

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE PSICOLOGIA
Area de Psicobiología**

**DIFERENCIAS DE GENERO EN LOS
EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE
EL CONDICIONAMIENTO DE
EVITACION ACTIVA EN RATONES**

por: M. Carmen Arenas Fenollar

**Directores de la Tesis: Prof. Dr. Vicente M. Simón Pérez
Dr. Andrés Parra Guerrero**



Valencia, Marzo de 1993

UMI Number: U602891

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 U602891

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. 78.092
L. 78.096

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE F I OLOG A
BIBLIOTECA
Reg de nbeñanº 6021
Fecha: 11-5-93
Signatura <u>P-7-344</u>

BID. T 1299



Àrea de Psicobiologia

Facultat de Psicologia
Universitat de València

Avgda. Blasco Ibáñez, 21
Telèfon 386 44 20
Telefax 386 46 68
46010 VALÈNCIA

D. VICENTE SIMON PEREZ, Catedrático, y D. ANDRES PARRA GUERRERO,
Profesor Titular, ambos del Area de Psicobiología de la Facultad de
Psicología de la Universidad de Valencia,

INFORMAN

Que como Directores de la Tesis Doctoral "Diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones" realizada por D^a María Carmen Arenas Fenollar, han examinado el mencionado trabajo y hacen constar su autorización para que sea presentada en la Facultad de Psicología y se inicien los trámites conducentes a la defensa de la misma.

En Valencia, a nueve de marzo de 1993.

Fdo. D. Vicente Simón Pérez

D. Andrés Parra Guerrero

*A Rubén,
... por todo y más.*

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a muchas personas, a quienes desearía agradecer en estas líneas su colaboración y apoyo.

A mis directores de tesis, el Prof. Andrés Parra, a quien le debo mi formación en la investigación y mi interés y dedicación a la Psicobiología; y el Prof. Dr. Vicente Simón Pérez, cuya supervisión ha ido marcando el rumbo de mis trabajos.

A Concha y Sunsi, mis compañeras de "tantos" momentos durante los cuales me "soportaron" en lo bueno y en lo malo, gracias por vuestra amistad.

A las profesoras Dra. Emelina López y Dra. Teresa Rivas, por compartír conmigo sus valiosos conocimientos sobre la Estadística.

A los profesores de Psicobiología de la Universidad de Valencia, quienes han contribuído con sus enseñanzas a mi formación y con los que siempre pude contar.

A Ferran, por su cuidado de los animales y del laboratorio.

A los profesores y becarias de Psicobiología de la Universidad de Málaga (Universidad a la que estoy adscrita actualmente), por su apoyo constante y dedicación.

Y a mi familia, especialmente a mis padres y a Ximo, quiero agradecerles aquí, no sólo su apoyo incondicional, sino también esas horas de su tiempo que dedicaron a "cantarme" los datos cuando los introducía en el ordenador.

Intentar plasmar mi agradecimiento a todas estas personas, no ha sido tarea fácil. Es difícil concretar en una frase varios años de continuas colaboraciones y ser justa, así que concluiré diciendooos sin más GRACIAS A TODOS POR ESTAR AHI.

M. Carmen

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. CARACTERISTICAS GENERALES DEL HALOPERIDOL	7
1. ORIGEN Y QUIMICA	7
2. FARMACOCINETICA	8
3. MECANISMOS DE ACCION	12
4. ACCION CLINICA	19
4.1. Efectos terapéuticos	19
4.2. Efectos secundarios	21
5. EFECTOS CONDUCTUALES EN ANIMALES	29
III. EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN ANIMALES NO TRATADOS	43
1. DESCRIPCION DEL MODELO DE EVITACION ACTIVA	43
2. TIPOS DE TECNICAS PARA EVALUAR LA EVITACION ACTIVA	47

3. DIFERENCIAS DE GENERO EN EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA	51
4. EL PAPEL DE LAS VIAS DOPAMINERGICAS SOBRE EL APRENDIZAJE DE LA EVITACION ACTIVA	54
IV. EL HALOPERIDOL Y LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA	57
1. LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA COMO PRUEBA IDENTIFICATIVA DE NEUROLEPTICOS	57
2. EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA	62
3. MECANISMOS EXPLICATIVOS DE LA ACCION CONDUCTUAL DEL HALOPERIDOL	66
3.1. Teoría de la incapacitación motora	67
3.2. Teoría de la anhedonia	68
3.3. Teoría de los efectos disociativos	69
3.4. Discusión: ¿uno o varios mecanismos?	72
V. DIFERENCIAS DE GENERO EN EL EFECTO DEL HALOPERIDOL	79
1. EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS	80
1.1. Efecto terapéutico	80
1.2. Efectos secundarios	81
2. INTERPRETACIONES OFRECIDAS	82

3. EN LA EXPERIMENTACION CON ANIMALES	83
4. POSIBLES MECANISMOS IMPLICADOS: INTERACCION ENTRE DOPAMINA Y ESTROGENOS	85
VI. OBJETIVO E HIPOTESIS	91
VII. <u>EXPERIMENTO I</u>: EFECTO DOSIS-DEPENDIENTE DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA DE RATONES MACHOS Y HEMBRAS	95
1. INTRODUCCION	95
2. MATERIAL Y METODO	97
2.1. Sujetos	97
2.2. Fármacos	98
2.3. Aparatos	98
2.4. Procedimiento	99
2.5. Tratamiento estadístico	100
3. RESULTADOS	101
4. DISCUSION	105
VIII. <u>EXPERIMENTO II</u>: EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS	107
1. INTRODUCCION	107
2. MATERIAL Y METODO	111

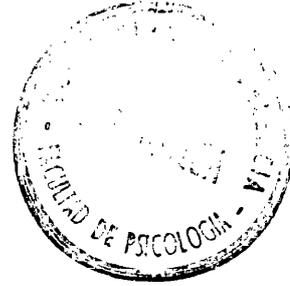
2.1. Sujetos	111
2.2. Fármacos	111
2.3. Aparatos	112
3. <u>Fase I</u> : EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ADQUISICION DEL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS	112
3.1. Procedimiento	112
3.2. Tratamiento estadístico	115
3.3. Resultados	115
4. <u>Fase II</u> : EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA PREVIAMENTE ADQUIRIDO EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS	134
4.1. Procedimiento	134
4.2. Tratamiento estadístico	135
4.3. Resultados	136
5. DISCUSION	145
 IX. <u>EXPERIMENTO III</u>: INFLUENCIA DE LOS ESTROGENOS EN EL EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ADQUISICION DEL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES	 151
1. INTRODUCCION	151

2. MATERIAL Y METODO	153
2.1. Sujetos	153
2.2. Fármacos	153
2.3. Aparatos	154
2.4. Procedimiento	154
2.5. Tratamiento estadístico	156
3. RESULTADOS	156
4. DISCUSION	164
X. DISCUSION GENERAL	169
XI. CONCLUSIONES	185
XII. REFERENCIAS	189

" At scire negatis quemquam rem ullam nisi sapientem. Et hoc quidem Zeno gestu conficiebat. Nam cum extensis digitis adversam manum ostenderat, visum, inquiebat, huius modi est. Dein cum paulum digitos contraxerat, adsensus huius modi. Tum cum plane compresserat pugnumque fecerat, compensionem illam esse dicebat; qua ex similitudine etiam nomen et rei . Cum autem laevam manum admoverat et illum pugnum arte vehementerque compresserat, scientiam talem esse dicebat; cuius compotem nisi sapientem esse neminem".

Cicerón : Acad., II, 145.

" Efficciunt daemones ut, quae non sunt, sic tamen quasi sint, conspicienda hominibus exhibeant".
Máximo.



Capítulo I

INTRODUCCION

El propósito de esta tesis doctoral es evaluar las diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones, tanto sobre la adquisición de la respuesta como sobre la ejecución de la tarea. Esta investigación se diseñó para profundizar en las diferencias de género encontradas en un trabajo ya publicado (Arenas y cols., 1993), donde evaluamos el efecto agudo de este fármaco sobre la adquisición de la evitación activa en una única sesión de entrenamiento.

El haloperidol es un potente neuroléptico de uso muy extendido en el tratamiento de los trastornos psicóticos, a pesar de presentar numerosos efectos secundarios, principalmente extrapiramidales, y de la existencia de nuevos fármacos aparecidos en el mercado. Es por ello, que posiblemente sea uno de los antipsicóticos más estudiados, tanto en el ámbito clínico como en el experimental. En el laboratorio donde se ha realizado esta tesis, el haloperidol ha sido objeto de estudio, principalmente en su acción sobre la agresión (p.e. Simón y cols., 1989; Miñarro y cols., 1990). Al mismo tiempo, es frecuentemente utilizado como punto de referencia para el estudio de nuevos compuestos antipsicóticos (p.e. Gerlach, 1991).

La respuesta de evitación activa es una prueba en la cual el animal debe responder a un estímulo condicionado para evitar un evento aversivo. Ha sido una de las pruebas más utilizadas en la detección de nuevos compuestos con acción antipsicótica (Davidson y Weidley, 1976; Clark y cols., 1983). Ello es debido, principalmente, a la alta correlación mostrada 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 agentes psicotrópicos. Los antipsicóticos tienen la característica peculiar en estas pruebas de atenuar la respuesta de evitación a dosis en las cuales apenas disminuyen las respuestas de escape. Otros compuestos no-neurolépticos pueden también modificar la respuesta de evitación, pero no son tan selectivos (Davidson y Weidley, 1976; Lehr, 1980; Carlton, 1983).

Sin embargo, algunos autores ponen en tela de juicio si la habilidad para deteriorar la respuesta de evitación condicionada es un prerrequisito necesario para su acción antipsicótica. Es más, se ha sugerido que la prueba puede ser mejor predictor de los efectos secundarios que de los terapéuticos de estos fármacos (Carlton, 1983; Clark y cols., 1983; Ahlenius, 1991).

Numerosos trabajos muestran el efecto del haloperidol sobre la respuesta de evitación activa (Davidson y Weidley, 1976; Anisman y Zacharko, 1982; Petty y cols., 1984; Sanger, 1985; Carey y Kenney, 1987a y b; Hillegaart y cols., 1987; Weiner y cols., 1987; Blackburn y Phillips, 1989; Wadenberg y Ahlenius, 1991; White y cols., 1991). Un alto porcentaje de ellos, estudian el efecto agudo del haloperidol sobre la ejecución de la tarea en sujetos entrenados (Anisman y Zacharko, 1982; Petty y cols., 1984; Sanger, 1985; Hillegaart y cols., 1987; Wadenberg y Ahlenius, 1991; White y cols., 1991) o en sujetos no-entrenados (Davidson y Weidley, 1976; Carey y Kenney, 1987a; Weiner y

cols., 1987; Arenas y cols., 1993). Pero para poder observar el efecto del haloperidol sobre el aprendizaje de la respuesta, se hace necesaria la administración repetida del fármaco durante varias sesiones de entrenamiento (Sanger, 1985; Carey y Kenney, 1987a; Blackburn y Phillips, 1989).

Las técnicas de evitación activa empleadas en estos trabajos son diversas: evitación en corredor recto (Carey y Kenney, 1987a y b); evitación cruzando en un sentido (Petty y cols., 1984; Blackburn y Phillips, 1989) o en dos sentidos (Anisman y Zacharko, 1982; Sanger, 1985; Hillegaart y cols., 1987; Wadenberg y Ahlenius, 1991); evitación saltando a lo alto de una plataforma (Balazs y Telegdy, 1989); o presionando una palanca para evitar la descarga eléctrica (Davidson y Weidley, 1976; White y cols., 1991).

A pesar de la variedad en los procedimientos utilizados, se observa en todos el efecto inhibitor del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada. Dicho efecto se muestra dependiente de la dosis, es decir, aumentando la inhibición a medida que se incrementa la cantidad de fármaco administrado (Anisman y Zacharko, 1982; Petty y cols., 1984; Sanger, 1985; Blackburn y Phillips, 1989; Wadenberg y Ahlenius, 1991; White y cols., 1991). Sin embargo, el rango de dosis utilizadas es muy amplio, no coincidiendo los efectos de una misma dosis en los distintos experimentos (p.e. Sanger, 1985; White y cols., 1991; Blackburn y Phillips, 1989; Weiner y cols., 1987). Los factores responsables de estas diferencias podrían ser los diversos procedimientos utilizados, la variedad de razas empleadas, así como el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el pase de la prueba conductual, el cual oscila entre una hora (Davidson y Weidley; 1976; Carey y Kenney, 1987a), cuarenta minutos (Anisman y Zacharko, 1982) y treinta minutos (Sanger, 1985; White y cols., 1991; Arenas y cols., 1993).

El mecanismo exacto por el cual actúa el efecto inhibitor del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada no es conocido. Algunos autores defienden la teoría de la incapacitación motora, según la cual los neurolépticos lo que hacen es deteriorar la habilidad de los animales para ejecutar las respuestas motoras requeridas (Fibiger y cols., 1976; Fowler y cols., 1986; Salamone, 1988). Otros postulan la teoría de la anhedonia, presentando evidencia de que los neurolépticos disminuyen el interés del sujeto por el refuerzo mientras su habilidad para ejecutar la respuesta perdura (Wise, 1982). Esta "indiferencia" ya fue expresada por Laborit y cols. (1952) en su primera descripción de las propiedades terapéuticas en Psiquiatría de la clorpromacina. Y en tercer lugar, nos encontramos con la teoría de los efectos disociativos, es decir, la inhibición del aprendizaje por los antipsicóticos se debería a un deterioro en la capacidad asociativa del sujeto, necesaria para el condicionamiento (Beninger, 1983).

Las ratas machos son los sujetos experimentales que normalmente se utilizan en las técnicas de condicionamiento instrumental. La razón principal reside en que sus niveles de actividad están menos sujetos a variaciones cíclicas por la influencia de los cambios hormonales, como ocurre en las hembras (Beninger, 1989). Pero al no estudiar los efectos del haloperidol sobre el género femenino, se está presuponiendo, se entiende, una "igualdad" de tales efectos sobre ambos géneros, algo que se debería comprobar.

Si observamos el efecto del haloperidol sobre la respuesta condicionada en general, encontramos algún trabajo que detecta diferencias de género en el efecto del haloperidol (Dalton y cols., 1986; van Hest y cols., 1988). En una conducta controlada por un programa de refuerzo (refuerzo diferencial de tasas bajas, DRL 15 seg), los ratones machos se mostraban más sensibles a los

efectos inhibitorios del haloperidol que los ratones hembras (van Hest y cols., 1988). Mientras, el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína conseguida presionando una palanca, fue mayor en las ratas hembras que en los machos (Dalton y cols., 1986).

Revisiones en la clínica sobre los efectos de los neurolépticos en pacientes esquizofrénicos, también han mostrado diferencias de género. Algunos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con dichos fármacos induce más cambios terapéuticos favorables en mujeres que en los hombres (Halbreich y cols., 1984). Pero esta diferencia desaparece cuando la mujer tiene más de cuarenta años (Seeman, 1986; Yonkers y cols., 1992). La discinesia tardía, uno de los efectos secundarios más graves del tratamiento prolongado con neurolépticos, se presenta más frecuentemente en las mujeres postmenopáusicas que en los hombres (Smith y cols., 1978).

Teniendo en cuenta estas diferencias de género descritas, en un trabajo anterior (Arenas y cols., 1993) evaluamos los efectos del haloperidol sobre la respuesta de evitación en una "shuttle-box" de dos sentidos con ratones machos y hembras. Para ello elegimos una dosis (0.25 mg/kg de haloperidol) que claramente deterioraba la adquisición de la respuesta condicionada de evitación (Sanger, 1985). Los resultados mostraron claras diferencias de género en los animales tratados, apareciendo los machos más afectados que las hembras por el efecto inhibitor del haloperidol. Los ratones machos tratados con el fármaco realizaron un menor número de escapes y un mayor número de no respuestas que los ratones hembras tratados. No se encontraron diferencias de género en las respuestas de los sujetos controles, aunque algunos autores han descrito dimorfismo sexual en tareas condicionadas, como la respuesta de evitación, con animales no tratados (Beatty, 1979; van Haaren y

cols., 1990). Hay que tener en cuenta que los sujetos experimentales de dichos trabajos, son ratas en su mayoría y los ratones evaluados son de razas distintas a los utilizados en nuestro trabajo.

La investigación descrita a continuación pretende profundizar en dichas diferencias de género encontradas en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa. Para ello se diseñaron tres experimentos. En el primer experimento se evalúa el efecto inhibitor sobre la actividad motora espontánea de distintas dosis del fármaco en ambos géneros. El propósito fue elegir la dosis de haloperidol más adecuada para nuestro estudio. Frecuentemente, la disminución de la locomoción de los animales causada por el haloperidol ha contaminado los resultados de trabajos donde se observaba el efecto del fármaco sobre el condicionamiento (Beninger, 1989). El segundo experimento se diseñó para comprobar si se presentaban diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa y sobre la ejecución de la respuesta condicionada. Para ello, no sólo se ha evaluado el efecto del tratamiento sobre el aprendizaje de la tarea durante cinco sesiones, sino también el efecto agudo del fármaco sobre la ejecución de la respuesta previamente entrenada. En un tercer experimento, se pretendió observar la interacción de los estrógenos con el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de evitación activa. Consistió en un primer acercamiento hacia las posibles causas de las diferencias de género descritas. Los tres experimentos realizados son expuestos tras una revisión teórica del tema.

Capítulo II

CARACTERISTICAS GENERALES DEL HALOPERIDOL

1. ORIGEN Y QUIMICA.

El haloperidol ($C_{21}H_{23}ClFNO_2$) es un potente neuroléptico del grupo de las butirofenonas, cuyo nombre químico es 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-butanona. 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 Alvarez-Gonzalez, 1988).

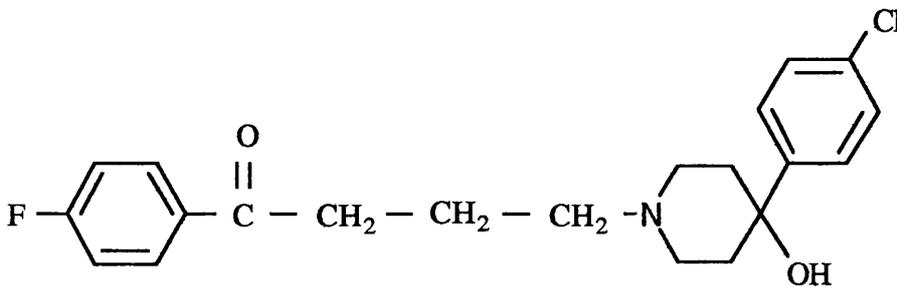


Fig. 1.- Fórmula química del haloperidol.

Descubierto por Paul Janssen en 1957 (Laduron, 1989), es de uso frecuente en el tratamiento de los desordenes psicóticos,

particularmente en el de la 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 (Niemegeers y Laduron, 1977).

2. FARMACOCINETICA.

El perfil farmacocinético del haloperidol es importante para comprender su farmacodinámica y su uso terapéutico en la clínica (Chang y cols., 1992). Sus concentraciones en el cuerpo han sido medidas tanto en estudios experimentales como clínicos, por una gran variedad de técnicas analíticas. Podemos destacar la radioinmunoensayo que mostró mayor exactitud que los procedimientos de fluorimetría. La cromatografía líquida de alta precisión (Eyles y cols., 1992), ha sido la técnica más popular para medir las concentraciones de haloperidol en plasma; junto con el radioensayo con receptores de neurolepticos (Sunderland y Cohen, 1987; Eyles y cols., 1992), desarrollada para cuantificar el bloqueo de los receptores dopaminérgicos por parte de los neurolepticos (ver revisión de Froemming y cols., 1989).

La aplicación intravenosa del haloperidol ha sido descrita como procedimiento eficaz y seguro en la clínica. Dosis entre 1 y 15 mg son utilizadas eficazmente en el tratamiento de los episodios psicóticos agudos, principalmente por la rapidez de su efecto frente a la administración oral (Froemming y cols., 1989). El haloperidol administrado intramuscularmente a sujetos voluntarios es rápidamente absorbido, obteniendo en veinte minutos la concentración máxima en sangre (Cressman y cols., 1974). La administración intramuscular del haloperidol también

es muy utilizada para tratar los episodios psicóticos agudos, remitiendo los síntomas a los treinta o sesenta minutos de su administración (Froemming y cols., 1989). En la práctica experimental con roedores, el haloperidol se administra frecuentemente por vía intraperitoneal o subcutánea (Zetler y Baumann, 1985; Cohen y cols., 1988). Una inyección subcutánea de 0.6 mg/kg de haloperidol a ratones machos CF-1, alcanza sus niveles máximos en plasma a los 2 min y en todo el cerebro transcurridos 15 min (Zetler y Baumann, 1985).

Una vez absorbido pasa a la circulación general, donde se une entre un 90-98% del total a las proteínas plasmáticas, permaneciendo farmacológicamente activa sólo la fracción libre (Bueno y cols., 1985). El haloperidol se distribuye por todos los tejidos del cuerpo debido a su gran liposolubilidad, atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica (Reynolds, 1982; Bueno y cols., 1985; Sunderland y Cohen, 1987). La concentración de haloperidol en el cerebro es más elevada que en el plasma (Carlsson, 1982). En ratones machos, los niveles plasmáticos de haloperidol (0.6 mg/kg, s.c.) disminuyeron más rápidamente durante las primeras 6 horas; mientras que su concentración en el cerebro se mantuvo alta durante ese tiempo, disminuyendo fuertemente entre las 12-24 horas (Zetler y Baumann, 1985).

Generalmente se le atribuye una vida media plasmática que oscila entre las 13 y las 40 horas, considerando que su eliminación es prácticamente total a las 72 horas (Velasco-Martin y Alvarez-Gonzalez, 1988). Sin embargo, existe la hipótesis de que el fármaco perdura durante semanas en los tejidos corporales, aunque son pocos los estudios que hayan medido las concentraciones del fármaco después de las 48 horas. Cohen y cols. (1988) realizaron un estudio sobre la persistencia del haloperidol en el cerebro, comprobando que una sola inyección i.p. de 0.3 mg/kg de haloperidol, disminuía la conducta

estereotipada inducida por apomorfinina (0.3 mg/kg s.c.) transcurridos 21 días desde su administración. La duración de la acción del haloperidol es prolongada en comparación con otros neurolépticos, p.e. la clorpromacina (Cohen y cols., 1988).

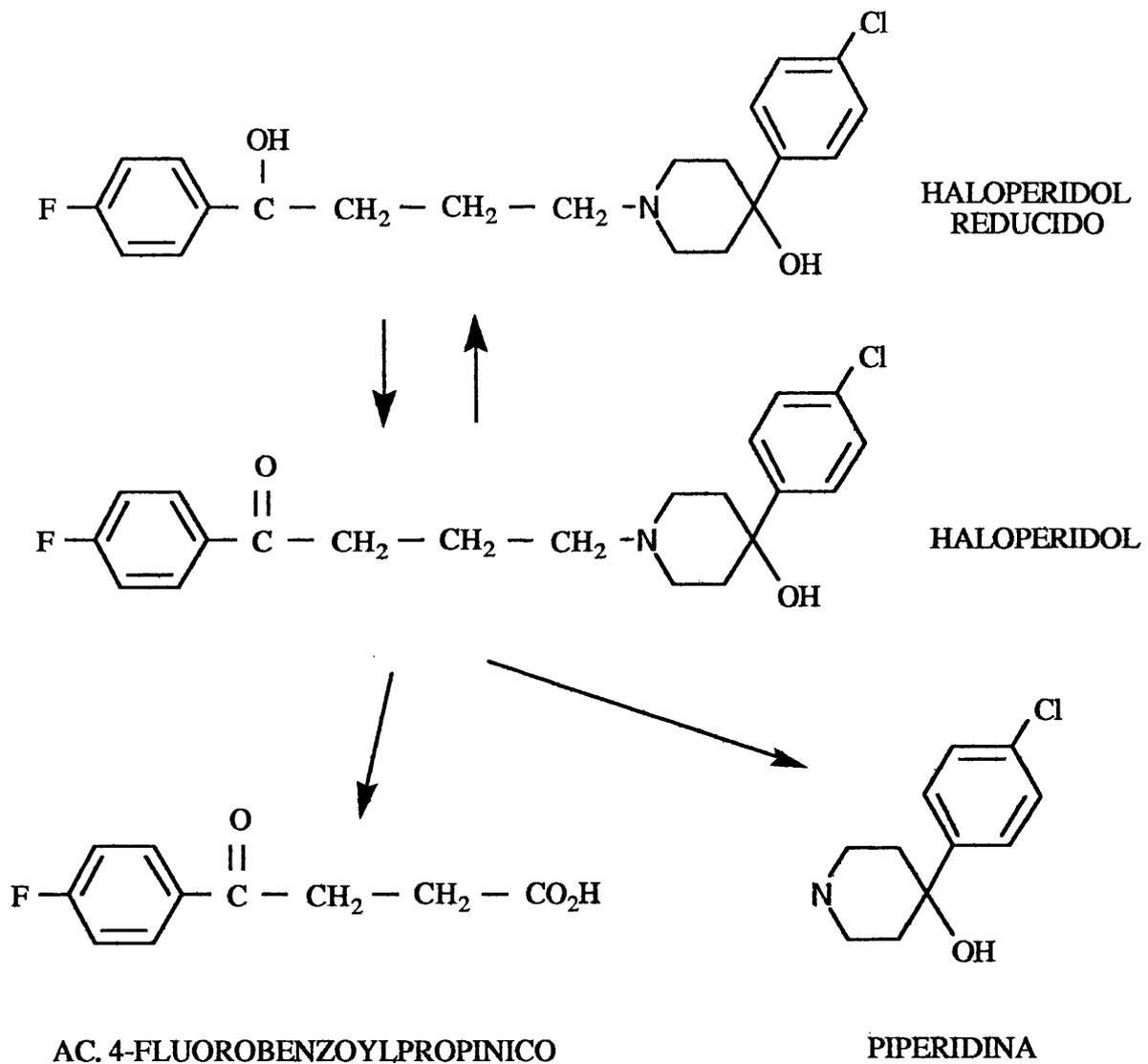


Fig. 2.- Metabolismo del haloperidol (Copiado de Froemming y cols., 1989).

El metabolismo del haloperidol en seres humanos y en la rata implica la división de la molécula por una dealquilación oxidativa del enlace C-N de la cadena central a la forma del metabolito piperidina y al ácido 4-fluorobenzoylpropionico (Forsman y cols., 1977). Se produce principalmente en el hígado, eliminándose intacto solamente el 1% del fármaco a través de la orina y transformado, por heces y orina principalmente (Velasco-Martin y Alvarez-Gonzalez, 1988).

El haloperidol también es metabolizado via reducción de una cetona benzílica a un alcohol, conocido el metabolito resultante con el nombre de 'haloperidol reducido' (Forsman y Larsson, 1978). Este metabolito es inactivo, es decir, el haloperidol reducido no tiene una acción antipsicótica; pero se ha comprobado la reconversión del haloperidol reducido a haloperidol. Esto podría explicar la efectividad mostrada en algunas pruebas de actividad neuroléptica (Chang y cols., 1988; Chang, 1992). Esta interconversión parece ser específica de la especie (Chang y cols., 1988; Froemming y cols., 1989). Algunos autores han estudiado la relación entre las concentraciones plasmáticas de haloperidol reducido y la respuesta aguda en el tratamiento de la esquizofrenia, obteniendo un escaso valor predictivo de la respuesta al tratamiento (Kelly y cols., 1990; Eyles y cols., 1992).

Los principales factores que pueden alterar la disponibilidad del haloperidol o haloperidol reducido en humanos son: la edad, a menor edad menor concentración en plasma de haloperidol; el ciclo circadiano, la concentración en plasma del fármaco era menor si se administraba por la mañana que por la tarde a pacientes esquizofrénicos; y la raza, pacientes chinos tenían concentraciones de haloperidol en plasma mayores que pacientes de raza blanca siendo tratados con las mismas dosis (Froemming y cols., 1989). Chang y cols. (1988) sugieren

que la alta variabilidad en la biodisponibilidad oral del haloperidol puede ser debida a las diferencias interindividuales en la extensión del metabolismo hepático en su primer pase a través del hígado.

