clozapine, RBI (Research Biochemicals International), U.S.A.]. Esta se diluyó en suero salino en las siguientes proporciones para obtener las disoluciones apropiadas: 10 mg en 100 ml para la dosis C1 de 1.0 mg/kg; 30 mg en 100 ml para la dosis C2 de 3.0 mg/kg; y 45 mg en 50 ml para la dosis C3 de 9.0 mg/kg (previamente se disolvía el fármaco con una gota de HCl, 0.1 N). Estas preparaciones se llevaron a cabo para conseguir un volumen inyectable constante de 10 ml/kg.

8.4.3. Resultados

a) Número de evitaciones

El factor Tratamiento no fue estadísticamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 2.25$; N.S.], de manera que los sujetos de los distintos tratamientos no difirieron en el número de evitaciones.

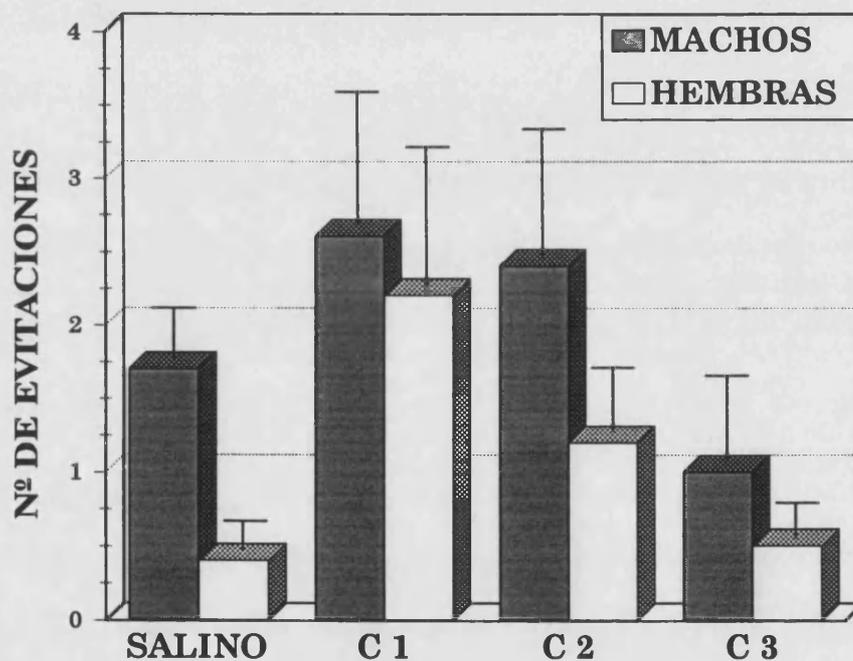


Fig. 8.4.1: Efectos de varias dosis de clozapina, administrada i.p. 30 min antes, sobre el número de evitaciones. Los valores representan la media (+ Error Típico de la Media) en el número de evitaciones en cada uno de los grupos para diez animales por condición. (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg).

Tampoco alcanzó la significación estadística el factor Sexo [$F(3,72) = 2.93$; N.S.], ni la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.22$; N.S.] en esta medida, no apareciendo diferencias de sexo en el número de evitaciones realizadas por los sujetos de los distintos tratamientos (Fig. 8.4.1).

b) Número de escapes

El factor Tratamiento resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 3.88$; $p < 0.05$], de forma que la clozapina disminuyó el número de escapes; en concreto los sujetos que recibieron 3.0 mg/kg y 9.0 mg/kg del fármaco realizaron un menor número de escapes que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$), considerando ambos sexos conjuntamente.

El efecto simple del Tratamiento en cada sexo por separado reveló que la clozapina redujo el número de escapes en los machos [$F(3,72) = 5.16$; $p < 0.005$] pero no en las hembras [$F(3,72) = 0.86$; N.S.]. Los machos tratados con la dosis de 9.0 mg/kg de clozapina realizaron menos escapes que los machos tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$), (Fig. 8.4.2a).

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 4.15$; $p < 0.05$], realizando los machos un menor número de escapes que las hembras. Aunque la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no alcanzó la significación estadística

Experimento 4

[$F(3,72) = 2.14$; N.S.] el análisis de efectos simples mostró diferencias de sexo en los sujetos tratados con las dosis de 3.0 mg/kg y 9.0 mg/kg de clozapina ($p < 0.05$ en ambos casos), realizando las hembras un mayor número de escapes (Fig. 8.4.2a).

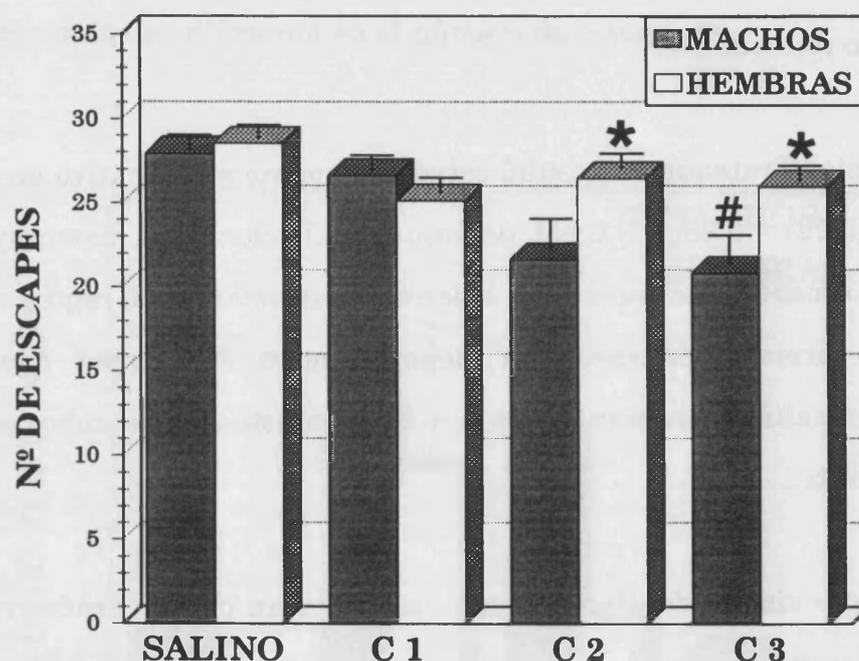


Fig. 8.4.2a: Efectos de varias dosis de clozapina sobre el número de escapes. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de escapes en cada grupo ($n = 10$). (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

La figura 8.4.2b muestra la función cuadrática de la relación entre la dosis de clozapina y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del nº de escapes de las hembras – media del nº de escapes de los machos). La relación obtenida entre ambas variables es una relación

positiva, de manera que en general a medida que aumenta la dosis de clozapina las diferencias de sexo son mayores ($r = 0.76$; $p < 0.05$).

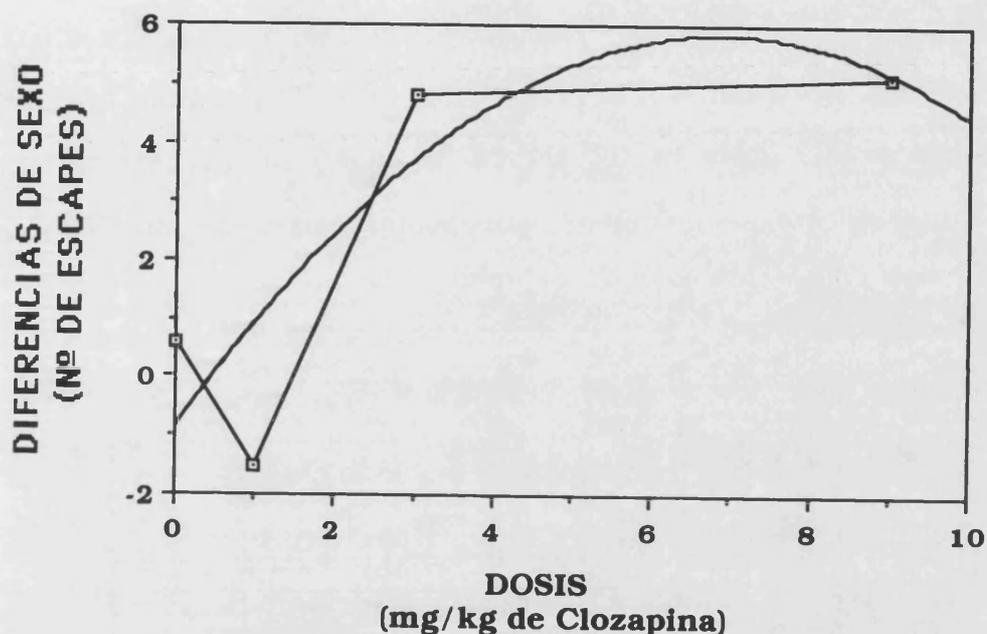


Fig. 8.4.2b: *Relación entre la dosis de clozapina y la diferencia de sexo en el número de escapes (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = - 0.14159 x^2 + 1.9458 x - 0.85274$ ($r^2 = 0.703$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.76$; $p < 0.05$.*

c) Número de no-respuestas

El Tratamiento fue estadísticamente significativo en esta medida de forma que la clozapina aumentó el número de no-respuestas en los animales [$F(3,72) = 4.58$; $p < 0.005$]. Se observaron diferencias significativas entre los sujetos tratados con la dosis de 9.0 mg/kg frente a

Experimento 4

los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$), considerando conjuntamente ambos sexos.

Al considerar cada sexo por separado, el efecto simple del Tratamiento fue significativo en los machos [$F(3,72) = 6.26$; $p < 0.001$], pero no en las hembras [$F(3,72) = 0.45$; N.S.]. En concreto, los machos tratados con la dosis de 9.0 mg/kg de clozapina presentaron mayor número de no-respuestas que el correspondiente grupo salino (Newman-Keuls: $p < 0.05$).

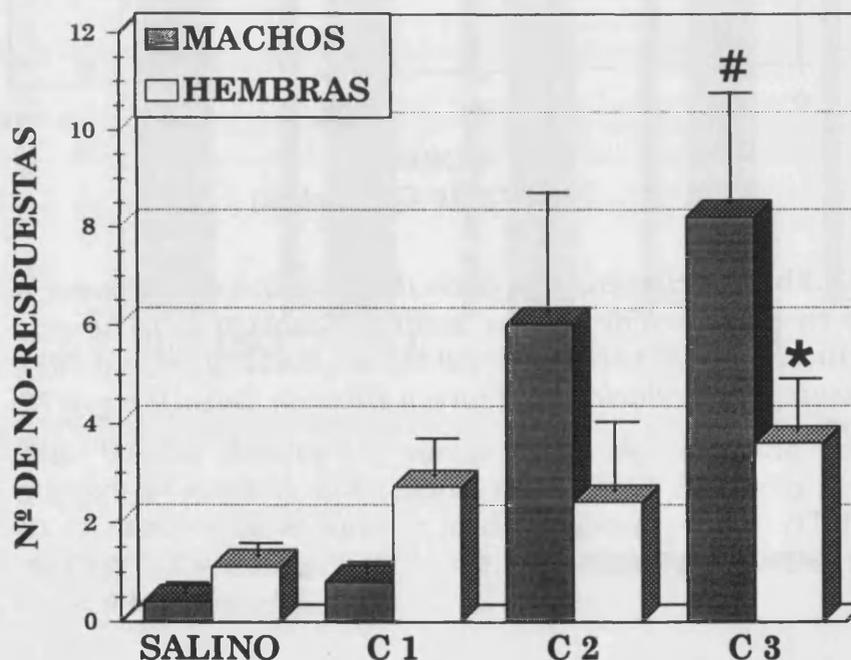


Fig. 8.4.3a: Efectos de varias dosis de clozapina sobre el número de no-respuestas. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de no-respuestas en cada grupo ($n = 10$). (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 1.65$; N.S] y tampoco alcanzó la significación estadística la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 2.13$; N.S.]. No obstante, el análisis de efectos simples reveló diferencias de sexo en los grupos tratados con la dosis mayor (9.0 mg/kg) del fármaco [$F(1,72) = 4.44$; $p < 0.05$], presentando los machos un mayor número de no-respuestas (Fig. 8.4.3a).

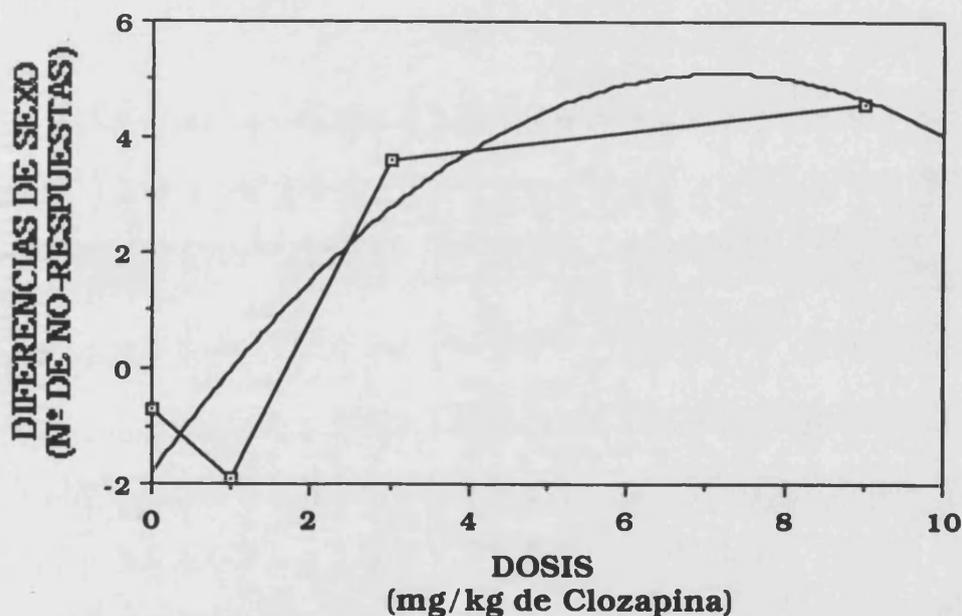


Fig. 8.4.3b: Relación entre la dosis de clozapina y la diferencia de sexo en el número de no-respuestas (media Ecuación de la función cuadrática: $y = - 0.13429 x^2 + 1.9291 x - 1.8143$ ($r^2 = 0.82$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.83$; $p < 0.05$).

Experimento 4

En la figura 8.4.3b aparece la función cuadrática de la relación entre la dosis de clozapina y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de no-respuestas de los machos – media del n° de no-respuestas de las hembras). La relación entre ambas variables es también positiva, siendo en general las diferencias de sexo mayores a medida que aumenta la dosis de clozapina ($r = 0.83$; $p < 0.05$).

d) Latencias de respuesta

El factor Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,72) = 32.75$; $p < 0.0001$], presentando los sujetos que recibieron clozapina latencias de respuesta mayores que los animales tratados con salino. La prueba a posteriori de Newman-Keuls mostró que las dosis de 3.0 mg/kg ($p < 0.05$) y 9.0 mg/kg ($p < 0.01$) del fármaco aumentaron las latencias de respuesta con respecto al salino.

El posterior análisis de efectos simples reveló que el factor Tratamiento fue significativo tanto en los machos [$F(3,72) = 20.91$; $p < 0.0001$], como en las hembras [$F(3,72) = 11.6$; $p < 0.0001$]. En los machos las latencias fueron mayores en los grupos tratados con 3.0 mg/kg (Newman-Keuls: $p < 0.05$) y 9.0 mg/kg de clozapina (Newman-Keuls: $p < 0.01$) respecto de los tratados con salino; mientras que en las hembras sólo el grupo de 9.0 mg/kg de clozapina presentó latencias mayores que el grupo salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$), (Fig. 8.4.4).

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 1.64$; N.S] y tampoco lo fue la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 1.39$; N.S.], no observándose por tanto diferencias de sexo en las latencias de respuesta de los sujetos.

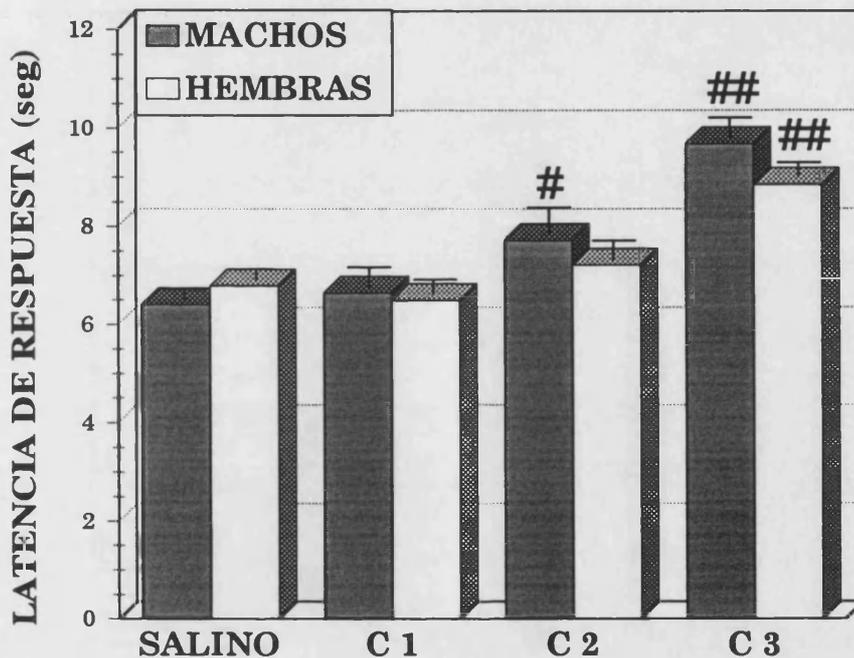


Fig. 8.4.4: Efectos de varias dosis de clozapina sobre la latencias de respuesta (seg). Los valores representan la media (+ ETM) en las latencias de respuesta en cada ($n = 10$). (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino.

e) Número de cruces durante el periodo de adaptación

El Tratamiento fue significativo en esta medida, observándose una disminución del número de cruces durante el periodo de adaptación

Experimento 4

debido a la acción de la clozapina [$F(3,72) = 13.16$; $p < 0.0001$]. Los sujetos tratados con 3.0 mg/kg ó 9.0 mg/kg de clozapina realizaron un menor número de cruces durante el periodo de adaptación que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en ambos casos).

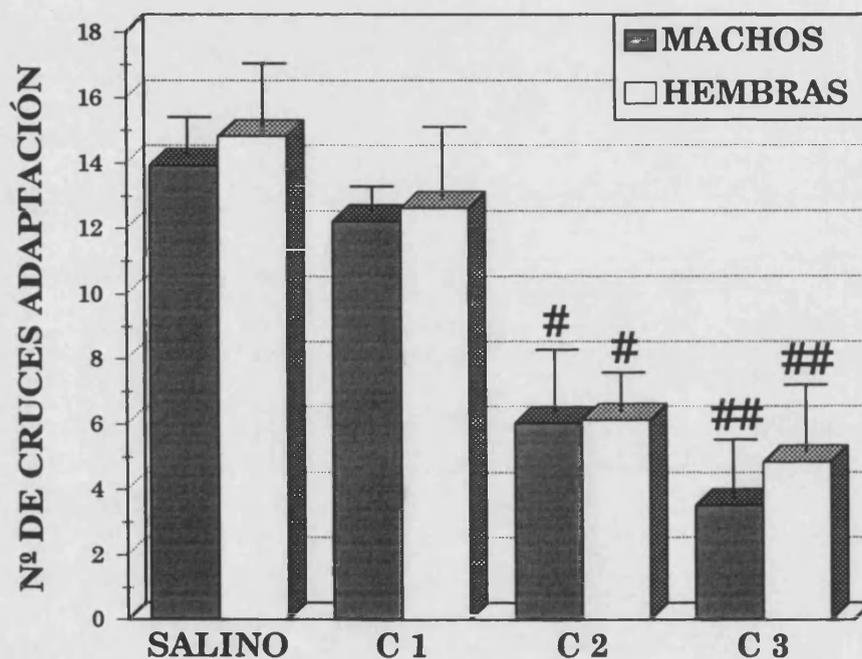


Fig. 8.4.5: Efectos de varias dosis de clozapina sobre el número de cruces durante el periodo de adaptación. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino.