El estudio de la relación entre concentración en plasma y respuesta terapéutica en el caso del haloperidol, resulta sencilla en comparación a otros neurolépticos porque no presenta metabolitos psicoactivos en su degradación. Así, el determinar la existencia de una ventana terapéutica para las concentraciones plasmáticas del haloperidol, ha provocado continuos trabajos (ver Froemming y cols., 1989; Eyles y cols., 1992). Los estudios realizados para determinar la relación entre las concentraciones de haloperidol en los glóbulos rojos de la sangre y la respuesta clínica han mostrado resultados contradictorios. Del mismo modo, los datos de las concentraciones de haloperidol en el líquido cefalorraquídeo tampoco han mostrado ser de valor para determinar su eficacia clínica (Froemming y cols., 1989). Tal vez la ausencia de correlaciones significativas encontradas hasta el momento, se deba a la variedad de parámetros incluidos en esos estudios: diferentes métodos utilizados; distintas estrategias en la administración de la dosis (fija-variable-incrementada); gran variación de la duración de los estudios (de 7 días a 6 meses); entre otros (Froemming y cols., 1989).

3. MECANISMOS DE ACCION.

El estudio de los mecanismos de acción de los neurolépticos, ha proporcionado gran información no sólo sobre la base de enfermedades mentales como es la esquizofrenia, sino también sobre el conocimiento y funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC). Pero a pesar de el gran número de trabajos realizados durante los más de treinta años que han sido

utilizados estos fármacos, su mecanismo de acción no ha sido totalmente aclarado (Ellenbroek y cols., 1991; Vincent y cols., 1991).

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, el haloperidol, al igual que los neurolépticos en su conjunto, actuaría principalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos del SNC (Miller y cols., 1990). En la década pasada, esta parecía ser condición necesaria y suficiente para que un compuesto tuviera propiedades antipsicóticas (Ginestet y Kapsambelis, 1984). El bloqueo de estos 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 neurolépticos estimularían la síntesis y turnover de la dopamina al igual que su liberación (Carlsson, 1982). Pero el mecanismo resulta mucho más complejo teniendo en cuenta los nuevos avances en la materia.

Tipos de receptores postsinápticos dopaminérgicos

En primer lugar, existen diferentes tipos de receptores dopaminérgicos (Kebabian, 1984; Healy, 1991; Davis y cols., 1991) y los neurolépticos no actúan de la misma manera sobre todos, observándose grandes diferencias entre los distintos fármacos (Lappalainen y cols., 1990; Ellenbroek y cols., 1991). Podemos distinguir actualmente hasta 5 tipos de receptores dopaminérgicos. Los receptores D1 se relacionan con la adenilciclasa y presentan baja afinidad por la [³H]espiperona (Farde y cols., 1987; Davis y cols., 1991). Aunque parece haber evidencias que apuntan la existencia de varios isómeros del receptor D1, de momento sólo se han distinguido dos: el D1_a, en el estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio; y el D1_b, restringido al núcleo mamilar, el hipocampo y el núcleo

pretectal anterior (Vadasz y cols., 1992). Los receptores D2, por el contrario, se asocian negativamente con la adenilciclase y muestran una alta afinidad por la [³H]espiperona, localizándolos en mayor medida en el estriado y en el sistema límbico (Farde y cols., 1987; Davis y cols., 1991). También, se han distinguido dos subtipos el D2a y el D2b (Davis y cols., 1991).

En 1990, Sokoloff y cols. aislan el receptor dopaminérgico D3, con similares propiedades al D2 pero preferentemente localizado en las áreas límbicas del cerebro (Healy, 1991; Vadasz y cols., 1992). 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 cortex frontal; y presenta gran afinidad por los neurolépticos atípicos como la clozapina (Vadasz y cols., 1992). Y por último estaría el receptor D5, muy similar al D1, pero con mayor afinidad por la dopamina (Davis y cols., 1991). Se ha detectado principalmente en el putamen-caudado, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y el bulbo olfatorio (Vadasz y cols., 1992).

El haloperidol demostró una mayor afinidad para bloquear los receptores D2 que los D1 o D3 (Ellenbroek y cols., 1991; Vadasz y cols., 1992), pero harían falta más estudios para los nuevos tipos de receptores dopaminérgicos.

Vías neuronales dopaminérgicas

Anatómicamente, en el SNC, se distinguen tres vías neuronales dopaminérgicas principales: la vía nigroestriatal, la mesolímbica y la tuberoinfundibular. Los efectos de los neurolépticos sobre las diferentes vías no son equivalentes (Davis y cols., 1991).

La administración aguda de los neurolépticos incrementó la actividad neuronal dopaminérgica en los sistemas nigroestriatal

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 nigro-estriado, Ginestet y Kapsambelis (1984) observaron que el tratamiento agudo con haloperidol provocaba un aumento de las tasas de metabolitos de la dopamina (DA) (Acido homovanílico (HVA) y Acido 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 límbico y mesocortical, manteniéndose elevadas las tasas de HVA a nivel de la corteza cerebral en pacientes esquizofrénicos tratados con neurolepticos durante años (Ginestet y Kapsambelis, 1983). Sin embargo, la administración durante tan sólo 18 días con haloperidol (1 mg/kg/día, s.c.), disminuyó el turnover de la dopamina en el sistema nigroestriatal, pero también en el sistema mesolímbico, no observándose tal efecto en el cortex prefrontal (Lappalainen y cols., 1990).

Estudios electrofisiológicos muestran que la administración aguda de haloperidol incrementa la proporción de disparos de las neuronas dopaminérgicas, bien por bloquear los autorreceptores que regulan el impulso nervioso (receptores somatodendríticos) o por inhibir las vías de retroalimentación negativa postsinápticas o bien por ambos medios (Doherty y Gratton, 1991). Sin embargo, después de un tratamiento crónico (3-4 semanas) con haloperidol, la proporción de disparos de la neurona dopaminérgica disminuye significativamente por debajo de los niveles normales en los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal y mesolímbico. A este estado de inactivación de las neuronas dopaminérgicas tras la administración crónica del

haloperidol, se le conoce con el nombre de "bloqueo de la despolarización" (Davis y cols., 1991; Doherty y Gratton, 1991).

La administración crónica de haloperidol, no sólo provoca cambios funcionales en la actividad dopaminérgica, sino que también se han observado cambios ultraestructurales de las sinapsis axodendríticas en el cortex prefrontal medial de la rata tras recibir haloperidol (4 μ mol/kg/día, oral) durante un año (Vincent y cols., 1991). Dosis diarias más altas de haloperidol, produjeron los mismos cambios en sólo 16 semanas en las sinapsis de la sustancia negra, el cuerpo estriado y el cortex prefrontal medial (Vincent y cols., 1991).

Así, la evidencia experimental parece indicar que el tratamiento prolongado con haloperidol (1 mg/kg/día durante 3 semanas): (a) produce un incremento en el número de receptores dopaminérgicos D2, (b) influye sobre la transmisión dopaminérgica e (c) induce una variedad de cambios bioquímicos y ultraestructurales en el cerebro de la rata. Los cambios en el número de los receptores dopaminérgicos D2 pueden asociarse con alteraciones morfológicas en los contactos sinápticos, los cuales a su vez, se cree son debidos a la desregulación de la actividad electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas en las ratas tratadas con haloperidol (Uranova y cols., 1991).

Las estructuras que median la acción antipsicótica parecen ser distintas a las que producen los efectos extrapiramidales (principales efectos secundarios de los neurolepticos). En la clínica algunos autores han observado un retraso en los efectos antipsicóticos con el tratamiento de neurolepticos, 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. Lappalainen y cols., 1990; Ellenbroek y cols., 1991). Miller y cols. (1990) han postulado recientemente, que son los receptores D1 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. Por tanto digamos sólo que el haloperidol parece que produce sus efectos antipsicóticos, directa o indirectamente, a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 (Ellenbroek y cols., 1991).

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. (1991) sugirieron que sería el sistema mesolímbico el preferentemente involucrado en la acción del sulpiride sobre el refuerzo. Estas hipótesis encontrarían apoyo en la actuación de nuevos compuestos neurolépticos como la

clozapina, que parecen actuar preferentemente sobre el sistema mesolímbico presentando muy pocos efectos extrapiramidales (Lappalainen y cols., 1990; Meltzer, 1991).

En resumen, los resultados de los trabajos arriba mencionados, sugieren que el haloperidol actuaría principalmente sobre la neurotransmisión dopaminérgica bloqueando los receptores D2 del sistema mesolímbico (principal responsable de su acción antipsicótica) y del sistema nigroestriatal (principal responsable de sus efectos extrapiramidales). Pero no se descarta la posibilidad de que nuevos estudios aporten mayor evidencia y claridad sobre su actuación en el SNC.

Acción sobre otros sistemas de neurotransmisión

El haloperidol también actúa en menor medida sobre otros sistemas de neurotransmisión (Ginestet y Kapsambelis, 1984):

- Sobre el sistema noradrenérgico, actúa bloqueando preferentemente los alfa-adrenorreceptores postsinápticos (Carlsson, 1982). Se pensaba que esta acción no era esencial para el efecto antipsicótico, pues algunos neurolépticos carecen de dicha actividad noradrenérgica. Sin embargo, trabajos recientes no descartan esta posibilidad. Yamada y cols. (1991) comprobó que la administración de haloperidol durante una semana disminuyó los niveles de noradrenalina en distintas regiones del cerebro anterior del ratón. Otros 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).

- Se ha recogido que el haloperidol afecta al sistema serotoninérgico (Tamminga y Gerlach, 1987), sin embargo, no es efectivo para contrarrestar los efectos inducidos por la serotonina (5-HT) cuando se administra 5-hidroxitriptófano; ni tampoco influye sobre el turnover (Carlsson, 1982) ni sobre su síntesis (Lappalainen y cols., 1990).

- Los neurolépticos estimulan el turnover 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 haloperidol 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; Rupniak y cols., 1986), debido al incremento en la inhibición dopaminérgica con la administración crónica del haloperidol (Rupniak y cols., 1986).

4. ACCION CLINICA.

4.1. Efectos terapéuticos.

Siguiendo la exposición de Bueno y cols. (1985), a continuación vamos a resumir las principales aplicaciones del haloperidol en la clínica.

Tratamiento de la esquizofrenia. Se podría decir que el uso por excelencia del haloperidol es el tratamiento de la esquizofrenia. Su uso no se aconseja cuando el paciente esquizofrénico tiene antecedentes de afectación cerebral orgánica, debido a su mayor capacidad para inducir efectos

extrapiramidales que otros neurolépticos. Está principalmente indicado en esquizofrénicos catatónicos, por su elevada potencia.

En el tratamiento de la manía. El haloperidol se administra como tratamiento complementario al litio, para disminuir la hiperactividad motora que acompaña a los episodios maníacos.

En el tratamiento de enfermedades extrapiramidales. Desde que se puso de manifiesto que la corea de Huntington consistía en una hiperactividad dopaminérgica a nivel del cuerpo estriado, se han utilizado antipsicóticos para su tratamiento, principalmente el haloperidol. También se ha mostrado efectivo en el tratamiento de los movimientos coreicos de tipo senil.

En el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette. El haloperidol es el fármaco más ampliamente utilizado en el tratamiento de este síndrome, debido a su alto porcentaje de mejorías, superior al 90%. Sin embargo, los efectos secundarios aparecidos (acatisia, disforia, discinesia tardía) hacen en ocasiones cambiar el uso del haloperidol por pimozide o flufenazina o incluso por otro tipo de fármacos (Brunn, 1988).

En las personalidades limítrofes. Debido a la variedad de la sintomatología presentada, se han empleado todo tipo de psicofármacos. El haloperidol se ha indicado cuando aparecen crisis psicóticas o en casos de episodios violentos.

En el tratamiento de los trastornos depresivos. Se administra haloperidol u otro neuroléptico cuando el sujeto deprimido presenta ideas delirantes y/o alucinaciones, principalmente al inicio del tratamiento con antidepresivos debido al tiempo de latencia bioclínica de éstos.

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

vascular, ...). En cualquiera de estos casos el uso de haloperidol es frecuente junto al tratamiento etiológico.

En la infancia. En pediatría se restringe el uso del haloperidol a las psicosis infantiles, mejorando las conductas autoagresivas, estereotipias, discontrol emocional e irritabilidad, mostrando poco efecto en las conductas autistas. También se ha administrado haloperidol en el síndrome del niño hiperactivo y en los trastornos de déficit atencional, pero ha mostrado resultados positivos inferiores a los ofrecidos con psicoestimulantes.

4.2. Efectos secundarios.

Los efectos secundarios del haloperidol son numerosos, aquí sólo pretendemos destacar los más importantes. Para mayor información sobre el tema veanse los siguientes trabajos que han servido de documentación 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; Adler y cols., 1989; Casey, 1991.

Efectos extrapiramidales

Los efectos motores producidos por los neurolepticos son llamados colectivamente efectos extrapiramidales por su similitud con los síntomas mostrados con disfunciones conocidas en el sistema extrapiramidal de el cerebro (Carlton, 1983). Tradicionalmente se ha relacionado la capacidad para inducir efectos extrapiramidales con su eficacia terapéutica. La incidencia de estos efectos secundarios varía, dependiendo del estudio que se considere, entre 80-95% de los pacientes con administración aguda de neurolepticos 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. 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 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 el deterioro en los procesos de memoria a corto plazo (Fayen y cols., 1988).

Clásicamente, los neurolépticos se han distinguido entre típicos y atípicos, según su mayor o menor capacidad para producir efectos extrapiramidales. El haloperidol es un claro

ejemplo de neuroléptico típico, por su gran potencia para producir dichos efectos secundarios. Se ha observado un claro incremento de estas reacciones extrapiramidales cuando se administran dosis de haloperidol por encima de 32 mg/día y por debajo de 60 mg/día. Parece ser que la dosificación influye sobre la incidencia de estos efectos secundarios de una manera curvilínea.

Los principales efectos secundarios de tipo extrapiramidal son:

- Distonías agudas (discinesias agudas):

Sintomatología: Corresponden a contracciones musculares sostenidas, que inducen a posturas anómalas por afectación de la musculatura de la espalda, nuca y zona bucal principalmente. En general son autolimitantes y benignas.

Incidencia: Aparece entre un 5-10% aproximadamente de los pacientes tratados y suele afectar con más frecuencia a los niños y adultos jóvenes, 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 del tratamiento. El haloperidol frecuentemente produce distonía, sobre todo cuando se prescribe a una dosis superior a 15 mg al día.

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

Tratamiento: la administración de antiparkinsonianos hace desaparecer rápidamente la sintomatología.

- 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.

Incidencia: Aparece prácticamente en todos los sujetos tratados en sus manifestaciones leves, 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 tiroxina-hidroxilasa y DOPA descarboxilasa 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 como 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.

- Acatisia:

Sintomatología: Consiste en la incapacidad que sufre el enfermo para permanecer quieto; se pasea de forma constante, balancea las piernas de forma característica y no puede permanecer más de unos minutos quieto. Está compuesto por una experiencia subjetiva de inquietud motora, y unos signos motores objetivos, sacudidas y balanceos de piernas, etc. No deben confundirse con manifestaciones motoras de tipo ansioso.

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. La administración de ansiolíticos como el diazepam, también resulta efectiva.

- Discinesias tardías:

Sintomatología: Se caracteriza por movimientos de meter y sacar la lengua, succión estereotipada, deglución continuada y distorsiones faciales espásticas. 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. Se presentan al menos después de llevar tres meses de tratamiento con antipsicóticos.

Incidencia: Varía ampliamente según los autores, oscilando entre 0,5 a 56%, siendo más frecuente en mujeres y ancianos, así como en sujetos con síndromes cerebrales orgánicos previos al tratamiento con neurolépticos.

Mecanismo: La fisiopatología del proceso parece residir en una hipoactividad colinérgica estriatal debida a una hipersensibilidad funcional de los receptores dopaminérgicos estriatales consecuencia a su vez del tratamiento crónico con neurolépticos como el haloperidol (Rupniak y cols., 1986). Tras un bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos por el haloperidol, se produce una "denervación" farmacológica. 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 curso irreversible de este síndrome 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 su 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 que el haloperidol. 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.

- 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 sea correlacionado con la administración de antipsicóticos como el haloperidol de alta potencia farmacológica. Mejora al retirar el tratamiento.

- Síndrome neuroléptico maligno:

Sintomatología: Rigidez muscular, hipertermia, alteración de la conciencia y disfunción autonómica.

Prevalencia: Es de baja ocurrencia y se asocia al haloperidol y otros neurolépticos de alta potencia farmacológica.

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

Alteraciones endocrinas

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

- Galactorrea: provocada por el aumento de los niveles de prolactina por la acción 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 de haloperidol, los niveles plasmáticos de prolactina inducida por el tratamiento farmacológico difieren de hombres a

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

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).

- Inadecuada secreción de la hormona antidiurética se ha observado en mujeres que tomaban haloperidol. En raras ocasiones puede llegar a producirse una intoxicación hídrica por la inhibición en la secreción de esta hormona.

Otras alteraciones orgánicas

- Efectos cardiovasculares: La hipotensión ortostática se debe al bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos centrales y periféricos, por lo que es menos probable que el haloperidol la provoque frente a otros neurolépticos. Y las alteraciones electrocardiográficas secundarias también son raramente observados con el haloperidol.

- Efectos gastrointestinales: Sequedad de boca debido al efecto anticolinérgico de este fármaco. Suele desaparecer con el tiempo. Y trastornos de la motilidad esofágica en forma de disfagia (dificultad para tragar).

- Alteraciones hematológicas: Se ha observado agranulocitosis en el tratamiento con haloperidol.

- Hepatopatías como la ictericia, han sido descritas con el tratamiento con altas dosis de haloperidol. Las disfunciones hepáticas suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento y se ha sugerido una etiología de tipo alérgico.

- Alteraciones dermatológicas: Ocasionalmente se ha detectado fotosensibilidad cutánea con la administración de haloperidol.

- Alteraciones oftalmológicas: Pueden aparecer opacidades de la córnea y pigmentación.

Sobredosis

Como casi todos los neurolepticos, el haloperidol es relativamente atóxico, su margen de seguridad es de 3.000 (proporción entre la dosis activa mínima y la dosis letal) (Niemegeers y Laduron, 1977). Sin embargo una sobredosis provoca hipotermia junto con bradicardia, somnolencia, estupor o coma.

5. EFECTOS CONDUCTUALES EN ANIMALES.

El estudio científico de los efectos conductuales de los neurolepticos implica a diferentes disciplinas. En Psicofarmacología se utilizan las pruebas conductuales para evaluar la potencia de neurolepticos conocidos y para identificar nuevos compuestos. En la Psicología Fisiológica, los neurolepticos resultan una herramienta útil para investigar los procesos conductuales en los cuales está involucrada la DA (Salamone, 1987).

El haloperidol afecta a un gran variedad de conductas. Sin pretender realizar una revisión exhaustiva, a continuación

presentamos en la Tabla 1, un resumen básico sobre algunas conductas alteradas por el haloperidol, la dirección de estos efectos y a qué dosis ocurren. Los trabajos recogidos en la tabla se han agrupado en tres grandes bloques: estudios sobre el efecto del haloperidol en conductas espontáneas, estudios sobre el efecto del haloperidol sobre conductas inducidas por otros fármacos y estudios sobre el efecto del haloperidol sobre conductas instrumentales reforzadas positivamente. En este resumen no se han incluido aquellas conductas instrumentales reforzadas negativamente, porque se ven en un capítulo posterior.

Como el resto de los neurolepticos, el haloperidol induce catalepsia en función de la dosis (Campbell y cols., 1980; Campbell y Baldessarini, 1982; Antelman y cols., 1986; Campbell y cols., 1988; Itawa y cols., 1989; Fujiwara, 1992; Navarro y cols., 1992), mostrándose un efecto bifásico cuando se utilizan dosis extremas, 0.03-10 mg/kg (Campbell y cols., 1988). También, disminuye la actividad motora general (Carey y Kenney, 1987b; Lynch, 1990; Fujiwara, 1992) aumentando la inmovilidad mostrada por los sujetos (Simon y cols., 1989; Miñarro y cols., 1990). Por tanto, el haloperidol disminuye 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; Redolat y cols., 1991). Al margen de su efecto motor, el haloperidol tiene 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).

El haloperidol no produce aversión gustativa condicionada (Giardini, 1985), llegando incluso a atenuar la aversión gustativa

condicionada inducida por anfetamina en ratas (Rabin y Hunt, 1989).

Por tratarse de un bloqueante de la transmisión dopaminérgica, el haloperidol reduce 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, fueron bloqueadas desde 0.05 hasta 0.25 mg/kg de haloperidol (Poncelet y cols., 1987; Clark y cols., 1991). Dosis mayores (1,4 y 1,6 mg/kg/día) durante un año causaron una exageración de la conducta estereotipada inducida por altas dosis de apomorfina (Rupniak y cols., 1984).

Encontramos numerosos trabajos que hace referencia a los efectos del haloperidol sobre los procesos reforzantes (autoestimulación intracraneal eléctrica o con drogas, condicionamientos, ...). Pero los primeros trabajos que pusieron de relieve este efecto del haloperidol, fueron aquellos que observaron su acción inhibitoria sobre la estimulación eléctrica reforzante (Salamone, 1987). Así, la administración aguda de haloperidol entre 50 y 125 µg/kg inhibió la estimulación eléctrica cerebral reforzante sobre el haz prosencefálico medial (Doherty y Gratton, 1991). En distintas pruebas que evalúan las respuestas condicionadas en ratas, se puede destacar que efectos inhibitorios leves fueron observados con haloperidol a la dosis de 0.02 mg/kg; efectos moderados fueron obtenidos con 0.04 mg/kg y efectos severos con 0.08 mg/kg (Niemegeers y Janssen, 1979). Así, la ED₅₀ (dosis que inhibe el 50% de la respuesta de evitación) del haloperidol en la prueba de evitación de Sidman fue de 0.03 mg/kg, s.c. (Niemegeers y cols., 1969a); mientras que en el condicionamiento Pauloviano del reflejo de la membrana nictitante, la ED₅₀ de haloperidol que retrasa la adquisición de la

respuesta condicionada, es de 1.52 $\mu\text{mol/kg}$ (Harvey, 1987). Tal vez debido a dicho efecto sobre el refuerzo, el haloperidol incrementa la autoadministración de cocaína a dosis relativamente bajas (Rupniak y cols., 1984; Roberts y Vickers, 1984 y 1987; Callahan y cols., 1991).

En general, este neuroléptico disminuye o incluso bloquea, 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, 1988; Ferré y cols., 1990; Feldon y Weiner, 1991), así como acelera la extinción de dichas respuestas condicionadas (Ettenberg y Camp, 1986b; Asin y Wirtshafter, 1990; Feldon y Weiner, 1991).

Tabla 1.1. : EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS ESPONTANEAS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFFECTOS DEL HALOPERIDOL
M. Nakama y cols. (1972)	0.1, 0.5, 1.0 y 2.5 mg/kg (i.p.; 30 min. antes)	Ratas Wistar (machos)	Actividad motora y defecación	Disminución de una manera dependiente de la dosis de ambas conductas
A. Delini-Stual y A. Vassout (1979)	1.0 y 2.5 mg/kg (i.p.; 30 min. antes)	?	Conducta muricida espontánea	Sólo la dosis mayor disminuye la conducta
A. Delini-Stual y A. Vassout (1979)	0.5 y 1.0 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratones aislados	Conducta de ataque	Disminución, dependiente de la dosis, de la conducta
A. Campbell y cols. (1980)	0.1-10 mg/kg (i.p.; 1 h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Catalepsia	Efecto cataléptico dependiente de la dosis
M.M. Bernardi y cols. (1981)	2.5 y 10.0 mg/kg (i.p.; durante 7 días, 0-6 min. antes)	Ratas Wistar (machos)	Locomoción y defecación	Disminución de la locomoción por ambas dosis sólo el primer día; e incremento de la defecación por la dosis mayor los días 1,2,3 y 5
A. Campbell y R. J. Baldessarini (1982)	1.0 mg/kg (i.p.; inmediatamente antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Catalepsia (durante 60 min, cada 5 min)	Mayor efecto cataléptico durante 3 ^o -4 ^o h P.M. que durante A.M.
G.J. Schaefer y R.P. Michael (1984)	0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (s.c.; 45 min antes)	Ratas CFE (hembras)	Actividad locomotora	Disminución de la actividad locomotora salvo por la dosis menor

Tabla 1.1. (Cont.) : EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS ESPONTANEAS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
S. E. Gramling y S. C. Fowler (1985)	0.06, 0.12, 0.24, 1.0 y 2.0 mg/kg (i.p.; 2 h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Conducta de beber	Disminución dependiente de la dosis de la conducta
E. Hard y cols. (1985)	0.06 mg/kg (i.p.; 40 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Actividad motora espontanea y "freezing" (reacción de inmovilidad audiogénica)	Disminución de la actividad motora y aumento de la inmovilidad
S. Ahlenius y V. Hillegaard (1986)	0.05, 0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg (i.p.; 1h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad locomotora	Disminución de la locomoción por las dosis 0.2-0.4
S.M. Antelman y cols. (1986)	0.4 mg/kg (i.p.; 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min. antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Catalepsia	Se observan más segundos de catalepsia cuanto más minutos han transcurrido de la administración del haloperidol
M.D. Bunsey y P.R. Sanberg (1986)	0.1, 0.5 y 1.0 mg/kg (i.p.; 30-180 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	20 aspectos de la locomoción en un campo abierto	Disminución de todos los parámetros evaluados por las tres dosis
R.J. Carey y S. Kenney (1987)	0.1 y 1.0 mg/kg (i.p.; 1h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad motora espontanea	Disminución de la actividad desde el primer día de tratamiento con la dosis alta y desde el tercer día de tratamiento con la dosis más baja
V. Hillegaard y cols. (1987)	0.32 y 1.25 mg/kg (i.p.; 0-8 h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad locomotora y catalepsia	Disminución de la locomoción y aumento de la catalepsia (el pico se encuentra a los 30 min en ambos efectos)

Tabla 1.1. (Cont.) : EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS ESPONTANEAS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
T. Ljungberg (1987)	0.05, 0.1, 0.2 y 0.5 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Conducta de beber tras una privación de 0-45 min	Disminución en la cantidad de agua ingerida con las tres dosis mayores de haloperidol
A. Campbell y cols. (1988)	0.03-200 mg/kg (i.p.; ?)	Ratas Sprague-Dawley (SD), Long Evans (LE), Fischer (FR) y Brown Norway (BN), (machos y hembras)	Catalepsia (durante 60 seg cada 10 min durante 1 h)	Apareció catalepsia en el rango de 0.03-10 mg/kg, observándose un efecto bifásico. DE50 (LE) = 0.411 (machos) y 0.129 (hembras) mg/kg
S. Iwata y cols. (1989)	0.05-2.0 mg/kg (i.p.; 30 min antes ó 10, 20 y 30 min antes)	Ratones ddY (machos)	Catalepsia	ED50 = 0.26 mg/kg cuando hay una sóla medida y ED50 = 0.13 mg/kg cuando hay tres medidas
V.M. Simón y cols. (1989)	0.25, 0.50 y 1.00 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratones OF1 (machos)	Conducta de ataque e inmovilidad	Las tres dosis disminuyen el ataque y aumentan el tiempo de inmovilidad mostrada por el animal de una manera dependiente de la dosis
M.T. Bardo y cols. (1990)	0.05 y 0.2 mg/kg (s.c.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad motora en un ambiente familiar o nuevo	Disminución de la actividad por la dosis mayor en un ambiente nuevo
S.C. Fowler y cols. (1990)	0.04, 0.08 y 0.16 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Fuerza de las patas delanteras para apretar una palanca que le proporciona leche	Disminución de la fuerza motora de una manera dependiente de la dosis
M. R. Lynch (1990)	0.1 mg/kg (i.p.; durante 21 días, 1 h antes del test la última inyección)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad motora espontanea	Disminución de la actividad motora espontanea, recuperando los niveles pretratamiento tras 48 h

Tabla 1.1. (Cont.) : EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS ESPONTANEAS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
J. Miñarro y cols. (1990)	0.25, 0.50 y 1.00 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratones OF1 (machos)	Conducta de ataque, inmovilidad, cuidado corporal, exploración social y no social	Disminución del ataque e inmovilidad por las tres dosis, del cuidado corporal por las dosis mayores y sólo la dosis más alta disminuye la exploración
S. Cabib y cols. (1990)	0.05, 0.1 y 0.25 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratones C57 BL/6 (machos)	Actividad locomotora	Disminución de la locomoción sólo por la dosis mayor
R. Redolat y cols. (1991)	0.01, 0.10 y 0.20 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratones Alderley-Park (hembras)	Cuidado corporal e investigación social	Disminución de la investigación social menos con la dosis más baja y disminución del cuidado corporal por la dosis mayor
S.C. Fowler y C. Mortell (1992)	0.03, 0.06, 0.12 y 0.25 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Efectos orolinguales diskinéticos en la conducta de beber	Déficits en la fuerza de la lengua desde la dosis 0.06
H. Fujiwara (1992)	0.0375, 0.075, 0.15 y 0.3 mg/kg (i.p.; 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 y 7.5 h antes)	Ratones ddY (machos)	Catalepsia	Incremento de la catalepsia dependiente de la dosis y del tiempo transcurrido
H. Fujiwara (1992)	0.0375 y 0.075 mg/kg (i.p.; 1.5 y 6.0 h antes)	Ratones ddY (machos)	Actividad motora espontanea vertical y horizontal	Sólo una disminución de la actividad vertical con la dosis mayor a la 1.5 y 6.0 h despues del tratamiento
J. F. Navarro y cols. (1992)	0.7 mg/kg (i.p.; 35 y 120 min antes)	Ratones OF1 (machos)	Catalepsia	Se observó mayor proporción de catalepsia a los 120 min

Tabla 1.2.: EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS INDUCIDAS POR OTROS FARMACOS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
T. Ljunberg y U. Ungerstedt (1978)	0.1 y 0.2 mg/kg (i.p.; 30 min. antes) 0.4, 0.7 y 1.0 mg/kg (i.p.; 60 min. antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad locomotora inducida por apomorfina (5 mg/kg)	Disminución de la actividad locomotora con las dosis 0.4-1.0
T. Ljunberg y U. Ungerstedt (1978)	0.1 y 0.2 mg/kg (i.p.; 30 min. antes) 0.4, 0.7 y 1.0 mg/kg (i.p.; 60 min. antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Mordisqueo compulsivo inducido por apomorfina (5 mg/kg)	Disminución del mordisqueo con las dosis 0.2-1.0
M.M. Bernardi y J. Palermo-Neto (1983)	5.0-20.0 mg/kg/día (i.p.; durante 25 días, 72 h después de la última inyección fueron evaluadas)	Ratas Wistar (machos)	Actividad locomotora inducida por apomorfina (0.025-20.0 mg/kg)	Incrementó la actividad locomotora inducida por apomorfina (0.025-3.0 mg/kg)
D.C.S. Roberts y G. Vickers (1984)	0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg (i.p.; 1h antes)	Ratas Wistar (machos)	Autoadministración de cocaína (0.75 mg/kg)	Incremento en la toma de cocaína (ED 125% = 0.044 mg/kg)
G.J. Schaefer y R.P. Michael (1984)	0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (s.c.; 45 min antes)	Ratas CFE (hembras)	Actividad locomotora inducida por d-anfetamina (10 mg/kg)	Disminución de la actividad locomotora con la dosis mayor
A. Campbell y cols. (1985)	0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg (i.p.; 1h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Conducta esterotipada inducida por apomorfina (0.3 mg/kg)	Disminución de la conducta esterotipada (ID50=0.118 mg/kg), incluso una semana después de su administración con la dosis 0.3 mg/kg.
S. Mithani y cols. (1986)	0.2 mg/kg (i.p.; 70 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Actividad motora y preferencia condicionada por un lugar inducidas por anfetamina (1.5 mg/kg) o metilfenidato (5 mg/kg)	Bloqueo de la actividad motora inducida por ambos fármacos y bloqueo del lugar preferente condicionado con anfetamina pero no con metilfenidato

Tabla 1.2. (cont.): EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS INDUCIDAS POR OTROS FARMACOS

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
D.C.S. Roberts y G. Vickers (1987)	0.075 mg/kg (i.p.; 1h antes)	Ratas Wistar (machos)	Autoadministración de cocaína (0.50 mg/infusión)	Aumenta el número de inyecciones de cocaína
M. Poncelet y cols. (1987)	0.06, 0.125 y 0.25 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas Wistar A.F. (machos)	Actividad locomotora inducida por amfetamina (2.5 mg/kg)	Disminución dependiente de la dosis de la actividad locomotora
B. M. Rabin y W. A. Hunt (1989)	0.1, 0.2 y 0.5 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas CrI:CD BR VAF/Plus (machos)	Aversión gustativa condicionada con amfetamina (3mg/kg)	Las tres dosis atenúan la aversión gustativa por igual
M.T. Bardo y cols. (1990)	0.05 y 0.2 mg/kg (s.c.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad locomotora inducida por anfetamina (2.0 mg/kg)	Bloqueo de la actividad inducida por anfetamina en un ambiente nuevo
S. Cabib y cols. (1990)	0.05, 0.1 y 0.25 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratones C57 BL/6 (machos)	Actividad locomotora inducida por cocaína (15 mg/kg)	Incrementó la hiperactividad inducida por cocaína con la dosis media, mientras la dosis alta bloqueó los efectos de la cocaína sobre la locomoción
P.M. Callahan y cols. (1991)	0.125, 0.250 y 0.500 mg/kg (i.p.; 15 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Autoadministración de d-amfetamina (1 mg/kg) o de cocaína (10 mg/kg)	Disminución del número de respuestas/min a ambos fármacos de las dosis mayores de haloperidol
D. Clark y cols. (1991)	0.025, 0.05, 0.10 y 0.20 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (?)	Hiperactividad motora inducida por amfetamina (1.5 mg/kg)	Disminución de la locomoción por todas las dosis de manera dosis-dependiente (ID50=0.03)

Tabla 1.3 : EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS INSTRUMENTALES REFORZADAS POSITIVAMENTE

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
C. Spyraiki y cols. (1982)	0.1 y 0.2 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Condicionamiento de un lugar preferente reforzado con comida	Bloqueo del establecimiento del lugar preferente
K. E. Asin y H. C. Fibiger (1984)	0.1 mg/kg (i.p.; 50 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Respuesta operante (presionar una palanca) reforzada con comida	Disminución de la proporción de respuestas
S. C. Fowler y cols. (1984)	0.06, 0.12 y 0.25 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Respuesta operante (presionar una palanca) reforzada con agua	Disminución dependiente de la dosis del número de refuerzos conseguidos y del tiempo sobre la tarea
S. E. Gramling y S. C. Fowler (1985)	0.06, 0.12, 0.24, 1.0 y 2.0 mg/kg (i.p.; 2 h antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Respuesta operante (lameteo)	Disminución dependiente de la dosis de la respuesta operante y aumento dependiente de la dosis de la duración de la respuesta
A. Ettenberg y C. H. Camp (1986)	0.15 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Extinción de una respuesta reforzada con comida	Retraso de la extinción de la respuesta reforzada parcialmente bajo los efectos del haloperidol (semejante al grupo con refuerzo intermitente)
A. Ettenberg y C. H. Camp (1986)	0.075 y 0.15 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Extinción de una respuesta reforzada con agua	Retraso de la extinción de la respuesta reforzada parcialmente bajo los efectos del haloperidol (semejante al grupo con refuerzo intermitente)
S. C. Fowler y cols. (1986)	0.04, 0.08 y 0.16 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Respuesta operante (presionar una palanca) reforzada con leche azucarada	Disminución dependiente de la dosis de la proporción de respuesta e incremento dependiente de la dosis de la fuerza y duración de la respuesta

Tabla 1.3. (Cont.): EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS INSTRUMENTALES REFORZADAS POSITIVAMENTE

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
E. D. Levin y cols. (1987)	0.45 mg/kg/día	Ratas Albino (hembras)	Errores y tiempo en recorrer un laberinto de 8 brazos	Aumento del número de errores, efecto que cesa tras una semana de tratamiento; y aumento de las latencias de respuesta
T. Ljungberg (1987)	0.02, 0.05 y 0.1 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Respuesta operante (presionar una palanca) reforzada con agua	Disminución de la proporción de respuestas con las dosis mayores de haloperidol
M. T. Martin-Iverson y cols. (1987)	0.03 y 0.083 mg/kg (i.p.; 25 min antes)	Ratas Long Evans (machos)	Percepción de la cantidad de comida	Ningún efecto
M. Poncelet y cols. (1987)	0.06, 0.125 y 0.25 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Ratas Wistar A.F. (machos)	Actividad locomotora condicionada con amfetamina	Disminución de la actividad motora con las dosis mayores de haloperidol
A. Ettenberg y C. L. Duvauchelle (1988)	0.15 y 0.3 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Condicionamiento de un lugar preferente mediante estimulación eléctrica del hipotálamo lateral	Bloqueo del condicionamiento con la dosis mayor
J. D. Salamone (1988)	0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg (i.p.; 60 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Actividad motora inducida por un programa reforzado con comida	Disminución de la actividad motora dependiente de la dosis
J. C. Horvitz y A. Ettenberg (1989)	0.15 y 0.30 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Reinstauración de la respuesta condicionada durante la extinción con un ensayo reforzado	Bloquea la recuperación de la conducta operante

Tabla 1.3. (Cont.): EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE CONDUCTAS INSTRUMENTALES REFORZADAS POSITIVAMENTE

AUTORES (AÑO)	DOSIS DE HALOPERIDOL	SUJETOS	CONDUCTA MEDIDA	EFECTOS DEL HALOPERIDOL
K. E. Asin y D. Wirtshafter (1990)	0.15 mg/kg (s.c.; 30 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Paradigma de la extinción latente modificado (refuerzo+haloperidol)	Los sujetos reforzados bajo los efectos del haloperidol no se diferenciaron de los no reforzados
S. Ferré y cols. (1990)	0.5 mg/kg (s.c.; durante 21 días antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Ejecución en un laberinto en T	Aumento de la latencia de respuesta, no afectando el porcentaje de aciertos, y provoca una extinción más rápida
A. Poling y cols. (1990)	0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg (i.p.; 30 min antes)	Palomos (machos)	Ejecución en un programa de adquisición repetida	Deterioro del aprendizaje de la tarea
M. Doherty y A. Gratton (1991)	25, 50, 75, 100, 125 µg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Long Evans (machos)	Respuesta a la estimulación eléctrica cerebral reforzante sobre el haz prosencefálico medial	Las dosis 50-125 µg/kg inhiben la estimulación eléctrica reforzante, no siendo efectiva la dosis menor y causando un bloqueo total de la respuesta la dosis mayor
C.L. Duvauchelle y A. Ettenberg (1991)	0.15 y 0.3 mg/kg (i.p.; 45 min antes)	Ratas Sprague-Dawley (machos)	Condicionamiento de un lugar preferente mediante estimulación eléctrica del cortex prefrontal medial	Bloqueo del condicionamiento de una manera dependiente de la dosis
J. Feldon y I. Weiner (1991)	0.1 mg/kg (i.p.; 60 min antes)	Ratas Wistar (machos)	Efecto del fármaco sobre la adquisición y extinción de una conducta reforzada continua y parcialmente	Peor adquisición de la conducta bajo los efectos del fármaco con el programa de refuerzo parcial que con el continuo y aumento de la proporción de la extinción

Capítulo III

EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN ANIMALES NO TRATADOS

1. DESCRIPCION DEL MODELO DE EVITACION ACTIVA.

El condicionamiento de evitación activa es una prueba muy utilizada en Psicofarmacología para la detección de nuevos compuestos antipsicóticos (Davidson y Weidley, 1976; Clark y cols., 1983). En ella el sujeto debe responder a un estímulo condicionado (EC) para evitar un evento aversivo como estímulo incondicionado (EI). El animal aprende a controlar la aplicación del EI con una reacción apropiada a las señales (EC) que preceden al estímulo nocivo. En un primer estadio, el sujeto "escapa" del EI cuando aprende la respuesta efectiva. Con mayor entrenamiento, llega a anticipar su respuesta "evitando" el estímulo nocivo cuando asocia la señal o EC con el EI (Bures y cols., 1983).

El fenómeno de la evitación aprendida presenta ciertos aspectos a nivel de paradigma y, principalmente, metodológicos, que deben ser considerados.

a) Paradigma

Las conductas de evitación han presentado dificultades para ser consideradas un paradigma del condicionamiento

clásico o un paradigma del condicionamiento instrumental (Overmier, 1979; Tarpay, 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 respondan si no se presenta la descarga eléctrica (Tarpay, 1980). Por ello, algunos autores han considerado que el condicionamiento de evitación activa constituye un único paradigma distinguible de los condicionamientos clásico e instrumental (Overmier, 1979). Pero, en la prueba de evitación activa hay que separar entre la respuesta de evitación y la de escape. La respuesta de evitación supone tanto un condicionamiento clásico como otro instrumental, mientras que la respuesta de escape supone sólo un condicionamiento 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 de el arreglo de contingencias entre estímulo y resultados. El experimentador controla la ocurrencia de estos eventos en el condicionamiento clásico, y en el condicionamiento instrumental, dispone el ambiente de tal manera que una respuesta es requerida para que un resultado particular ocurra (Beninger, 1989b).

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 estímular de la conducta: sistemas sensoriales del sujeto, experiencia previa, número y tipo de otros estímulos del ambiente, modo por el cual el estímulo llega a controlar la conducta, la naturaleza de la respuesta, la naturaleza del refuerzo (Dykstra y Genovese, 1987).

El aprendizaje de la respuesta de evitación condicionada también depende de una gran variedad de factores y de sus interacciones (propiedades del EC y EI; relación de los intervalos entre EC-EI, E-E, R-E; topografía de la respuesta requerida; características orgánicas específicas de la especie; configuración de los aparatos) (Overmier, 1979; Tarpy, 1980).

Características de los estímulos

Diferentes estímulos nocivos podrían ser utilizados como EI en la prueba de evitación, 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 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; Tarpay, 1980). En la *evitación no-discriminada*, o también conocida con el nombre de "evitación de Sidman", 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). 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). Aunque también hay que señalar la diversidad de datos obtenidos en diferentes especies (Tarpay, 1980).

La intensidad de EI, como variable del condicionamiento de evitación, ha sido ampliamente estudiado. Los niveles altos de intensidad retrasan la adquisición de la respuesta de evitación, debido principalmente a que provoca respuestas competitivas. Pero, si se reduce la fuente de tales respuestas alternativas, las intensidades altas facilitan la evitación haciéndola más rápida (Tarpay, 1980).

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. La dificultad que presente el animal para aprender la tarea será

menor cuanto más se asemeje la respuesta requerida al patrón de conductas defensivas de la especie (Bolles y Grossen, 1969). Masterson y cols. (1978) comprobaron que las ratas adquirían más rápidamente la respuesta de evitación cuando consistía en escapar a un compartimento a salvo que cuando tenían que apretar una palanca.

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).

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. Theois 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 los dos sentidos los animales presentaban problemas para adquirir la respuesta de evitación cuanto mayor era la intensidad de la descarga eléctrica (Overmier, 1979).

2. TIPOS DE TECNICAS PARA EVALUAR LA EVITACION ACTIVA.

A continuación describiremos las técnicas de evitación activa más utilizadas (Herz, 1960; Bures y cols., 1983):

a) Técnicas que implican la ruta horizontal de escape

1) Corredor de respuesta de evitación condicionada (Runway avoidance):

La respuesta efectiva consiste en recorrer el pasillo hasta el área libre de descarga eléctrica en un tiempo determinado. La descarga eléctrica es evitada cuando se alcanza el área a salvo o meta en el tiempo permitido.

El aparato consta de un pasillo de unos 140 cm de largo donde al principio hay un compartimento con una guillotina que lo separa del resto, y al final o meta un área con suelo de plástico libre de recibir descargas eléctricas.

El entrenamiento suele realizarse por aproximaciones sucesivas. La evitación siempre se realiza en una misma dirección, así el animal aprende pronto que en la zona final con suelo de plástico está a salvo del EI. Una vez establecida la evitación, las reacciones de miedo se reducen al mínimo.

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

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 EC, 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. Esta técnica ha sufrido numerosas modificaciones, como cambiar la valla por una pared con una apertura central que sólo se abre cuando se presenta el EC, diferentes ECs (auditivo o visual), distintos intervalos entre EC y EI, etc.

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. Este procedimiento es difícil de automatizar porque requiere colocar al animal en el lado de empiece antes del siguiente ensayo y es normalmente el experimentador quien la 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 es más fácil de automatizar, 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, 1989b).

El aparato consiste en una caja rectangular aproximadamente de 50x15 cm, dividida en dos compartimentos iguales por una guillotina con función de puerta.

El procedimiento más seguido es que primero se le permita al animal explorar la caja con la puerta abierta. Tras unos minutos, se le muestra el EC y posteriormente si no cruza

al otro compartimento recibe la descarga eléctrica (EI), la cual cesa cuando escapa al otro compartimento. Por tanto, la respuesta efectiva consiste en cruzar al otro compartimento. Cuando la evitación puede realizarse en ambos sentidos los ensayos se suceden independientemente del compartimento de la caja que el animal ocupe en cada momento. Al no existir un área libre de peligro para el animal, la reacción de miedo del animal es mayor que en el procedimiento anterior porque se requiere que vuelva al compartimento asociado con el estímulo doloroso.

3) Corredor circular (Circular runway).

Buscando las ventajas e intentando evitar las desventajas de los procedimientos anteriores, los autores han diseñado distintas variaciones entre las que destacamos el corredor circular.

Mantiene las características del pasillo pero el final del corredor coincide con su principio, de tal manera que el animal siempre debe ir en un mismo sentido para evitar sin que sea necesario su manejo entre ensayos.

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

S. Courvoisier y cols., en 1953, basandose 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. L. Cook y cols., en 1955, cambia la cuerda por un palo de madera con un asuperficie 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 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.

Esta forma de evitación es más resistente a la extinción que las formas anteriores.

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, como p.e. el ritmo cardiaco, 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.

3. DIFERENCIAS DE GENERO EN EL CONDICIONAMIENTO DE LA EVITACION ACTIVA.

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; van 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 (van Haaren y cols., 1990).

En este apartado vamos a ofrecer una visión de las diferencias de género 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 (van 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).

Se ha visto 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 observaba una mejor adquisición de la respuesta de evitación, siendo peor la adquisición durante las fases de estro y de metaestro (Díaz-Veliz y cols., 1989 y 1991). 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; van Haaren y cols., 1990).

En general, se ha considerado que la gonadectomía en la época adulta no alteraba 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 (van Haaren y cols., 1990). De forma opuesta, Díaz-Veliz y cols. (1989 y 1991) observaron que la ovariectomía de ratas adultas producía una mejoría en la respuesta de evitación condicionada. 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 (van Haaren y cols., 1990).

Estos resultados sugieren que los efectos activacionales 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 hembras disminuyó su número de evitaciones (Beatty, 1979; van 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; van 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 (van 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, depende mucho de los

parámetros del procedimiento experimental seguido (Guillamón y cols., 1988; van Haaren y cols., 1990).

4. EL PAPEL DE LAS VIAS DOPAMINÉRGICAS SOBRE EL APRENDIZAJE DE LA EVITACION ACTIVA.

Los animales con los niveles cerebrales de catecolaminas disminuidos muestran un déficit en la respuesta de evitación condicionada (Beninger y cols., 1980b; Salamone, 1992). Pero son las neuronas dopaminérgicas las que mayormente parecen estar implicadas en la adquisición de este condicionamiento. Mientras la lesión bilateral de la Sustancia Negra (origen del haz dopaminérgico nigroestriatal) produjo 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., 1980b).

El bloqueo de la transmisión dopaminérgica, ya sea producido por la administración de neurolepticos o por el tratamiento con 6-OHDA, provocan un déficit en el aprendizaje de la evitación activa (p.e. Niemegeers y cols., 1966; Petty y cols., 1984; Bloom y cols., 1989). Así, las neuronas dopaminérgicas 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 la evitación activa. En el siguiente capítulo trataremos la acción del haloperidol sobre el aprendizaje de la respuesta de evitación activa.

Capítulo IV

EL HALOPERIDOL Y LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA

S. Courvoisier, en 1953, fue el primero en informar del deterioro producido por la clorpromacina en la respuesta de evitación condicionada con animales entrenados en un procedimiento de evitación discriminada (Carlton, 1983). A este primer trabajo le siguieron otros que constataron este efecto inhibitorio de los neurolépticos sobre la respuesta condicionada (Maffii, 1959; Cook y Catania, 1964; Cole y Wolf, 1966; Niemegeers y cols., 1969a y b; Davidson y Weidley, 1976).

1. LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA COMO PRUEBA IDENTIFICATIVA DE NEUROLEPTICOS

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, ordenando los compuestos en función de su potencia para inhibir tal respuesta.

Además, la acción inhibitoria de estos fármacos sobre la respuesta de evitación a dosis en las cuales mínimamente atenuaban la respuesta de escape, hacía que se distinguieran de otros agentes psicotrópicos que también afectaban la conducta de evitación aunque 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 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%.

Este efecto inhibitorio que presentan los neurolépticos sobre la 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. Sólomente la dosis más alta disminuyó considerablemente la respuesta de escape de las ratas.

Carlton (1983) realizó una evaluación de la respuesta de evitación discriminada para probar su eficacia como modelo 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.

La primera pregunta que se hizo Carlton fue la de si la prueba diferenciaba los neurolépticos de los no-neurolépticos. La revisión de los trabajos no reveló 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, la morfina y los colinomiméticos mostraron los mismos efectos específicos sobre la evitación discriminada que produjeron los neurolépticos. A estos psicofármacos no se les conocían efectos antipsicóticos en la clínica, descartándose que tuvieran una posible acción neuroléptica. Carlton concluyó que el modelo poseía un razonable grado de diferenciación entre agentes neurolépticos y no-neurolépticos, a pesar de los falsos positivos detectados.

La siguiente cuestión que se planteó era si la potencia para disminuir la respuesta de evitación en el laboratorio que presentaban los diferentes neurolépticos predecía su eficacia terapéutica. Davidson y Weidley (1976) estudiaron los efectos de 15 neurolépticos sobre la evitación condicionada, 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 diarias de cada fármaco efectivas en la clínica, encontrando una correlación positiva aunque no muy alta. Así, llegó a la conclusión que la disminución de la respuesta de evitación por un neuroléptico podía predecir su eficacia clínica.

El primer problema serio con que tropezó Carlton en su evaluación de la prueba, fue al comparar el efecto temporal de la acción neuroléptica en la clínica con el del laboratorio. Los neurolépticos presentan dos acciones principales en la clínica, el efecto antipsicótico, al que no muestran tolerancia, y los efectos extrapiramidales, a los que sí presentan tolerancia. Así, Carlton se cuestionó si el efecto de estos fármacos sobre la evitación discriminada mostraba tolerancia (al igual que los efectos motores) o no lo hacían (de igual manera que el efecto

antipsicótico en la clínica. Sólo encontró dos trabajos donde se estudiara el efecto de la administración crónica de un neuroléptico (flufenazina) sobre la evitación discriminada. En uno se administraba el fármaco diariamente durante seis días, y en el otro se hacía semanalmente durante siete semanas. A pesar de no mostrar tolerancia la inhibición de la evitación inducida por el neuroléptico en ninguno de los dos estudios, no encontró datos sobre si se mantenía la diferencia entre las evitaciones y los escapes. También habría que preguntarse si el intervalo de tiempo fue suficiente para desarrollar tolerancia al efecto del neuroléptico. Más recientemente encontramos trabajos sobre el efecto crónico del haloperidol en la respuesta de evitación activa (ver Tabla 2).

No pudiendo comprobar la falta de tolerancia en el efecto de los neurolépticos sobre la respuesta de evitación, Carlton buscó evidencias sobre si dicho efecto se daba también en seres humanos. Cook y Catania (1964) examinaron los efectos de una dosis baja de clorpromacina (37,5 mg, i.m.) en sujetos humanos voluntarios. Estos sujetos habían sido entrenados para evitar una descarga eléctrica en un programa de evitación no-discriminada que incluía la posibilidad del escape. Los resultados indicaron que los efectos de la clorpromacina observados en la conducta de evitación de los ratones, también se obtenían en seres humanos. Esto es, la respuesta de evitación disminuyó mientras el escape se mantuvo.

Otra diferencia temporal entre los efectos de los neurolépticos que Carlton no se planteó en su estudio, es el retraso en la aparición de los efectos antipsicóticos observados en la clínica con el tratamiento de neurolépticos. La aparición de acatisia a las pocas horas de la toma del fármaco hace pensar que los mecanismos que median este efecto son distintos a los que producen la acción antipsicótica (Nordström y cols., 1992).

Sin embargo, los efectos de estos fármacos sobre la respuesta de evitación condicionada en el laboratorio son inmediatos. Tal vez cuando conozcamos la razón de este lapso de tiempo en la aparición de los efectos antipsicóticos observados en la clínica, podamos volver sobre este punto.

Al considerar la interacción con otros fármacos, Carlton (1983) se encontró con que los anticolinérgicos antagonizaban los efectos de los neurolépticos sobre la evitación discriminada. Más recientemente se ha observado que la atropina contrarresta de una forma dosis-dependiente, 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). Hay que resaltar que los anticolinérgicos antagonizan los efectos extrapiramidales debidos a los neurolépticos, pero no antagonizan la actividad antipsicótica de estos fármacos. 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).

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 dichos compuestos. Es por ello que los procedimientos operantes de la evitación activa siguen siendo las técnicas conductuales más comúnmente utilizadas para el estudio de los neurolépticos (Lehr, 1980).

2. EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LA RESPUESTA DE EVITACION CONDICIONADA

Los antipsicóticos generalmente bloquean la respuesta de evitación condicionada (Lehr, 1980). En las Tablas 1 y 2 resumimos los trabajos donde se estudiaban los efectos del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada. La primera tabla recoge los estudios sobre el efecto agudo del haloperidol, mientras la segunda muestra los trabajos realizados sobre los efectos de la administración repetida del fármaco.

Podemos distinguir dos tipos de mediciones llevadas a cabo en estos trabajos, la adquisición o la ejecución de la respuesta condicionada de evitación. En el primer caso, se está evaluando el efecto del haloperidol sobre el primer día de entrenamiento de los animales, es decir el efecto del fármaco sobre el aprendizaje de la respuesta. Mientras, si los sujetos han sido entrenados en ausencia de fármaco durante varias sesiones en la tarea, se evalúa el efecto del haloperidol sobre la ejecución de una respuesta ya aprendida.

La técnica más utilizada para medir la respuesta de evitación es el condicionamiento de evitación en la "shuttle-box", técnica empleada en nuestros experimentos. También hay que resaltar la utilización casi exclusiva de roedores machos como sujetos experimentales.

Los resultados nos muestran cómo una dosis baja de haloperidol, como es 0.0375 mg/kg, ya produce un incremento de las latencias de escape (Anisman y Zacharko, 1982); disminuyendo el número de evitaciones con dosis desde 0.05 mg/kg (Petty y cols., 1984). Dosis algo mayores del fármaco, 0.16 mg/kg, bloquean ya en algunos casos las evitaciones, empezando a disminuir el número de escapes (Davidson y Weidley, 1976).

TABLA 1: Trabajos sobre el efecto agudo del haloperidol en la respuesta de evitación condicionada (CAR).

AÑO	AUTORES	SUJETOS	MEDIDA	DOSIS (mg/kg; i.p.)	RESULTADOS
1969	Niemegeers y cols.	ratas hembras	Ejecución CAR (Evitación de Sidman: apretar palanca)	0.005	n.s.
				0.01	
				0.02 0.04 0.08 0.16 (s.c.)	↓ Proporción de evitaciones (ED50=0.03 mg/kg, s.c.)
1976	Davidson y Weidley	ratas machos	Adquisición CAR (apretar palanca)	0.16	∅ Evitaciones ↓ Escapes
1982	Anisman y Zacharko	ratones ?	Ejecución CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.0375 0.0750	↑ Latencias de escape
1984	Petty y cols.	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 1-way)	0.01	= Evitaciones
				0.05 0.10 0.15 0.20	↓ Evitaciones
1985	Sanger	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.1	= Evitaciones = No respuestas
				0.2 0.3	↓ Evitaciones ↑ No respuestas

TABLA 1 (cont.): Trabajos sobre el efecto agudo del haloperidol en la respuesta de evitación condicionada (CAR).

AÑO	AUTORES	SUJETOS	MEDIDA	DOSIS (mg/kg; i.p.)	RESULTADOS
1987	Carey y Kenney	ratas machos	Adquisición CAR (Corredor)	0.3	∅ Evitaciones
	Hillegaart y cols.	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.2	↓ Evitaciones
	Weiner y cols.	ratas machos	Adquisición CAR	0.1	↓ Evitaciones
1989	Blackburn y Phillips	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 1-way)	0.15	↑ Latencias de respuestas ↓ Evitaciones
1991	Wadenberg y Ahlenius	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.13 0.26 0.52 μmol/kg; s.c.	↓ Evitaciones
1993	Arenas y cols.	ratones machos y hembras	Adquisición CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.25	↑ Latencias de respuesta ↓ Escapes (machos>hembras) Evitaciones (= machos) (↓ hembras)

TABLA 2: Trabajos sobre el efecto crónico del haloperidol en la respuesta de evitación condicionada (CAR).