Considerando machos y hembras por separado, la reducción observada fue significativa tanto en el grupo de los machos [$F(3,72) = 6.69$; $p < 0.0001$], como en el de las hembras [$F(3,72) = 6.5$; $p \leq 0.001$]. La prueba de Newman-Keuls mostró que tanto en los machos como en las

hembras, los grupos tratados con las dosis de 3.0 mg/kg ($p < 0.05$) ó 9.0 mg/kg ($p < 0.01$) de clozapina realizaron menos cruces durante el periodo de adaptación que el respectivo grupo salino (Fig. 8.4.5).

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo [$F(1,72) = 0.25$; N.S.] y tampoco lo fue la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.04$; N.S.], no observándose diferencias de sexo en esta medida.

f) Número de cruces durante los intervalos entre ensayos

En esta medida no fue significativo el efecto del Tratamiento [$F(3,72) = 1.56$; N.S.], de manera que la clozapina no alteró significativamente el número de cruces durante los IEEs.

El factor Sexo sí resultó estadísticamente significativo [$F(1,72) = 4.02$; $p < 0.05$], realizando los machos un mayor número de cruces durante los IEEs que las hembras. En concreto, se observaron diferencias de sexo con la dosis de 3.0 mg/kg de clozapina [$F(1,72) = 3.75$; $p \leq 0.05$], (Fig. 8.4.6).

La interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no fue significativa en esta medida [$F(3,72) = 0.66$; N.S.]

Experimento 4

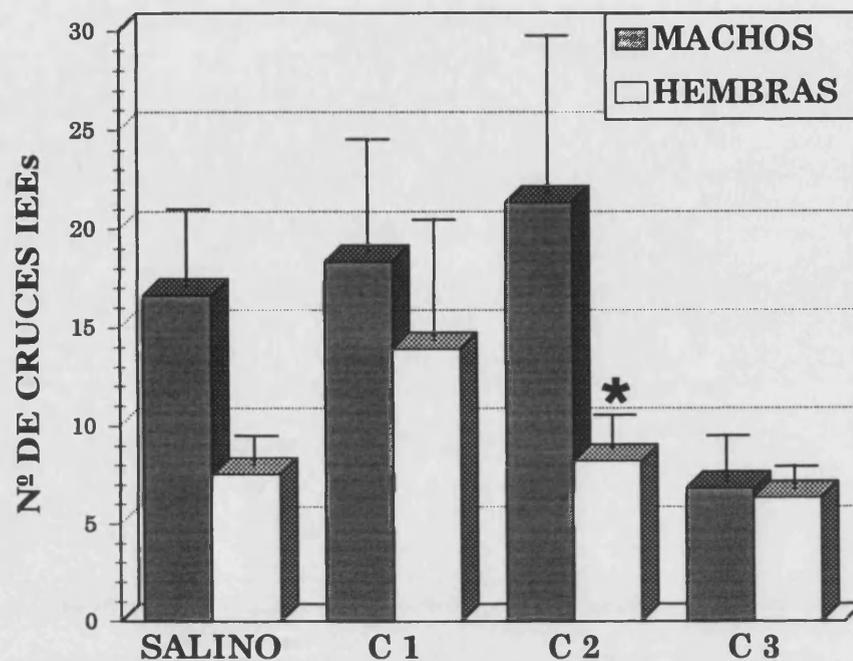


Fig. 8.4.6: Efectos de varias dosis de clozapina sobre el número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (C 1 = 1.0 mg/kg; C 2 = 3.0 mg/kg; C 3 = 9.0 mg/kg). * $p \leq 0.05$ vs machos.



TABLA 7						
TRATAMIENTO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEEs
SALINO	21	564	15	6.58	287	241
CLOZAPINA 1 (1.0 mg/kg)	48	517	35	6.56	248	322
CLOZAPINA 2 (3.0 mg/kg)	36	480	84	7.45	121	295
CLOZAPINA 3 (9.0 mg/kg)	15	467	118	9.24	83	131
	n.s.	p < 0.05	p < 0.01	p < 0.0001	p < 0.0001	n.s.

TABLA 7: Tabla resumen del efecto del tratamiento (Exp. 4): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en los diferentes grupos.

TABLA 8						
SEXO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEE _a
SALINO						
MACHOS	17	279	4	6.39	139	166
HEMBRAS	4	285	11	6.77	148	75
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CLOZAPINA 1 (1.0 mg/kg)						
MACHOS	26	266	8	6.64	122	183
HEMBRAS	22	251	27	6.48	126	139
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CLOZAPINA 2 (3.0 mg/kg)						
MACHOS	24	216	60	7.70	60	213
HEMBRAS	12	264	24	7.20	61	82
	n.s.	p < 0.05	n.s.	n.s.	n.s.	p ≤ 0.05
CLOZAPINA 3 (9.0 mg/kg)						
MACHOS	10	208	82	9.66	35	68
HEMBRAS	5	259	36	8.82	48	63
	n.s.	p < 0.05	p < 0.05	n.s.	n.s.	n.s.

TABLA 8: Tabla resumen de las diferencias de sexo (Exp. 4): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en machos y hembras de los diferentes tratamientos.

8.4.4. Discusión

En este cuarto experimento de la presente tesis doctoral se extendió el estudio de las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación a la clozapina, un neuroléptico atípico antagonista no selectivo de los receptores D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995).

La clozapina produjo un deterioro de la respuesta de escape-evitación disminuyendo el número de escapes y aumentando el número de no-respuestas. Asimismo se observó un aumento significativo de las latencias de respuesta de los animales. El fármaco también redujo significativamente el número de cruces durante el periodo de adaptación (tabla 7).

Los resultados obtenidos muestran además que la clozapina, al igual que lo observado con el haloperidol y el raclopride en los experimentos anteriores, deteriora la la respuesta de escape-evitación con distinta intensidad en machos y hembras (siendo mayor este deterioro en los machos).

Una vez más, se observaron diferencias de sexo significativas en las medidas del número de escapes y no-respuestas.

Experimento 4

El número de escapes fue menor en los machos que en las hembras. Además, el efecto del tratamiento en esta medida resultó significativo en los machos pero no en las hembras (es decir, la clozapina disminuyó el número de escapes sólo en los primeros). Cuando se analizó el efecto simple del factor Sexo en cada tratamiento se encontraron diferencias significativas entre los machos y las hembras que recibieron la dosis de 3.0 mg/kg ó 9.0 mg/kg de clozapina, de manera que estas dosis del fármaco redujeron el número de escapes más en los machos que en las hembras (tabla 8).

En cuanto al número de no-respuestas, se encontraron diferencias de sexo en los sujetos tratados con la dosis mayor del fármaco de manera que los machos que recibieron 9.0 mg/kg de clozapina presentaron más no-respuestas que las respectivas hembras. Y al igual que en el número de escapes, el efecto del tratamiento en esta medida resultó significativo en los machos pero no en las hembras (la clozapina aumentó el número de no-respuestas sólo en los primeros).

Al igual que con el haloperidol (Experimento 2) y con el raclopride (Experimento 3), las funciones cuadráticas de la relación entre la dosis de clozapina y las diferencias de sexo obtenidas en el número de escapes (Fig. 8.4.2b) y el número de no-respuestas (Fig. 8.4.3b) muestran que en general las diferencias de sexo son mayores a medida que aumenta la dosis del fármaco, lo que indica que las diferencias de sexo encontradas son dependientes de la dosis.

También se encontraron diferencias de sexo en el número de cruces durante los IEEs, realizando los machos un mayor número de estos cruces que las hembras. Al analizar esta medida en cada uno de los tratamientos las diferencias entre machos y hembras fueron significativas para la dosis de 3.0 mg/kg de clozapina.

No obstante, como ya se comentó anteriormente, el número de cruces durante los IEEs (al igual que el número de cruces durante el periodo de adaptación) es una conducta que los animales presentan en el aparato pero que no es condicionada intencionadamente por el experimentador; se trata sólo de una medida de la actividad motora.

La clozapina redujo significativamente el número de cruces espontáneos realizados durante el periodo de adaptación, indicando una disminución de la actividad motora de los animales. Pero no aparecieron diferencias de sexo en esta medida.

En el número de cruces durante los IEEs el factor Tratamiento no tuvo un efecto significativo, y las diferencias de sexo en esta medida indican una mayor movilidad de los machos (mayor número de estos cruces).

Por tanto, podemos concluir que las diferencias de sexo en los efectos de la clozapina sobre la respuesta de escape-evitación no fueron debidas simplemente a un mayor deterioro motor en los machos.

Experimento 4

Hay que señalar también que la clozapina redujo significativamente el número de cruces durante el periodo de adaptación pero no tuvo efecto significativo sobre los cruces durante los IEEs; aspecto en el que parece diferir del haloperidol y del raclopride ya que en los experimentos anteriores estos neurolépticos disminuyeron significativamente ambas medidas de la actividad motora espontánea. Esta diferencia puede ser un indicativo del carácter “atípico” de la clozapina.

En resumen, podemos concluir que la clozapina produce un mayor deterioro de la respuesta de escape-evitación en los machos que en las hembras. Estas diferencias de sexo son del mismo sentido que las observadas con el haloperidol (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a; Experimentos 1 y 2 de esta tesis) y el raclopride (Experimento 3).



8.5. Experimento 5: SCH 23390

8.5.1. Introducción

El SCH 23390 es un inhibidor selectivo del receptor dopaminérgico D₁ que inhibe la respuesta de escape-evitación (Iorio y cols., 1983). Se trata de un fármaco no utilizado en la clínica pero de un uso extendido en la experimentación con animales ya que su selectividad por el receptor D₁ lo convierte en una importante herramienta de investigación.

El SCH 23390 reduce la actividad locomotora de manera dependiente de la dosis (Hoffman y Beninger, 1985) y disminuye la frecuencia de respuesta mantenida por estimulación eléctrica intracraneal (Nakajima y McKenzie, 1986).

Al igual que otros neurolépticos, el SCH 23390 abole la preferencia de lugar inducida por sustancias como la anfetamina, la morfina, la nicotina y el diazepam; y la aversión al lugar inducida por la naloxona, la fenciclidina, la picrotoxina y el litio (Acquas y cols., 1989; Acquas y Di Chiara, 1994).

Experimento 5

Como se ha comentado anteriormente, los neurolépticos atípicos presentan diferencias cualitativas con respecto a los neurolépticos clásicos en su efecto sobre la respuesta de escape-evitación (p.e. Sanger, 1985; Britton y cols., 1992).

Dentro de los neurolépticos atípicos también existen diferencias en sus efectos conductuales en función del tipo de receptores dopaminérgicos que bloquean; así por ejemplo, se ha encontrado que los antagonistas D₁ (como el SCH 23390) son 7-8 veces más potentes en bloquear la acción de la d-anfetamina que la acción de la fenciclidina, mientras que los antagonistas D₂ (como el raclopride) son menos selectivos en este efecto siendo sólo 1-2 veces más potentes frente a la estimulación inducida por d-anfetamina (Jackson y cols., 1994).

Los efectos conductuales del SCH 23390 y el raclopride difieren con dosis que tienen similar reducción de la conducta operante. La naturaleza de estas diferencias implica que el antagonista D₁ posee menores efectos extrapiramidales que el antagonista D₂ (Fowler y Liou, 1994). En este efecto también se han observado diferencias entre neurolépticos D₁ y D₂: se ha comprobado que los fármacos anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina, potencian el efecto inhibitor de los antagonistas D₁ sobre la respuesta de escape-evitación, pero reducen los efectos de los antagonistas D₂ (Iorio y cols., 1991). Este hecho parece indicar que la inhibición de la respuesta de escape-evitación por los antagonistas D₁ y D₂ implica mecanismos de acción diferentes.

Al igual que la respuesta de escape-evitación, el SCH 23390 reduce de forma dependiente de la dosis la respuesta operante de presionar una palanca (Nakajima, 1986); pero sus acciones en estas pruebas conductuales no son idénticas a los efectos de los neurolépticos clásicos como el haloperidol: estos últimos tienen un efecto gradual en la reducción de la conducta operante (dentro de la sesión experimental y a lo largo de las sesiones) mientras que el SCH 23390 muestra un efecto inmediato y regular (de magnitud similar en la parte inicial y final de las sesiones) (Sanger, 1987).

El tratamiento crónico con SCH 23390 en ratas produce efectos catalepticos dependientes de la dosis que también difieren en sus propiedades temporales a los producidos por el haloperidol. La catalepsia inducida por haloperidol tuvo un inicio más lento y una mayor duración, y la catalepsia inducida por SCH 23390 tuvo un inicio rápido pero una duración corta (Lappalainen y cols., 1989). Resultados similares se han encontrado con la administración aguda de estos fármacos en ratones (Ushijima y cols., 1995).

Así pues, existen diferencias entre los efectos farmacológicos del SCH 23390 y los antagonistas dopaminérgicos no selectivos del receptor D_1 .

En los experimentos anteriores de la presente tesis doctoral se constató que además del haloperidol, otros neurolépticos como el raclopride y la clozapina afectan con distinta intensidad a machos y a

Experimento 5

hembras en la respuesta de escape-evitación; presentando los machos un mayor deterioro que las hembras.

Dada también la existencia de esas diferencias entre los efectos farmacológicos del SCH 23390 y los antagonistas dopaminérgicos no selectivos del receptor D₁, en el presente experimento -siguiendo la metodología utilizada en los anteriores- se amplió el estudio de las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación al SCH 23390 (antagonista selectivo D₁).

8.5.2. Sujetos y fármaco

Se utilizaron 80 ratones, 40 machos y 40 hembras, de la cepa OF1 (CRIFA, Lyon, Francia), de 42 días de edad a su llegada a nuestro laboratorio. Fueron alojados en grupos unisexuales de cinco animales, con agua y comida *ad libitum*, bajo control de la temperatura ambiental (22 ± 2 °C) y un ciclo de luz-oscuridad invertido (luces apagadas: 07:30-19:30, hora local). El tratamiento farmacológico que recibieron cada uno de los 4 grupos (en cada sexo) fue:

- a) suero salino (ClNa al 0.9%) el grupo control (SALINO);
- b) 0.06 mg/kg de SCH 23390 el segundo grupo (SCH-1);
- c) 0.2 mg/kg de SCH 23390 el tercer grupo (SCH-2); y
- d) 0.6 mg/kg de SCH 23390 el cuarto grupo (SCH-3).

El fármaco administrado fue el SCH 23390 [R(+)-SCH 23390 hydrochloride, RBI]. Se diluyó en suero salino en las siguientes proporciones para obtener las disoluciones apropiadas: 2 mg en 333 ml para la dosis SCH-1 de 0.06 mg/kg; 2 mg en 100 ml para la dosis SCH-2 de 0.2 mg/kg; y 2 mg en 33.3 ml para la dosis SCH-3 de 0.6 mg/kg. Estas preparaciones se llevaron a cabo para conseguir un volumen inyectable constante de 10 ml/kg.

8.5.3. Resultados

a) Número de evitaciones

El factor Tratamiento fue estadísticamente significativo en esta medida [$F(3,72) = 9.01$; $p \leq 0.0001$], de manera que el SCH 23390 redujo el número de evitaciones considerando ambos sexos conjuntamente; los tres grupos tratados con el fármaco realizaron un menor número de evitaciones que los sujetos salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en todos los casos).

Considerando cada sexo por separado, el posterior análisis de efectos simples mostró que el SCH 23390 tuvo efecto significativo en el grupo de los machos [$F(3,72) = 6.29$; $p \leq 0.001$] pero no en el de las hembras [$F(3,72) = 2.57$; N.S.]. En los machos, las tres dosis de SCH 23390 disminuyeron el número de evitaciones con respecto al grupo salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$ en todos los casos), (Fig. 8.5.1).

Experimento 5

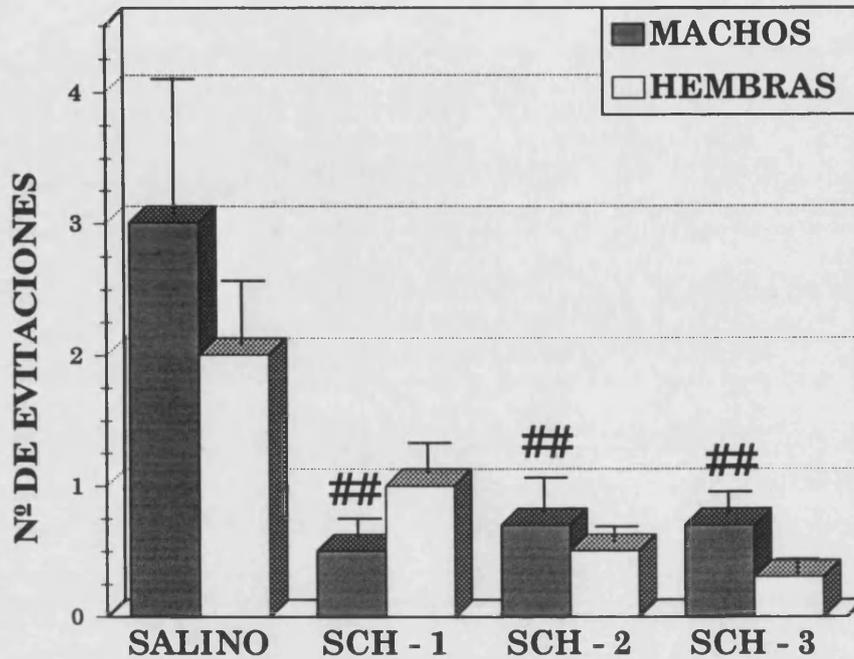


Fig. 8.5.1: Efectos de varias dosis de SCH 23390, administrado *i.p.* 30 min antes, sobre el número de evitaciones. Los valores representan la media (+ Error Típico de la Media) en el número de evitaciones en cada uno de los grupos para diez animales por condición. (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg). ## $p < 0.01$ vs salino.

El factor Sexo no fue estadísticamente significativo [$F(3,72) = 0.68$; N.S.], ni tampoco la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.85$; N.S.] en esta medida, no apareciendo diferencias de sexo en el número de evitaciones realizadas por los sujetos de los distintos tratamientos.

b) Número de escapes

El número de escapes disminuyó por efecto del Tratamiento [$F(3,72) = 5.45$; $p < 0.005$]; tanto los sujetos tratados con 0.06 mg/kg de SCH 23390 (Newman-Keuls: $p < 0.05$), como los tratados con 0.2 mg/kg ó 0.6 mg/kg (Newman-Keuls: $p < 0.01$) realizaron un menor número de escapes que los tratados con salino, considerando ambos sexos conjuntamente.

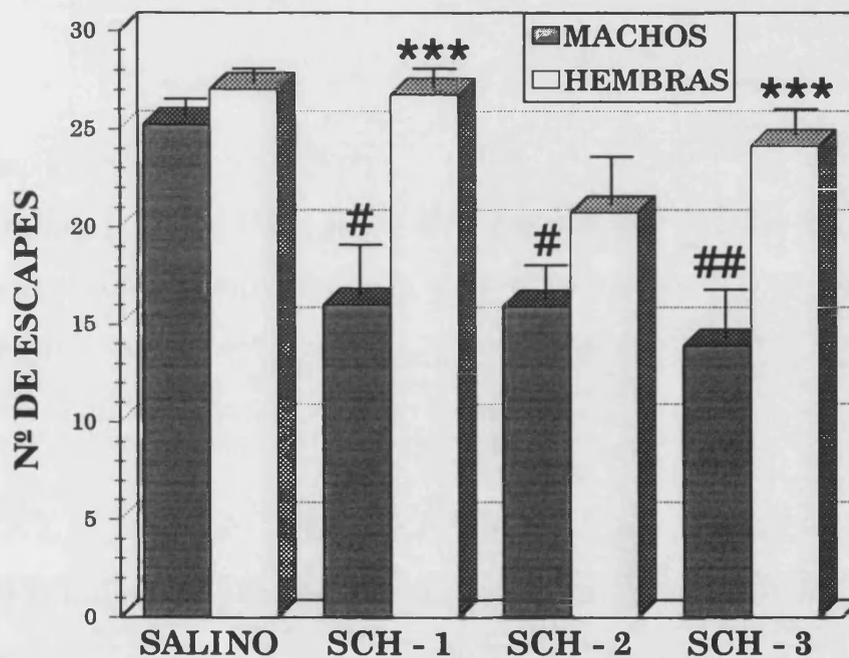


Fig. 8.5.2a: Efectos de varias dosis de SCH 23390 sobre el número de escapes. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de escapes en cada ($n = 10$). (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino. *** $p \leq 0.001$ vs machos.

Al considerar cada sexo por separado, el efecto simple del Tratamiento reveló que el SCH 23390 redujo el número de escapes en los

Experimento 5

machos [$F(3,72) = 5.61$; $p < 0.005$] pero no en las hembras [$F(3,72) = 1.87$; N.S.]. Los machos tratados con las dosis de 0.06 mg/kg ó 0.2 mg/kg de SCH 23390 (Newman-Keuls: $p < 0.05$), así como los tratados con 0.6 mg/kg del fármaco (Newman-Keuls: $p < 0.01$) realizaron menos escapes que los tratados con salino (Fig. 8.5.2a).

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 20.72$; $p < 0.0001$], realizando los machos un menor número de escapes que las hembras.

Aunque la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no alcanzó la significación estadística [$F(3,72) = 2.04$; N.S.] el análisis de efectos simples mostró diferencias de sexo en los sujetos tratados con las dosis de 0.06 mg/kg y 0.6 mg/kg de SCH 23390 ($p \leq 0.001$ en ambos casos) realizando las hembras un mayor número de escapes (Fig. 8.5.2a).

La figura 8.5.2b muestra la función cuadrática de la relación entre la dosis de SCH 23390 y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de escapes de las hembras – media del n° de escapes de los machos). Se observa una relación positiva entre ambas variables, aumentando las diferencias de sexo a medida que aumenta la dosis de SCH 23390 ($r = 0.98$; $p < 0.05$).

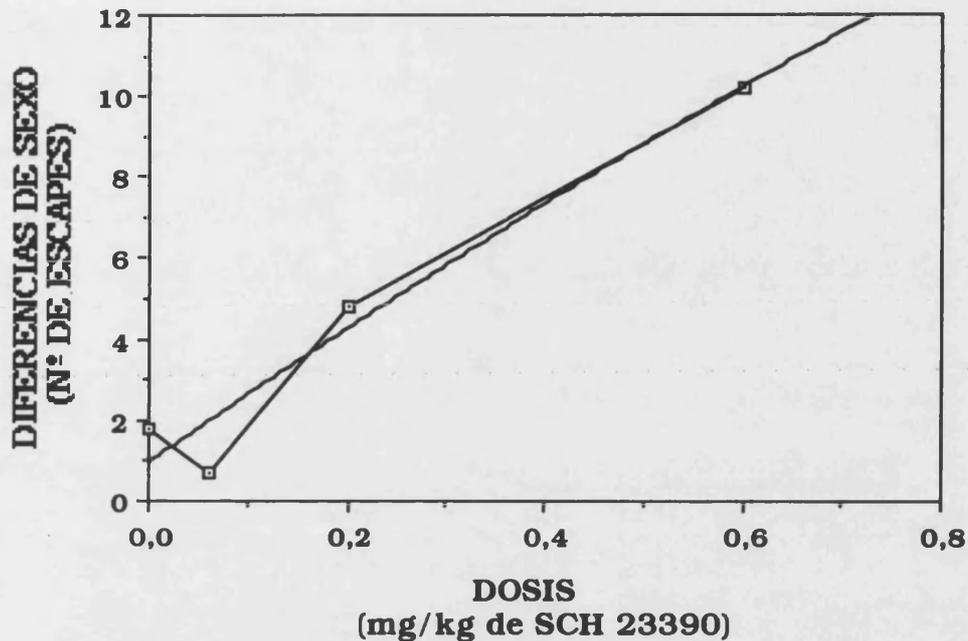


Fig. 8.5.2b: Relación entre la dosis de SCH 23390 y la diferencia de sexo en el número de escapes (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = - 2.5539 x^2 + 16.966 x + 0.98495$ ($r^2 = 0.952$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.98$; $p < 0.05$.

c) Número de no-respuestas

El factor Tratamiento fue estadísticamente significativo en esta medida, aumentando el SCH 23390 el número de no-respuestas en los animales [$F(3,72) = 8.67$; $p < 0.0001$]. Los tres grupos tratados con el fármaco realizaron un mayor número de no-respuestas que los sujetos salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en todos los casos), considerando conjuntamente ambos sexos.

Experimento 5

Al considerar cada sexo por separado, de nuevo el efecto simple del Tratamiento fue significativo en los machos [$F(3,72) = 8.5$; $p < 0.0001$] pero no en las hembras [$F(3,72) = 2.69$; N.S.]. Los tres grupos de machos tratados con SCH 23390 presentaron mayor número de no-respuestas que el grupo salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en todos los casos), (Fig. 8.5.3a).

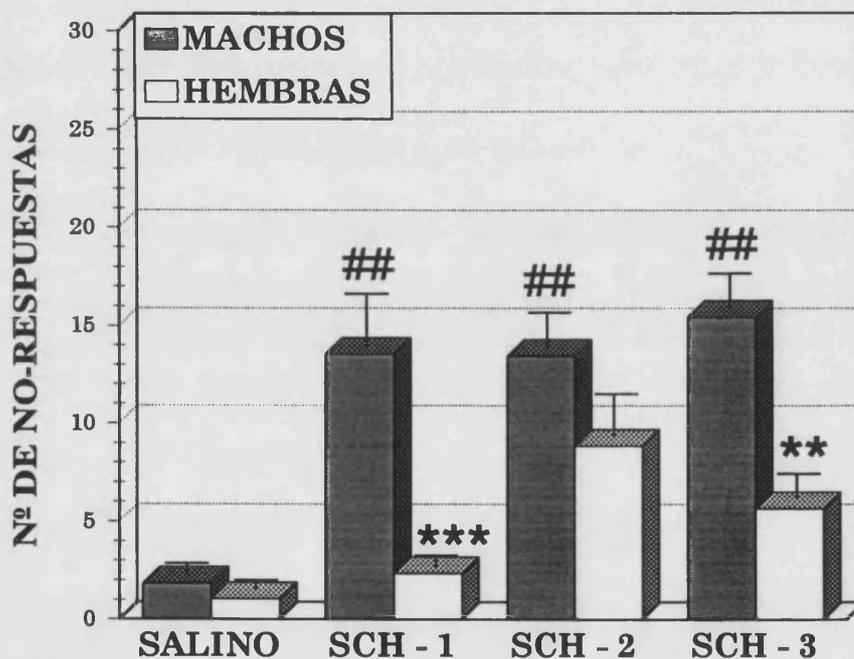


Fig. 8.5.3a: Efectos de varias dosis de SCH 23390 sobre el número de no-respuestas. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de no-respuestas en cada grupo ($n = 10$). (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg). ## $p < 0.01$ vs salino. ** $p < 0.01$ vs machos. *** $p < 0.001$ vs machos.

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 19.15$; $p < 0.0001$] realizando los machos un mayor número de no-respuestas que las hembras.

Aunque la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no alcanzó la significación estadística [$F(3,72) = 2.53$; N.S.], al igual que en el número de escapes, el análisis de efectos simples mostró diferencias de sexo en los sujetos tratados con las dosis de 0.06 mg/kg ($p < 0.0001$) y 0.6 mg/kg ($p < 0.005$) de SCH 23390, realizando los machos un mayor número de no respuestas (Fig. 8.5.3a).

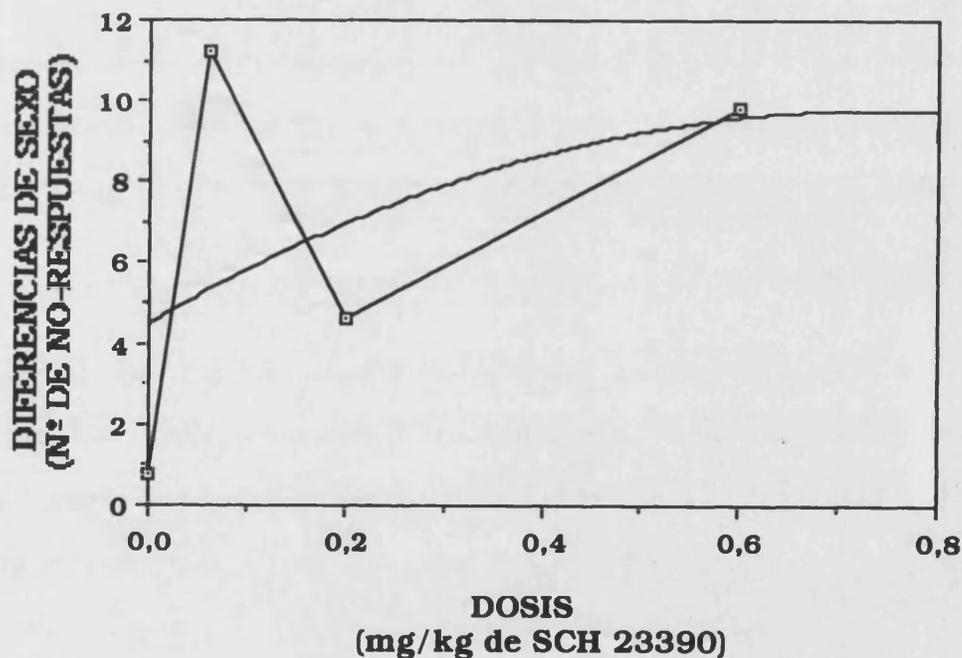


Fig. 8.5.3b: Relación entre la dosis de SCH 23390 y la diferencia de sexo en el número de no-respuestas (media). Ecuación de la función cuadrática: $y = - 9.7553 x^2 + 14.343 x + 4.5006$ ($r^2 = 0.219$); Coeficiente de correlación de Pearson (función lineal): $r = 0.46$; $p < 0.05$.

Experimento 5

En la figura 8.5.3b se muestra la función cuadrática de la relación entre la dosis de SCH 23390 y las diferencias de sexo obtenidas en esta medida (media del n° de no-respuestas de los machos – media del n° de no-respuestas de las hembras). La relación entre ambas variables es también positiva, siendo mayores las diferencias de sexo a medida que aumenta la dosis de clozapina ($r = 0.46$; $p < 0.05$).

d) Latencias de respuesta

El factor Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,72) = 6.02$; $p \leq 0.001$], presentando los sujetos tratados con SCH 23390 latencias de respuesta mayores que los animales tratados con salino, de forma dosis-dependiente. Las tres dosis del fármaco aumentaron las latencias de respuesta con respecto al salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en todos los casos) considerando conjuntamente ambos sexos.

El posterior análisis de efectos simples reveló que el factor Tratamiento fue significativo tanto en los machos [$F(3,72) = 4.21$; $p < 0.01$], como en las hembras [$F(3,72) = 3.55$; $p < 0.05$]. La prueba de Newman-Keuls mostró que en los machos y en las hembras el grupo tratado con la dosis de 0.6 mg/kg de SCH 23390 presentó latencias mayores que el respectivo grupo control o salino ($p < 0.05$ en los dos casos), (Fig. 8.5.4).

El factor Sexo también fue estadísticamente significativo en esta medida [$F(1,72) = 15.41$; $p < 0.001$], presentando los machos latencias de

respuesta mayores que las hembras. La interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no fue estadísticamente significativa en esta medida [$F(3,72) = 0.9$; N.S.].

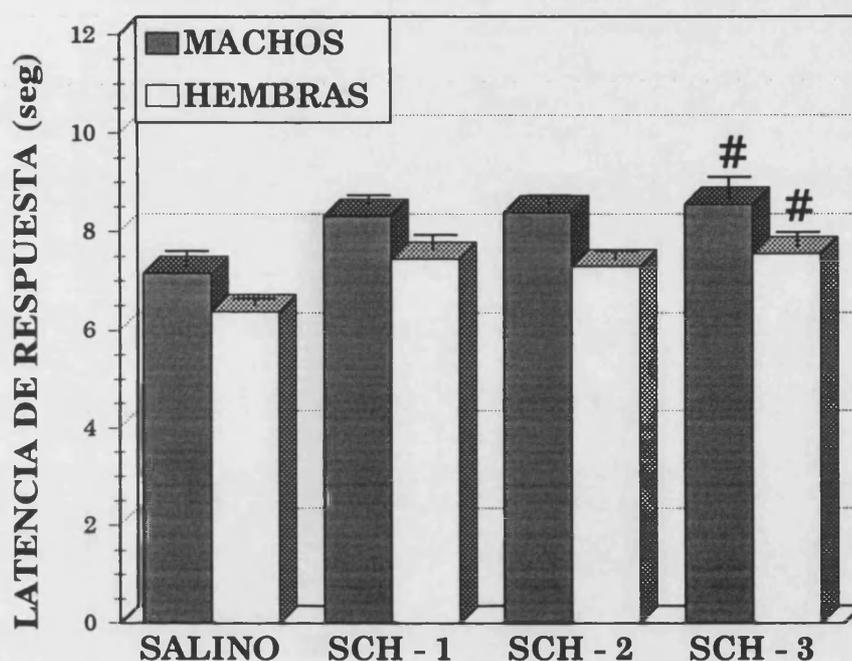


Fig. 8.5.4: Efectos de varias dosis de SCH 23390 sobre las latencias de respuesta (seg). Los valores representan la media (+ ETM) en las latencias de respuesta en cada grupo ($n = 10$). (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino.

e) Número de cruces durante el periodo de adaptación

El número de cruces durante el periodo de adaptación disminuyó por efecto del Tratamiento [$F(3,72) = 7.95$; $p < 0.0001$]. Los sujetos tratados con 0.06 mg/kg de SCH 23390 (Newman-Keuls: $p < 0.05$), así como los que

Experimento 5

recibieron 0.2 mg/kg ó 0.6 mg/kg del fármaco (Newman-Keuls: $p < 0.01$, en ambos casos) realizaron un menor número de cruces durante el periodo de adaptación que los tratados con salino.

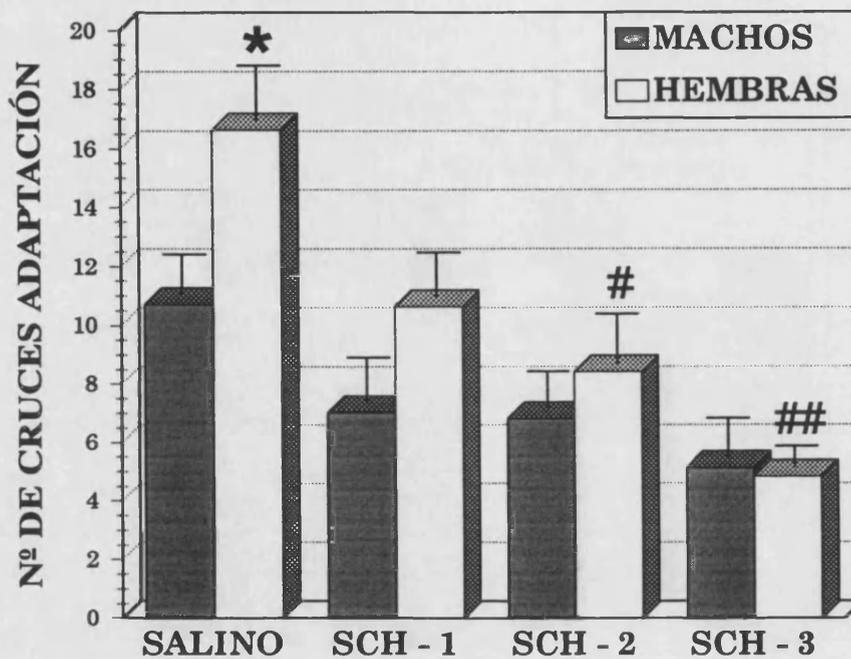


Fig. 8.5.5: Efectos de varias dosis de SCH 23390 sobre el número de cruces durante el periodo de adaptación. Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo ($n = 10$). (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg). # $p < 0.05$ vs salino. ## $p < 0.01$ vs salino. * $p < 0.05$ vs machos.

Considerando machos y hembras por separado, la reducción señalada fue significativa en el grupo de las hembras [$F(3,72) = 6.94$; $p < 0.0001$] pero no en el de los machos [$F(3,72) = 1.89$; N.S.]. La prueba de Newman-Keuls mostró que las hembras tratadas con las dosis de 0.2

mg/kg ($p < 0.05$) ó 0.6 mg/kg ($p < 0.01$) de SCH 23390 realizaron menos cruces durante el periodo de adaptación que las tratadas con salino (Fig. 8.5.5).

El factor Sexo también resultó estadísticamente significativo [$F(1,72) = 4.08$; $p < 0.05$], realizando los machos un menor número de cruces que las hembras. Evaluando cada tratamiento por separado, estas diferencias fueron significativas en los animales que recibieron salino [$F(1,72) = 4.08$; $p < 0.05$]. La interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo no fue estadísticamente significativa en esta medida [$F(3,72) = 0.88$; N.S.].

f) Número de cruces durante los intervalos entre ensayos

El Tratamiento resultó significativo en esta medida [$F(3,72) = 3.72$; $p < 0.05$] produciendo el fármaco una reducción del número de cruces durante los IEEs considerando ambos sexos conjuntamente. Los sujetos tratados con 0.6 mg/kg de SCH 23390 realizaron menos cruces durante los IEEs que los tratados con salino (Newman-Keuls: $p < 0.01$).

El factor Sexo no resultó estadísticamente significativo [$F(1,72) = 0.02$; N.S.] ni tampoco la interacción de ambos factores, Tratamiento x Sexo [$F(3,72) = 0.85$; N.S.] en esta medida, no apareciendo diferencias de sexo en el número de cruces durante los IEEs realizados por los sujetos de los distintos tratamientos (Fig. 8.5.6).