AÑO	AUTORES	SUJETOS	MEDIDA	DOSIS (mg/kg; i.p.)	Nº DIAS	RESULTADOS
1982	Hayashi y cols.	ratas machos	Ejecución CAR (presionar palanca)	0.025 0.035 0.05 0.2	1 3 y 4 7	↓ Proporción de respuestas ↓ Proporción de evitaciones
1985	Sanger	ratas machos	Ejecución CAR (Shuttle-box, 2-way)	0.2	4	↓ Evitaciones (días: 1-2-3-4) ↑ No respuestas (días: 2-3-4)
1987	Carey y Kenney	ratas machos	(Corredor)	0.3	8	∅ Evitaciones ↑ Latencias de escape
1989	Blackburn y Phillips	ratas machos	Adquisición CAR (Shuttle-box, 1-way)	0.075	3	↓ Evitaciones ↑ Latencias de respuesta
				0.150		∅ Evitaciones ↑ Latencias de respuesta

3. MECANISMOS EXPLICATIVOS DE LA ACCION CONDUCTUAL DEL HALOPERIDOL

En los primeros trabajos ya aparece la cuestión de si el haloperidol, al reducir la proporción de respuestas reforzadas, afectaba al proceso mismo de aprendizaje o simplemente producía una disminución en la habilidad motora para ejecutar la respuesta operante (Fibiger y Phillips, 1979). Había 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, ejecución vs. aprendizaje (Beninger, 1989a). Por tanto, el o los mecanismos precisos por los cuales estos fármacos inhiben las conductas condicionadas están todavía por clarificar (Ljungberg, 1987; Ettenberg, 1989).

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar estos déficits en el aprendizaje de la 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 es p.e. la respuesta de evitación pasiva. Otra hipótesis alternativa propuesta originalmente por D. Posluns, en 1962, y más tarde por H. C. Fibiger y cols., en 1975, proponía que el bloqueo de las respuestas condicionadas se debería a un retraso en la iniciación de las respuestas motoras voluntarias, efecto observado en los pacientes de Parkinson (Bloom y cols., 1989). Otros autores, entre los que resalta R. A.

Wise, interpretan que el haloperidol merma el valor positivo del refuerzo apoyandose principalmente en los trabajos realizados sobre la autoestimulación intracraneal (Salamone, 1987). Más recientemente, R. J. Beninger explica que el bloqueo del sistema dopaminérgico afecta al aprendizaje disminuyendo la capacidad asociativa necesaria para establecerse el condicionamiento (Beninger, 1983).

A continuación vamos a exponer las principales teorías planteadas para interpretar los efectos del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada.

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 (Rolls y cols., 1974) o agua (Fowler y cols., 1984), sin reducir el consumo de alimentos ni la fuerza realizada por el animal. Estos datos junto con otros parecidos, hicieron que algunos autores como Fibiger y cols. (1976) atribuyeran la disminución de la respuesta operante reforzada positivamente debida al haloperidol, a un deterioro en la iniciación y mantenimiento del movimiento en el sujeto (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 dependiendo de la dosis (Beninger, 1983; Salamone, 1987; Bloom y cols., 1989).

3.2. Teoría de la anhedonia.

El descubrimiento de la autoestimulación 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 interferencia con el refuerzo más que a una disfunción motora (Salamone, 1987).

Otros hallazgos que apoyaban esta hipótesis fueron que la destrucción de las neuronas dopaminérgicas con la administración de 6-hidroxidopamina, disminuía la proporción de respuestas en la AEIC, al igual que la administración de antagonistas dopaminérgicos (p.e. 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 (Blomm 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. Sólomente después de varios ensayos, empiezan 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).

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 intacto, 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).

Esta hipótesis 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).

3.3. Teoría de los efectos disociativos.

Beninger (1983) realiza una revisión de los estudios conductuales que aportan pruebas sobre la función de la DA. Distingue 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 considera que se deben 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 (1983) aborda 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 parece 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 (1983) considera 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 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 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 automáticas indicadoras de miedo como son las defecaciones y los chillidos durante el periodo pre-descarga eléctrica (Beninger y cols., 1980b; 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., 1980a y b).

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 por un tiempo bajo el bloqueo del sistema dopaminérgico; tras un tiempo, la respuesta cesa (disminución de la respuesta similar al proceso de extinción) (Beninger, 1983).

Beninger (1983) evita usar los términos de hedonía o placer, pues las considera descripciones de ciertos estados mentales. Por ello explica como 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 el haloperidol puede 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).

3.4. 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. Es bien conocido el efecto de los antagonistas dopaminérgicos, y entre ellos el haloperidol, sobre la actividad locomotora. Muchos datos sugieren que la dopamina puede estar involucrada en el aprendizaje relacionado con el refuerzo. Por tanto, estudiar los efectos del haloperidol 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 trabajos cuyo propósito es diseñar nuevas técnicas y 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 neurolepticos, Fowler y cols. (1986) diseñaron un sofisticado procedimiento mediante el cual medían los cambios en la capacidad de respuesta biofisiológica de los animales tratados con neurolepticos. Calcularon dos indices '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).

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 concluyen 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 el ITI, 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

Es conocido que 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 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; Ettenberg y Camp, 1986b). Sin embargo, Feldon y Weiner (1991) 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, 1991).

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 haloperidol (Horvitz y Ettenberg, 1989).

Está bien establecido que los animales aprenden a aproximarse a aquellos lugares en los que han sido reforzados, al igual que evitan aquellos en los que han recibido estímulos aversivos. Esta prueba recibe el nombre de condicionamiento del lugar preferente. Utilizando esta prueba, los autores hipotetizan que si el tratamiento con un antagonista dopaminérgico atenúa el refuerzo de la estimulación cerebral, entonces interferirá con el establecimiento de la preferencia del lugar. Los resultados mostraron que los animales tratados con haloperidol (0.3 pero no 0.15 mg/kg, i.p., 45 min antes) presentaban una menor preferencia del 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).

Podemos también evaluar los efectos de los neurolépticos sobre el aprendizaje 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 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 si 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).

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.

Aportaciones a favor de la teoría de los efectos disociativos

Algunos autores evalúan 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). Análogo al paradigma 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.

Conclusión

La mayoría de autores no rechazan ninguna de las hipótesis 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 atribuidos 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 del haloperidol sobre la habilidad motora del sujeto, y existe suficiente evidencia para no rechazar otros efectos no-motores de dicho fármaco sobre los procesos de aprendizaje.

Capítulo V

DIFERENCIAS DE GENERO EN EL EFECTO DEL HALOPERIDOL

Los psiquiatras consideran las diferencias en las propiedades terapéuticas y efectos adversos de los medicamentos según las características del paciente, para elegir el tratamiento farmacológico más efectivo en cada caso particular. Yonkers y cols. (1992) han resaltado la importancia de considerar el sexo del paciente como una fuente de variabilidad. En la investigación básica, donde se determinan las dosis terapéuticas del fármaco, se realizan los estudios, en su mayoría de veces, con sujetos del sexo masculino, siendo, sin embargo, las mujeres quienes en mayor número reciben tratamiento farmacológico.

Hay razones que sugieren diferencias de género en el efecto de los fármacos (diferencias hormonales, en la motilidad intestinal, en la distribución del tejido graso, etc.). De hecho, se han observado diferentes niveles plasmáticos de los neurolepticos 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; y los niveles plasmáticos de prolactina como respuesta al fármaco, fueron más altos en las mujeres (Halbreich y cols., 1984). Mientras que otros autores han encontrado

niveles más altos de flufenacina en las mujeres que en los hombres (Yonkers y cols., 1992). Estos hallazgos aparentemente contradictorios, sólo nos indican que los datos con un fármaco no tienen por qué ser generalizables a otros, incluso siendo del mismo grupo de psicofármacos.

A continuación revisaremos aquellos trabajos que han recogido diferencias de género en los efectos de los neurolépticos, centrándonos principalmente en el haloperidol.

1. EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS.

1.1. Efecto terapéutico.

Goldberg y cols. (1966) realizaron una revisión de estudios donde se comparaban la respuesta al tratamiento farmacológico de los esquizofrénicos de ambos sexos. Observaron como los resultados de los distintos trabajos eran contradictorios. Unos encontraban que los hombres tienen resultados más favorables que las mujeres al tratamiento, mientras que otros muestran la tendencia opuesta. Al realizar un análisis de los factores responsables de estos hallazgos contradictorios, no pueden concluir nada por falta de información. El propio Goldberg y cols. (1966) examinaron las diferencias sexuales en la mejoría de pacientes esquizofrénicos con brotes agudos de la enfermedad y de nueva admisión. Su tratamiento farmacológico consistió en la administración de fenotiacina durante 6 semanas o placebo. Los resultados mostraron que las mujeres mejoraban más que los hombres (ligera pero significativamente) en respuesta al tratamiento farmacológico. En el tratamiento con placebo se observó más marcadamente la diferencia contraria.

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

Más recientemente nos encontramos con los trabajos de Seeman (1986) y Yonkers y cols. (1992) sobre las diferencias de género descritas en los efectos de los antipsicóticos. Los trabajos revisados sugieren que las mujeres esquizofrénicas con menos de 40 años, requieren dosis de neurolépticos menores que los hombres (Seeman, 1986; Yonkers y cols., 1992). Cuando la edad es superior a la indicada, esta característica femenina tiende a desaparecer (Seeman, 1986).

1.2. Efectos secundarios.

Nos encontramos igualmente distintos resultados cuando se evalúan diferencias de género en el riesgo a padecer efectos secundarios tras el tratamiento con neurolépticos (p.e. la discinesia tardía). Parece ser que la presencia o ausencia de tales diferencias depende de la edad de los sujetos incluidos en el estudio. 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 (Smith y cols., 1978). Teniendo en cuenta sus datos, revisaron los trabajos previos y comprobaron que aquellos que emplearon una muestra con edad avanzada observan diferencias de género, mientras que los que emplearon sujetos más jóvenes, no las detectan. En otros trabajos posteriores, también las mujeres postmenopáusicas se muestran más vulnerables a padecer la

discinesia tardía que los hombres de la misma edad. Mientras que en los grupos más jóvenes, la prevalencia de la discinesia tardía es aproximadamente equivalente en ambos sexos (Seeman, 1986).

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).

2. INTERPETACIONES OFRECIDAS.

Las interpretaciones ofrecidas por los distintos autores a estas diferencias de género 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. Smith y cols. (1978) consideraron varias causas posibles: (1) diferencias en el desarrollo de otros trastornos neurológicos que afecten al estriado (p.e. parkinsonismo), (2) la mayor tendencia de las mujeres a combinar fármacos y recibir dosis más altas (¿hasta que punto esta causa no sería efecto de tales diferencias?), (3) el mayor número de hospitalizaciones de las mujeres frente a los hombres. Otros autores apuntan los mayores niveles de estrógenos en la mujer como posible causa (Halbreich y cols., 1984; Yonkers y cols., 1992); llegando algunos a proponer un efecto antidopaminérgico de los estrógenos (Seeman, 1986; Yonkers y cols., 1992). También se ha sugerido la implicación de la progesterona en la inducción de dichos cambios conductuales (Yonkers y cols., 1992).

Pero los datos sobre los posibles mecanismos de estas diferencias de género en la respuesta conductual y hormonal a los neurolépticos, son muy escasos. Ello se debería principalmente a la tendencia a incluir en los estudios hombres o mujeres postmenopáusicas para evitar los cambios hormonales típicos de las mujeres jóvenes (Halbreich y cols., 1984).

3. EN LA EXPERIMENTACION CON ANIMALES.

En los estudios con animales, también aparecen diferencias de género en la respuesta al haloperidol:

El tratamiento crónico con haloperidol afecta al peso corporal de las ratas. La dirección de la alteración del peso es dependiente del sexo: las hembras tienden a ganarlo, mientras que los machos tienden a perderlo. Así, observamos 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 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). Con la administración crónica (un año) de haloperidol (1,4-1,6 mg/kg/día, oral), ratas Wistar machos mostraron un peso menor que 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.

Campbell y cols. (1988) realizaron un estudio sobre la catalepsia inducida por haloperidol. Evaluaron un amplio rango

de dosis del fármaco (0.03-10.00 mg/kg) en ratas machos y hembras de diferentes razas. Los resultados mostraron una mayor variabilidad entre las ED₅₀ de las diferentes razas en las hembras que en los machos, apareciendo diferencias significativas entre los sexos en la raza Long-Evans, donde la ED₅₀ para las hembras fue menor que para los machos.

Por otro lado, la administración aguda de haloperidol (5 mg/kg) a ratas de ambos sexos, produjo una hipotermia aproximadamente de 3°C a los 90 min de su administración a las hembras, mientras que los machos no mostraron ningún cambio en su temperatura corporal (De La Cruz y cols., 1987). Estas diferencias no pudieron explicarse por el grado de inmovilidad provocada también por el fármaco, ya que no se observaron diferencias significativas entre los sexos. Los autores sugieren que tales resultados deben ser debidos a las diferencias hormonales entre los sexos.

También se han detectado diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en ratas (Dalton y cols., 1986). La administración de este fármaco provoca un incremento en la ocurrencia de la respuesta aprendida para obtener la cocaína; siendo en este caso mayor en las hembras que en los machos.

En un programa de refuerzo positivo (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 ofrecidas por el animal. Sin embargo, en este caso, fueron las ratas machos los que mostraron mayor sensibilidad a los efectos inhibitorios del fármaco que las ratas hembras (van Hest y cols., 1988).

De la misma forma, los ratones machos mostraron una mayor inhibición, en una "shuttle-box" de doble sentido, bajo los

efectos agudos del haloperidol (0.25 mg/kg, i.p.) que los ratones hembras. El número de no-respuestas fue sinificativamente mayor en los machos que en las hembras, así como la disminución de los escapes realizados (Arenas y cols., 1993).

4. POSIBLES MECANISMOS IMPLICADOS: INTERACCION ENTRE DOPAMINA Y ESTROGENOS.

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). Pero la forma en la cual estrógenos y dopamina (DA) interactúan en áreas no asociadas normalmente con la función hormonal, como puede ser el estriado, 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 sus resultados aparentemente contradictorios (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer y cols., 1989; Palermo-Neto y Dorce, 1990).

Así, nos encontramos con trabajos como el de Hruska y Silbergeld (1980), en el cual una dosis de estradiol (125 µg de 17β-estradiol) administrada subcutáneamente en la nuca, tiene un efecto profundo y a largo plazo sobre la función dopaminérgica del estriado. El estradiol incrementó el número de receptores dopaminérgicos estriatales en el cerebro de la rata, observándose un aumento en la duración de la rotación inducida por anfetamina. Otro trabajo cuyas conclusiones se encuentran en la misma línea, sería el de Harrer y Schmidt (1986). Al segundo y tercer día después de un tratamiento subcrónico con estradiol (100 µg/kg/día), la duración de la conducta estereotipada inducida por apomorfina se incrementó,

no encontrándose dicho efecto transcurridos doce días después del tratamiento. Sin embargo, Tonnaer y cols. (1989) observaron el efecto contrario en el tratamiento con estrógenos, mostrando que la administración de 17 β -estradiol (10 μ g, s.c.) durante 7 días producía una hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales.

Estas diferencias entre los distintos trabajos podrían ser explicadas como un problema de la dosis utilizada: dosis relativamente altas de estrógenos pueden inducir hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos, mientras dosis menores de estrógenos y un periodo de tiempo corto entre el tratamiento y la prueba conductual o el sacrificio del animal, puede conducir a una hiposensibilidad de los receptores de DA, indicando que la hipersensibilidad anteriormente mencionada podría ser debida a un efecto rebote (Tonnaer y cols., 1989). Sin embargo, un estudio de Gordon y Perry, en 1983, con una misma dosis de estradiol (100 μ g/kg/día) que la utilizada en el trabajo de Harrer y Schmidt (1986), mostró el efecto contrario que en dicho trabajo, es decir, una disminución en las estereotípias inducidas por apomorfina (Harrer y Schmidt, 1986).

La explicación de tales efectos aparentemente contradictorios se complica ante estudios como el de Tonnaer y cols. (1989). Estos autores encontraron los mismos efectos, es decir, hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales después de la ovariectomía de las ratas y también después de un tratamiento subcrónico con 17 β -estradiol. Los autores no tienen ninguna explicación ante la aparente contradicción de sus resultados, aunque 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) realizaron un estudio de 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 ovariectomizados, las ratas recibieron un tratamiento de cinco días con 17 β -estradiol (0.25 mg/día), progesterona (1.0 mg/día) o estradiol+progesterona. La administración de estrógenos y estrógenos+progesterona disminuyó la actividad locomotora de los animales ovariectomizados en la prueba del campo abierto; mientras que la progesterona la aumentó. La conducta estereotipada inducida por apomorfina (1.87 mg/kg) fue disminuida con los tres tratamietos hormonales. Y el tiempo de catalepsia inducida por distintas dosis de haloperidol (1.0, 3.0, 6.0 y 10.0 mg/kg) fue mayor también en todos los tratamientos. Dichos resultados muestran como el tratamiento con las dos hormonas femeninas evaluadas, juntas o por separado, potencian los efectos del haloperidol, mientras que disminuyen los de la apomorfina.

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, siendo dicho efecto del haloperidol sobre el estriado y en menor grado sobre los terminales dopaminérgicos del sistema límbico, mayores durante el estro. Es por ello, concluyen, que la función de los distintos sistemas dopaminérgicos en el cerebro estaría diferencialmente afectada por el medio hormonal de las ratas hembras. Pero al mismo tiempo, la administración de

haloperidol desorganizaba el ciclo ovárico normal de la rata (Niemegeers y Janssen, 1979).

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 (tamoxifen). Con anterioridad, estos mismos autores habían detectado que la respuesta al haloperidol en dicha prueba fluctuaba a lo largo del ciclo estral y se atenuaba con la ovariectomía de las ratas. Estos resultados les sugirió que el estatus ovárico del animal podría estar afectando la actividad de los neurolépticos. Los datos obtenidos mostraron que el tamoxifen 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, concluían 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 género en la metabolización del fármaco, pues se ha descrito que los esteroides afectan a las enzimas hepáticas (Dalton y cols., 1986).

Sin embargo, el mismo grupo de investigación (Roberts y cols., 1987) utilizando la misma respuesta conductual (la autoadministración de cocaína) no consiguieron reinstaurar, con la administración de estradiol, el efecto del haloperidol sobre la tarea tras la ovariectomía. Además, observaron que las hembras mostraban un consumo mayor de cocaína durante la fase diestro del ciclo reproductor de la rata, siendo los niveles de estradiol durante esta fase inferiores al estro y al proestro, donde no se observó ningún incremento en la proporción de respuestas.

Estos nuevos resultados oscurecen el papel de los estrógenos sobre el efecto del haloperidol en dicha conducta.

El mecanismo por el cual los estrógenos ejercen dichos efectos está todavía por determinar. Se ha sugerido la acción mediadora de la prolactina y el efecto directo sobre los receptores dopaminérgicos D2 de los catecolestrógenos, con estructura similar a la DA y sintetizados a partir del estradiol (Tonnaer y cols., 1989). Trabajos posteriores apuntan hacia un mecanismo intracelular, planteando la posibilidad de que la biosíntesis y/o expresión genética de los receptores dopaminérgicos puedan estar influidas por la alteración de las funciones de los receptores dopaminérgicos, inducida por el estradiol crónico (Tonnaer y cols., 1989; Lévesque y Di Paolo, 1991). También se ha apuntado que las diferencias de género en la manifestación de efectos extrapiramidales debidos a los neurolépticos, puedan estar mediadas por la influencia de las hormonas sexuales sobre la monoaminaoxidasa (MAO), ya que las mujeres tienen unos niveles más altos de este enzima que los hombres. Se ha señalado que la testosterona inhibe la degradación de las catecolaminas por la MAO (Sovner y DiMascio, 1982).

Capítulo VI

OBJETIVO E HIPOTESIS

El objetivo principal de esta investigación fue evaluar las diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones; tanto durante la adquisición de la respuesta, como en la ejecución de la tarea previamente adquirida. Para ello se llevaron a cabo tres experimentos:

Experimento I

El primer paso fue estudiar la relación dosis-efecto del haloperidol sobre la actividad motora espontánea, a fin de determinar una dosis adecuada para los propósitos de nuestra investigación. Hay que tener en cuenta que el haloperidol, bloqueante de los receptores dopaminérgicos, deteriora la actividad motora de los sujetos de una manera dependiente de la dosis (Bunsey y Sanberg, 1986), y en el condicionamiento de evitación activa, los animales deben ejecutar una respuesta motora. Por tanto, se evaluó el efecto de tres dosis de haloperidol (0.1, 0.3 y 0.9 mg/kg) sobre la actividad motora de los ratones OF1 machos y hembras. Se buscó que el entorno fuera similar al que posteriormente se encontrarían durante el entrenamiento de la respuesta condicionada, por lo que se utilizó la caja de evitación activa (una "shuttle-box"), transformándola en una variedad de la técnica del Campo Abierto.

Se obtuvieron dos tipos de medidas de la actividad motora: *número de cruces* de un compartimento a otro de la caja, ofrecida por el ordenador que controlaba la "shuttle-box"; y *número de cuadrados* cruzados, puntuación similar a la obtenida en el Campo Abierto. El número de cruces realizados por los animales en nuestro trabajo anterior (Arenas y cols., 1993) fue disminuido significativamente por el haloperidol, esperando similares resultados en el presente experimento.

Un segundo objetivo de este primer experimento fue validar la puntuación de el número de cruces como medida de actividad motora espontánea. El número de cuadrados cruzados por el ratón en el Campo Abierto es una medida clásica de la actividad motora espontánea (Lister, 1990). Por tanto, si se encontrara una correlación alta entre el número de cuadrados y el de cruces se podría considerar que el número de cruces de un compartimento a otro se trata de una medida de actividad motora tan buena como la del Campo Abierto.

Basándose en los resultados de este primer experimento y en los de trabajos de otros autores (ver Tablas 1 y 2 en el Cap. IV) y propios (Arenas y cols., 1989; Arenas y cols., 1993) sobre el efecto del haloperidol en la respuesta de evitación condicionada, se eligió la dosis de 0.075 mg/kg para los siguientes experimentos de esta investigación.

Experimento II

El objetivo principal fue evaluar si se presentaban diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el aprendizaje de la respuesta condicionada de evitación activa. En un trabajo ya publicado (Arenas y cols., 1993) se había observado diferencias de género en el efecto agudo de este fármaco sobre la respuesta de evitación activa, apareciendo los machos más afectados que las hembras por la administración del

haloperidol. Pero se requiere más de una sesión para poder observar el efecto del fármaco sobre el aprendizaje de la respuesta condicionada. Así, este segundo experimento fue dividido en dos fases:

(a) Una primera fase donde se mostró el efecto del haloperidol sobre la adquisición del condicionamiento. Para ello los sujetos fueron sometidos a cinco sesiones de entrenamiento bajo los efectos del haloperidol (0.075 mg/kg) o libres de fármaco.

(b) Y una segunda fase donde se evaluó la ejecución de los sujetos entrenados bajo los efectos del fármaco. También fue observado el efecto del haloperidol sobre la ejecución de la respuesta ya aprendida.

Además de los parámetros propios de la prueba de evitación activa, también fueron evaluados otros como son la actividad motora espontánea, los bolos fecales y el peso de los animales.

Existen trabajos que muestran el deterioro de la respuesta condicionada de evitación activa debido al haloperidol (ver Tablas 1 y 2 en el Cap. IV). Según estos trabajos, los animales entrenados bajo los efectos del fármaco deberían presentar un menor número de evitaciones que los sujetos controles, aún siendo evaluados libres de fármaco; y el efecto inhibitor del haloperidol sobre la evitación activa debería ser menor cuando la tarea haya sido previamente adquirida. Pero nuestro objetivo era comprobar si se presentaban diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la adquisición y ejecución de la respuesta de evitación activa en ratones. Teniendo en cuenta nuestro estudio anterior (Arenas y cols., 1993), es de esperar encontrar a los machos más deteriorados que a las hembras por los efectos del haloperidol en el condicionamiento de evitación

activa, no observándose dichas diferencias en la actividad motora mostrada por los sujetos.

Experimento III

El último experimento apunta hacia la búsqueda de las posibles causas de las diferencias de género encontradas en el efecto del haloperidol. Se quiso comprobar la interacción de las hormonas ováricas con el efecto del haloperidol sobre la adquisición del condicionamiento de la evitación activa, teniendo en cuenta la influencia que han mostrado tener los estrógenos sobre la transmisión dopaminérgica (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer y cols., 1989; Levesque y DiPaolo, 1991) y las variaciones en el efecto del haloperidol sobre las ratas según la fase del ciclo estral en la que se encontraran (Kazandjian y cols., 1988). Para ello, se emplearon ratones pseudoovariectomizados y ovariectomizados como sujetos experimentales. Si las hormonas ováricas tuvieran un papel antidopaminérgico, los sujetos ovariectomizados deberían aparecer menos deteriorados por los efectos del haloperidol; y si los estrógenos protegen de los efectos del fármaco, los animales ovariectomizados deberían presentar un deterioro mayor en la respuesta de evitación tras el tratamiento farmacológico. Considerando los resultados del segundo experimento, los ratones ovariectomizados deberían mostrarse más afectados que los ratones pseudoovariectomizados por el tratamiento con haloperidol, como les ocurría a los ratones machos con respecto a los ratones hembras.

Capítulo VII

EXPERIMENTO I: EFECTO DOSIS-DEPENDIENTE DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA DE RATONES MACHOS Y HEMBRAS

1. INTRODUCCION

Entre los efectos secundarios más frecuentes producidos por el tratamiento con neurolépticos, se encuentra el deterioro de la actividad motora. Este efecto parece ser debido principalmente a la acción bloqueante de la transmisión dopaminérgica de estos fármacos sobre las neuronas nigroestriatales (Sovner y Dimascio, 1982; Beninger, 1983; Bloom y cols., 1989). Numerosos trabajos han puesto de manifiesto como el haloperidol disminuye de una manera dependiente de la dosis, la actividad motora espontánea de los animales experimentales (Bernardi y cols., 1981; Ahlenius y Hillegaart, 1986; Bunsey y Sanberg, 1986; Carey y Kenney, 1987b; Lynch, 1990; Fujiwara, 1992), al igual que atenua la hiperactividad inducida por agonistas dopaminérgicos (Ljungberg y Ungerstedt, 1978; Schaefer y Michael, 1984; Mithani y cols., 1986; Bardo y cols., 1990; Cabib y cols., 1991). Pero este efecto se generaliza a todas aquellas conductas que requieran una respuesta motora. De ahí, que esta inhibición de la actividad motora debida al haloperidol, contamine frecuentemente los resultados de estudios sobre los efectos del fármaco en

conductas operantes (Benninger, 1983; Asin y Fibiger, 1984; Benninger, 1989a).

Algunos trabajos han intentado controlar este efecto separandolo del que les interesaba evaluar. Para ello han utilizado diversos procedimientos, desde medir los cambios en la capacidad de respuesta biofisiológica de animales tratados con haloperidol (p.e. Fowler y cols., 1986), hasta evaluar sus efectos sobre procesos como el aprendizaje, cuando los animales se encuentran libres del fármaco (p.e. Spyraiki y cols., 1982; Ettenberg y Duvauchelle, 1988; Asin y Wirtshafter, 1990; Duvauchelle y Ettenberg, 1991).

La prueba del Campo Abierto ha sido extremadamente utilizada en la investigación conductual, principalmente, por su sencillez y rapidez de aplicación y por su objetividad. Evalúa la actividad motora del roedor y su emocionalidad en un ambiente novedoso midiendo el número de cuadrados atravesados por el animal y el número de defecaciones durante el periodo que dura la prueba (Lister, 1990). La defecación es considerada por numerosos autores el índice de emocionalidad más frecuentemente utilizado en estudios de laboratorio con roedores (Sanberg y Norman, 1989; Emerich y Sanberg, 1991). Como ya recogiera Hall en 1934, los animales defecan más cuando se encuentran en un ambiente novedoso que en la propia jaula. Pero, los estudios sobre el efecto del haloperidol en la defecación de los roedores proporcionan datos contradictorios. La literatura parece mostrar que el tratamiento con haloperidol disminuye la defecación de las ratas alojadas en un ambiente novedoso (Allain y Lechat, 1970; Nakama y cols., 1972), mientras que la incrementa cuando el animal se encuentra en su propia jaula (Sanberg y Norman, 1989; Emerich y Sanberg, 1991). Sin embargo, algunos trabajos muestran como distintas dosis de haloperidol aumentan la defecación de las ratas en un

Campo Abierto, de igual manera que en la propia jaula (Bernardi y cols., 1981; Sanberg, 1989). Este efecto es reducido junto con la administración de anticolinérgicos como la escopolamina, tanto en ambiente nuevos como habituales (Sanberg y cols.; 1989).