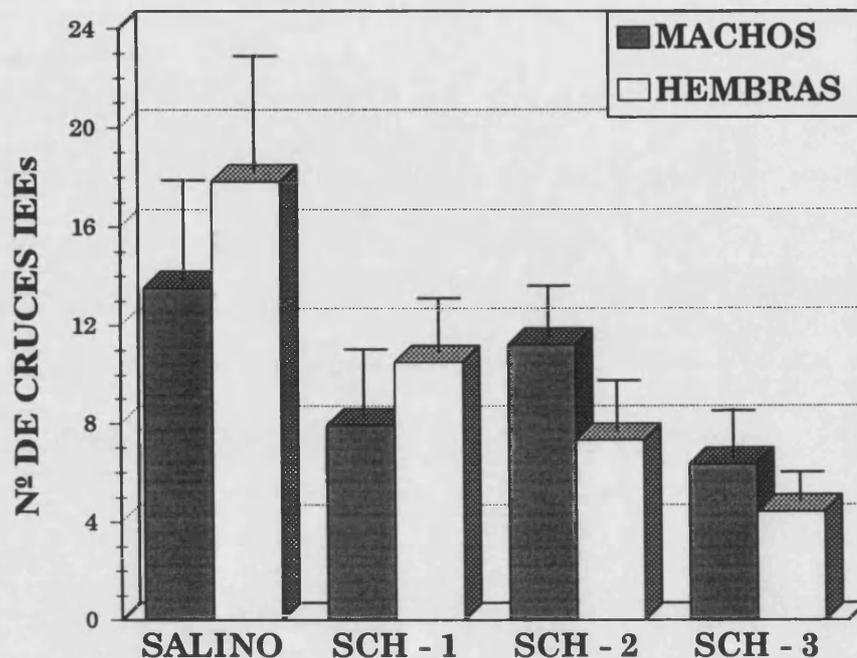


Fig. 8.5.6: *Efectos de varias dosis de SCH 23390 sobre el número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs). Los valores representan la media (+ ETM) en el número de dichos cruces en cada grupo (n = 10). (SCH-1 = 0.06 mg/kg; SCH-2 = 0.2 mg/kg; SCH-3 = 0.6 mg/kg).*



TABLA 9						
TRATAMIENTO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEEs
SALINO	50	522	28	6.76	273	313
SCH 23390 - 1 (0.06 mg/kg)	15	427	158	7.87	176	184
SCH 23390 - 2 (0.2 mg/kg)	12	366	222	7.83	152	185
SCH 23390 - 3 (0.6 mg/kg)	10	380	210	8.04	99	107
	p < 0.0001	p < 0.005	p < 0.0001	p < 0.001	p < 0.0001	p < 0.05

TABLA 9: Tabla resumen del efecto del tratamiento (Exp. 5): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en los diferentes grupos.

TABLA 10						
SEXO	EVITACIONES	ESCAPES	NO-RES.	LATENCIA (Media)	CRUCES ADAP.	CRUCES IEEs
SALINO						
MACHOS	30	252	18	7.15	107	135
HEMBRAS	20	270	10	6.37	166	178
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0.05	n.s.
SCH 23390 - 1 (0.06 mg/kg)						
MACHOS	5	160	135	8.29	70	79
HEMBRAS	10	267	23	7.44	106	105
	n.s.	p ≤ 0.001	p < 0.0001	n.s.	n.s.	n.s.
SCH 23390 - 2 (0.2 mg/kg)						
MACHOS	7	159	134	8.37	68	112
HEMBRAS	5	207	88	7.28	84	73
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SCH 23390 - 3 (0.6 mg/kg)						
MACHOS	7	139	154	8.54	51	63
HEMBRAS	3	241	56	7.54	48	44
	n.s.	p < 0.005	p < 0.005	n.s.	n.s.	n.s.

TABLA 10: Tabla resumen de las diferencias de sexo (Exp. 5): número total de evitaciones, escapes, no-respuestas, cruces durante el periodo de adaptación y cruces durante los intervalos entre ensayos; y media de las latencias de respuesta en machos y hembras de los diferentes tratamientos.

8.5.4. Discusión

Los resultados de este experimento muestran que el SCH 23390 tuvo un efecto inhibitor sobre la respuesta de escape-evitación, constatando una vez más este conocido efecto de los neurolépticos sobre el aprendizaje de escape-evitación.

El fármaco disminuyó el número de evitaciones y escapes, y aumentó el número de no-respuestas. El deterioro se reflejó también en un aumento de las latencias de respuesta de los animales.

El SCH 23390 también disminuyó la actividad motora espontánea de los animales al reducir el número de cruces durante el periodo de adaptación y los IEEs (tabla 9).

De forma similar a lo observado en los experimentos anteriores con otros neurolépticos que tienen diferentes afinidades sobre los receptores dopaminérgicos (haloperidol, raclopride y clozapina), el SCH 23390 (antagonista selectivo D₁) produjo un mayor deterioro de la respuesta de escape-evitación en los machos que en las hembras, lo que parece indicar que las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación no dependen de un tipo específico de receptor dopaminérgico.

Experimento 5

Aunque en el número de evitaciones no se observaron diferencias de sexo, el SCH 23390 redujo el número de evitaciones en los machos y no en las hembras.

El fármaco disminuyó el número de escapes y aumentó el número de no-respuestas más en los machos que en las hembras. En concreto, las diferencias de sexo en estas medidas fueron significativas en los grupos tratados con las dosis 0.06 mg/kg ó 0.6 mg/kg de SCH 23390 (tabla 10). Además, en ambas medidas, el tratamiento fue significativo en los machos y no en las hembras.

Una vez más, estas diferencias de sexo parecen ser dependientes de la dosis, pues al igual que en los experimentos anteriores las funciones cuadráticas de la relación entre la dosis de SCH 23390 y las diferencias de sexo obtenidas en el número de escapes (Fig. 8.5.2b) y el número de no-respuestas (Fig. 8.5.3b) muestran mayores diferencias a medida que aumenta la dosis del fármaco; aunque en el número de no-respuestas la correlación encontrada fue baja ($r = 0.46$) con una gran dispersión, debida aparentemente al valor en particular correspondiente a la dosis de 0.06 mg/kg de SCH 23390.

En las latencias de respuesta también fue significativo el factor Sexo de manera que el SCH 23390 aumentó las latencias de respuesta más en los machos que en las hembras.

Finalmente, se observaron diferencias de sexo en el número de cruces durante el periodo de adaptación, realizando los machos un menor número de estos cruces que las hembras. Concretamente estas diferencias fueron significativas en los animales tratados con salino. Además, el factor Tratamiento fue significativo en esta medida en los machos pero no en las hembras.

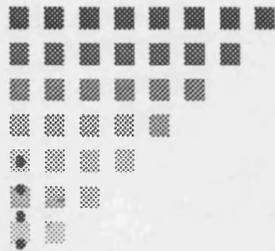
Al igual que en los experimentos anteriores de la presente tesis doctoral, las diferencias de sexo encontradas no parecen ser debidas a una acción diferencial del fármaco sobre la conducta motora de los animales: no se observaron diferencias entre machos y hembras en el número de cruces durante los IEEs; y aunque sí las hubo en el número de cruces durante el periodo de adaptación, sólo los sujetos que recibieron salino difirieron significativamente en esta medida, realizando las hembras un mayor número de cruces. Parece ser que el SCH 23390 anuló estas diferencias de sexo observadas en los animales control disminuyendo el número de cruces durante el periodo de adaptación en las hembras, ya que en esta medida el factor Tratamiento resultó estadísticamente significativo en las hembras pero no en los machos. Mientras que en otras medidas el fármaco tuvo un efecto mayor en los machos, su efecto sobre la conducta motora espontánea fue mayor en las hembras.

Así pues, las diferencias de sexo del SCH 23390 sobre la respuesta de escape-evitación no pueden ser explicadas simplemente por una mayor disminución motora en los machos.

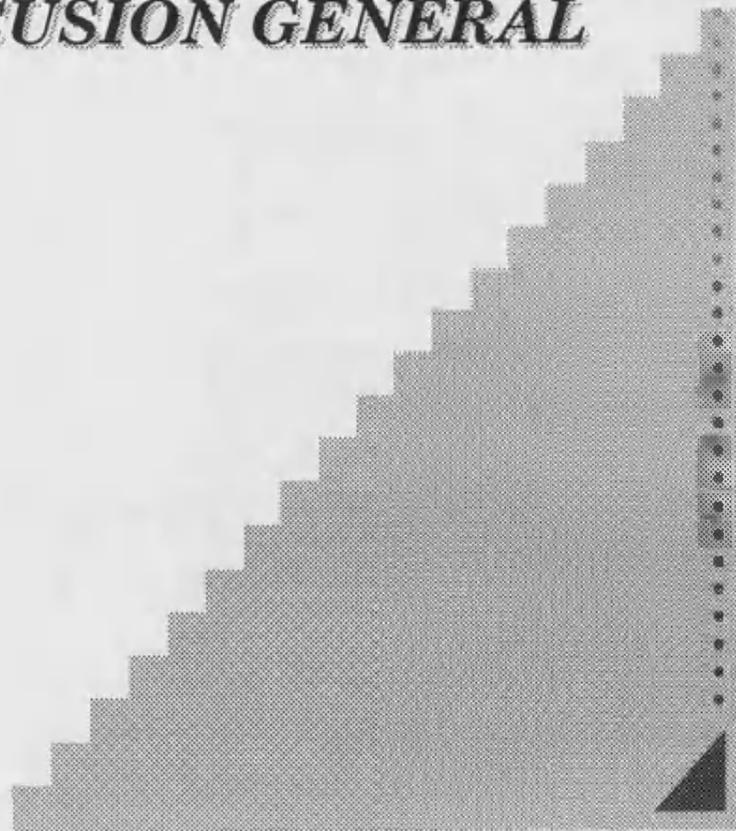
Experimento 5

En resumen, los resultados obtenidos muestran diferencias de sexo en los efectos del SCH 23390 sobre la respuesta de escape-evitación en ratones OF1, produciendo un deterioro mayor en los machos que en las hembras. Estas diferencias son del mismo sentido que las observadas anteriormente con el haloperidol (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a; Experimentos 1 y 2 de esta tesis), el raclopride (Experimento 3) y la clozapina (Experimento 4).





IX. DISCUSIÓN GENERAL



IX. DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo principal de la presente tesis doctoral ha sido ampliar el estudio de las diferencias de sexo encontradas en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a), donde se investigaron los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación.

Partiendo de la existencia de diferencias de género en los efectos de los neurolépticos en la clínica humana (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1983; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Angermeyer y Kühn, 1988; Yonkers y cols., 1992; Arenas y cols., 1995c; Dawkins, 1995; Salokangas, 1995; Szymanski y cols., 1995) y de diferencias de sexo en los efectos de estos fármacos en varios procedimientos experimentales en la investigación animal (Dalton y cols., 1986; Rupniak y cols., 1986; Baptista y cols., 1987; De La Cruz y cols., 1987; Campbell y cols., 1988; Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993; Navarro y cols., 1993; Arenas y cols., 1995a), la hipótesis central de esta investigación ha sido que existen diferencias de sexo en los efectos inhibidores de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones. Si estas diferencias de sexo dependen del tipo de receptor dopaminérgico, las diferencias halladas con el haloperidol sólo son extensibles a los neurolépticos de mecanismo de acción similar a éste. Si

Discusión General

no dependen del tipo de receptor dopaminérgico implicado, las diferencias de sexo se extienden a otros neurolépticos.

En las investigaciones previas realizadas por Arenas y cols., utilizando ratones de la cepa OF1 como sujetos experimentales, se encontró que el haloperidol, administrado una sola vez (0.25 mg/kg i.p.), produjo un mayor deterioro de la respuesta de escape-evitación en los machos que en las hembras: el número de escapes fue significativamente menor y el número de no-respuestas mayor en los machos tratados que en las respectivas hembras; diferencias de sexo que no se observaron en los sujetos control (Arenas y cols., 1993). Además, con la administración repetida de este fármaco durante 5 sesiones (0.075 mg/kg i.p.) se obtuvieron básicamente los mismos resultados: el haloperidol afecta más a los ratones machos que a los ratones hembras (Arenas, 1993; Arenas y cols., 1995a).

Teniendo en cuenta estos antecedentes predecíamos también que las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación van en la dirección de un mayor deterioro en los machos. Los resultados obtenidos han confirmado tales predicciones.

En el Experimento 1 se estudiaron los efectos de la administración aguda (0.25 mg/kg) de haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación en ratones de la cepa BALB/c. El fármaco produjo un deterioro significativo de dicha respuesta en los machos y en las hembras, pero este efecto fue mayor en los machos dando lugar a la desaparición de las

diferencias de sexo preexistentes en los animales control en el número de escapes y no-respuestas. Estas diferencias de sexo se observaron con una cepa diferente a la utilizada anteriormente, lo que da una mayor generalidad al fenómeno.

Aunque según la literatura la cepa BALB/c presenta una mayor capacidad de aprendizaje de la respuesta de escape-evitación que la OF1 (p.e. Oliveiro y cols., 1973), al comparar los resultados de este primer experimento con los obtenidos por Arenas y cols. (1993) no se observó esa mayor capacidad de aprendizaje, por lo que se utilizaron ratones OF1 como sujetos experimentales en el resto de experimentos de la presente tesis doctoral.

En el Experimento 2 se confirmaron las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación utilizando varias dosis del fármaco. El haloperidol produjo un deterioro mayor de la respuesta de escape-evitación en los machos que en las hembras. En concreto, los machos tratados con 0.75 mg/kg de haloperidol realizaron un menor número de escapes y un mayor número de no-respuestas que las respectivas hembras.

En el Experimento 3 se extendió el estudio al raclopride, un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D₂ (Farde y cols., 1988 y 1989; Nakajima y Baker, 1989). Los resultados, aunque de menor intensidad, fueron similares a los del haloperidol: el raclopride produjo en los machos un mayor deterioro de la respuesta de escape-evitación que en

Discusión General

las hembras. Los machos tratados con 3.6 mg/kg de raclopride realizaron menos escapes y más no-respuestas que las hembras.

En el Experimento 4 se estudiaron los efectos de la clozapina, un antagonista no selectivo D₁ y D₂ (Farde y cols., 1989 y 1992; Daly y Waddington, 1994; Brunello y cols., 1995; Pickar, 1995; Pickar y Hsiao, 1995), sobre la respuesta de escape-evitación. Este neuroléptico también produjo un mayor deterioro de dicha respuesta en los machos que en las hembras, apareciendo diferencias de sexo significativas en el número de escapes y no-respuestas.

Por último, en el Experimento 5 el SCH 23390, antagonista selectivo D₁ (Hyttel, 1983; Iorio y cols., 1983), también disminuyó el número de escapes y aumentó el número de no-respuestas más en los machos que en las hembras.

Por lo tanto, todos los neurolépticos probados en la presente investigación han mostrado diferencias de sexo en sus efectos sobre la respuesta de escape-evitación, siendo más afectados los machos que las hembras.

Los resultados han mostrado diferencias de sexo con neurolépticos que tienen diferentes afinidades sobre los receptores dopaminérgicos. Además del haloperidol, neuroléptico con el que ya se habían encontrado este tipo de diferencias en estudios anteriores (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a), se han observado diferencias

de sexo con un antagonista selectivo D₂ (raclopride), un antagonista no selectivo D₁ y D₂ (clozapina) y un antagonista selectivo D₁ (SCH 23390). Estos resultados indican que las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación no dependen de un tipo específico de receptor dopaminérgico.

En todos los experimentos de la presente tesis doctoral aparecieron diferencias de sexo de forma regular en el número de escapes y el número de no respuestas. Estas dos medidas, junto con el número de evitaciones, son las más indicativas de la ejecución en la respuesta de escape-evitación. Pero en el procedimiento empleado en esta tesis (con un sólo pase de cada sujeto por la prueba) el número de evitaciones realizadas por los animales ha sido muy reducido. Esto limita la interpretación de los resultados en el número de evitaciones, pues con una línea base tan baja, esta medida es poco sensible a las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos.

Los resultados muestran también que las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación es un fenómeno replicable que se observa de forma consistente, aunque su magnitud no es muy grande ya que el neuroléptico deteriora la respuesta de escape-evitación en ambos sexos, machos y hembras; pero el deterioro es mayor en los primeros.

La magnitud de esas diferencias de sexo es dependiente de la dosis, pues las funciones cuadráticas de la relación entre la dosis del

Discusión General

neuroléptico correspondiente y las diferencias de sexo obtenidas en el número de escapes y el número de no-respuestas han mostrado mayores diferencias a medida que aumenta la dosis del fármaco.

Tras constatar en el Experimento 2 esta dependencia de la dosis en la magnitud de las diferencias de sexo observadas y que las diferencias significativas aparecieron con la dosis mayor de haloperidol, podría considerarse conveniente haber utilizado dosis mayores en los experimentos posteriores. Pero hay que tener en cuenta la limitación que supone la disminución de la actividad motora tan grande producida por tales dosis: los sujetos tratados con la dosis mayor empleada de haloperidol (0.75 mg/kg) presentan ya una actividad motora espontánea inferior al 10% de la que presentan los sujetos control (salino), conforme a los cálculos realizados según se describió en el apartado 8.1.2. Así pues, se utilizaron dosis equipotentes a las dosis de haloperidol empleadas en el Experimento 2, en cuanto a su capacidad de reducción de la actividad motora (ver apartado 8.1.2).

Respecto al origen de las diferencias de sexo observadas en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación, podemos considerar principalmente tres causas posibles:

a) *Hormonas femeninas*. Muchos estudios sugieren que la función dopaminérgica central está modulada por las hormonas femeninas. Kraepelin fue el primero en informar de una mayor edad de las mujeres en su primera admisión hospitalaria por esquizofrenia, y desde entonces

este hecho ha sido confirmado en más de 50 estudios. Se hipotetiza que debido al efecto de los estrógenos el umbral de vulnerabilidad para la esquizofrenia está elevado en las mujeres hasta la menopausia (Häfner y cols., 1991 y 1993). En mujeres esquizofrénicas con ciclo menstrual normal se ha encontrado una correlación negativa entre medidas de sintomatología y niveles plasmáticos de estrógenos (Häfner y cols., 1993). También se ha constatado que el inicio de los síntomas esquizofrénicos en las mujeres se produce más frecuentemente durante periodos en los que los niveles de estrógenos son bajos (Seeman y Lang, 1990).

Además, se ha observado que las fluctuaciones en los niveles de estradiol durante el ciclo estral de la rata influyen sobre la adquisición de la respuesta de escape-evitación, siendo mejor durante la fase de diestro y peor durante las fases de estro y de metaestro (Díaz-Véliz y cols., 1989, 1991 y 1994). También se ha encontrado que algunas medidas de la actividad dopaminérgica cambian a través de las diferentes fases del ciclo estral. Por ejemplo, los promedios de recaptación de dopamina en diferentes regiones cerebrales de la rata fluctúan a lo largo del ciclo estral (Rance y cols., 1981; Kazandjian y cols., 1988).

Diferentes mecanismos relacionados con las hormonas interactúan con algunos efectos de los neurolépticos. En este sentido, se ha encontrado que el aumento en la recaptación de dopamina producido por el haloperidol es mayor en el estro que en otras fases del ciclo ovárico (Kazandjian y cols., 1988). Asimismo, Dalton y cols. (1986) observaron que una sola inyección del antiestrógeno tamoxifen produjo una

Discusión General

atenuación del efecto potenciador del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína de ratas hembras.

Estudios animales y análisis post-mortem muestran que la administración crónica de estrógenos acorta significativamente la conducta inducida por dopamina y disminuye la sensibilidad del receptor D_2 en el cerebro (Häfner y cols., 1993). Otros estudios también indican que las respuestas conductuales a los agonistas (Harrer y Schmidt, 1986; Hruska y cols., 1980; Joyce y Hartesveldt, 1984) o antagonistas dopaminérgicos (Chiodo y cols., 1979; Dalton y cols., 1986) son afectadas por los estrógenos. Así, Harrer y Schmidt (1986) observaron que en hurones machos el tratamiento previo con estradiol potenció algunos efectos conductuales de la apomorfina, tales como la inhibición de la conducta predatoria y las estereotipias inducidas por apomorfina. Y en el modelo de rotación de la rata, la duración de la rotación inducida por anfetamina aumentó significativamente entre 5 y 8 días después del tratamiento con 17β -estradiol (Hruska y cols., 1980). Sin embargo otros autores encontraron que el estradiol redujo los cambios conductuales inducidos por un agonista dopaminérgico (apomorfina) y también los efectos motores de un antagonista dopaminérgico (haloperidol) (Häfner y cols., 1991).

Por consiguiente existe una considerable evidencia que indica que las hormonas femeninas interactúan con los mecanismos dopaminérgicos centrales, aunque la dirección de esta influencia permanece sin resolver. La teoría más extendida postula que los estrógenos poseen propiedades

antidopaminérgicas, ejerciendo así cierta protección frente a la esquizofrenia. Esta teoría es consistente con la constatación de un inicio más tardío de la enfermedad en las mujeres y un aumento de la vulnerabilidad y exacerbación de los síntomas durante los periodos en que descienden los niveles de estrógenos, p.e. tras la menopausia (Seeman y Lang, 1990).

b) *Diferencias farmacocinéticas.* Se han observado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres esquizofrénicos, como se refleja en algunas medidas farmacológicas, tales como los niveles de prolactina y de ácido homovanílico (HVA). Las mujeres esquizofrénicas presentan mayores niveles de prolactina y HVA que los esquizofrénicos (Dawkins y Potter, 1991; Yonkers y cols., 1992; Szymanski y cols., 1995).

Una posible explicación de estas diferencias farmacocinéticas se referiría a las diferentes intensidades del catabolismo hepático de los neurolépticos en machos y hembras, como ya se ha encontrado para la imipramina y el diacepán (Gustafsson y cols., 1983). En general, la actividad enzimática del hígado es más eficiente en los hombres (Seeman, 1994); hecho que no explicaría los resultados obtenidos en la presente tesis y otros estudios de investigación animal (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a), donde el sexo masculino se ha visto más afectado por la acción de los neurolépticos.

Otra posible explicación se encontraría en la diferente proporción de tejido adiposo entre ambos sexos. Debido a que las mujeres tienen una

Discusión General

mayor proporción de este tejido que los hombres pueden presentar mayores concentraciones de fármaco en plasma y vidas medias de eliminación más largas (Seeman, 1994; Dawkins, 1995) teniendo en cuenta que los neurolépticos tienen una alta liposolubilidad (Reynolds, 1982; Bueno y cols., 1985; Suderland y Cohen, 1987). Así por ejemplo, se han encontrado concentraciones de clozapina en plasma en los hombres del 69,3% de las de las mujeres, controlando la dosis con respecto al peso corporal (Haring y cols., 1989).

c) *Sensibilidad al dolor*. Podría considerarse también que los ratones hembras son más sensibles al dolor y reaccionan más rápidamente al shock eléctrico que los machos. De hecho, Paré (1969) describió una mayor sensibilidad y un umbral más bajo al shock en las ratas hembras. Más recientemente también se ha encontrado una mayor respuesta conductual de las ratas hembras al dolor persistente (Aloisi y cols., 1994).

Pero cabría esperar entonces encontrar diferencias de sexo en los grupos tratados con salino. Tan sólo en el primer experimento de la presente tesis doctoral tales diferencias aparecieron en el grupo salino (siendo además los machos los que mostraron una mejor ejecución); en el resto de experimentos de esta tesis y en estudios previos (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a), las diferencias aparecieron en los animales tratados con el fármaco. Así pues, para aceptar esta interpretación sería necesario admitir que los neurolépticos atenúan la sensibilidad al shock en ambos sexos siendo ese descenso mayor en los machos que en las hembras.

Así pues, es necesaria una mayor investigación sobre el tema para dilucidar el origen de las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación.

Hay que señalar también que en todos los experimentos de la presente tesis doctoral se ha constatado el conocido efecto deteriorante de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación. No se conoce el mecanismo exacto por el cual los neurolépticos producen el deterioro de esta respuesta. Se han propuesto varias teorías para explicar estos déficits:

- En primer lugar, se planteó si los neurolépticos producían un deterioro generalizado del aprendizaje. Esta posibilidad pronto fue descartada por la ausencia de efectos de estos fármacos sobre otras modalidades de aprendizaje como p.e. la respuesta de evitación pasiva.

- Una hipótesis alternativa ha propuesto que el bloqueo de las respuestas condicionadas se debe a un retraso en la iniciación de las respuestas motoras voluntarias *-teoría de la incapacitación motora-* (Fibiger y Phillips, 1985).

- Otros autores, apoyándose principalmente en los trabajos realizados sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal, interpretan que los

Discusión General

neurolépticos disminuyen el valor positivo del refuerzo *-teoría de la anhedonia-* (Wise, 1982).

- Por otro lado, se ha postulado que el bloqueo del sistema dopaminérgico afecta al aprendizaje disminuyendo la capacidad asociativa necesaria para establecerse el condicionamiento *-teoría de los efectos disociativos-* (Beninger, 1983).

- Una última teoría considera que los neurolépticos producen estos deterioros en el aprendizaje mediante una acción más general sobre la motivación, afectando a los refuerzos positivos y negativos *-teoría de la apatía-* (Acquas y cols., 1989).

La polémica tradicionalmente se ha centrado en si los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación son debidos a un efecto puramente motor o si la capacidad de aprendizaje también se ve afectada. Teniendo en cuenta los experimentos expuestos en la presente tesis doctoral, así como estudios previos realizados en nuestro laboratorio (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993; Aguilar, 1994; Arenas y cols., 1995a y 1995b), nos inclinamos porque la capacidad de aprendizaje es afectada, además de que también esté afectada la actividad motora. En este sentido resultan relevantes aquellos estudios en los que se administra el fármaco durante la adquisición y los animales son evaluados posteriormente en la fase de ejecución (prácticamente libres de fármaco). Estudios de este tipo llevados a cabo en nuestro

laboratorio han mostrado que en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación se ve afectado el proceso mismo de aprendizaje ya que se ha observado un deterioro de dicha respuesta en los grupos fármaco-salino (Arenas, 1993; Aguilar, 1994; Arenas y cols., 1995a).

En un estudio realizado recientemente en nuestro laboratorio se ha abordado el problema de la distinción entre los efectos motores y los efectos específicos sobre el proceso de aprendizaje. Si bien no se ha realizado con un neuroléptico, concretamente se empleó escopolamina (un antagonista colinérgico que bloquea los receptores muscarínicos), dicho estudio aporta una herramienta matemática que permite diferenciar entre dichos efectos. Los sujetos, ratones de la cepa BALB/c, fueron sometidos a cuatro sesiones de entrenamiento de la respuesta de escape-evitación y una posterior sesión de prueba (sin fármaco). En cada sesión de entrenamiento los sujetos control recibieron salino antes y después de la sesión, dos grupos recibieron salino antes y escopolamina después (0.5 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente), y otros dos grupos a la inversa.

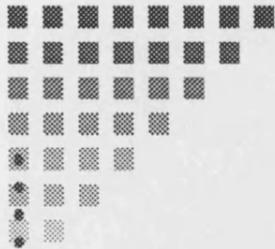
En las sesiones de entrenamiento, mientras que los grupos que recibieron escopolamina después de cada pase no difirieron del grupo control, los sujetos que recibieron fármaco antes del pase realizaron más evitaciones que los demás; pero en la sesión de prueba presentaron niveles de evitación muy bajos, similares a los del primer día de entrenamiento o incluso menores. Así pues, el mayor número de evitaciones de estos sujetos durante el entrenamiento no refleja un

Discusión General

verdadero aprendizaje sino un puro efecto motor del fármaco; hecho puesto de manifiesto al expresar porcentualmente el número de evitaciones en relación al número total de cruces mediante la fórmula: $[(\text{evitaciones} / (\text{evitaciones} + \text{escapes} + \text{cruces IEEs})) \times 100]$. Esta medida del verdadero aprendizaje mostró que los grupos que recibieron escopolamina antes de las sesiones de entrenamiento en realidad no presentan aprendizaje de la respuesta de escape-evitación. El porcentaje de evitaciones no aumentó a lo largo de los días, mientras que en los demás grupos se observó una clara curva de aprendizaje (Vinader-Caerols y cols., aceptado).

En resumen, los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral indican que las diferencias de sexo en los efectos del haloperidol sobre la respuesta de escape-evitación encontradas anteriormente (Arenas y cols., 1989; Arenas, 1993; Arenas y cols., 1993 y 1995a), se observan también con otros neurolépticos (raclopride, clozapina y SCH 23390), mostrándose los machos más afectados que las hembras por la acción inhibidora de estos fármacos. Aunque la magnitud del efecto no es muy grande, parece ser un fenómeno replicable que se observa de forma consistente.





X. CONCLUSIONES



X. CONCLUSIONES

De los experimentos realizados en la presente tesis doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La administración aguda de neurolépticos (haloperidol, raclopride, clozapina y SCH 23390) produjo el conocido efecto inhibitor de estos fármacos sobre la respuesta de escape-evitación.

2. En la acción inhibitora del *haloperidol* sobre dicha respuesta se observan diferencias de sexo, siendo los machos más afectados que las hembras. La dosis más alta del fármaco, 0.75 mg/kg, disminuyó el número de escapes y aumentó el número de no-respuestas más en los machos que en las hembras.

3. El *raclopride*, antagonista selectivo D₂, presenta diferencias de sexo en sus efectos sobre la respuesta de escape-evitación. La dosis de 3.6 mg/kg de este fármaco disminuyó los escapes y aumentó las no-respuestas más en los machos que en las hembras.

Conclusiones

4. La *clozapina*, antagonista no selectivo D_1 y D_2 (fundamentalmente antagonista D_4), deteriora la respuesta de escape-evitación más en los machos que en las hembras. Las dosis de 3.0 mg/kg y de 9.0 mg/kg disminuyeron los escapes más en los primeros; y la dosis de 9.0 mg/kg aumentó también las no-respuestas más en los machos que en las hembras.

5. El *SCH 23390*, antagonista selectivo D_1 , produce también un mayor deterioro de la respuesta de escape-evitación en los machos que en las hembras. Las dosis de 0.06 mg/kg y de 0.6 mg/kg disminuyeron el número de escapes y aumentaron el número de no-respuestas más en los machos que en las hembras.

6. Las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación no dependen de un sólo tipo de receptor dopaminérgico.

7. Las diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación son dependientes de la dosis: las diferencias encontradas en el número de escapes y el número de no-respuestas son mayores a medida que aumenta la dosis del fármaco.

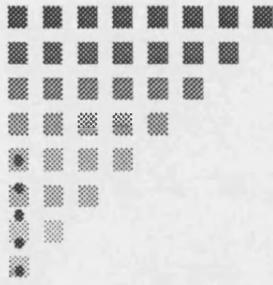
8. Las diferencias de sexo observadas en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación no parecen debidas a diferencias de sexo en los efectos motores de estos fármacos.

9. Los efectos deteriorantes de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación, así como las diferencias de sexo en los mismos, se observan en distintas cepas de ratones (BALB/c y OF1).

10. En el procedimiento conductual empleado, la cepa BALB/c no presentó una mejor ejecución de la respuesta de escape-evitación que la OF1.

11. Existen diferencias de sexo en los efectos de los neurolépticos sobre la respuesta de escape-evitación en ratones, mostrándose los machos más afectados que las hembras por la acción inhibitoria de estos fármacos.





XI. REFERENCIAS





XI. REFERENCIAS

- ACQUAS, E.; CARBONI, E.; LEONE, P.; Di CHIARA, G. (1989) SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after DA-receptor blockade? *Psychopharmacology*, **99**: 151-155.
- ACQUAS, E.; Di CHIARA, G. (1994) D1 receptor blockade stereospecifically impairs the acquisition of drug-conditioned place preference and place aversion. *Behavioural Pharmacology*, **5**: 55-569.
- ADLER, L.A.; ANGRIST, B.; REITER, S.; ROTROSEN, J. (1989) Neuroleptic-induced akathisia: a review. *Psychopharmacology*, **97**: 1-11.
- AGUILAR, M.A. (1994) *Efectos de la morfina, el haloperidol y el sulpiride sobre la evitación condicionada en ratones macho*. Tesis doctoral. Universitat de València.
- AGUILAR, M.A.; MIÑARRO, J.; PÉREZ-IRANZO, N.; SIMÓN, V.M. (1994a) Behavioral profile of Raclopride in agonistic encounters

Referencias

- between male mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **47**: 753-756.
- AGUILAR, M.A.; RODRÍGUEZ-ARIAS, M.; MIÑARRO, J.; SIMÓN, V.M. (1994b) Time course of the effects of haloperidol on agonistic behaviour in male mice. *Psicothema*, **6**: 191-196.
- AHLENIUS, S. (1991) Pharmacological evaluation of new antipsychotic drugs. En: P. Willner (Ed.) *Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press.
- ALOISI, A.M.; ALBONETTI, M.E.; CARLI, G. (1994) Sex differences in the behavioural response to persistent pain in rats. *Neuroscience Letters*, **179**: 79-82.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1995) *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- ANDERSON, D.C.; CROWELL, C.R.; CUNNINGHAM, C.L.; LUPO, J.V. (1979) Behavior during shock exposure as a determinant of subsequent interference with shuttle box escape-avoidance learning in the rat. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **5**: 243-257.
- ANGERMEYER, M.C.; KÜHN, L. (1988) Gender differences in age at onset of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, **237**: 351-364.
- ARCHER, J. (1975) Rodent sex differences in emotional and related behavior. *Behavioral Biology*, **14**: 451-479.

- ARENAS, M.C. (1993) *Diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones*. Tesis doctoral. Universitat de València.
- ARENAS, M.C.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (1989) Efecto del Haloperidol y del Sulpiride sobre la conducta de escape-evitación en ratones macho y hembra. *Actas del III Congreso Nacional de la S.E.N.* Sevilla, 2 al 5 de Octubre de 1989: p. 103.
- ARENAS, M.C.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (1993) Gender differences in escape-avoidance behavior of mice after haloperidol administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **44**: 233-236.
- ARENAS, M.C.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (1995a) Gender differences in the effects of haloperidol on avoidance conditioning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **51**: 601-609.
- ARENAS, M.C.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (1995b) Effects of haloperidol on the acquisition of avoidance conditioning in ovariectomized mice. *Medical Sciences Research*, **23**: 343-345.
- ARENAS, M.C.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (1995c) Diferencias de género en los efectos del haloperidol y otros neurolépticos. *Psicothema*, **7**: 327-338.
- ARNT, J. (1995) Differential effects of classical and newer antipsychotics on the hypermotility induced by two dose levels of D-amphetamine. *European Journal Pharmacology*, **283**: 55-62.
- ASIN, K.E.; FIBIGER, H.C. (1984) Force requirements in lever-pressing and responding after haloperidol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **20**: 323-326.

Referencias

- ASIN, K.E.; WIRTSHAFTER, D. (1990) Evidence for dopamine involvement in reinforcement obtained using a latent extinction paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **36**: 417-420.
- AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N.P.; HESLEGRAVE, R.J. (1995) The aims of antipsychotic medication. What are they and are they concentration being achieved? *CNS Drugs*, **4**: 8-16.
- AYD, F.J. Jr.(1961) A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA*, **175**: 1054-1060.
- BALAZS, M.; TELEGDY, G. (1988) Effects of receptor blockers on ACTH-induced changes in extinction of active avoidance reflex in rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **31**: 515-518.
- BALDESSARINI, R. J. (1990) Drugs and treatment of psychiatric disorders. En: A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press.
- BALDESSARINI, R.J.; TARSY, D. (1980) Dopamine and the pathophysiology of dyskinesias induced by antipsychotic drugs. *Annual Reviews of Neurosciences*, **3**: 23-41.
- BALDESSARINI, R.J.; TARSY, D. (1982) Discinesia tardía. En: M.A. Lipton, A. DiMascio, K.F. Killam (Eds.) *Psicofarmacología: a los treinta años de progreso* (Vol. 2). La Habana: Editorial Científico-Técnica.
- BAUER, M. (1995) Concurrent agranulocytosis and acute hepatitis resulting from combination of classic neuroleptics and subsequent successful clozapine treatment. *Pharmacopsychiatry*, **28**: 29-31.

- BAUER, M.; MACKERT, A. (1994) Clozapine treatment after agranulocytosis induced by classic neuroleptics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **14**: 71-73.
- BEATTY, W.W. (1979) Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. *Hormones and Behavior*, **12**: 112-163.
- BEATTY, W.W.; FESSLER, R.G. (1976) Ontogeny of sex differences in open-field behavior and sensitivity to electric shock. *Physiology & Behavior*, **16**: 413-417.
- BENINGER, R.J. (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Reviews*, **6**: 173-196.
- BENINGER, R.J. (1989a) Methods for determining the effects of drugs on learning. En: A.A. Boulton, G.B. Baker, A.J. Greenshaw (Eds.) *Neuromethods 13: Psychopharmacology*. Clifton, New Jersey: Humana Press.
- BENINGER, R.J. (1989b) Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning. *Brain Research Bulletin*, **23**: 365-371.
- BENINGER, R.J.; MASON, S.T.; PHILLIPS, A.G.; FIBIGER, H.C. (1980) The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **213**: 623-627.
- BEZCHLIBNYK-BUTLER, K.Z., JEFFRIES, J.J. (Eds.) (1994) *Clinical handbook of psychotropic drugs* (fourth revised edition). Toronto: Hogrefe & Huber Publishers.

Referencias

- BLACKBURN, J.R.; PHILIPS, A.G. (1989) Blockade of acquisition of one-way conditioned avoidance responding by haloperidol and metoclopramide but not by thioridazine or clozapine: implications for screening new antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, **98**: 453-459.
- BLACKBURN, J.R.; PHILLIPS, A.G. (1990a) Enhancement of freezing behaviour by metoclopramide: implications for neuroleptic-induced avoidance deficits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **35**: 685-691.
- BLACKBURN, J.R.; PHILLIPS, A.G. (1990b) Role of prior experience in blocking the disruptive effects of neuroleptic drugs on active avoidance by rats. *Psychobiology*, **18**: 35-42.
- BLOOM, F.E.; SCHULMAN, J.A.; KOOB, G.F. (1989) Catecholamines and behavior. En: U. Trendelenburg, N. Weiner (Eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 90/ II. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- BRITTON, D.R.; CURZON, P.; YAHIRO, L.; BUCKLEY, M.; TUFANO, M.; NADZAN, A. (1992) Evaluation of a stable CCK agonist (A68552) in C.A.R. in mice, rats, and primates: comparison with typical and atypical antipsychotics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **43**: 369-376.
- BRUNELLO, N.; MASOTTO, C.; STEARDO, L.; MARKSTEIN, R.; RACAGNI, G. (1995) New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, **13**: 177-213.