En este primer experimento, nuestro objetivo fue estudiar la relación dosis-efecto del haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones OF1 de ambos géneros, en un ambiente novedoso durante 10 minutos. Para ello se evaluaron tres dosis del fármaco y se tomaron dos medidas de actividad motora.

Con ello pretendíamos, en primer lugar, poder elegir la dosis de haloperidol más adecuada para nuestra investigación principal; en segundo lugar, comprobar que la medida automática de la actividad del animal (número de cruces) que nos proporciona el ordenador de la "shuttle-box" fuera una buena medida de actividad motora espontánea. De esta manera en los siguientes experimentos nosotros podríamos utilizar el número de cruces para controlar así el efecto inhibitorio del haloperidol sobre la locomoción del animal.

2. MATERIAL Y METODO

2.1. Sujetos.

Se utilizaron 40 ratones machos y 40 ratones hembras OF1 (IFA CREDO, Lyon, Francia), de 42 días de edad a la llegada al laboratorio. Fueron alojados en grupos de 6 animales, separando los géneros, con comida y agua *ad libitum*. Las condiciones del animalario se mantuvieron controladas: temperatura ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) y ciclo luz-oscuridad de 12 horas (periodo de oscuridad de 7:00 a 19:00 h).

2.2. Fármacos.

El fármaco administrado fue el Haloperidol® (Syntex Latino, s.a.) presentado en ampollas que contenían 5 mg de haloperidol en 1 ml de excipiente. Se diluyó una ampolla de haloperidol en suero fisiológico (ClNa al 0.9%) en las siguientes proporciones para obtener las disoluciones apropiadas: 1 ampolla en 54.5 ml para la dosis 0.9 mg/kg de haloperidol; 1 ampolla en 165.6 ml para la dosis de 0.3 mg/kg; de esta última disolución se tomaron 20 ml, disolviéndose a su vez en 40 ml de suero fisiológico para obtener la dosis de 0.1 mg/kg de haloperidol. Estas preparaciones se llevaron a cabo para conseguir un volumen inyectable constante de 10 ml/kg.

2.3. Aparatos.

Se utilizó una caja de escape-evitación de dos sentidos (two way shuttle-box) controlada por ordenador (Shuttle Scan-Model SCII. OMNITECH ELECTRONICS, Columbus, OH. USA). La caja (44 x 20 x 19 cm) cuenta con unos sensores infrarrojos (8 en total) a cada lado que permiten registrar la localización del animal en todo momento. Las barras dispensadoras de descargas eléctricas fueron retiradas, dibujándose en el suelo de la caja 8 cuadriláteros (11 x 10 cm).

Para la grabación en video de la sesión experimental se utilizaron los siguientes aparatos:

- 1) Una cámara Panasonic NV.
- 2) Un aparato grabador-reproductor Panasonic NV-770.
- 3) Un monitor Sony Trinitron.

2.4. Procedimiento.

Tras 13 días de adaptación al animalario, los animales se distribuyeron aleatoriamente formando 4 grupos de 10 sujetos para cada sexo. El tratamiento farmacológico que recibieron fue: a) El primer grupo o grupo control (C), suero salino (0.9%); b) el segundo grupo, 0.1 mg/kg de haloperidol (H.1); c) el tercer grupo, 0.3 mg/kg de haloperidol (H.3); y d) el cuarto grupo, 0.9 mg/kg de haloperidol (H.9).

El experimento constó de dos etapas:

1) Administración del tratamiento

Una vez pesados en una balanza digital (LETICA, s.l. Barcelona), se les inyectaba *i.p.* el tratamiento correspondiente.

2) Prueba conductual

Transcurridos 30 minutos desde la administración del fármaco, los animales eran situados en el aparato durante 10 minutos. Durante dicho tiempo, el ordenador registraba automáticamente el número de cruces entre cada lado de la caja por minuto. En el aparato no estaba activado choque eléctrico ni estímulo luminoso alguno, mientras duraba la prueba.

Las pruebas conductuales discurrirían entre la segunda y la décima hora del periodo de oscuridad. El experimento duró 11 días, de forma que la edad de los animales oscilaba entre 55-66 días al finalizar el experimento. Se balanceó el orden de pase de los sujetos por la prueba conductual alternando tanto los sexos como los grupos. El intervalo entre el pase de un animal y el del siguiente fue de 4 minutos, durante los cuales se limpiaba el aparato con una gamuza húmeda y se introducían los parámetros del siguiente animal en el ordenador.

La sesión fue grabada en video y más tarde evaluada por un observador ("ciego" con respecto al tratamiento recibido por cada animal), el cual contabilizaba el número de cuadrados por minuto pisados por el ratón (al menos dos patas del ratón debían pisar a la vez un cuadrado para ser contabilizado). La luz en el laboratorio durante el experimento era la mínima requerida por la cámara de video para poder filmar.

2.5. Tratamiento estadístico de los datos.

Las medidas de actividad motora espontánea registradas fueron dos: (a) *número de cruces*, una medida automática registrada por el ordenador del aparato y (b) *número de cuadrados*, medida ofrecida por un observador a través del video grabado de la prueba. Los datos se analizaron con las pruebas no paramétricas "Kruskal-Wallis" y la "U de Mann Whitney" para las comparaciones individuales entre los grupos (Greene y D'oliveira, 1982).

Para averiguar la recta de regresión del efecto dosis-dependiente del haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones, se hallaron los porcentajes de las medias de los grupos para cada puntuación en ambos sexos (n° de cruces de los machos tratados, n° de cruces de las hembras tratadas, n° de cuadrados de los machos tratados y n° de cuadrados de las hembras tratadas), considerando la puntuación de los controles como el 100% de la actividad motora.

También se realizó una "Correlación de Pearson" entre los dos tipos de puntuaciones (cruces y cuadrados).



3. RESULTADOS

Los resultados obtenidos mostraron diferencias significativas entre los grupos debidas al tratamiento farmacológico, tanto en el número de cruces como en el número de cuadrados ($ps < 0.01$).

Se observó que tanto el número de cruces como el número de cuadrados disminuyeron con respecto al grupo control ($ps < 0.001$) en las tres dosis de haloperidol. Del mismo modo, la actividad de los ratones (cruces y cuadrados) disminuyó en mayor medida con la dosis más alta de haloperidol que con las dosis media y baja (H.1 vs. H.9, $ps < 0.001$; H.3 vs. H.9, $ps < 0.01$). También se observaron diferencias entre los grupos H.1 y H.3 en el número de cruces y de cuadrados ($ps < 0.01$).

No se encontraron diferencias de género en ninguno de los grupos. El número de cruces y cuadrados de los machos disminuyeron con respecto al grupo control al recibir cualquiera de las tres dosis de haloperidol ($ps < 0.001$); también se observaron diferencias entre los grupos H.9 y H.3 ($p < 0.01$) y entre los grupos H.9 y H.1 ($p < 0.001$), pero no se encontraron diferencias entre las dosis media y baja de haloperidol (H.3 vs. H.1) en los ratones machos. En los ratones hembras, el haloperidol disminuyó el número de cruces y cuadrados al igual que en los ratones machos (C vs. H.1, $ps < 0.001$; C vs. H.3, $ps < 0.001$; C vs. H.9, $ps < 0.001$). La dosis más baja de haloperidol disminuyó en menor medida el número de cruces y cuadrados que la dosis media o que la dosis alta (H.1 vs. H.3, $ps < 0.01$; H.1 vs. H.9, $ps < 0.001$), pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos H.9 y H.3 en ninguna de las dos medidas en los ratones hembras.

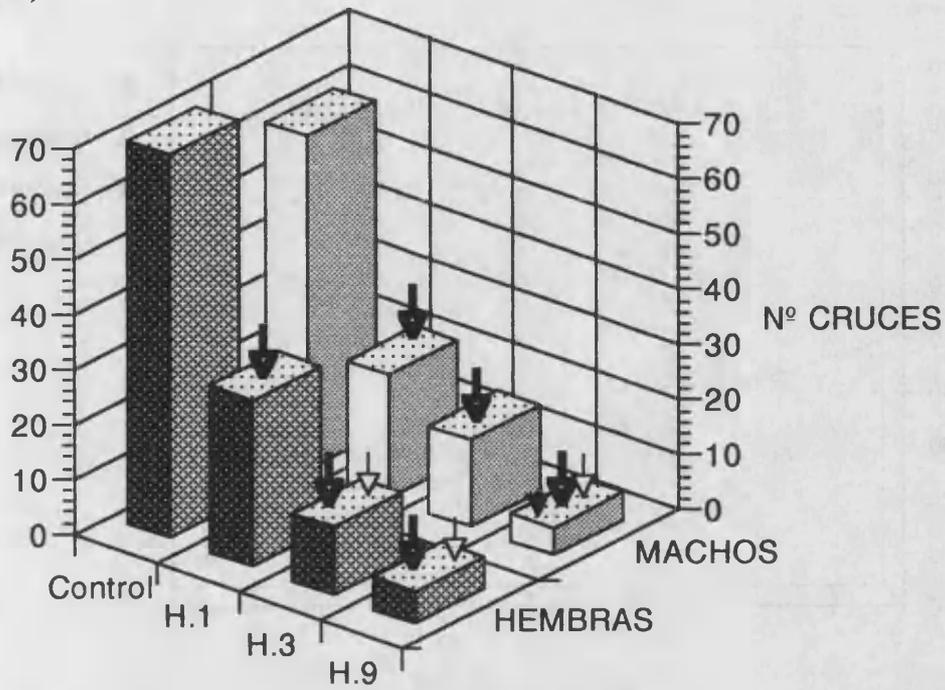
La recta de regresión del efecto dosis-dependiente del haloperidol en la actividad motora espontánea de los ratones se

muestra en la Figura 2. En dicha figura se puede observar como la dosis más baja de haloperidol (0.1 mg/kg) utilizada disminuye más de un 50% la actividad motora de los animales, llegando a porcentajes menores del 10% de actividad motora con respecto a los controles en la dosis mayor (0.9 mg/kg de haloperidol).

La correlación realizada entre los dos tipos de medidas registradas fue muy alta, siendo el coeficiente de Pearson de $R=0.998$.

Se analizaron también el número de defecaciones, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos.

(a)



(b)

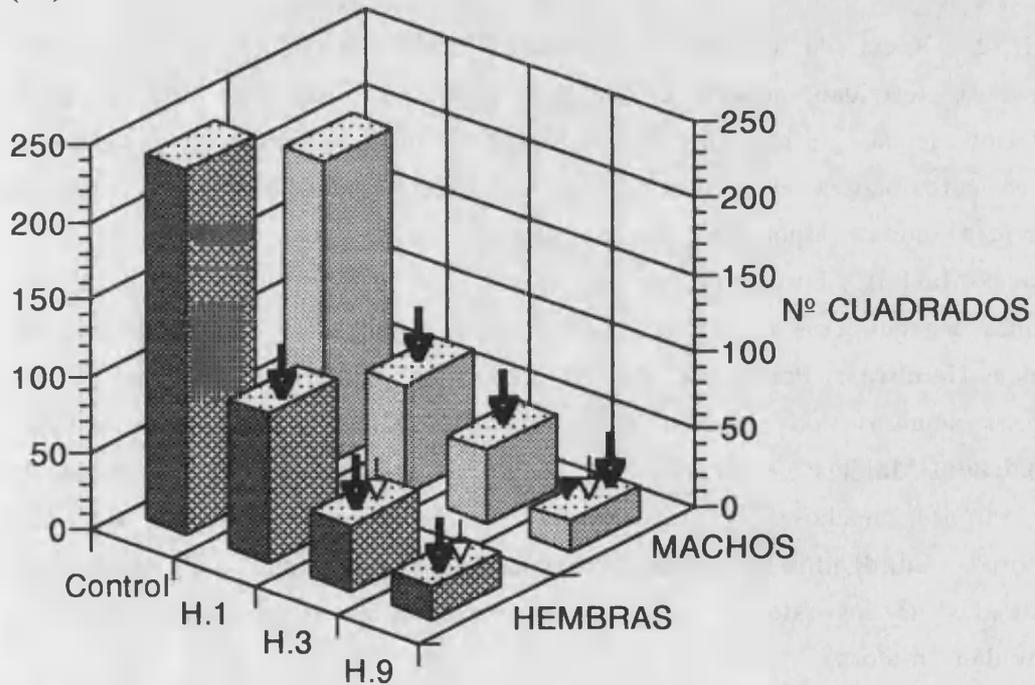


FIG. 1.- (a) Medias del número de cruces en cada tratamiento. (b) Medias del número de cuadrados en cada tratamiento. Prueba "U de Mann-Whitney": \blacktriangledown vs. Control ($p < 0.01$); \blacktriangledown vs. H.1 ($p < 0.01$); \blacktriangledown vs. H.3 ($p < 0.01$).

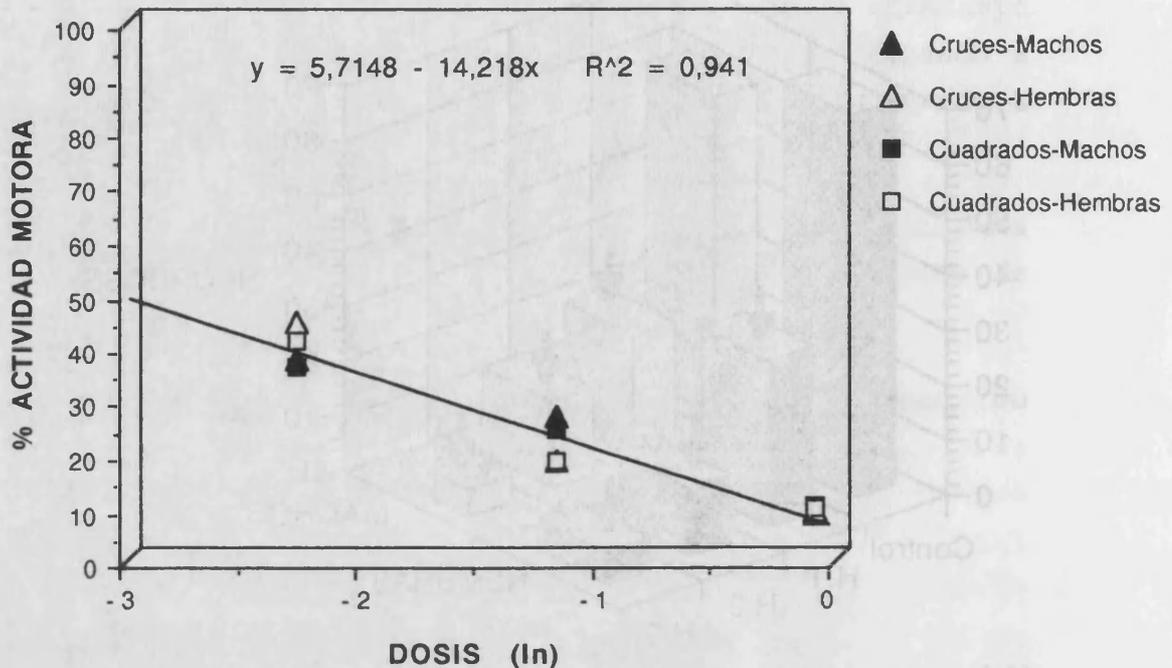


FIG. 2.- Recta de regresión del efecto dosis-dependiente del haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones OF1. En la parte superior de la gráfica aparece la ecuación que nos permite predecir de forma aproximativa el efecto de una dosis de haloperidol (en ln) sobre la actividad motora espontánea de los ratones (en %).

Cruces-Machos: Porcentaje de la media del número de cruces de los ratones machos con respecto a sus controles (100% de actividad motora).

Cruces-Hembras: Porcentaje de la media del número de cruces de los ratones hembras con respecto a sus controles (100% de actividad motora).

Cuadrados-Machos: Porcentaje de la media del número de cuadrados de los ratones machos con respecto a sus controles (100% de actividad motora).

Cuadrados-Hembras: Porcentaje de la media del número de cuadrados de los ratones hembras con respecto a sus controles (100% de actividad motora).

DOSIS: -2.3 en ln (0.1 mg/kg de haloperidol); -1.2 en ln (0.3 mg/kg de haloperidol); -0.1 en ln (0.9 mg/kg de haloperidol); (i.p.; 30 min antes de la prueba).

4. DISCUSION

Nuestros resultados confirman el deterioro de la actividad motora espontánea inducido por el haloperidol, observado en numerosos trabajos (Bunsey y Sanberg, 1986; Carey y Kenney, 1987b; Lynch, 1990; Wadenberg y Ahlenius, 1991; Fujiwara, 1992). La disminución de la locomoción de los animales es dependiente de la dosis de una forma lineal, llegando a observarse un bloqueo casi total de la motilidad en la dosis mayor (0.9 mg/kg de haloperidol) como puede observarse en las Figuras 1 y 2. La ecuación de la recta de regresión obtenida con los resultados de este experimento, nos permite predecir de forma aproximativa el deterioro de la actividad motora de los ratones OF1 que producirá una determinada dosis de haloperidol.

La alta correlación entre las dos puntuaciones obtenidas sobre la actividad motora de los animales, nos permite considerar el número de cruces de un compartimento a otro como una medida de actividad tan válida como el número de cuadrados según la técnica del Campo Abierto. De esta forma en los siguientes experimentos podremos valorar el efecto del tratamiento sobre la actividad motora de los animales con la puntuación del número de cruces que nos proporciona la "shuttle-box".

Considerando el efecto del fármaco sobre la actividad motora de ambos sexos por separado, observamos que en los machos no se distinguen diferencias estadísticamente significativas entre las dosis media y alta de haloperidol (0.3-0.9 mg/kg); mientras que en las hembras, no se distinguen estadísticamente los efectos de las dosis baja y media (0.1-0.3 mg/kg). Esto muestra, que a pesar de no observarse diferencias significativas en el efecto del haloperidol entre los sexos, las

hembras tienden a presentar un menor efecto del tratamiento en la dosis media con respecto a los machos.

No se observaron diferencias de género en la locomoción de los animales, como tampoco se observaron en un anterior experimento con la misma cepa de ratones (Arenas y cols., 1993). Estos resultados concuerdan con la literatura donde se recoge que los ratones frecuentemente no presentan diferencias de género en la actividad motora espontánea en el Campo Abierto (Archer, 1975; Beatty, 1979), a diferencia de las ratas, las cuales sí presentan claras diferencias, siendo las hembras más activas que los machos (Archer, 1975; Beatty, 1979; Hyde y Jerussi, 1983). Tampoco han aparecido diferencias entre los grupos en la defecación de los animales, a pesar de que algunos trabajos han observado alteraciones en la defecación de las ratas expuestas a un ambiente nuevo con la administración de haloperidol (Allain y Lechat, 1970; Nakama y cols., 1972; Bernardi y cols., 1981; Sanberg, 1989).

Capítulo VIII

EXPERIMENTO II: EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS

1. INTRODUCCION

El condicionamiento de evitación activa es la técnica conductual más comúnmente utilizada en el estudio de los neurolépticos (Lehr, 1980). Muchos autores han considerado que la acción de estos fármacos sobre el aprendizaje, puede ser evaluada observando la adquisición de la respuesta condicionada de evitación en una "shuttle-box" (Harvey, 1987).

Es bien conocido el efecto inhibitor del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada (Davidson y Weidley, 1976; Anisman y Zacharko, 1982; Petty y cols., 1984; Sanger, 1985; Carey y Kenney, 1987a; Hillegaart y cols., 1987; Weiner y cols., 1987; Blackburn y Phillips, 1989; Wadenberg y Ahlenius, 1991; White y cols., 1991). Dicho efecto se muestra dependiente de la dosis, aumentando a medida que se incrementa la cantidad de fármaco administrado.

La mayoría de trabajos estudian el efecto agudo del haloperidol sobre la ejecución de la tarea en sujetos entrenados (Anisman y Zacharko, 1982; Petty y cols., 1984; Sanger, 1985; Hillegaart y cols., 1987; Wadenberg y Ahlenius, 1991; White y

cols., 1991) o en sujetos no entrenados (Davidson y Weidley, 1976; Carey y Kenney, 1987a; Weiner y cols., 1987; Arenas y cols., 1993). La administración aguda de 0.25 mg/kg de haloperidol disminuyó significativamente el número de evitaciones y de escapes mostrados por ratones de ambos sexos en una "shuttle-box" (Arenas y cols., 1993). Pero, para poder observar el efecto del haloperidol sobre el aprendizaje de la respuesta, se hace necesaria la administración repetida del fármaco durante varias sesiones de entrenamiento (Sanger, 1985; Carey y Kenney, 1987a; Blackburn y Phillips, 1989). El tratamiento con 0.15 mg/kg/día de haloperidol llegó a bloquear la respuesta de evitación durante el entrenamiento, mientras que una dosis menor (0.075 mg/kg/día) deterioró la adquisición de la evitación activa pero manteniendo un cierto número de respuestas a lo largo de las sesiones (Blackburn y Phillips, 1989).

Es un hecho bien conocido que el haloperidol deteriora, de forma dosis-dependiente, la actividad motora de los animales experimentales (Bernardi y cols., 1981; Ahlenius y Hillegaard, 1986; Bunsey y Sanberg, 1986; Carey y Kenney, 1987b; Lynch, 1990; Fujiwara, 1992). Por ello cuando se procede a evaluar el efecto de dicho fármaco sobre una tarea condicionada que requiere una respuesta motora activa por parte del animal, hay que considerar el efecto del haloperidol sobre la actividad motora. En el primer experimento de esta tesis, se evaluó dicho efecto en ratones de ambos sexos, obteniendo una recta de regresión donde es posible predecir el efecto de una dosis concreta de haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones (ver Cap. VII).

El uso de roedores machos como únicos sujetos experimentales está bastante generalizado en este tipo de trabajos. La razón principal es que sus niveles de actividad están menos sujetos a variaciones diarias por la influencia de los

cambios hormonales como ocurre en las hembras (Beninger, 1989). Al no estudiar los efectos del haloperidol sobre el género femenino, se está presuponiendo una "igualdad" en la acción del fármaco sobre ambos géneros que no está comprobada. Si observamos el efecto del haloperidol sobre la respuesta condicionada, encontramos trabajos donde se han detectado diferencias de género en el efecto del haloperidol (Dalton y cols., 1986; Van Hest y cols., 1988). En una conducta controlada por un programa de refuerzo (refuerzo diferencial de tasas bajas), ratones machos se mostraban más sensibles a los efectos inhibitorios del haloperidol que las hembras (Van Hest y cols., 1988). Sin embargo, el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína conseguida presionando una palanca, fue mayor en las ratas hembras que en los machos (Dalton y cols., 1986).

Revisiones en la clínica sobre la prevalencia de los efectos secundarios de los neurolépticos han mostrado también diferencias de género. La discinesia tardía, uno de los efectos secundarios más graves del tratamiento prolongado con neurolépticos, se presenta más frecuentemente en las mujeres que en los hombres, particularmente en el grupo de edad postmenopáusica (Smith y cols., 1978). También, algunos estudios han puesto de manifiesto que los neurolépticos inducen más cambios terapéuticos favorable en mujeres en comparación con los hombres (Halbreich y cols., 1984).

En un trabajo ya publicado (Arenas y cols., 1993), nuestro objetivo fue observar si aparecían tales diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa. Para ello elegimos una dosis de haloperidol (0.25 mg/kg) que claramente deterioraba la respuesta de evitación (Sanger, 1985). Los resultados mostraron diferencias de género, apareciendo los ratones machos más afectados que los

ratones hembras por el efecto inhibitorio del fármaco en la tarea de evitación activa. Éstos presentaron un menor número de escapes y un mayor número de no respuestas con respecto a las hembras tratadas. Los animales mostraron, en general, un reducido número de evitaciones, siendo prácticamente bloqueadas por efecto del fármaco y no hallándose diferencias de género en dicha respuesta. Estas diferencias tampoco fueron observadas en el efecto inhibitorio del fármaco sobre la actividad motora de los animales, lo que hace suponer que las diferencias de género observadas no fueron debidas a un deterioro mayor de la locomoción en los ratones machos.

El presente experimento pretende profundizar en las diferencias de género encontradas con anterioridad en el efecto del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa. Para ello, se ha dividido el experimento en dos fases:

a) Fase I, donde se evaluó el efecto de la administración continuada de haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de evitación condicionada.

b) Fase II, donde transcurridas 48 horas desde la última inyección de haloperidol, se comprobó la ejecución de la respuesta por los sujetos entrenados bajo los efectos del fármaco. Los efectos inhibitorios sobre la actividad motora espontánea de 0.1 mg/kg/día (i.p.) de haloperidol durante 21 días de tratamiento en ratas, desaparecieron a las 48 h de la última inyección (Lynch, 1990), lo que hace suponer que tras dicho periodo la ejecución de la tarea por los sujetos estará libre de la acción conductual del fármaco. También, se observó el efecto agudo del haloperidol sobre la ejecución de la respuesta entrenada durante cinco sesiones.

2. MATERIAL Y METODO

2.1. Sujetos.

Se utilizaron 36 ratones machos y 36 ratones hembras OF1 (IFA CREDO, Lyon, Francia), de 42 días de edad a la llegada al laboratorio. Fueron alojados en grupos de 5-6 animales, separando los géneros, con comida y agua *ad libitum*. Las condiciones del animalario se mantuvieron controladas: temperatura ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) y ciclo luz-oscuridad de 12 horas (periodo de oscuridad de 7:00 a 19:00 h).

2.2. Fármacos.

La dosis de Haloperidol[®] (ver características en apartado 2.2. del Cap. VII) elegida era 0.075 mg/kg/día, la cual fue determinada teniendo en cuenta:

a) Los resultados del experimento anterior: la dosis 0.075 mg/kg de haloperidol disminuirá la actividad motora espontánea de los animales menos del 50% con respecto a sus controles (42.54%), según la ecuación de la recta de regresión averiguada con los datos del primer experimento (ver Cap. VII).

b) Los trabajos de otros autores sobre el efecto del haloperidol en la evitación activa (ver Tabla 1 del Cap. IV). La dosis 0.075 mg/kg/día de haloperidol deterioró la adquisición del condicionamiento de evitación activa, sin llegar a producir un bloqueo de la respuesta a lo largo del tratamiento durante tres días con el fármaco (Blackburn y Phillips, 1989).

Se diluyó una ampolla de haloperidol en 665.67 ml de suero fisiológico (ClNa al 0.9%) para obtener la disolución apropiada, de tal manera que el volumen del líquido inyectado a los animales se mantuviera constante (10 ml/kg).

2.3. Aparatos.

Fue utilizada una caja de escape-evitación de dos direcciones (ver características técnicas en apartado 2.3. del Cap. VII). La caja estaba, en este caso, biseccionada por una pared con una apertura en el medio, de tal forma que el animal tenía libre acceso a los dos compartimentos. Además de contar con unos sensores infrarrojos a cada lado de la caja que permiten registrar la localización del animal en todo momento, en el techo de la caja hay dos bombillas de luz blanca (6 W), una por cada compartimento. El suelo consta de una serie de barras utilizables para la aplicación de la descarga eléctrica; las cuales son del tipo "scrambled", para prevenir que el animal encuentre una posición sobre las barras en la que no reciba descarga.

3. Fase I: EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ADQUISICION DEL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS.

3.1. Procedimiento.

Los animales se distribuyeron aleatoriamente formando 2 grupos de 18 sujetos para cada género, tras 12 días de adaptación al animalario. Los grupos formados, dentro de cada género, fueron: a) El grupo control, al que se le administró suero salino (0.9%); y b) el grupo experimental, que recibieron 0.075 mg/kg/día de haloperidol.

La prueba constaba de dos etapas:

1) Administración del tratamiento

Una vez pesados en una balanza digital (LETICA, s.l. Barcelona), se les inyectaba, *i.p.*, el tratamiento correspondiente.

2) Prueba conductual

Transcurridos 30 minutos desde la administración del fármaco, los animales eran situados en la "shuttle-box". Después de un periodo de adaptación a la caja de 3 min, se sucedían 30 ensayos con un intervalo entre ensayos (IEE) variable (30 ± 10 seg). Cada ensayo constaba de:

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

* Estímulo incondicionado (EI): Una descarga eléctrica de 0.3 mA, con una duración máxima de 10 seg. Comienza 5 seg después de encenderse la luz blanca.