- BUCHANAN, R.W.; HOLSTEIN, C.; BREIER, A. (1994) The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, **36**: 717-725.
- BUENO, J.A.; SABANES, F.; SALVADOR, L.; GASCÓN, J. (1985) *Psicofarmacología clínica*. Barcelona: Salvat.
- BUNSEY, M.D.; SANBERG, P.R. (1986) The topography of the locomotor effects of haloperidol and domperidone. *Behavioural Brain Research*, **19**: 147-152.
- BURES, J.; BURESOVA, O.; HUSTON, J.P. (1983) *Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- CAMBELL, A.; HERSCHEL, M.; COHEN, B.; BALDESSARINI, R.J. (1980) Tissue levels of haloperidol by radioreceptor assay and behavioral effects of haloperidol in the rat. *Life Sciences*, **27**: 633-640.
- CAMPBELL, A.; BALDESSARINI, R.J. (1982) Circadian changes in behavioral effects of haloperidol in rats. *Psychopharmacology*, **77**: 150-155.
- CAREY, R.J.; KENNEY, S. (1987) Operant conditioning and haloperidol-induced hypokinetic effects. *Neuropsychobiology*, **18**: 199-204.
- CARLSSON, A. (1982) Mecanismo de acción de los neurolépticos. En: M.A. Lipton, A. DiMascio, K.F. Killam (Eds.) *Psicofarmacología: a los treinta años de progreso* (Vol. 2). La Habana: Editorial Científico-Técnica.

Referencias

- CARLSSON, A. (1995) Towards a new understanding of dopamine receptors. *Clinical Pharmacology*, **18** (suppl. 1): S 6-S 13.
- CARLTON. P.E. (1983) *A primer of behavioral pharmacology. Concepts and principles in the behavioral analysis of drug action*. New York & San Francisco: W.H. Freeman & Company.
- CASEY, D.E. (1989) Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, **99**: S 47-S 53.
- CASEY, D.E. (1991) Extrapyramidal syndromes in nonhuman primates: typical and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**: 47-50.
- CASEY, D.E. and the Raclopride Study Group (1991) A multicenter double-blind comparative trial of raclopride versus haloperidol in schizophrenia. *Journal of European College of Neuropsychology*, **46**: 428-429.
- CASTLE, D.J.; MURRAY, R.M. (1991) The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*, **21**: 565-575.
- CAVALLARO, R.; COLOMBO, C.; SMERALDI, E. (1995) A pilot, open study on the treatment of refractory schizophrenia with risperidone and clozapine. *Human Psychopharmacology*, **10**: 231-234.
- CIVELLI, O. (1995) Molecular biology of the dopamine receptor subtypes. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- CLARK, D.; CARLSSON, A.; HJORTH, S.; ENGEL, J.; LINDBERG, P. (1983) The effect of the enantiomers of 3-PPP on conditioned avoidance responding in the rat. *Psychopharmacology*, **81**: 14-17.

- CLARK, D.; FURMIDGE, L.J.; PETRY, N.; TONG, Z.; ERICSSON, M.; JOHNSON, D. (1991) Behavioural profile of partial D2 dopamine receptor agonists. *Psychopharmacology*, **105**: 381-392.
- COBERTT, R.; HARTMAN, H.; KERMAN, L.; WOODS, A.; STRUPCZEWSKI, J.; HESLEY, G.; CONWAY, P.; DUNN, R. (1993) Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **45**: 9-17.
- COLE, H.F. & WOLF, H.H. (1966) The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behaviors. *Psychopharmacologia*, **8**: 389-396.
- COOK, L.; CATANIA, C. (1964) Effects of drugs on avoidance and escape behavior. *Federation Proceedings*, **23**: 818-835.
- COWARD, D.M.; IMPERATO, A.; URWYLER, S.; WHITE, T.G. (1989) Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology*, **99**: S 6-S 12.
- COYLE, J.T. (1986) Increased self-administration of cocaine following haloperidol: sex-dependent effects of the antiestrogen tamoxifen. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **25**: 497-501.
- CSERNANSKY, J.G.; NEWCOMER, J.W.; JACKSON, K.; LOMBROZO, L.; FAULL, K.F.; ZIPUSRSKY, R.; PFEFFERBAUM, A.; FAUSTMAN, W.O. (1994) Effects of raclopride treatment on plasma and CSF HVA: relationships with clinical improvement in male schizophrenics. *Psychopharmacology*, **116**: 291-296.
- CHIDO, L.A.; CAGGIULA, A.R.; SALTER, C.F. (1979) Estrogen increase both spiroperidol-induced catalepsy and brain levels of [³H]-spiroperone in the rat. *Brain Research*, **172**: 360-366.

Referencias

- CHOUINARD, G.; VAINER, J.L.; BÉLANGER, M-C.; TURNIER, L.; BEADRY, P.; ROY, J-Y.; MILLER, R. (1994) Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 18: 1129-1141.
- D'AQUILA, P.; MONLEÓN, S.; BORSINI, F.; BRAIN, P.F.; WILLNER, P. (enviado) Anti-anhedonic actions of the novel serotonergic agent BIMT-17, a potential rapidly-acting antidepressant. *Psychopharmacology*.
- DALTON, J.C.H.; VICKERS, G.J.; ROBERTS, C.S. (1986) Increased self-administration of cocaine following haloperidol: sex-dependent effects of the antiestrogen tamoxifen. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25: 497-501.
- DALY, S.A.; WADDINGTON, J.L. (1994) The effects of clozapine on behavioural responses to the selective 'D₁-like' dopamine receptor agonist, A68930, and to the selective 'D₂-like' agonist, RU 24213. *British Journal of Pharmacology*, 113: 839-844.
- DAVIDSON, A.B.; WEIDLEY, E. (1976) Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. *Life Sciences*, 18: 1279-1284.
- DAVIS, K.L.; KAHN, R.S.; KO, G.; DAVIDSON, M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148: 1474-1486.
- DAWKINS, K. (1995) Gender differences in Psychiatry. Epidemiology and drug response. *CNS Drugs*, 3: 393-407.

- DAWKINS, K.; POTTER, W.Z. (1991) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropics: focus on women. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**: 417-426.
- DELINI-STULA, A.; VASSOUT, A. (1979) Differential effects of psychoactive drugs on aggressive responses in mice and rats. En: M. Sandler (Ed.) *Psychopharmacology of Aggression*. New York: Raven Press.
- DENNEY, D.; STEVENS, J. (1995) Clozapine and seizures. *Biological Psychiatry*, **37**: 427-433.
- DÍAZ-VÉLIZ, G.; BAEZA, R.; BENAVENTE, F.; DUSSAUBAT, N.; MORA, S. (1994) Influence of the estrous cycle and estradiol on the behavioral effects of amphetamine and apomorphine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **49**: 819-825.
- DÍAZ-VÉLIZ, G.; DUSSAUBAT, N.; MORA, S. (1995) Effect of oxotremorine on the acquisition of a conditioned avoidance response is modified by estrous cycle, ovariectomy, and estradiol replacement in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **51**: 279-283.
- DÍAZ-VÉLIZ, G.; SOTO, V.; DUSSAUBAT, N.; MORA, S. (1989) Influence of the estrous cycle, ovariectomy and estradiol replacement upon the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. *Physiology & Behavior*, **46**: 397-401.
- DÍAZ-VÉLIZ, G.; URRESTA, F.; DUSSAUBAT, N.; MORA, S. (1991) Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors. *Physiology & Behavior*, **50**: 61-65.

Referencias

- DOHERTY, M.; GRATTON, A. (1991) Behavioral evidence of depolarization block of mesencephalic dopamine neurons by acute haloperidol in partially 6-Hydroxydopamine-lesioned rats. *Behavioral Neuroscience*, **105**: 579-587.
- DUNN, L.A.; ATWATER, G.E.; KILTS, C.D. (1993) Effects of antipsychotic drugs on latent inhibition: sensitivity and specificity of an animal behavioral model of clinical drug action. *Psychopharmacology*, **112**: 315-323.
- ELLENBROEK, B.A.; ARTZ, M.T.; COOLS, A.R. (1991) The involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the effects of the classical neuroleptic haloperidol and the atypical neuroleptic clozapine. *European Journal of Pharmacology*, **196**: 103-108.
- ETTENBERG, A. (1989) Dopamine, neuroleptics and reinforced behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **13**: 105-111.
- ETTENBERG, A.; DUVAUCHELLE, C.L. (1988) Haloperidol blocks the conditioned place preferences induced by rewarding brain stimulation. *Behavioral Neuroscience*, **102**: 687-691.
- ETTENBERG, A.; CAMP, C.H. (1986a) Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: implications for a dopamine involvement in food reward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **25**: 813-821.
- ETTENBERG, A.; CAMP, C.H. (1986b) A partial reinforcement extinction in water-reinforced rats intermittently treated with haloperidol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **25**: 1231-1235.

- FARAONE, S.V.; CHEN, W.J.; GOLDSTEIN, J.M.; TRUANG, M.T. (1994) Gender differences in age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **164**: 625-629.
- FARDE, L.; HALLDIN, C.; STONE-ELANDER, S.; SEDVALL, G. (1987) PET analysis of human dopamine receptors using ^{11}C -SCH 23390 and ^{11}C -raclopride. *Psychopharmacology*, **92**: 278-284.
- FARDE, L.; NORDSTRÖM, A.L.; KARLSSON, P.; HALLDIN, C.; SEDVALL, G. (1995) Positron emission tomography studies on dopamine receptors in schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, **18** (suppl. 1): S121-S129.
- FARDE, L.; NORDSTRÖM, A.L.; WIESEL, F.A.; PAULI, S.; HALLDIN, C.; SEDVALL, G. (1992) Positron emission tomography analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry*, **49**: 538-544.
- FARDE, L.; WIESEL, F.A.; JANSSON, P.; UPPFELDT, G.; WAHLEN, A.; SEDVALL, G. (1988) An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D₂-dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology*, **94**: 1-7.
- FARDE, L.; WIESEL, F.A.; NORDSTRÖM, A.L.; SEDVALL, G. (1989) D₁- and D₂- dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*, **99**: S 28-S 31.
- FELDON, J.; WEINER, I. (1991a) Effects of haloperidol on the multitrial partial reinforcement extinction effect (PREE): evidence for

Referencias

neuroleptic drug action on nonreinforcement but not on reinforcement. *Psychopharmacology*, **105**: 407-414.

FELDON, J.; WEINER, I. (1991b) The latent inhibition model of schizophrenic disorder: haloperidol and sulpiride enhance rats' ability to ignore irrelevant stimuli. *Biological Psychiatry*, **29**: 635-646.

FERNÁNDEZ-CASTRO, J. (1989) Condicionamiento instrumental aversivo. En: J. Mayor, J.L. Pinillos (Coordinadores). *Tratado de Psicología General*. Vol.2. Madrid: Alhambra.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.J.; De-MIGUEL, R.; HERNÁNDEZ, M.L.; RAMOS, J.A. (1990) Time-course of the effects of ovarian steroids on the activity of limbic and striatal dopaminergic neurons in female rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **36**: 603-606.

FERRÉ, S.; PRAT, G.; GUIX, T.; GOMÁ, M.; JANÉ, F.; CASAS, M. (1990) T-Maze performance in rats following chronic neuroleptic treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **35**: 481-484.

FIBIGER, H.C. (1991) The dopamine hypothesis of schizophrenia and mood disorder: contradictions and speculations. En: P. Willner, J. Scheel-Krüger (Eds.) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester: John Wiley & Sons.

FIBIGER, H.C.; PHILLIPS, A. G. (1985) Behavioral pharmacology of neuroleptic drugs: possible mechanisms of action. En: L.S. Seiden, R.L. Balster (Eds.) *Behavioral pharmacology: the current status*. New York: Alan R. Liss, Inc.

FIBIGER, H.C.; PHILLIPS, A.G. (1979) Dopamine and the neuroal mechanisms of reinforcement. En: A.S. Horn y cols. (Eds.) *The*

neurobiology of dopamine. London, New York, San Francisco: Academic Press.

FLEISCHHACKER, W. (1995) New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **91** (suppl. 388): 24-30.

FOWLER, S.C.; FORD, K.E.; GRAMLING, S.E.; NAIL, G.L. (1984) Acute and subchronic effects of neuroleptics on quantitative measures of discriminative motor control in rats. *Psychopharmacology*, **84**: 368-373.

FOWLER, S.C.; LaCERRA, M.M.; ETTENBERG, A. (1986) Effects of haloperidol on the biophysical characteristics of operant responding: implications for motor and reinforcement processes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **25**: 791-796.

FOWLER, S.C.; LIAO, R.-M.; SKJOLDAGER, P. (1990) A new rodent model for neuroleptic-induced pseudo-parkinsonism: low doses of halperidol increase forelimb tremor in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **104**: 449-456.

FOWLER, S.C.; LIU, J.R. (1994) Microcatalepsy and disruption of forelimb usage during operant behavior: differences between dopamine D₁ (SCH-23390) and D₂ (raclopride) antagonists. *Psychopharmacology*, **115**: 24-30.

FRANKLIN, R.V.; BROADHURST, P.L. (1979) Emotionality in selectively bred strains of rats mediates prior shock effects on escape-avoidance conditioning. *Behavior Research and Therapy*, **17**: 349-354.

Referencias

- FROEMMING, J.S.; LAM, Y.W.F.; JANN, M.W.; DAVIS, C.M. (1989) Pharmacokinetics of haloperidol. *Clinical Pharmacokinetic*, 17: 396-423.
- FUJIWARA, H. (1992) Comparative studies of sulpiride and classical neuroleptics on induction of catalepsy, locomotor activity, and brain dopamine metabolism in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41: 301-308.
- GALDÓS, P.; OS, J.V. (1995) Gender, psychopathology, and development: from puberty to early adulthood. *Schizophrenia Research*, 14. 105-112.
- GARMENDIA, L.; SÁNCHEZ, J.R.; ASPIROZ, A.; BRAIN, P.F.; SIMÓN, V.M. (1992) Clozapine: strong antiaggressive effects with minimal motor impairment. *Physiology & Behavior*, 51: 51-54.
- GERLACH, J. (1991) New antipsychotics: efficacy, and adverse effects. *Schizophrenia Bulletin*, 17: 289-308.
- GERLACH, J.; LUBLIN, H.; PEACOCK, L. (1996) Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics. Special focus on clozapine and D₁ and D₂ dopamine antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 14: 35S-39S.
- GERRITS, M. A.; RAMSEY, N. F.; WOLTERINK, G.; REE, J.M. Van (1994) Lack of evidence for an involvement of nucleus accumbens dopamine D₁ receptors in the initiation of heroin self-administration in the rat. *Psychopharmacology*, 114: 486-494.
- GINESTET, D.; KAPSAMBELIS, V. (1984) Modos de acción de los neurolepticos sobre los sistemas centrales de neuromediación.

- Confrontaciones psiquiátricas 1983*. Alcorcón (Madrid): SPECIA, S.A. Rhone-Poulenc Farma SAE.
- GINGRICH, J.A.; CARON, M.G. (1993) Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Reviews of Neurosciences*, **16**: 299-321.
- GOLDBERG, S.C.; SCHOOLER, N.R.; DAVIDSON, E.M.; KAYCE, M.M. (1966) Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenics. *Psychopharmacologia (Berlin)*, **9**: 31-47.
- GOLDSTEIN, J.M. (1988) Gender differences in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **145**: 684- 689.
- GORWOOD, P.; LEBOYER, M.; JAY, M.; PAYAN, Ch.; FEINGOLD, J. (1995) gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *American Journal of Psychiatry* **152**: 208-212.
- GRAMLING, S.E.; FOWLER, S.C. (1985) Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **22**: 541-545.
- GREEN, J.; D'OLIVEIRA, M. (1982) *Learning to use statistical tests in psychology*. Philadelphia: Open University Press.
- GRUZELIER, J.H. (1994) Syndromes of schizophrenia and schizotypy, hemispheric imbalance and sex differences: implications for developmental psychopathology. *International Journal of Psychophysiology*, **18**. 167-178.
- GUILLAMÓN, A.; CALÉS, J.M.; ENRÍQUEZ, P. (1988) Dimorfismo sexual en el aprendizaje. En: S. Segovia, A. Guillamón (Eds.) *Psicobiología del desarrollo*. Barcelona: Ariel.

Referencias

- GUILLAMÓN, A.; PARRA, A. (1989) Revisión del fenómeno de la indefensión aprendida. *Psicopatología*, **9**: 15-18.
- GUNNET, J.W.; MOORE, K.E. (1988) Neuroleptics and neuroendocrine function. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology*, **28**: 347-366.
- GUSTAFSSON, J.A.; MODE, A.; NORSTEDT, G.; SKETT, P. (1983) Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. *Annual Reviews of Physiology*, **45**: 51-60.
- HAAREN, F. Van; HEST, A. Van; HEINSBROEK, R.P.W. (1990) Behavioral differences between male and female rats: effects of gonadal hormones on learning and memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **14**: 23-33.
- HÄFNER, H.; BEHRENS, S.; DeVRY, J.; GATTAZ, W.F. (1991) An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **38**: 125-134.
- HÄFNER, H.; NOWOTNY, B.; LÖFFLER, W.; HEIDEN, W. An Der; MAURER, K. (1995) When and how does schizophrenia produce social deficits? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **246**: 17-28.
- HÄFNER, H.; RIECHER-RÖSSLER, A.; HEIDEN, W. An Der; MAURER, K. FÄTKENHEURER, B.; LÖFFLER, W. (1993) Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, **23**: 925-940.
- HAGGER, C.; BUCKLEY, P.; KENNY, J.T.; FRIEDMAN, L.; UBOGY, D.; MELTZER, H.Y. (1993) Improvement in cognitive functions and

- psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry*, **34**: 702-712.
- HALBREICH, U.; ASNIS, G.; GOLDSTEIN, S.; NATHAN, R.S.; ZANDER, K.; HERNE, J.V. (1984) Sex differences in response to psychopharmacological interventions in humans. *Psychopharmacology Bulletin*, **20**: 526-530.
- HARING, C.; MEISE, U.; HUMPEL, C.; SARIA, A.; FLEISCHHACKER, W.; HINTERHUBER, H. (1989) Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology*, **99**: S 38-S 40.
- HARRER, S.; SCHMIDT, W.J. (1986) Oestrogen modulates dopamine-controlled behaviours in the male ferret. *European Journal of Pharmacology*, **128**: 129-132.
- HARVEY, J.A. (1987) Effects of drugs on associative learning. En: H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press.
- HEALY, D. (1991) D1 and D2 and D3. *British Journal of Psychiatry*, **159**: 319-324.
- HERZ, A. (1960) Drugs and the conditioned avoidance response. *International Review Neurobiology*, **2**: 229-277.
- HEST, A. Van; HAAREN, F. Van; POLL, N.E. Van de (1988) Haloperidol, but not apomorphine, differentially affects low response rates of male and female Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **29**: 529-532.
- HILLEGART, V.; AHLENIUS, S. (1987) Effects of raclopride on exploratory locomotor activity, treadmill locomotion, conditioned

Referencias

avoidance behavior and catalepsy in rats: behavioral profile comparisons between raclopride, haloperidol and preclamol. *Pharmacology & Toxicology*, **60**: 350-354.