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

1) Respuesta de EVITACION, si cruzaba al otro compartimento durante los 5 seg primeros de luz, es decir, antes de empezar a recibir la descarga eléctrica.

2) Respuesta de ESCAPE, si cruzaba al otro compartimento mientras estaba recibiendo la descarga eléctrica.

3) Y la NO RESPUESTA, no cruzar, recibiendo en tal caso los 10 seg de la descarga eléctrica en su totalidad.

Cada animal realizó una sesión diaria durante 5 días consecutivos, manteniendo el mismo horario de un día para otro. El experimento, en su totalidad, se prolongó durante 4 semanas, en cada una de las cuales el número de sujetos de cada grupo fue el mismo. También se balanceó el orden de pase de los

sujetos por la prueba conductual 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 introducían los parámetros del siguiente animal en el ordenador. Las pruebas conductuales discurrieron entre la segunda y la décima hora del periodo de oscuridad para los animales. La luz en el laboratorio durante el experimento era roja.

Las medidas registradas por el ordenador fueron:

1) Medidas de actividad motora espontánea:

1.1.- Cruces de un compartimento a otro durante el periodo de adaptación.

1.2.- Cruces de un compartimento a otro durante el IEE.

2) Latencias de respuesta (seg).

3) Número de evitaciones en cada sesión.

4) Número de escapes en cada sesión.

5) Número de no respuestas por sesión.

Para ofrecer una medida de actividad motora general del animal, se calculó el número de cruces de un compartimento a otro por minuto en cada sesión:

$$A = \frac{X + Y + r}{t}$$

donde,

A= Actividad motora general

x= Número de cruces en el periodo de adaptación

y= Número de cruces en el IEE

r= Número de respuestas (evitaciones+escapes)

t= tiempo que dura la sesión (min).

También se controló el peso diario de los animales y el número de defecaciones realizadas durante la prueba conductual durante su estancia en la caja.

3.2. Tratamiento estadístico de los datos.

Para evaluar estadísticamente las variables continuas como latencias de respuesta, actividad motora y peso, realizamos un análisis de varianza (ANOVA) para cada día. Los ANOVAs se calcularon utilizando dos factores entre-sujetos, Género y Tratamiento, con dos niveles cada uno. Debido a la expectativa de obtener diferencias de género (van Haaren y cols., 1990; Arenas y cols., 1993), realizamos un ANOVA de un factor, Género, para los sujetos salinos y dos ANOVAs de un factor, Tratamiento, para cada género.

El resto de variables dependientes (cruces durante el periodo de adaptación, cruces en los intervalos entre ensayos, no-respuestas, escapes, evitaciones y defecaciones), se analizaron con las pruebas no paramétricas "Kruskal-Wallis" y la "U de Mann Whitney" para las comparaciones individuales entre los grupos (Greene y D'oliveira, 1982).

3.3. Resultados.

Evitaciones:

Se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos a partir de la tercera sesión ($ps < 0.001$). En la Figura 1.A

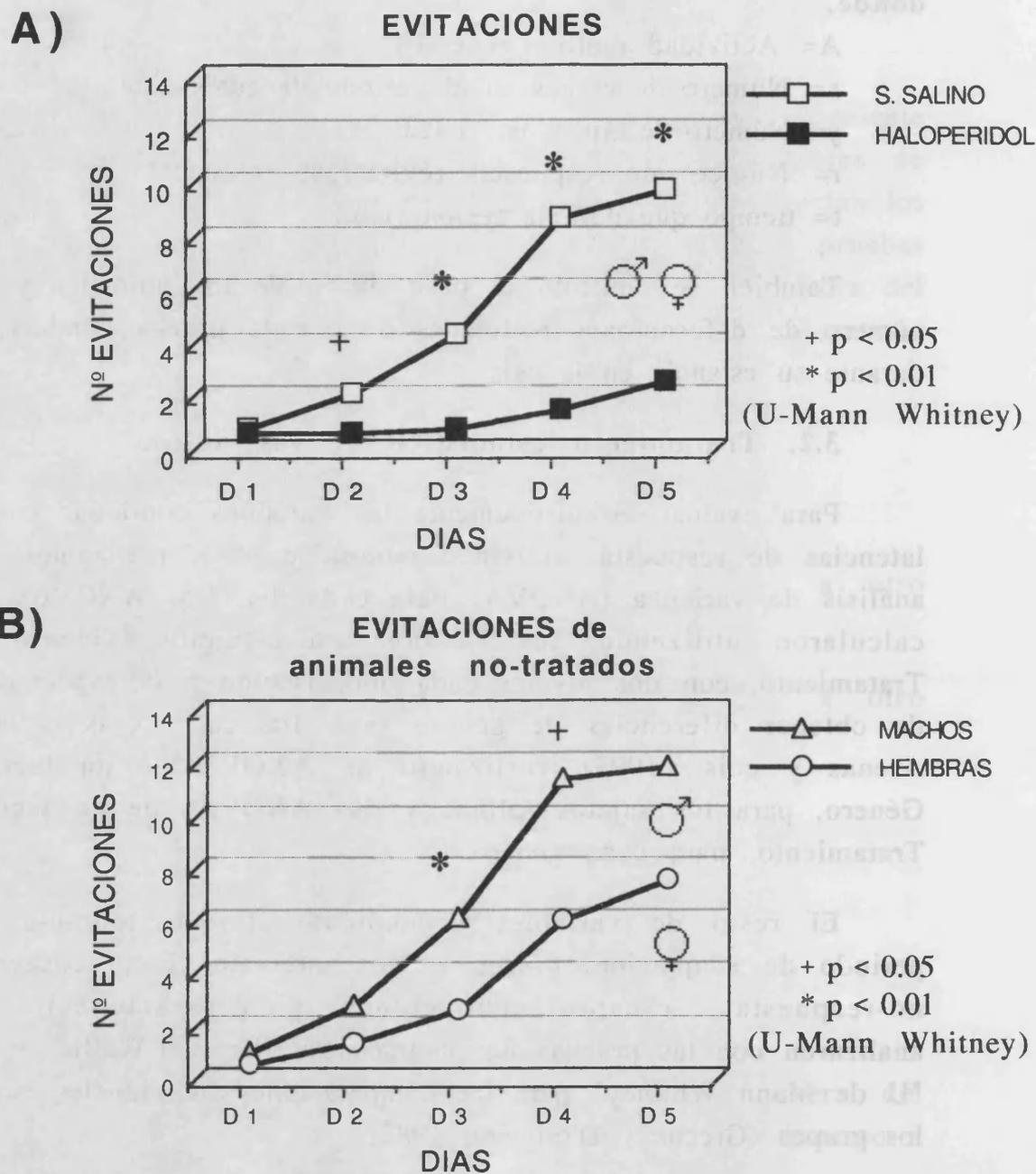


FIG. 1.- (A) Medias del número de evitaciones en cada tratamiento. (B) Medias del número de evitaciones de los sujetos no tratados en cada género.

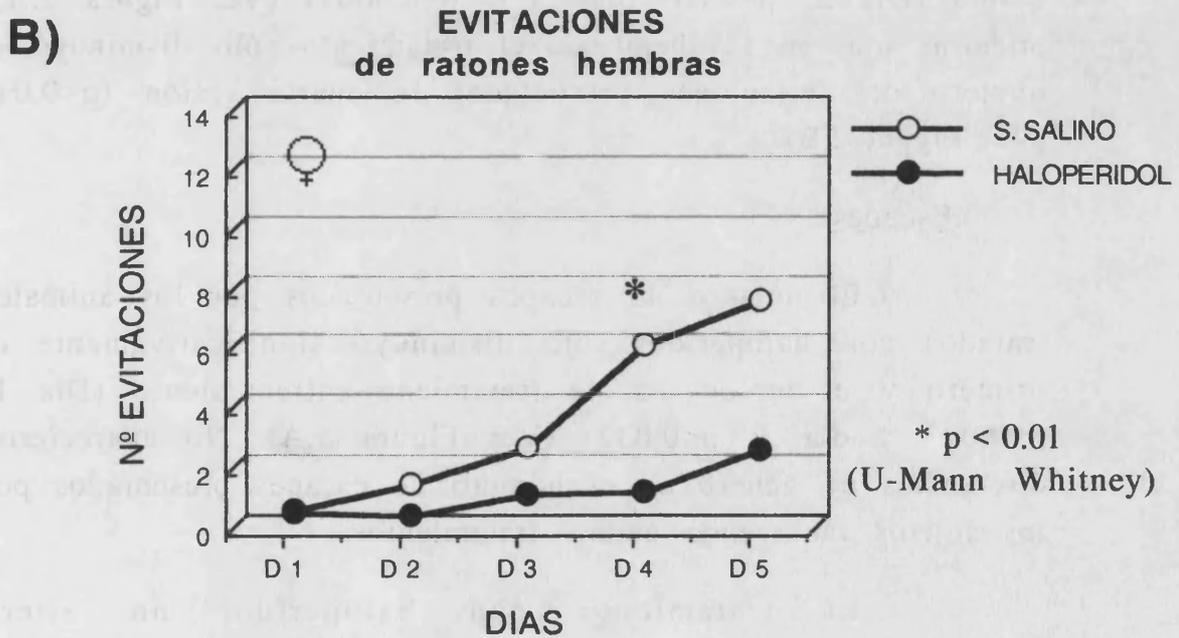
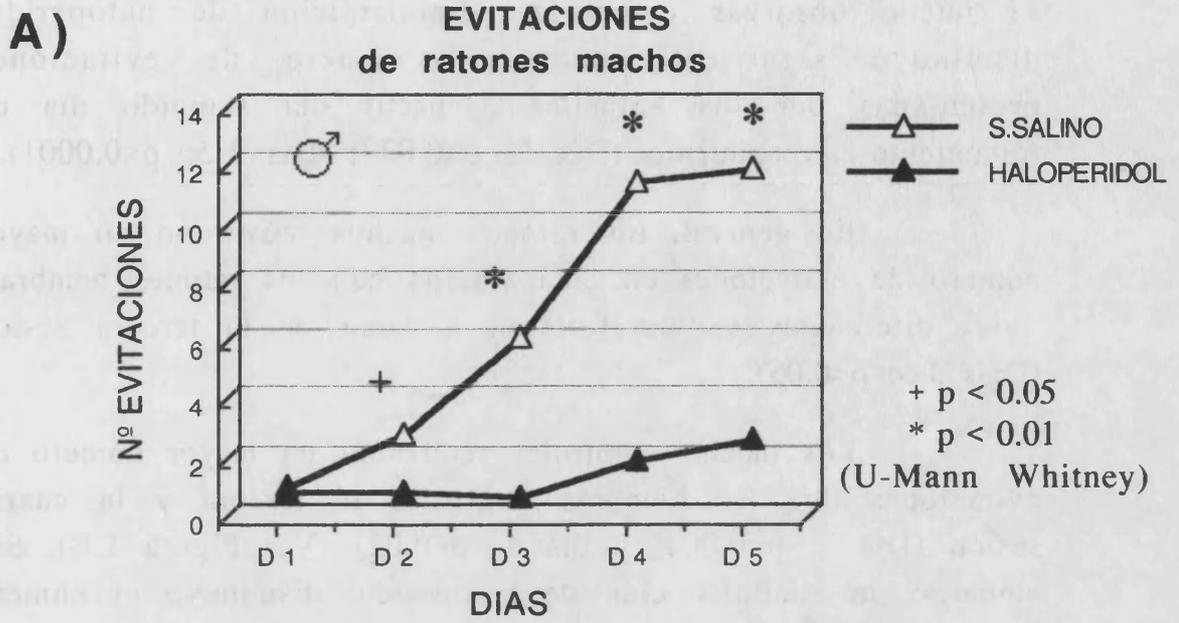


FIG. 2.- (A) Medias del número de evitaciones de los ratones machos en cada tratamiento. (B) Medias del número de evitaciones de los ratones hembras en cada tratamiento.

se puede observar como la administración de haloperidol disminuyó significativamente el número de evitaciones presentadas por los animales a partir del segundo día de tratamiento-entrenamiento (Día 2: $p < 0.027$; días 3-5: $p < 0.0001$).

En general, los ratones machos mostraron un mayor número de evitaciones en comparación con los ratones hembras. Tales diferencias se manifestaron a partir de la tercera sesión (Días 3-5: $p < 0.05$).

Los machos controles realizaron un mayor número de evitaciones que las hembras controles la tercera y la cuarta sesión (Día 3: $p < 0.004$; y día 4: $p < 0.02$) (Ver Figura 1.B). Sin embargo, la administración de haloperidol disminuyó el número de evitaciones en los machos desde la segunda sesión hasta la quinta (Día 2: $p < 0.03$; días 3-5: $p < 0.0001$) (Ver Figura 2.A); mientras que en las hembras, el tratamiento sólo disminuyó el número de evitaciones presentadas la cuarta sesión ($p < 0.01$) (Ver Figura 2.B).

Escapes:

El número de escapes presentados por los animales tratados con haloperidol sólo disminuyó significativamente el primero y el tercer día de tratamiento-entrenamiento (Día 1: $p < 0.023$ y día 3: $p < 0.032$) (Ver Figura 3.A). No aparecieron diferencias de género en el número de escapes presentados por los sujetos incluyendo ambos tratamientos.

El tratamiento con haloperidol no alteró significativamente el número de escapes en las hembras (Ver Figura 3.C), mientras que en los machos los disminuyó únicamente en la tercera sesión ($p < 0.001$) (Ver Figura 3.B).

Tampoco fueron observadas diferencias de género en la respuesta de escape en los animales controles.

Latencias de respuesta:

Las latencias de respuesta se incrementaron significativamente debido al tratamiento con haloperidol desde la tercera sesión de entrenamiento hasta la quinta sesión (Día 3: $F(1,52)=13.95$, $p<0.001$; día 4: $F(1,52)=25.83$, $p<0.001$; día 5: $F(1,52)=48.18$, $p<0.001$) (Ver Figura 4.A).

Los ratones machos mostraron latencias de respuesta menores (sin distinguir entre los tratamientos recibidos) que los ratones hembras sólo durante el quinto día de entrenamiento ($F(1,52)=4.34$, $p<0.05$).

A pesar de no resultar significativa estadísticamente la interacción entre las dos variables, Tratamiento X Género, en ninguna de las cinco sesiones, las diferencias de género en la respuesta condicionada encontradas en la literatura justifican el análisis del tratamiento en cada género por separado. Así, se observó que los ratones machos tratados con haloperidol mostraron latencias de respuesta mayores que sus controles en todas las sesiones salvo en la segunda (Día 1: $F(1,29)=5.48$, $p<0.03$; día 3: $F(1,29)=12.02$, $p<0.002$; día 4: $F(1,29)=14.09$, $p<0.001$; y día 5: $F(1,29)=51.5$, $p<0.001$) (Ver Figura 4.B). Mientras que el fármaco sólo incrementó las latencias de respuesta en los ratones hembras, los dos últimos días (Día 4: $F(1,22)=11.77$, $p<0.003$; y día 5: $F(1,22)=14.98$, $p<0.001$) (Ver Figura 4.C).

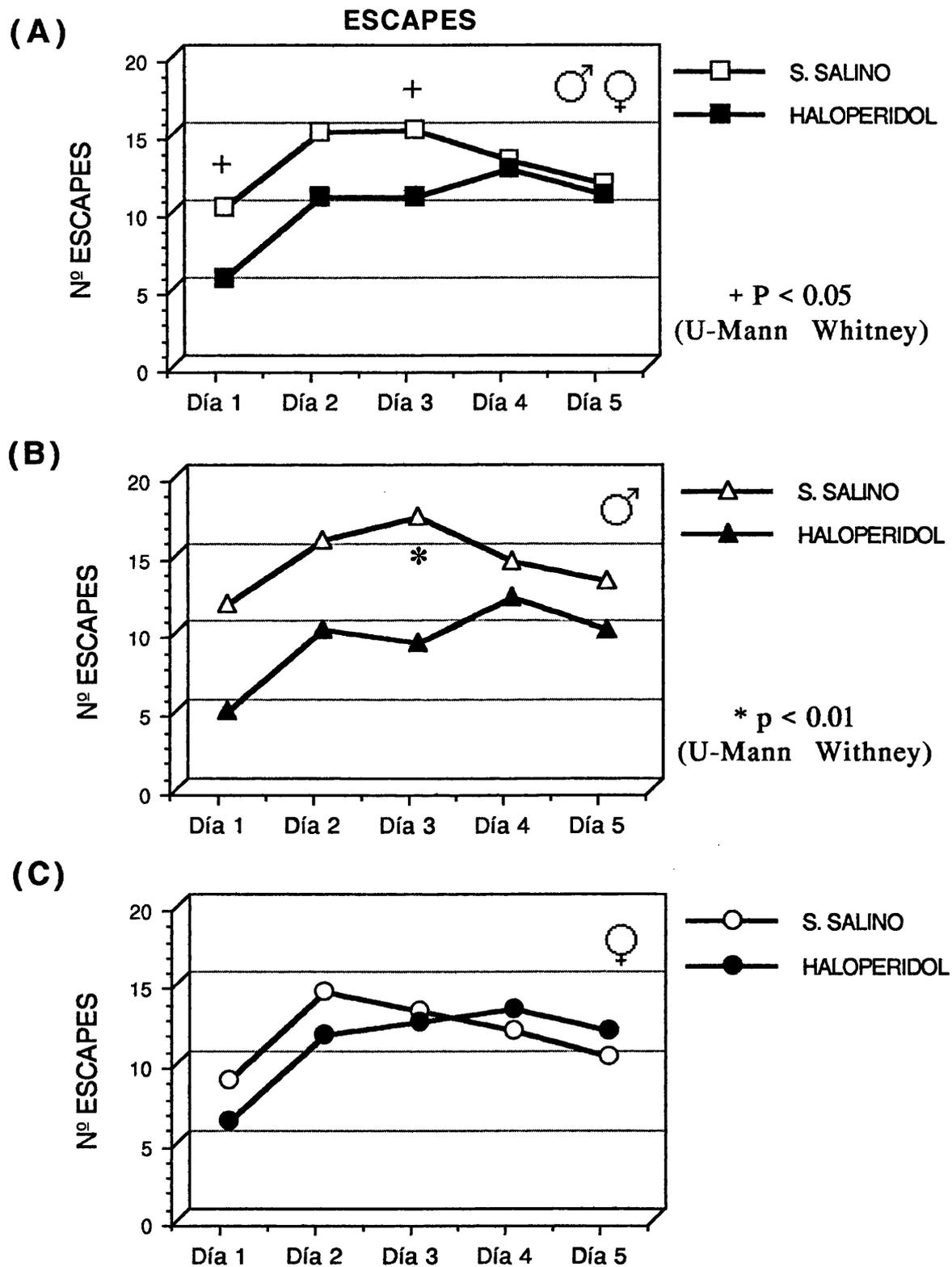
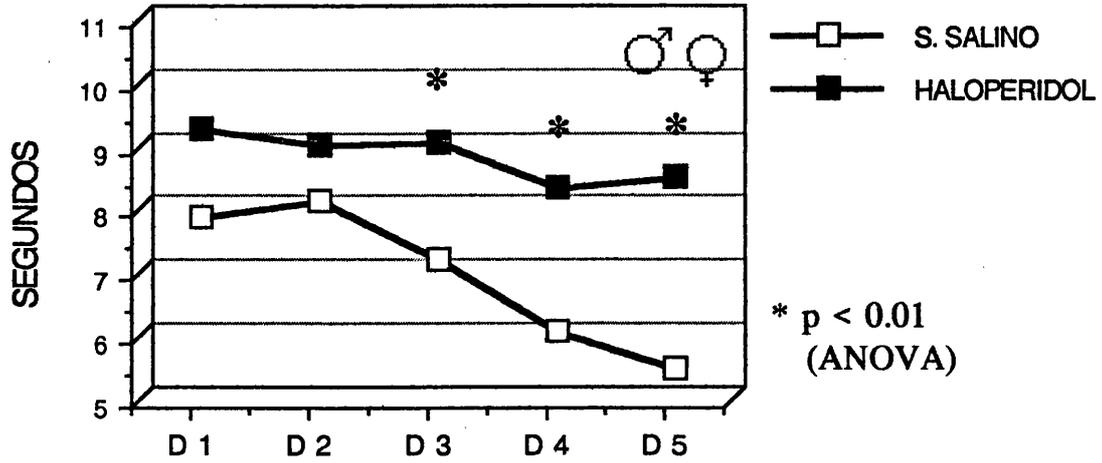


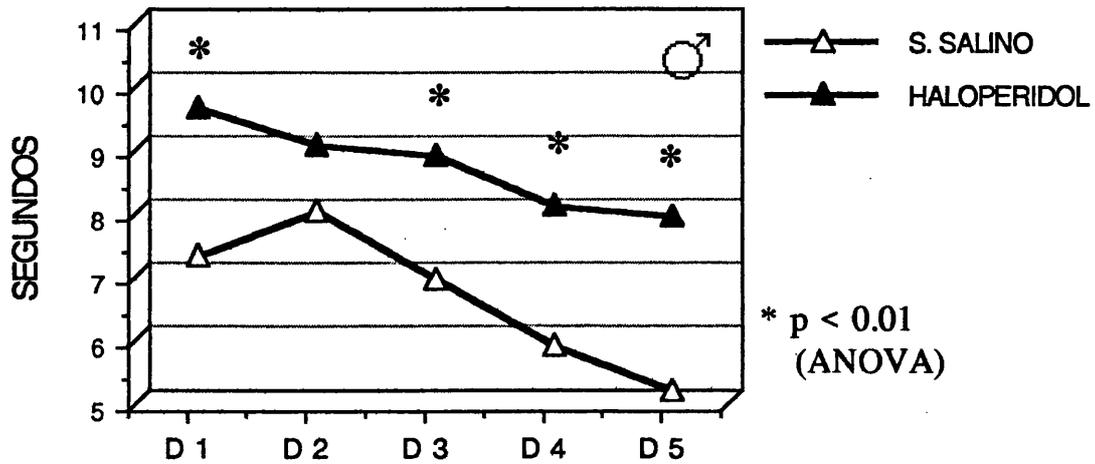
FIG. 3.- Medias del número de escapes para cada tratamiento.

LATENCIAS DE RESPUESTA

(A)



(B)



(C)

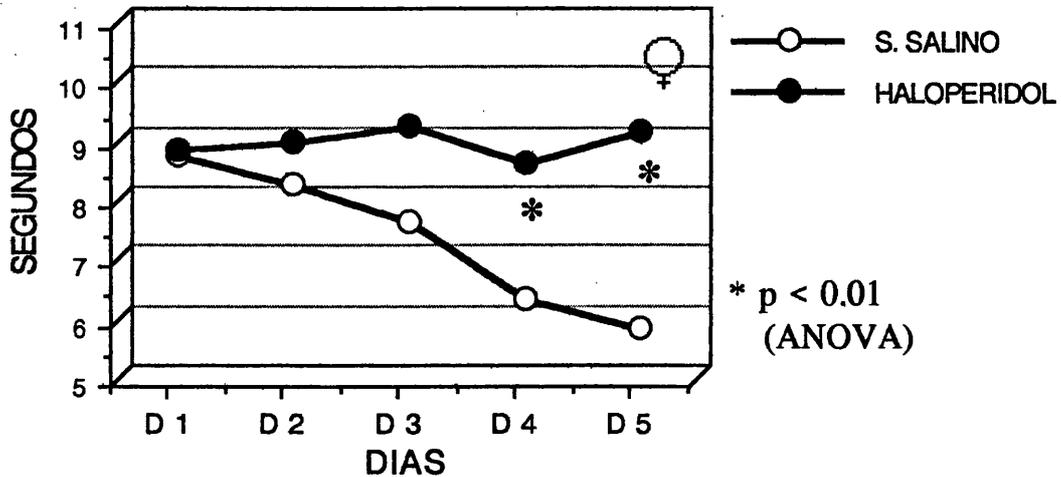


FIG. 4.- Medias de las latencias de respuesta para cada tratamiento.

No se observaron diferencias de género en las latencias de respuesta de los animales no-tratados. Estos resultados estarían en contra de los datos reflejados en la literatura sobre las diferencias de género encontradas en la respuesta de evitación activa (van Haaren y cols., 1990); sin embargo, coinciden con los resultados de un experimento previo en nuestro laboratorio (Arenas y cols., 1993).

No respuestas:

El número de no respuestas varió significativamente entre los grupos desde la tercera sesión (Día 3: $p < 0.002$; días 4 y 5: $p_s < 0.001$). En la Figura 5.A se observa que el número de no-respuestas realizadas por los animales tratados con haloperidol aumentó significativamente en todos los días excepto el segundo (Día 1: $p < 0.021$; día 3: $p < 0.021$; día 4: $p < 0.0006$; y día 5: $p < 0.0007$). No aparecieron diferencias de género en el número de no-respuestas realizadas por los sujetos incluyendo ambos tratamientos.

En los ratones machos tratados con haloperidol, el número de no-respuestas mostradas fueron significativamente mayores que en los tratados con suero salino, a partir de la segunda sesión (Día 2: $p < 0.03$; días 3-5: $p < 0.0001$) (Ver Figura 5.B). Sin embargo, en los ratones hembras no se observaron diferencias significativas debidas al fármaco con respecto a sus controles en ninguna de las sesiones (Ver Figura 5.C).

No se observaron diferencias de género en el número de no-respuestas mostradas por los animales controles.

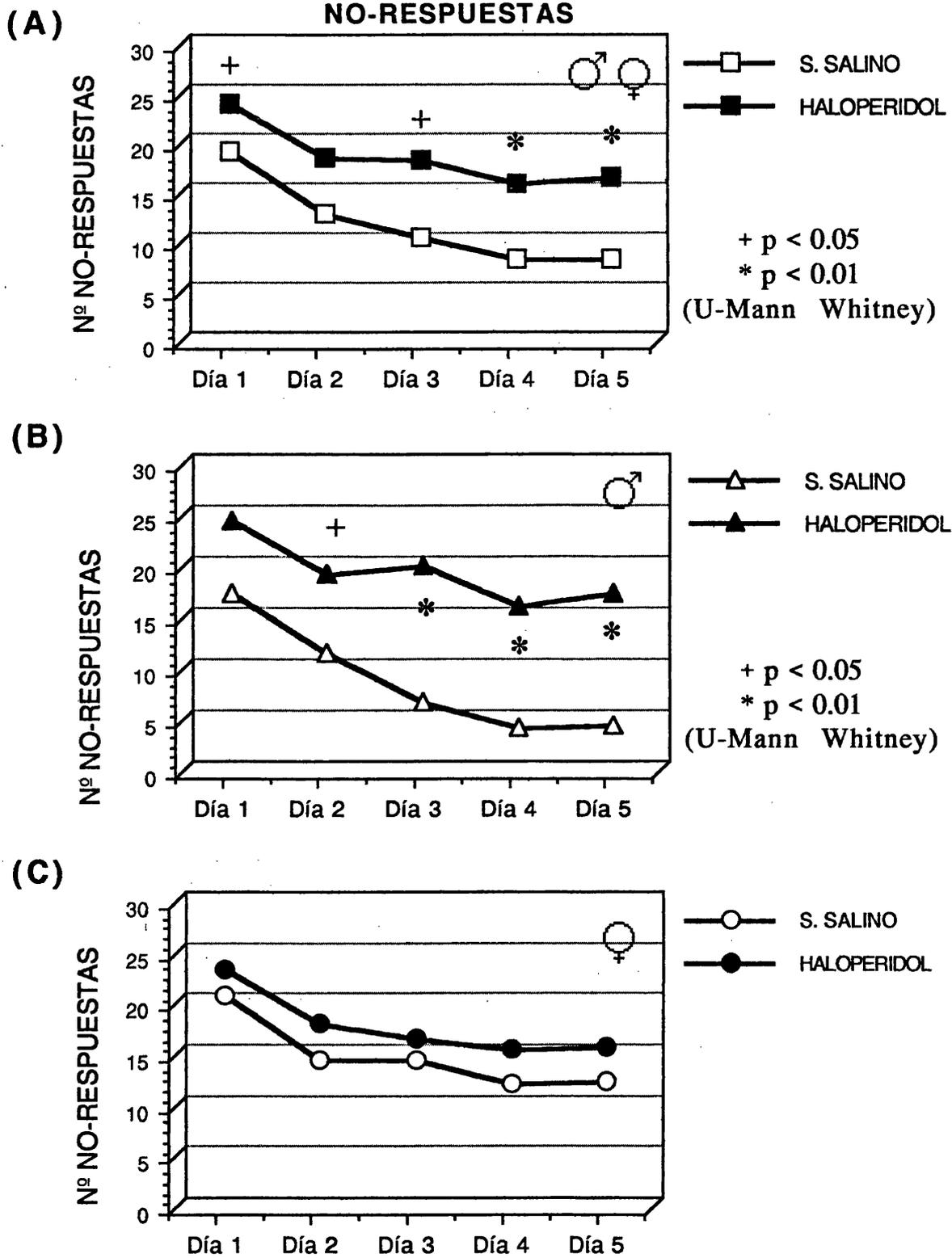


FIG. 5.- Medias del número de no-respuestas para cada tratamiento.