HILLEGART, V.; AHLENIUS, S.; MAGNUSSON, O.; FOWLER, C.J.

(1987) Repeated testing of rats markedly enhances the duration of effects induced by haloperidol on treadmill locomotion, catalepsy and a conditioned avoidance response. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **27**: 159-164.

HOES, M.J.; VAN DER KLEYN, E.; HIJDAM, S.J. (Eds.) (1988) *Criteria for the choice of neuroleptics*. Netherlands: Janssen Pharmaceutica N.V.

HOFFMAN, D.C.; BENINGER, R.J. (1985) The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **22**: 341-342.

HOFFMAN, D.C.; DONOVAN, H. (1995) Catalepsy as a rodent model for detecting antipsychotic drugs with extrapyramidal side effect liability. *Psychopharmacology*, **120**: 128-133.

HONIGFELD, G.; PATIN, J. (1989) Predictors of response to clozapine therapy. *Psychopharmacology*, **99**: S 64-S 67.

HORVITZ, J.C.; ETTENBERG, A. (1988) Haloperidol blocks the response-reinstating effects of food reward: a methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **31**: 861-865.

HRUSKA, R.E.; LUDMER, L.M.; SILBERGELD, E.K. (1980) Characterization of the striatal dopamine receptor supersensitivity

- produced by estrogen treatment of males rats. *Neuropharmacology*, **19**: 923-926.
- HSIAO, S.; SMITH, G. (1995) Raclopride reduces sucrose preference in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **50**: 121-125.
- HUMMER, M.; KURZ, M.; BARNAS, C.; SARIA, A.; FLEISCHHACKER, W. (1994) Clozapine-induced transient white blood count disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **55**: 429-432.
- HYTTEL, J. (1983) SCH 23390 - The first selective dopamine D-1 antagonist. *European Journal of Pharmacology*, **91**: 153-154.
- IORIO, L.C.; BARNETT, A.; LEITZ, F.H.; HOUSER, V.P.; KORDUBA, C.A. (1983) SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **226**: 462-468.
- IORIO, L.C.; COHEN, M.; COFFIN, V.L. (1991) Anticholinergic drugs potentiate dopamine D1 but not D2 antagonists on a conditioned avoidance task in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **258**: 118-123.
- IWATA, S.; IZUMI, K.; SHIMIZU, T.; FUKUDA, T. (1989) Effects of repeated testing on the incidence of haloperidol-induced catalepsy in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **33**: 705-707.
- JACKSON, D.M.; JOHANSSON, C.; LINDGREN, L-M.; BENGTTSSON, A. (1994) Dopamine receptor antagonists block amphetamine and phencyclidine-induced motor stimulation in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **48**: 465-471.
- JESTE, D., CALIGIURI, M.; PAULSEN, J.; HEATON, R.; LACRO, J.; HARRIS, M.; BAILEY, A.; FELL, R.; McADAMS, L. (1995) Risk of

Referencias

- tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Archives of General Psychiatry*, **52**: 756-765.
- JONSSON, D.; WÅLINDER, J. (1995) Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **92**: 199-201.
- JØRGENSEN, H.A.; ANDREASSEN, O.A.; HOLE, K. (1994) The relationship between motor effects in rats following acute and chronic haloperidol treatment. *Psychopharmacology*, **116**: 89-92.
- JOYCE, J.N. (1993) The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine. *Psychopharmacology*, **112**: S 16- S 34.
- JOYCE, J.N.; HARTESVELDT, C. Van. (1984) Estradiol application to one striatum produces postural deviation to systemic apomorphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **20**: 578-581.
- KAHN, R.S.; DAVIDSON, M. (1993) Serotonin, dopamine and their interactions in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **112**: S 1- S 4.
- KAHN, R.S.; DAVIS, K.L. (1995) New developments in dopamine and schizophrenia. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- KAKIGI, T.; GAO, X.-M.; TAMMINGA, C.A. (1995) Drug-induced oral dyskinesias en rats after traditional and new neuroleptics. *Journal of Neural Transmission*, **101**: 41-49.

- KANE, J.M. (1990) The efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia: a long-term perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 8: 9-14.
- KANE, J.M. (1993) Newer antipsychotic drugs. A review of their pharmacology and therapeutic potential. *Drugs*, 46: 585-593.
- KANE, J.M. (1995) Current problems with the pharmacotherapy of schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 18 (suppl. 1): S 154-S 161.
- KANE, J.M.; COOPER, T.B.; SACHAR, E.J.; HALPERN, F.S.; BAILLINE, S. (1981) Clozapine: plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology*, 73: 184-187.
- KANE, J.M.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. & the Clozaril Collaborative Study Group (1989) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: results of a US multicenter trial. *Psychopharmacology*, 99: S 60-S 63.
- KAZANDJIAN, A.; SPYRAKI, C.; PAPADOPOULOU, Z.; SFIKAKIS, A.; VARONOS, D.D. (1988) Behavioural and biochemical effects of haloperidol during the oestrous cycle of the rat. *Neuropharmacology*, 27: 73-78.
- KEBABIAN, J.W. (1984) Pharmacological and biochemical characterization of two categories of dopamine receptor. En: G. Poste, S.T. Crooke (Eds.) *Dopamine receptor agonists*. New York & London: Plenum.
- KEBABIAN, J.W.; NEUMEYER, J.L. (Eds.) (1994) *The RBI handbook of receptor classification*. Natick: Research Biochemicals International.

Referencias

- KENDLER, K.S.; WALSH, D. (1995) Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. *British Journal of Psychiatry*, **167**: 184-192.
- KLEIN, S.B. (1994) *Aprendizaje. Fundamentos y aplicaciones*. (Segunda edición). Madrid: McGraw-Hill.
- KÖHLER, C.; HALL, H.; ÖGREN, S.; GAWELL, L. (1985) Specific in vitro and in vivo binding of ³H-raclopride, a potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain. *Biochemical Pharmacology*, **34**: 2251-2259.
- KRONIG, M.; MUNNE, R.; SZYMANSKI, S.; SAFFERMAN, A.; POLLACK, S.; COOPER, T.; KANE, J.; LIEBERMAN, J. (1995) Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, **152**: 179-182.
- KURZ, M.; HUMMER, M.; OBERBAUER, H.; FLEISCHHACKER, W.W. (1995) Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, **118**: 52-56.
- KUSUMI, Y.; ISHIKANE, T.; MATSUBARA, S.; KOYAMA, T. (1995b) Long-term treatment with haloperidol or clozapine does not affect dopamine D₄ receptors in rat frontal cortex. *Journal of Neural Transmission*, **101**: 231-135.
- KUSUMI, Y.; MATSUBARA, S.; TAKAHASHI, Y.; ISHIKANE, T.; KOYAMA, T. (1995a) Characterization of [³H] clozapine binding sites in rat brain. *Journal of Neural Transmission*, **101**: 51-64.

- LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLUAUME, R. (1952) Un nouveau stabilisateur végétatif (Le 4560 RP). *La presse Medicale*, **60**: 206-208.
- LADURON, P.M. (1989) Dopamine receptors and neuroleptic drugs. En: A.A. Boulton, G.B. Baker, A.J. Greenshaw (Eds.) *Neuromethods 12: drugs as tools in neurotransmitter research*. Clifton, New Jersey: Humana Press.
- LAHTI, A.C.; LAHTI, R.A.; TAMMINGA, C.A. (1996) New neuroleptics and experimental antipsychotics: future roles. En: A. Breier (Ed.) *The new pharmacotherapy of schizophrenia*. American Psychiatric Press, Inc.
- LAHTI, R.A.; LAHTI, A.C.; TAMMINGA, C.A. (1995) D₂-Family receptors in schizophrenia: distribution and implications for treatment. *Clinical Neuropharmacology*, **18** (suppl. 1): S 110-S 120.
- LAMMERTSMA, A.A.; BENCH, C.J.; HUME, S.P.; OSMAN, S.; GUNN, K.; BROOKS, D.J.; FRACKOWIAK, R.S.J. (1996) Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **16**: 42-52.
- LAPPALAINEN, J.; HIETALA, J.; SYVÄLAHTI, E. (1989) Differential tolerance to cataleptic effects of SCH 23390 and haloperidol after repeated administration. *Psychopharmacology*, **98**: 472-475.
- LEE, H-S.; KIM, C-H.; SONG, D-H.; CHOI, N-K.; YOO, K-J. (1995) Clozapine does not elevate serum prolactine levels in healthy men *Biological Psychiatry*, **38**: 762-764.

Referencias

- LEE, T.; SEEMAN, P. (1980) Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **137**: 191-197.
- LEHR, E. (1980) Testing antipsychotic drug effects with operant behavioral techniques. En: F. Hoffmeister, G. Stille (Eds.) *Psychotropic agents. Part I: antipsychotics and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag.
- LEVINSON, D.F.; SIMPSON, G.M. (1987) Serious nonextrapyramidal adverse effects of neuroleptics: sudden death, agranulocytosis, and hepatotoxicity. En: H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press.
- LEWINE, R.R.J. (1994) Sex: an imperfect marker of gender. *Schizophrenia Bulletin*, **20**: 777-779.
- LEWINE, R.R.J.; BURDACH, D.; MELTZER, H.Y. (1984) Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, **141**: 84-87.
- LEWINE, R.R.J.; STRAUSS, J.S.; GIFT, T.E. (1981) Sex differences in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artifact? *American Journal of Psychiatry*, **138**: 440-444.
- LEWINE, R.R.J.; GULLELY, L.R.; RISCH, S.C.; JEWART, R.; HOUP, J.L. (1990) Sexual dimorphism, brain morphology, and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **16**: 195-203.
- LICKEY, M.E.; GORDON, B. (1986) *Medicamentos para las enfermedades mentales. Una revolución en psiquiatría*. Barcelona: Labor.
- LIEBERMAN, J.A.; SAFFERMAN, A.Z.; POLLACK, S.; SZYMANSKI, S.; JOHNS, C.A.; HOWARD, A.; KRONIG, M.; BOOKSTEIN, P.;

- KANE, J.M. (1994) Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*, **151**: 1744-1752.
- LIEBERMAN, J.A. (1993) Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *British Journal of Psychiatry*, **163** (suppl. 22): 7-18.
- LIEBERMAN, J.A.; JOHNS, C.A.; COOPER, T.; POLLACK, S.; KANE, J. M. (1989) Clozapine pharmacology and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, **99**: S 54-S 59.
- LIEBERMAN, J.A.; SALTZ, B.L.; JOHNS, C.A.; POLLACK, S.; BORENSTEIN, M.; KANE, J. M. (1991) The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *British Journal of Psychiatry*, **158**: 103-110.
- LIEBMAN, J. M. (1983) Discriminating between reward and performance: a critical review of intracranial self-stimulation methodology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **7**: 45-72.
- LINDENMAYER, J.P. (1995) New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **91** (suppl. 388): 15-19.
- LINGJAERDE, O. (1994) New perspectives on biological treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **90** (suppl. 384): 102-107.
- LJUNGBERG, T. (1987) Blockade by neuroleptics of water intake and operant responding for water in the rat: anhedonia, motor deficit, or both? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **27**: 341-350.

Referencias

- LYNCH, M.R. (1990) Behavioral evidence for dopamine receptor subsensitivity following chronic haloperidol. *Neuropsychobiology*, **24**: 102-108.
- MAFFII, G. (1959) Behavioral evidence for dopamine receptor subsensitivity following chronic haloperidol. *Neuropsychobiology*, **24**: 102-108.
- MARDER, S.R. (1994) Pharmacokinetic aspects of neuroleptics and prediction of outcome. En: W. Gaebel, A.G. Awad (Eds.) *Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia. Concepts and methods*. New York: Springer-Verlag.
- MARTIN-IVERSON, M.T.; WILKIE, D.; FIBIGER, H.C. (1987) Effects of haloperidol and d-amphetamine on perceived quantity of food and tones. *Psychopharmacology*, **93**: 374-381.
- MASTERSON, F.A.; CRAWFORD, M.; BARTTER, W.D. (1978) Brief escape from a dangerous place: the role of reinforcement in the rat's one-way avoidance acquisition. *Learning and Motivation*, **9**: 141-163.
- MELTZER, H.Y. (1991) The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*, **17**: 263-286.
- MELTZER, H.Y. (1995a) Atypical antipsychotic drugs. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- MELTZER, H.Y. (1995b) The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **15** (suppl. 1): 2 S-3 S.

- MELTZER, H.Y.; BASTANI, B.; YOUNG KWON, K.; RAMÍREZ, L.F.; BURNETT, S.; SHARPE, J. (1989) A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, **99**: S 68-S 72.
- MELTZER, H.Y.; KENNEDY, J.; DAI, J.; PARSA, M.; RILEY, D. (1995) Plasma clozapine levels and the treatment of L-Dopa-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, **12**: 39-45.
- MELTZER, H.Y.; LEE, M.A.; RANJAN, R. (1994) Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **90** (suppl. 384): 95-101.
- MELTZER, H.Y.; OKAYLI, G. (1995) Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry*, **152**: 183-190.
- MILLER, D.D.; PERRY, P.J.; CADORET, R.J.; ANDREASEN, N. (1994) Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Comprehensive Psychiatry*, **35**: 8-15.
- MILLER, L.G.; JANKOVIC, J. (1990) Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Medical Journal*, **83**: 525-532.
- MILLER, R., WICKENS, J.R.; BENINGER, R.J. (1990) Dopamine D-1 and D-2 receptors in relation to reward and performance: a case for the D-1 receptor as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. *Progress in Neurobiology*, **34**: 143-183.

Referencias

- MIÑARRO, J.; CASTAÑO, L.; BRAIN, P.F.; SIMÓN, V.M. (1990) Haloperidol does not antagonize the effects of stress on aggressive behaviour in mice. *Physiology & Behavior*, 47: 281-285.
- MOLLOY, A.G.; O'BOYLE, K.M.; PUGH, M.T.; WADDINGTON, J.L. (1986) Locomotor behaviors in response to new selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists, and the influence of selective antagonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25: 249-253.
- MONLEÓN, S.; D'AQUILA, P.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M.; BRAIN, P.F.; WILLNER, P. (1995) Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine. *Psychopharmacology*, 117: 453-457.
- MONTGOMERY, A.M.; SURI, A. (1996) Potentiation of the effects of raclopride on sucrose consumption by the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacology*, 123: 98-102.
- MOORE, S.; KENYON, P. (1994) Atypical antipsychotics, clozapine and sulpiride, do not antagonize amphetamine-induced stereotyped locomotion. *Psychopharmacology*, 114: 123-130.
- MORAN, P.M.; FISCHER, T.R.; HITCHCOCK, J.M.; MOSER, P.C. (1996) Effects of clozapine on latent inhibition in the rat. *Behavioural Pharmacology*, 7: 42-48.
- MORTIMER, A.M. (1994) Newer and older antipsychotics. A comparative review of appropriate use. *CNS Drugs*, 2: 381-396.
- MURRAY, A.M.; HYDE, T.M.; KNABLE, M.B.; HERMAN, M.M.; BIGELOW, L.L.B.; CARTER, J.M.; WEINBERGER, D.R.; KLEINMAN, J.E. (1995) Distribution of putative D₄ dopamine

- receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, **15**: 2186-2191.
- MUSCAT, R.; KYPRIANOU, T.; OSMAN, M.; PHILLIPS, G.; WILLNER, P. (1991) Sweetness-dependent facilitation of sucrose drinking by raclopride is unrelated to calorie content. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **40**: 209-213.
- MUSCAT, R.; PAPP, M.; WILLNER, P. (1992) Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology*, **109**: 433-438.
- MUSCAT, R.; SAMPSON, D.; WILLNER, P. (1990) Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression. *Biological Psychiatry*, **28**: 223-230.
- MUSCAT, R.; WILLNER, P. (1989) Effects of dopamine receptor antagonists on sucrose consumption and preference. *Psychopharmacology*, **99**: 98-102.
- NABER, D.; LEPPIG, M.; GROHMANN, R.; HIPPIUS, H. (1989) Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia - a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology*, **99**: S 73-S 76.
- NAKAJIMA, S. (1986) Suppression of operant responding in the rat by dopamine D1 receptor blockade with SCH 23390. *Physiological Psychology*, **14**: 11-114.
- NAKAJIMA, S.; BAKER, J. (1989) Effects of D2 dopamine receptor blockade with raclopride and food-reinforced operant behaviour. *Psychopharmacology*, **98**: 330-333.

Referencias

- NAKAJIMA, S.; MCKENZIE, G.M. (1986) Reduction of the rewarding effect of brain stimulation by a blockade of dopamine D1 receptor with SCH 23390. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **24**: 919-923.
- NAKAJIMA, S.; WISE, R. A. (1987) Heroin self-administration in the rat suppressed by SCH 23390. *Society for Neuroscience Abstracts*, **429**: 9.
- NAVARRO, J.F.; MUÑOZ, A.L.; MIÑARRO, J.; SIMÓN, V.M. (1992) Absence of sensitisation to haloperidol in catalepsy of male mice. *Medical Sciences Research*, **20**: 381-382.
- NAVARRO, J.F.; VERA, F.; PUIGSERVER, A.; MARTÍN-LÓPEZ, M. (1993) Gender differences in catalepsy of mice after haloperidol administration. *Medical Science Research*, **21**: 815-816.
- NIELSEN, E.B.; ANDERSEN, P.H. (1991) Neuroleptics of the future. En: P. Willner, J. Scheel-Krüger (Eds.) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester: John Wiley & Sons.
- NIEMEGERERS, C.J.E.; VERBRUGGEN, F.J.; JANSSEN, P.A.J. (1969a) The influence of various neuroleptic drugs on shock avoidance responding in rats. I. Nondiscriminated Sidman avoidance procedure. *Psychopharmacologia (Berlin)*, **16**: 161-174.
- NIEMEGERERS, C.J.E.; VERBRUGGEN, F.J.; JANSSEN, P.A.J. (1969b) The influence of various neuroleptic drugs on shock avoidance responding in rats. II. Nondiscriminated Sidman avoidance procedure with alternate reinforcement and extinction periods and analysis of the interresponse times (IRT's). *Psychopharmacologia (Berlin)*, **16**: 175-182.

- NORDSTRÖM, A.; FARDE, L.; HALLDIN, C. (1992) Time course of D₂-dopamine receptor occupancy examined by PET after single doses of haloperidol. *Psychopharmacology*, **106**: 433-438.
- NORDSTRÖM, A.L.; FARDE, L.; HALLDIN, C. (1993) High 5HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology*, **110**: 365-367.
- NORDSTRÖM, A.L.; FARDE, L.; NYBERG, S.; KARLSSON, P.; HALLDIN, C.; SEDVALL, G. (1995) D₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration - A PET study in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, **118**: B8.
- ÖGREN, S. O.; ARCHER, T. (1994) Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on two-way active avoidance. Relationship to DA receptor blocking profile. *Psychopharmacology*, **114**: 383-391.
- OLIVERIO, A., ELEFThERIOU, B.E.; BAILEY, D.W. (1973) A gene influencing active avoidance performance in mice. *Physiology & Behavior*, **11**: 497-501.
- OVERMIER, J.B. (1979) Avoidance learning. En: M.E. Bitterman y cols. (Eds.) *Animal learning: survey and analysis*. New York & London: Plenum Press.
- OVERMIER, J.B.; SELIGMAN, M.E.P. (1967) Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **63**: 28-33.
- PALERMO-NETO, J.; DORCE, V.A.C. (1990) Influences of estrogen and/or progesterone on some dopamine related behavior in rats. *General Pharmacology*, **21**: 83-87.