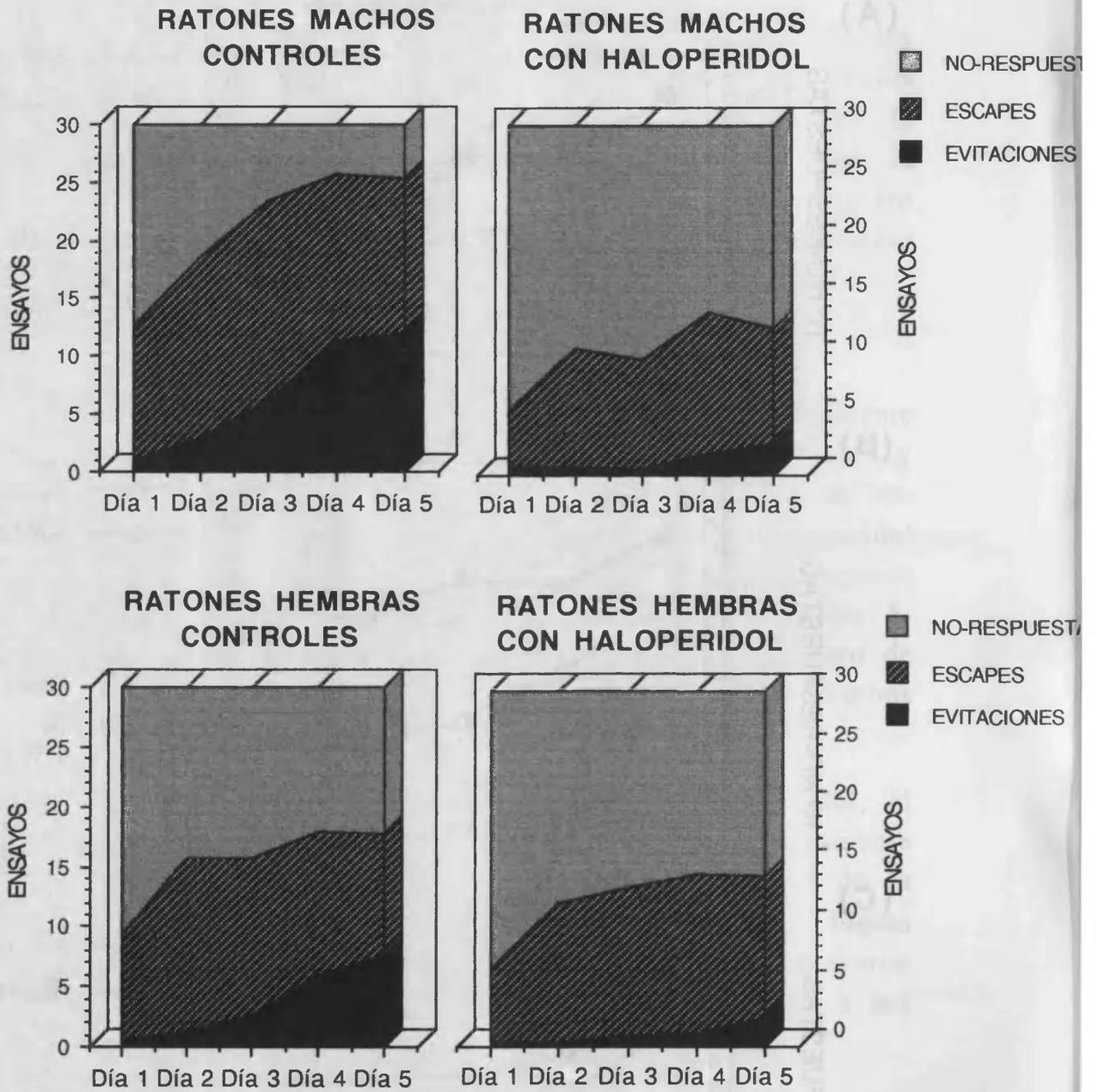


FIG. 6.- Representación de la totalidad de posibilidades de respuesta del animal.

Número de cruces durante el periodo de adaptación:

El número de cruces durante el periodo de adaptación de los animales tratados con haloperidol, sólo disminuyeron con respecto a sus controles, el quinto día de tratamiento-entrenamiento ($p < 0.02$), como podemos ver en la Figura 7.A. Únicamente el segundo día, aparecieron diferencias de género en el número de cruces durante dicho periodo sin distinguir entre tratamientos ($p < 0.03$).

No se observaron diferencias de género en el número de cruces realizados por los animales tratados con suero salino durante el periodo de adaptación. Sin embargo, el número de cruces presentado por las hembras tratadas con haloperidol durante tal periodo no se diferenció significativamente del de las hembras controles (Ver Figura 7.C), mientras, el tratamiento con haloperidol sí disminuyó dicha medida en los machos durante la última sesión (Día 5: $p < 0.04$) (Ver Figura 7.B).

Número de cruces durante los IEEs:

Se observaron diferencias significativas entre los grupos los días 4 ($p < 0.007$) y 5 ($p < 0.003$). El número de cruces durante los IEEs realizado por los animales tratados con haloperidol fue significativamente menor que sus controles los días 3, 4 y 5 (Días 3 y 4: $p < 0.05$; día 5: $p < 0.01$) (Ver Figura 8.A); mostrando los ratones machos en general, mayor número de cruces en los IEEs que las hembras, los días 2, 4 y 5 (Días 2 y 5: $p < 0.05$; día 4: $p < 0.01$).

Los machos controles realizaron un mayor número de cruces en estos periodos que las hembras controles en las dos últimas sesiones (Día 4: $p < 0.01$; y día 5: $p < 0.04$) como se puede observar en la Figura 8.B.

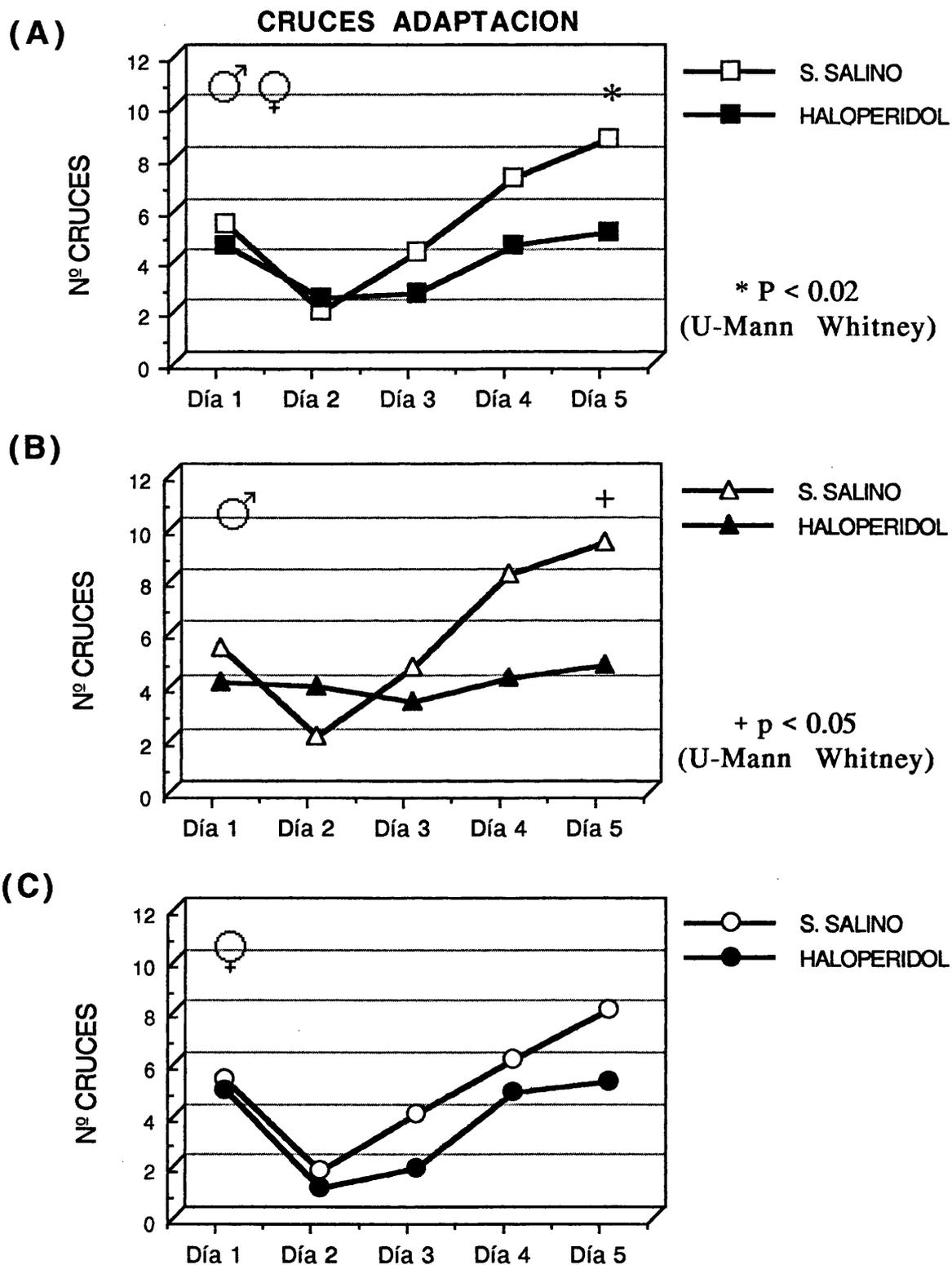


FIG. 7.- Medias del número de cruces durante el periodo de adaptación.

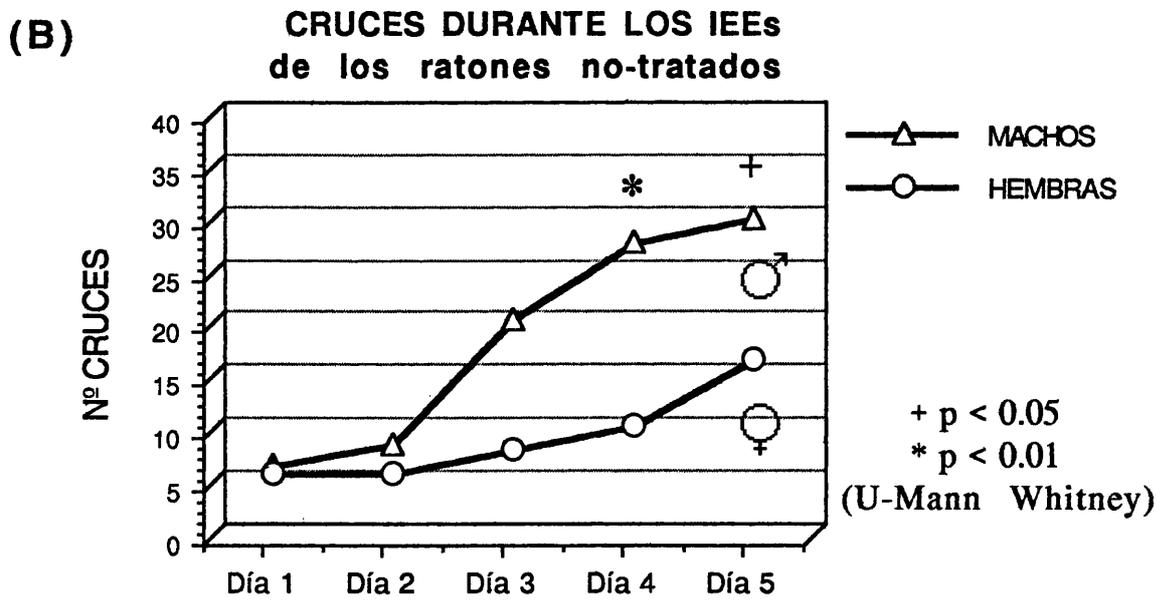
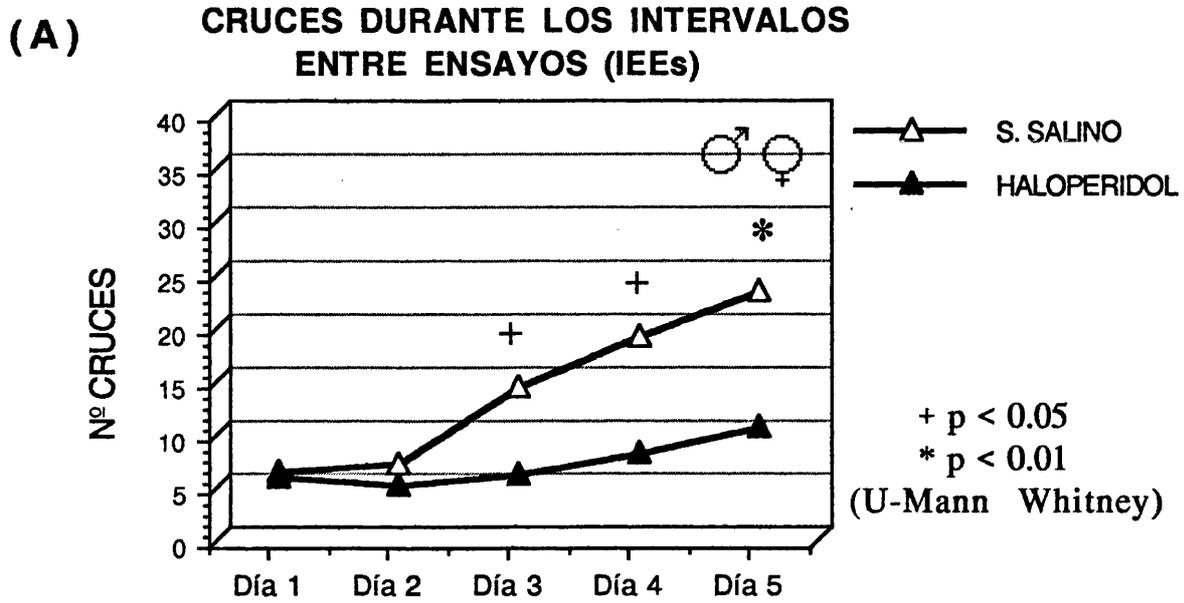


FIG. 8.- Medias del número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs).

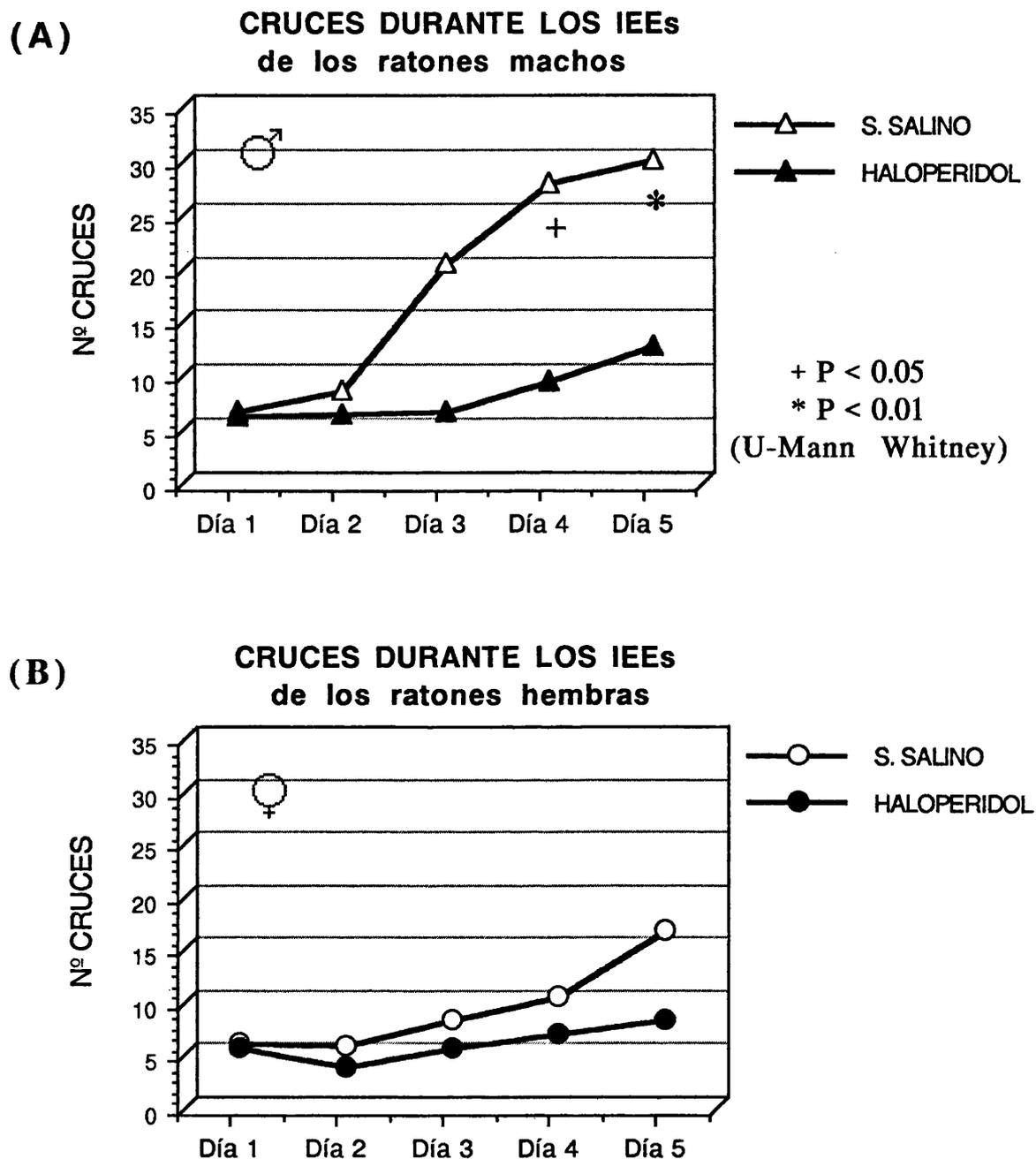


FIG. 9.- Medias del número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs).

El tratamiento con haloperidol, disminuyó el número de cruces en los IEEs de los ratones machos las sesiones 4 y 5 ($p < 0.02$ y $p < 0.01$, respectivamente) (Ver Figura 9.A); mientras que dicho tratamiento no alteró significativamente dicha variable en los ratones hembras (Ver Figura 9.B).

Actividad motora general:

En la Figura 10.A se observa que los animales no-tratados mostraron una mayor actividad motora general desde el segundo día de tratamiento-entrenamiento que los sujetos que recibieron haloperidol (Día 2: $F(1,71)=4.41$, $p < 0.04$; día 3: $F(1,71)=12.7$, $p < 0.01$; día 4: $F(1,71)=18.27$, $p < 0.001$; día 5: $F(1,71)=20.99$, $p < 0.001$).

Los ratones machos en general, mostraron una mayor actividad motora que las hembras, los días 3-5 (Día 3: $F(1,71)=4.03$, $p < 0.05$; día 4: $F(1,71)=8.16$, $p < 0.006$; y día 5: $F(1,71)=4.65$, $p < 0.04$). Siendo la interacción entre el Tratamiento y el Género significativa los días 3 y 4 (Día 3: $F(1,71)=4.28$, $p < 0.05$; día 4: $F(1,71)=7.04$, $p < 0.01$).

Los controles machos mostraron una mayor actividad motora general que los controles hembras durante la tercera, cuarta y quinta sesión (Día 3: $F(1,35)=5.28$, $p < 0.03$; día 4: $F(1,35)=9.95$, $p < 0.003$; y día 5: $F(1,35)=5.49$, $p < 0.03$) (Ver Figura 10.B). El tratamiento con haloperidol, disminuyó dicha actividad en los machos durante las sesiones 3, 4 y 5 (Día 3: $F(1,35)=12.31$, $p < 0.001$; día 4: $F(1,35)=18.83$, $p < 0.0001$; y día 5: $F(1,35)=20.97$, $p < 0.0001$) (Ver Figura 11.A); mientras que no alteró la de los ratones hembras (Ver Figura 11.B).

Defecaciones:

Únicamente el quinto día de tratamiento-entrenamiento, los ratones que recibieron haloperidol

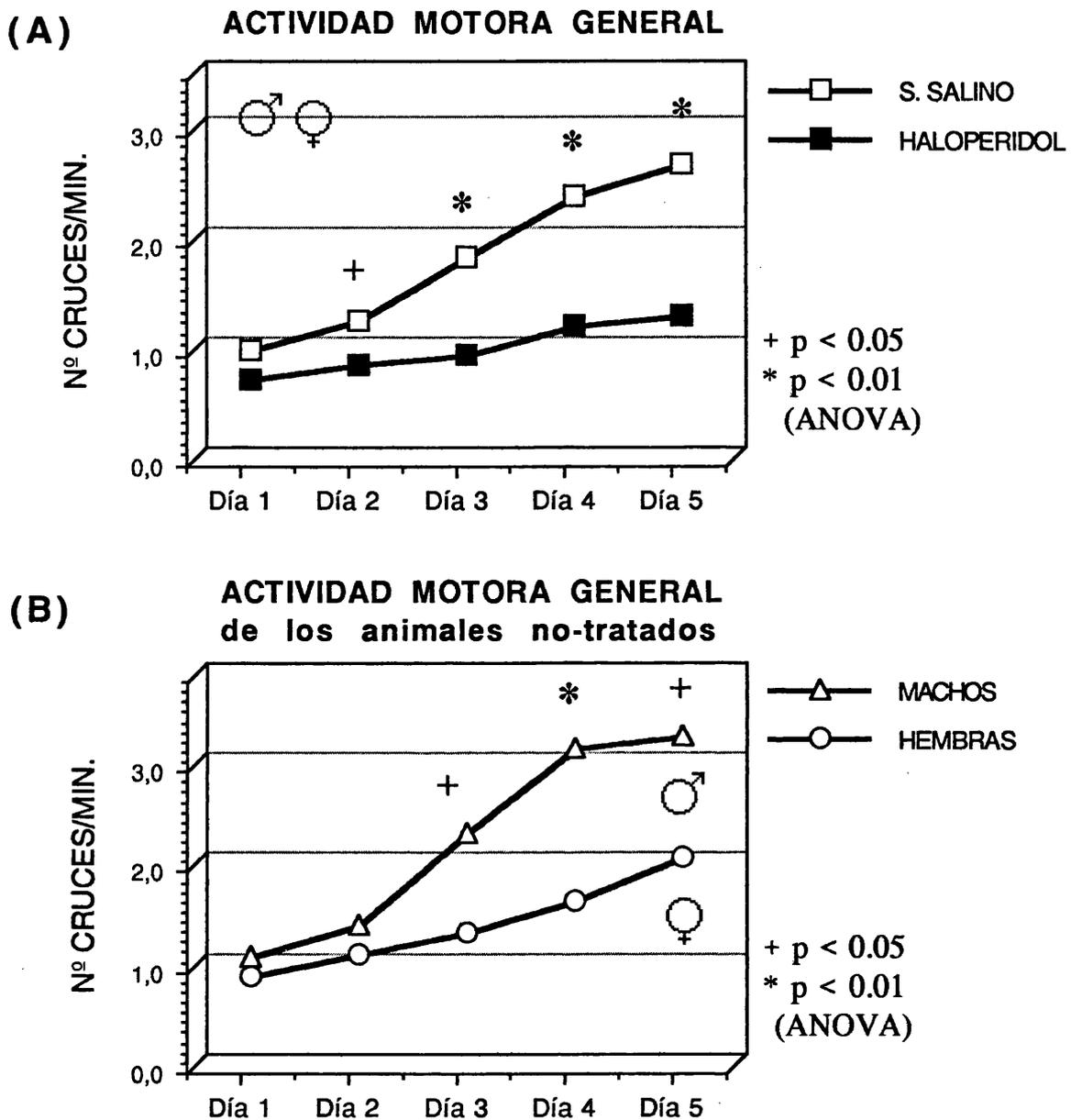


FIG. 10.- Medias de la actividad motora general, obtenida según la

formula: $A = \frac{x + y + r}{t}$

donde,

A= Actividad motora general

x= Número de cruces en el periodo de adaptación

y= Número de cruces en el IEE

r= Número de respuestas (evitaciones+escapes)

t= tiempo que dura la sesión (min).

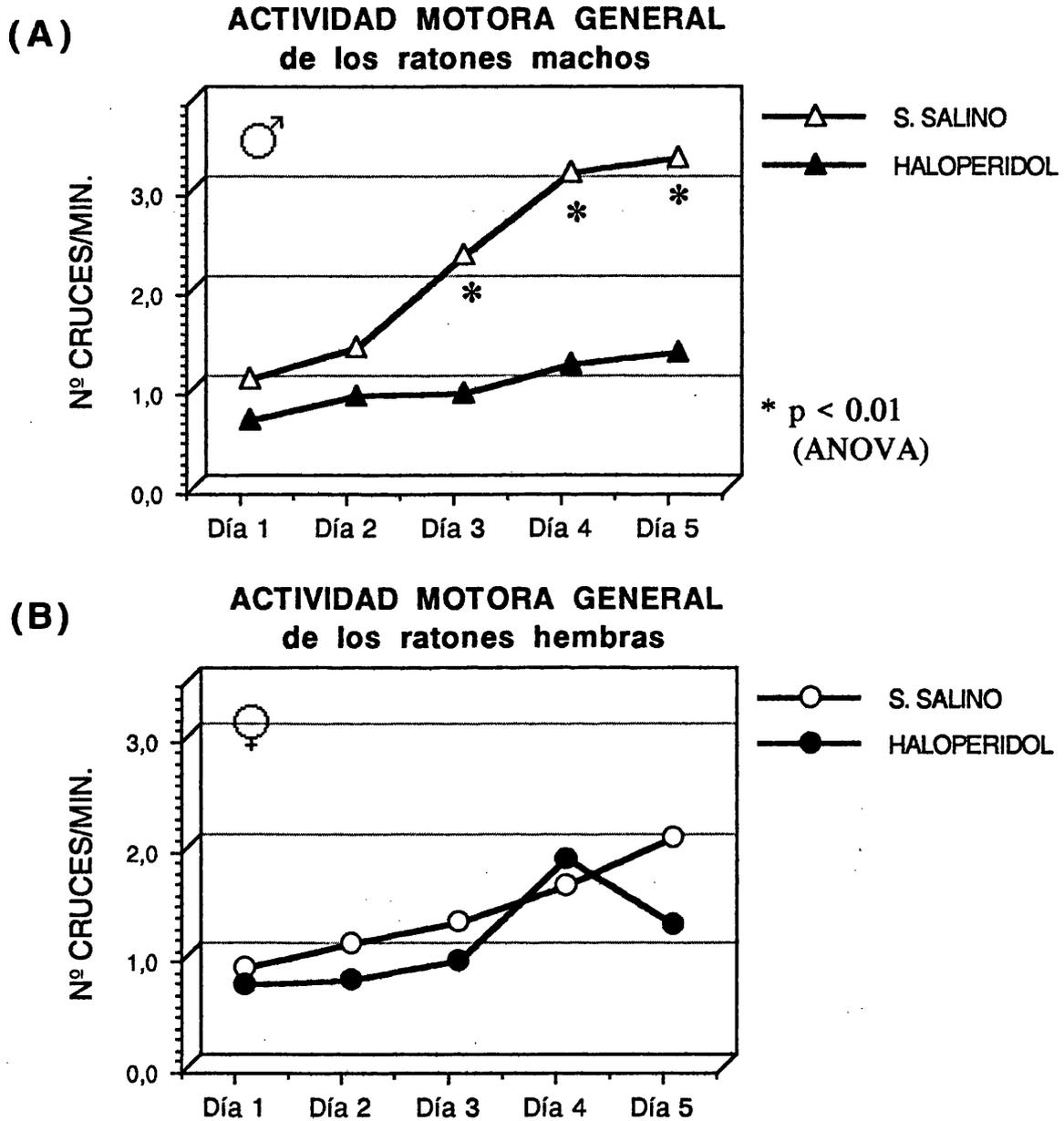


FIG. 10.- Medias de la actividad motora general, obtenida según la

formula:
$$A = \frac{x + y + r}{t}$$

donde,

A= Actividad motora general

x= Número de cruces en el periodo de adaptación

y= Número de cruces en el IEE

r= Número de respuestas (evitaciones+escapes)

t= tiempo que dura la sesión (min).