Referencias

- PAPP, M.; KLIMEK, V.; WILLNER, P. (1994) Effects of imipramine on serotonergic and beta-adrenergic receptor binding in a realistic animal model of depression. *Psychopharmacology*, **114**: 309-314.
- PAPP, M.; MUSCAT, R.; WILLNER, P. (1993) Subsensitivity to rewarding and locomotor stimulant effects of a dopamine agonist following chronic mild stress. *Psychopharmacology*, **110**: 152-158.
- PAPP, M.; WILLNER, P.; MUSCAT, R. (1991) An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, **104**: 255-259.
- PARE, W.P. (1969) Age, sex, and strain differences in the aversive threshold to grid shock in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **69**: 214-218.
- PERRY, P.J. (1995) Clinical use of the newer antipsychotic drugs. *American Journal of Health-System Pharmacology*, **52** (suppl. 1): S 9-S 14.
- PERRY, W.; MOORE, D.; BRAFF, D. (1995) Gender differences on thought disturbance measures among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, **152**: 1298-1301.
- PETTY, F.; MOTT, J.; SHERMAN, A.D. (1984) Potential locus and mechanism of blockade of conditioned avoidance responding by neuroleptics. *Neuropharmacology*, **23**: 73-78.
- PHILLIPS, G.; MUSCAT, R.; WILLNER, P. (1989) Dopamine blockade can increase rewarded behaviour. I. Consumption of very sweet solutions. *Behavioural Pharmacology*, **1** (suppl. 1): 14.

- PHILLIPS, G.; WILLNER, P.; MUSCAT, R. (1991a) Anatomical substrates for neuroleptic-induced reward attenuation and neuroleptic-induced response decrement. *Behavioural Pharmacology*, **2**: 129-141.
- PHILLIPS, G.; WILLNER, P.; MUSCAT, R. (1991b) Reward-dependent suppression or facilitation of consummatory behaviour by raclopride. *Psychopharmacology*, **105**: 355-360.
- PICKAR, D. (1995) Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. *The Lancet*, **4**: 557-562.
- PICKAR, D.; HSIAO, J.K. (1995) Clozapine treatment of schizophrenia. *Journal of the American Medical Association*, **274**: 981-983.
- PONCELET, M.; DANGOUMAU, L.; SOUBRIÉ, P.; SIMÓN, P. (1987) Effects of neuroleptic drugs, clonidine and lithium on the expression of conditioned behavioral excitation in rats *Psychopharmacology*, **92**: 393-397.
- PUGH, M.T.; O'BOYLE, K.M.; MOLLOY, A.G.; WADDINGTON, J.L. (1985) Effects of the putative D-1 antagonist SCH 23390 on stereotyped behaviour induced by the D-2 agonist RU24213. *Psychopharmacology*, **87**: 308-312.
- RANCE, N.; WISE, P.M., SELMANOFF, M.K.; BARRACLOUGH, C.A. (1981) Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. *Endocrinology*, **108**: 1795-1802.

Referencias

- REDOLAT, R.; BRAIN, P.F.; SIMÓN, V.M. (1991) Sulpiride has an antiaggressive effect in mice without markedly depressing motor activity. *Neuropharmacology*, **30**: 41-46.
- REDOLAT, R.; CARRASCO, M.C.; SIMÓN, V.M. (1994) Effects of sulpiride and raclopride on active avoidance in mice. *Medical Science Research*, **22**: 177-179.
- REYNOLDS, G.P.; MASON, S.L. (1994) Are striatal dopamine D₄ receptors increased in schizophrenia?. *Journal of Neurochemistry*, **63**: 1576-1577.
- REYNOLDS, J.E.F. (1982) *Martindale. The Extra Pharmacopoeia* (28th Edition). London: The Pharmaceutical Press.
- ROBERTS, D.C.S.; DALTON, J.C.H.; VICKERS, G.J. (1987) Increased self-administration of cocaine following haloperidol: effect of ovariectomy, estrogen replacement, and estrous cycle. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **26**: 37-43.
- ROTH, B.L.; MELTZER, H.Y. (1995) The role of serotonin in Schizophrenia. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- ROTH, B.L.; TANDRA, S.; BURGESS, L.H.; SIBLEY, D.R.; MELTZER, H.Y. (1995) D₄ dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, **120**: 365-368.
- ROTH, R.H.; ELSWORTH, J. (1995) Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.)

- Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- RUPNIAK, N.M.J.; HALL, M.D.; MANN, S.; FLEMINGER, S.; KILPATRICK, G.; JENNER, P.; MARSDEN, C.D. (1985) Chronic treatment with clozapine, unlike haloperidol, does not induce changes in striatal D-2 receptor function in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 34: 2755-2763.
- RUPNIAK, N.M.J.; MANN, S.; HALL, M.D.; FLEMINGER, S.; KILPATRICK, G.; JENNER, P.; MARSDEN, C.D. (1984) Differential effects of continuous administration for 1 year of haloperidol or sulpiride on striatal dopamine function in the rat. *Psychopharmacology*, 84: 503-511.
- RUPNIAK, N.M.J.; MANN, S.; HALL, M.D.; FLEMINGER, S.; KILPATRICK, G.; JENNER, P.; MARSDEN, C.D. (1986) Differential alterations in striatal acetylcholine function in rats during 12 months' continuous administration of haloperidol, sulpiride or clozapine. *Clinical Neuropharmacology*, 9: 282-292.
- SACHDEV, P. (1995) The identification and management of drug-induced akathisia. *CNS Drugs*, 4: 28-46.
- SALAMONE, J.D. (1987) The actions of neuroleptic drugs on appetitive instrumental behaviors. En: L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder (Eds.) *Handbook of Psychopharmacology. Vol 19: New Directions in Behavioral Pharmacology*. New York & London: Plenum Press.
- SALAMONE, J.D. (1988) Dopaminergic involvement in activational aspects of motivation: Effects of haloperidol on schedule-induced activity, feeding, and foraging in rats. *Psychobiology*, 16: 196-206.

Referencias

- SALAMONE, J.D. (1992) Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, **107**: 160-174.
- SALAMONE, J.D. (1994) The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, **61**: 117-133.
- SALMI, P.; SAMUELSSON, J.; AHLENIUS, S. (1994) A new computer-assisted two-way avoidance conditioning equipment for rats: behavioral and pharmacological validation. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **32**: 155-159.
- SALOKANGAS, R.K.R. (1983) Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, **142**: 145-151.
- SALOKANGAS, R.K.R. (1995) Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the oestrogen hypothesis. *Schizophrenia Research*, **16**: 7-16.
- SAMPSON, D.; WILLNER, P.; MUSCAT, R. (1991) Reversal of antidepressant action by dopamine antagonists in an animal model of depression. *Psychopharmacology*, **104**: 491-495.
- SAMS-DODD, F. (1996) Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, **7**: 3-23.
- SANBERG, P.; BUNSEY, M.; GIORDANO, M.; NORMAN, A. (1988) The catalepsy test: its ups and downs. *Behavioral Neuroscience*, **102**: 748-759.
- SANGER, D.J. (1985) The effects of clozapine on shuttle-box avoidance responding in rats; comparisons with haloperidol and

- chlordiazepoxide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **23**: 231-236.
- SANGER, D.J. (1987) The actions of SCH 23390, a D1 receptor antagonist, on operant and avoidance behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **26**: 509-513.
- SANGER, D.J.; PERRAULT, G. (1995) Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on response decrement patterns in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **272**: 708-713.
- SANZ, J.; PÉREZ, M.; JUNQUÉ, C.; PUJOL, J.; VENDRELL, P.; SOLANA, M.; GUILLAMÓN, A. (1994) Diferencias sexuales en la estructura y función cerebral de pacientes esquizofrénicos. *Psiquis*, **15**: 362-378.
- SEDVALL, G.; FARDE, L. (1995) Chemical brain anatomy in schizophrenia. *The Lancet*, **346**: 743-749.
- SEEMAN, M.V. (1983) Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Comprehensive Psychiatry*, **24**: 125-128.
- SEEMAN, M.V. (1986) Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **73**: 609-617.
- SEEMAN, M.V. (1994) Sex differences in the prediction of neuroleptic response. En: W. Gaebel, A.G. Awad (Eds.) *Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia. Concepts and methods*. New York: Springer-Verlag.
- SEEMAN, M.V.; LANG, M. (1990) The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bulletin*, **16**: 185-194.

Referencias

- SEEMAN, P. (1995a) Dopamine receptors. Clinical correlates. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- SEEMAN, P. (1995b) Dopamine receptors and psychosis. *Scientific American Science & Medicine*, 2: 28-37.
- SEEMAN, P. (1995c) Therapeutic receptor-blocking concentrations of neuroleptics. *International Clinical*, 10 (suppl. 3): 5-13.
- SEEMAN, P.; GUAN, H-C.; TOL, H. Van (1993) Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature*, 365: 441-445.
- SEEMAN, P.; LEE, T. (1975) Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188: 1217-1219.
- SEEMAN, P.; TOL, H. Van (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 15: 264-270.
- SEEMAN, P.; TOL, H. Van (1995) Dopamine D4-like receptor elevation in schizophrenia: cloned D2 and D4 receptors cannot be discriminated by raclopride competition against [³H] Nemonapride. *Journal of Neurochemistry*, 64: 1413-1415.
- SIMÓN, V.M.; MIÑARRO, J.; REDOLAT, R.; GARMENDIA, L. (1989) An ethopharmacological study of the effects of three neuroleptics (haloperidol, clozapine and sulpiride) on aggressive encounters in male mice. En: R.J. Blanchard y cols. (Eds.) *Ethoexperimental approaches to the study of behavior*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- SIMÓN, V.M.; PARRA, A.; MIÑARRO, J.; ARENAS, M.C.; VINADER-CAEROLS, C.; AGUILAR, M.A. (En preparación) Equipotent doses

of chlorpromazine, haloperidol, sulpiride, raclopride and clozapine in the impairment of motor activity.

- SOVNER, R.; DiMASCIO, A. (1982) Síndromes extrapiramidales y otros efectos secundarios neurológicos de los agentes psicotrópicos. En: M.A. Lipton, A. DiMascio, K.F. Killam (Eds.) *Psicofarmacología: a los treinta años de progreso* (Vol. 2). La Habana: Editorial Científico-Técnica.
- SPYRAKI, C.; FIBIGER, H.C.; PHILLIPS, A.G. (1982) Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology*, **77**: 379-382.
- SPYRAKI, C.; FIBIGER, H.C.; PHILLIPS, A.G. (1983) Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, **79**: 278-283.
- STERN, R.G.; KAHN, R.S.; DAVIDSON, M.; NORA, R.M.; DAVIS, K.L. (1994) Early response to clozapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **151**: 1817-1818.
- STEVENS, J. (1995) Clozapine: the Ying and Yang of seizures and psychosis. *Biological Psychiatry*, **37**: 425-426.
- SUDERLAND, T.; COHEN, B.M. (1987) Blood to brain distribution of neuroleptics. *Psychiatry Research*, **20**: 299-305.
- SUMIYOSHI, T.; KIDO, H.; SAKAMOTO, H.; URASAKI, K.; SUZUKI, K.; YAMAGUCHI, N.; MORI, H.; SHIBA, K. (1994) Time course of dopamine_{1,2} and serotonin₂ receptor binding of antipsychotics in vivo. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **49**: 165-169.
- SUMIYOSHI, T.; SUZUKI, K.; SAKAMOTO, H.; YAMAGUCHI, N.; MORI, H.; SHIBA, K.; YOKOGAWA, K. (1995) Atypicality of several

Referencias

- antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D₂ and serotonin-5HT₂ receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology*, 12: 57-64.
- SWETT, C. (1975) Drug-induced dystonia. *American Journal of Psychiatry*, 132: 532-534.
- SZYMANSKI, S.; LIEBERMAN, J.; ALVIR, J.; MAYERHOFF, D.; LOEBEL, A.; GEISLER, S.; CHAKOS, M.; KOREEN, A.; JODY, D.; KANE, J.; WOERNER, M.; COOPER, T. (1995) Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152: 698-703.
- TAMMINGA, C.A.; GERLACH, J. (1987) New neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia. En: H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press.
- TARPY, R. (1980) *Principios básicos del aprendizaje*. Madrid: Debate.
- TARSY, D. (1983) Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: classification, description, and diagnosis. *Clinical Neuropharmacology*, 6: S 9-S 26.
- TOL, H. Van; SEEMAN, P. (1995) The dopamine D₄ receptor: a novel site for antipsychotic action. *Clinical Neuropharmacology*, 18 (suppl. 1): S 143-S 153.
- TONNAER, J.A.; LEINDERS, T.; DELFT, L.V. (1989) Ovariectomy and subchronic estradiol-17 β administration decrease dopamine D1 and D2 receptors in rat striatum. *Psychoneuroendocrinology*, 14: 469-476.

- TOWELL, A.; MUSCAT, R.; WILLNER, P. (1987) Effects of pimozide on sucrose consumption and preference. *Psychopharmacology*, **92**: 262-264.
- USHIJIMA, Y.; MIZUKI, Y.; YAMADA, M. (1995) Development of tolerance and reverse tolerance to haloperidol- and SCH 23390-induced cataleptic effects during withdrawal periods after long-term treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **50**: 259-264.
- VADASZ, C.; LASZLOVSZKY, Y.; DeSIMONE, P.; FLEISCHER, A. (1992) Genetic aspects of dopamine receptor binding in the mouse and rat brain: an overview. *Journal of Neurochemistry*, **59**: 793-808.
- VÁZQUEZ-BARQUERO, J.L.; CUESTA NÚÑEZ, M.J.; QUINTANA PANDO, F.; VARGA, M. De La; HERRERA CASTANEDO, S.; DUNN, G. (1995) Structural abnormalities of the brain in schizophrenia: sex differences in the Cantabria first episode of schizophrenia study. *Psychological Medicine*, **25**: 1247-1257.
- VELASCO-MARTÍN, A.; ÁLVAREZ-GONZÁLEZ, F.J. (1988) *Compendio de Psiconeurofarmacología*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- VINADER-CAEROLS, C.; AGUILAR, M.A.; PÉREZ-IRANZO, N.; MIÑARRO, J.; PARRA, A.; SIMÓN, V.M. (aceptado) Apparent vs. real effects of scopolamine on the learning of an active avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*.
- WADENBERG, M.-L. (1992) Antagonism by 8-OH-DPAT, but not ritanserin, of catalepsy induced by SCH 23390 in the rat. *Journal of Neural Transmission (General Section)*, **89**: 49-59.
- WADENBERG, M.L.; AHLENIUS, S. (1991a) Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat:

Referencias

- enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy. *Journal of Neural Transmission*, **83**: 43-53.
- WADENBERG, M.L.; AHLENIUS, S. (1991b) Effects of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats. A comparison of potency, efficacy and time-course action. *Drug Research*, **41**: 692-695.
- WADENBERG, M.L.; CORTIZO, L.; AHLENIUS, S. (1994) Evidence for specific interactions between 5-HT_{1A} and dopamine D₂ receptor mechanisms in the mediation of extrapyramidal motor functions in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **47**: 509-513.
- WEINER, I.; FELDON, J. (1987) Facilitation of latent inhibition by haloperidol in rats. *Psychopharmacology*, **91**: 248-253.
- WEINER, I.; FELDON, J.; KATZ, Y. (1987) Facilitation of the expression but not the acquisition of latent inhibition by haloperidol in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **26**: 241-246.
- WEISS, J.M.; KRIECKHAUS, E.E.; CONTE, R. (1968) Effects of fear conditioning on subsequent avoidance behavior and movement. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **65**: 413-421.
- WHITE, I.M.; CIANCONE, M.T.; HARACZ, J.L.; REBEC, G.V. (1992) A lever-release version of the conditioned avoidance response paradigm: effects of haloperidol, clozapine, sulpiride, and BMY-14802. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **41**: 29-35.
- WHITWORTH, A.B.; FLEISCHHACKER, W.W. (1995) Adverse effects of antipsychotics drugs. *International Clinical Psychopharmacology*, **9** (suppl. 5): 21-27.

- WILLNER, P.; AHLENIUS, S.; MUSCAT, R.; SCHEEL-KRÜGER, J. (1991a) The mesolimbic dopamine system. En: P. Willner, J. Scheel-Krüger (Eds.) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester: John Wiley & sons.
- WILLNER, P.; GOLEMBIOWSKA, K.; KLIMEK, V.; MUSCAT, R. (1991c) Changes in mesolimbic dopamine may explain stress-induced anhedonia. *Psychobiology*, **19**: 79-84.
- WILLNER, P.; PAPP, M.; PHILLIPS, G.; MALEEH, M.; MUSCAT, R. (1990) Pimozide does not impair sweetness discrimination. *Psychopharmacology*, **102**: 278-282.
- WILLNER, P.; PHILLIPS, G.; MUSCAT, R. (1991b) Suppression of rewarded behaviour by neuroleptic drugs: can't or won't, and why? En: P. Willner, J. Scheel-Krüger (Eds.) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester: John Wiley & sons.
- WILLNER, P.; SAMPSON, D.; PAPP, M.; PHILLIPS, G.; MUSCAT, R. (1991d) Animals models of anhedonia. En: P.Soubrié (Ed.) *Anxiety, Depression and Mania (vol. 3): Animal Models of Psychiatric Disorders*. Switzerland: Basel, Karger.
- WILLNER, P.; TOWELL, A.; SAMPSON, D.; SOPHOKLEOUS, S.; MUSCAT, R. (1987) Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, **93**: 358-364.
- WINTER, J.C. (1993) Fármacos antipsicóticos (neurolépticos). En: C.M. Smith; A.M. Reynard (Eds.) *Farmacología*. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Referencias

- WISE, R.A. (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *The Behavioral and Brain Sciences*, **5**: 39-87.
- WISE, R.A.; ROMPRE, P.P. (1989) Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, **40**: 191-225.
- WRIGHT, I.; WOODRUFF, P. (1995) Aetiology of schizophrenia. A review of theories and their clinical and therapeutic implications. *CNS Drugs*, **3**: 126-144.
- YAMAMOTO, K-I.; OZAWA, N.; SHINBA, T.; HOSHINO, T.; YOSHI, M.(1994) Possible noradrenergic dysfunction in schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, **35**: 529-543.
- YONKERS, K.A.; KANDO, J.C.; COLE, J.O.; BLUMENTHAL, S. (1992) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *American Journal of Psychiatry*, **149**: 587-595.
- ZACHARKO, R.; ANISMAN, H. (1991) Stressor-induced anhedonia in the mesocorticolimbic system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **15**: 391-405.
- ZALEON, C.; GUTHRIE, S. (1994) Antipsychotic drug use in older adults. *American Journal of Hospital Pharmacology*, **51**: 2917-2943.
- ZELTER, G.; BAUMANN, G.H. (1985) Pharmacokinetics and effects of haloperidol in the isolated mouse. *Pharmacology*, **31**: 318-327.