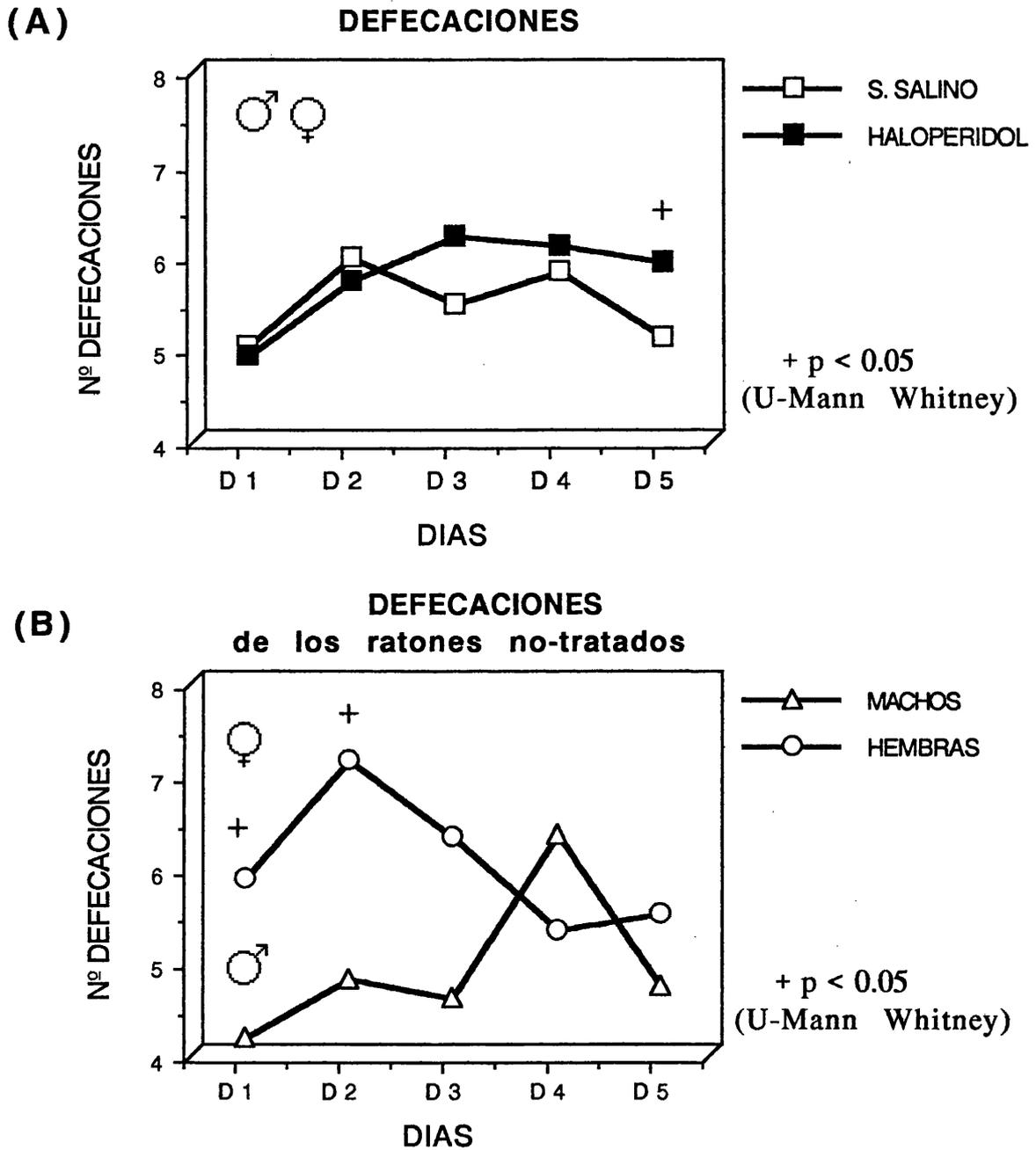


FIG. 12.- Medias del número de defecaciones.

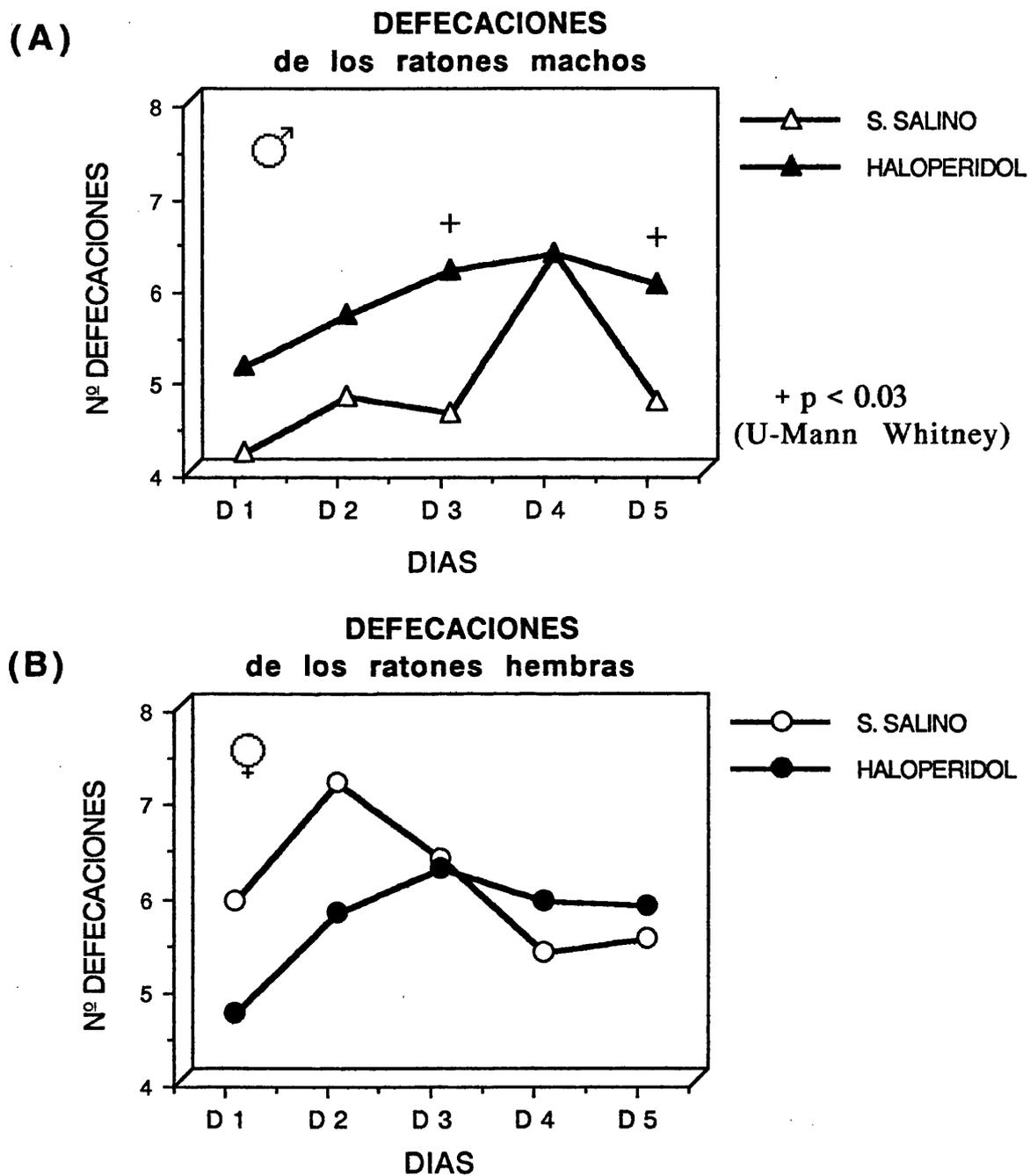


FIG. 13.- Medias del número de defecaciones.

presentaron un mayor número de defecaciones (Día 5: $p < 0.05$) (Ver Figura 12.A). No aparecieron diferencias de género en esta variable.

Los machos controles mostraron un menor número de defecaciones que las hembras controles durante las dos primeras sesiones (Día 1: $p < 0.05$; y día 2: $p < 0.04$) (Ver Figura 12.B).

El haloperidol aumentó significativamente el número de defecaciones de los machos los días 3 y 5 ($p < 0.03$) (Ver Figura 13.A); no alterando el de las hembras (Ver Figura 13.B).

Peso:

No fueron observadas diferencias de peso entre los animales tratados y no-tratados en ninguno de los días. Las diferencias de peso entre los géneros se mantuvieron a lo largo de los días (Día 1: $F(1,71)=264.36$, $p < 0.0001$; día 2: $F(1,71)=268.65$, $p < 0.0001$; día 3: $F(1,71)=264.89$, $p < 0.0001$; día 4: $F(1,71)=322.90$, $p < 0.0001$; día 5: $F(1,71)=306.94$, $p < 0.0001$), no siendo significativa la interacción Tratamiento X Género.

4. Fase II: EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA PREVIAMENTE ADQUIRIDO EN RATONES MACHOS Y HEMBRAS.

4.1. Procedimiento.

Transcurridos 48 horas desde la última sesión de la fase I, cada grupo fue dividido a su vez en dos, formando en total cuatro grupos en cada género: (1) sujetos entrenados con suero fisiológico a los que se les administró suero fisiológico (S-S); (2)

animales entrenados también con suero fisiológico a los que se les inyectó 0.075 mg/kg de haloperidol (S-H); (3) los ratones entrenados bajo los efectos del haloperidol a los cuales se les administró haloperidol (H-H); y (4) aquellos animales que también habían sido entrenados con haloperidol y se les administró suero fisiológico (H-S).

<u>Entrenamiento</u>	<u>Grupos</u>
S - S - S - S - S - -	S (S-S)
	H (S-H)
H - H - H - H - H - -	H (H-H)
	S (H-S)

Los grupos 1 y 3 son los controles, mientras que en el grupo 2 evaluamos el efecto del haloperidol sobre la ejecución de la tarea aprendida y en el grupo 4, si los animales han aprendido la respuesta efectiva a pesar de ser entrenados bajo los efectos del haloperidol.

La prueba transcurrió bajo las mismas condiciones y se tomaron las mismas medidas que en la fase anterior del experimento.

4.2. Tratamiento estadístico de los datos.

Debido al menor número de sujetos por grupo (n=9), no era recomendable realizar análisis paramétricos en el caso de las

variables continuas. Por ello, en esta fase todas las variables dependientes fueron evaluadas con las pruebas no paramétricas "Kruskal-Wallis" y la "U de Mann Whitney" (Greene y D'oliveira, 1982).

4.3. Resultados.

Evitaciones:

Se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de evitaciones realizadas ($p < 0.0003$). Los ratones entrenados bajo los efectos del haloperidol, presentaron menor número de evitaciones que los ratones controles, incluso siendo evaluados libres de fármaco. Es decir, el número de evitaciones realizadas por los ratones del grupo H-S fueron significativamente menores que las del grupo S-S ($p < 0.003$) y no se diferenciaron estadísticamente de las del grupo H-H (ver Figura 14.A).

El efecto agudo del haloperidol en ratones entrenados durante cinco sesiones, no alteró el número de evitaciones realizadas por los sujetos. El grupo S-H no se diferenció significativamente del grupo control S-S, pero presentó un mayor número de evitaciones que el grupo H-H ($p < 0.001$) (ver Figura 14.A).

Si se evalúan los géneros por separado, se observa que los ratones machos muestran las mismas diferencias que el total de sujetos (S-H vs. H-H, $p < 0.001$; H-S vs. S-S, $p < 0.02$) (ver Figura 14.B), mientras que no se encuentran diferencias significativas entre los grupos en las latencias de respuesta de las hembras (ver Figura 14.C).

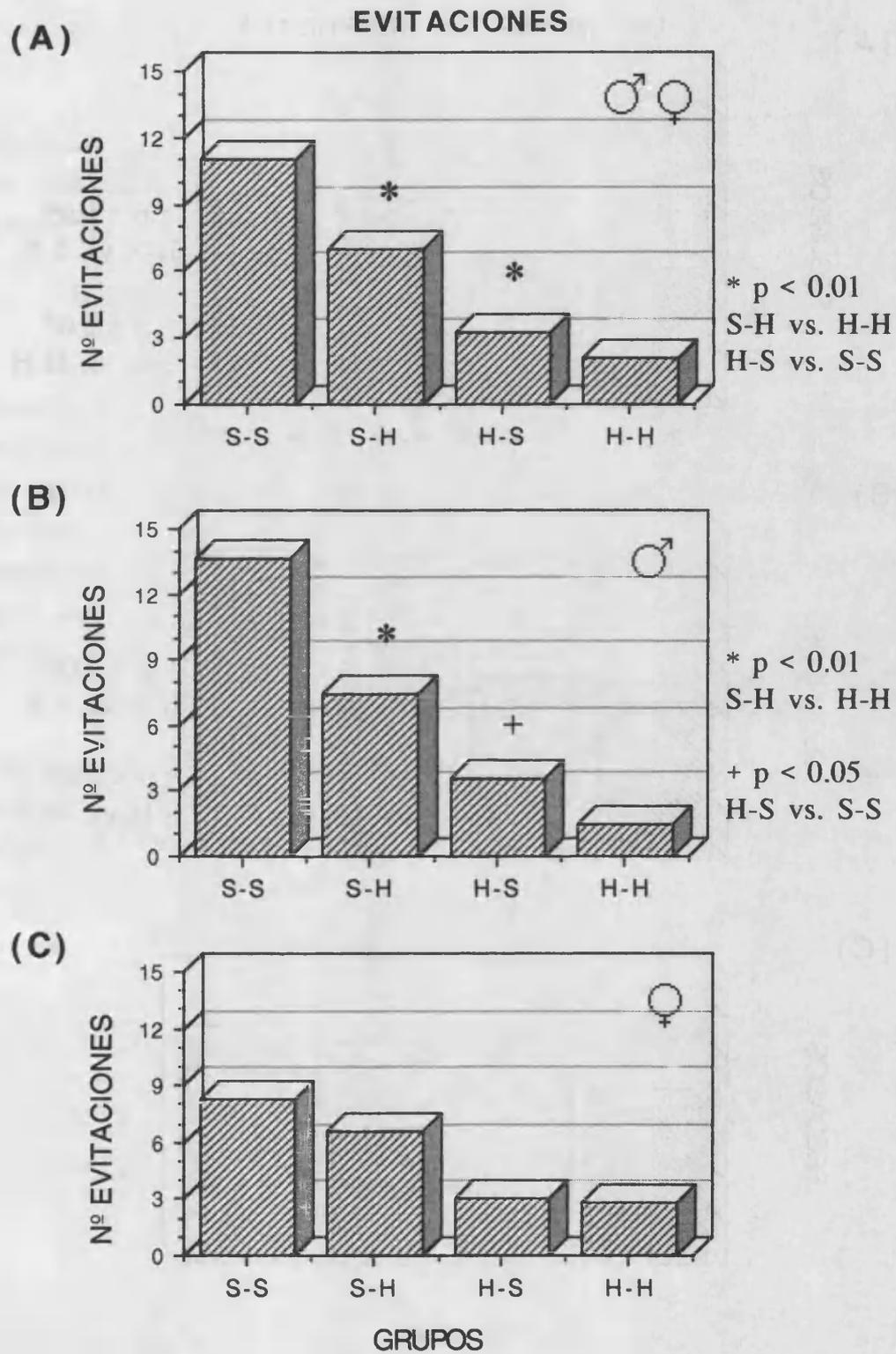


FIG. 14.- Medias del número de evitaciones en cada grupo.

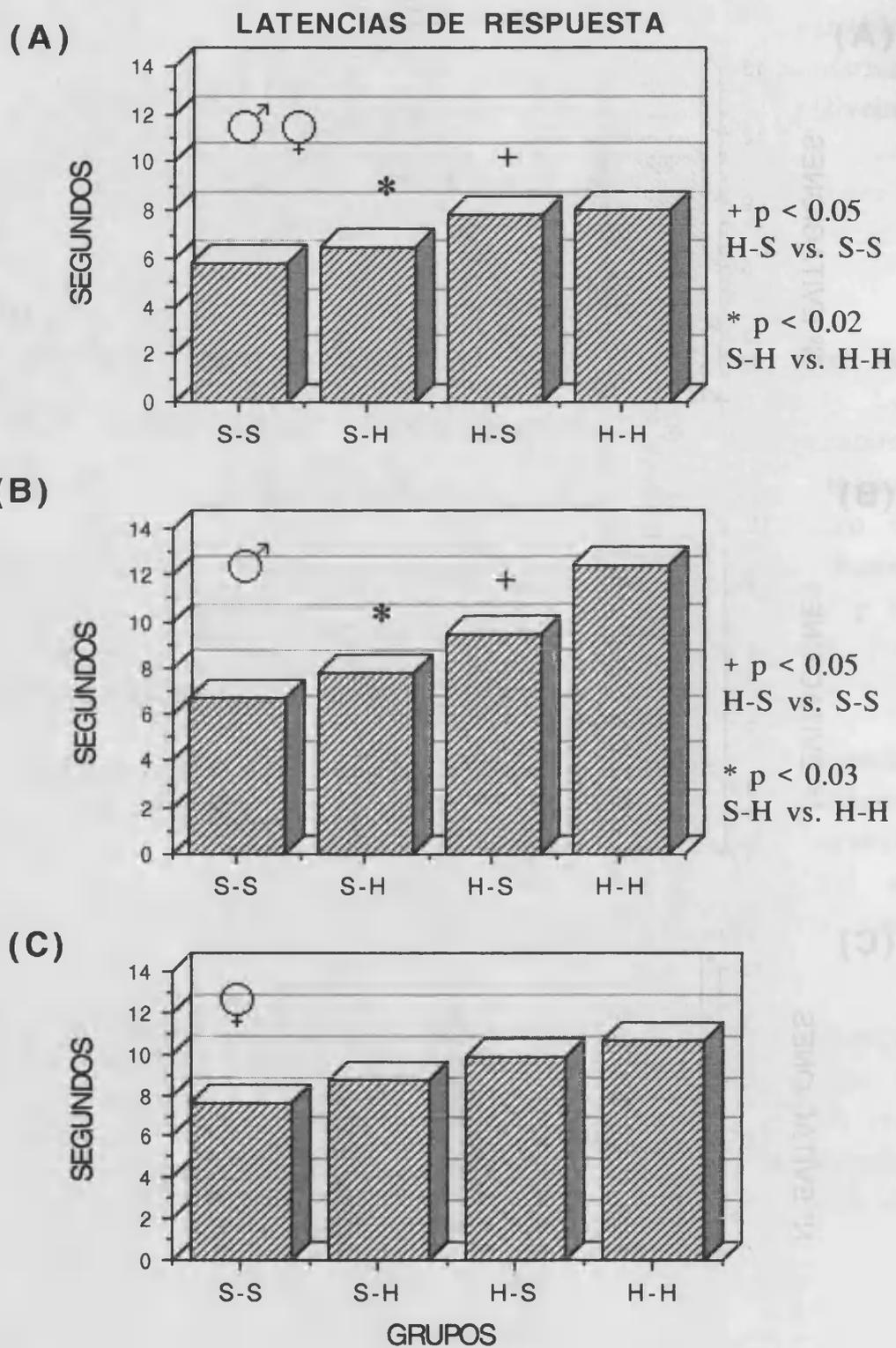


FIG. 15.- Medias de las latencias de respuesta.

Escapes:

No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos en el número de escapes mostrados, ni cuando se consideraron todos los sujetos, ni cuando se separaron por géneros.

Latencias de respuesta:

Los distintos grupos mostraron diferencias significativas en las latencias de respuesta ($p < 0.007$). Los ratones entrenados bajo los efectos del haloperidol, presentaron unas latencias de respuesta más altas que los ratones controles, incluso cuando fueron evaluados libres de fármaco. Es decir, las latencias de respuesta de los ratones del grupo H-S son mayores que las del grupo S-S ($p < 0.04$); y no se diferencian de las del grupo H-H (ver Figura 15.A).

El efecto agudo del haloperidol en ratones entrenados durante cinco sesiones, no alteró las latencias de respuesta de los sujetos. Las latencias del grupo S-H no se diferenciaron significativamente de las del grupo control (S-S), pero fueron menores que las del grupo H-H ($p < 0.02$) (ver Figura 15.A).

Si se consideran los sexos por separado, se observa que los ratones machos muestran las mismas diferencias que el total de sujetos (S-H vs. H-H, $p < 0.024$; H-S vs. S-S, $p < 0.04$) (ver Figura 15.B); mientras que no se encuentran diferencias significativas entre los grupos en las latencias de respuesta de las hembras (ver Figura 15.C).

No-respuestas:

De la misma forma, se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.04$). El número de no-respuestas mostradas por los ratones del grupo S-H fueron

significativamente menores que las del grupo H-H ($p < 0.005$), pero no se diferenciaron de las del grupo S-S. Esto significa que el efecto agudo del haloperidol no afectó al número de no-respuestas de los animales entrenados previamente durante cinco días (ver Figura 16.A).

Sin embargo, el número de no-respuestas observadas en los sujetos entrenados bajo los efectos del haloperidol (H-S), no llega a diferenciarse significativamente de los grupos controles (S-S y H-H) (ver Figura 16.A).

El número de no-respuestas de los ratones machos, muestran las mismas diferencias significativas que el total de sujetos (S-H vs. H-H, $p < 0.01$) (ver Figura 16.B); mientras que no se observa ninguna diferencia significativa entre los grupos cuando se trata de los ratones hembras (ver Figura 16.C).

Número de cruces durante el periodo de adaptación:

El número de cruces mostrados durante el periodo de adaptación de los distintos grupos no se diferenciaron significativamente, ni cuando se consideran todos los sujetos, ni cuando se separan por géneros.

Número de cruces en los IEEs

Cuando consideramos el número de cruces durante los IEEs, los grupos difieren entre sí significativamente ($p < 0.03$). Se observaron diferencias significativas entre los grupos S-S y S-H (todos los sujetos: $p < 0.035$; ratones machos: $p < 0.04$; ratones hembras: n.s.). Es decir, el número de cruces en dichos periodos disminuyó por el efecto agudo del haloperidol en todos los sujetos en general (ver Figura 18.A) y en los machos en particular (ver Figura 18.B), pero no en las hembras (ver Figura 18.C).

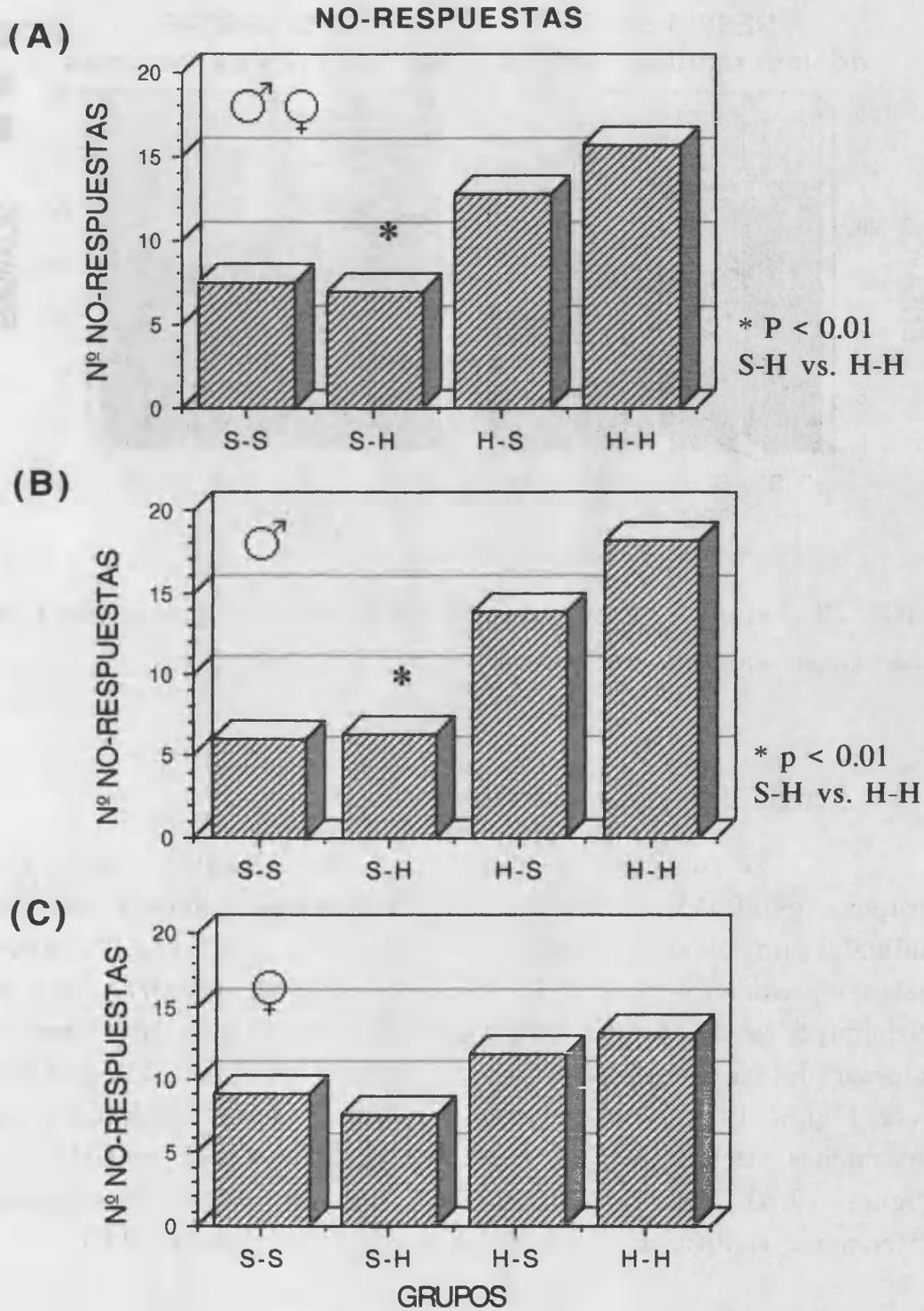


FIG. 16.- Medias del número de no-respuestas.

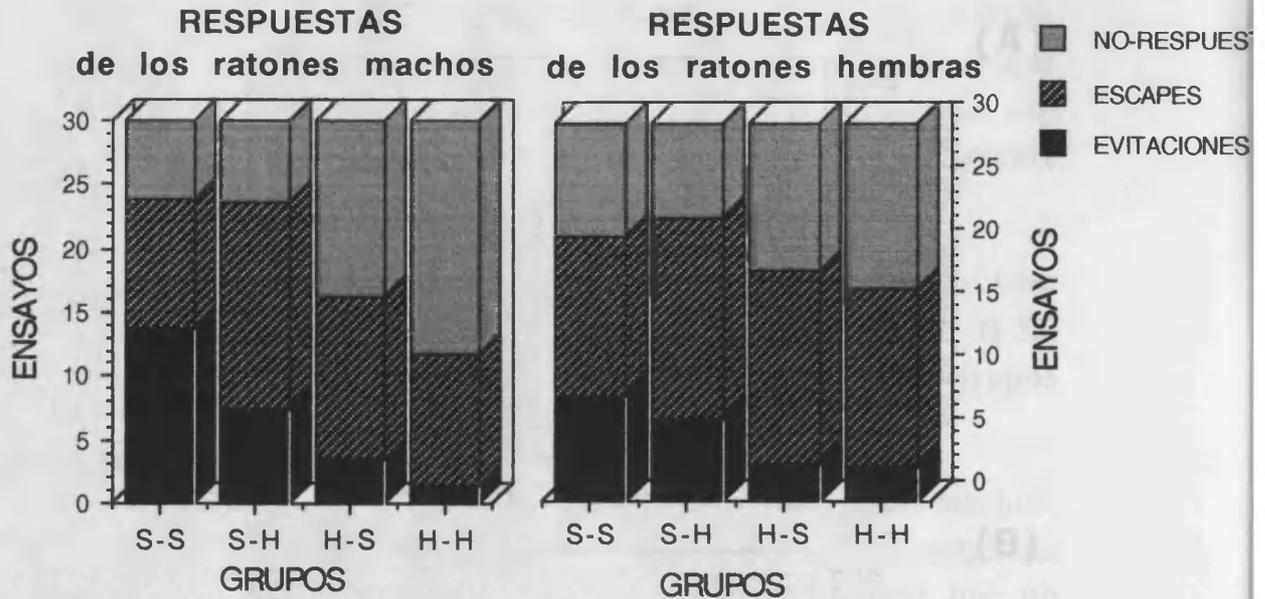


FIG. 17.- Medias del número de respuestas (escapes y evitaciones) en cada grupo separando los géneros.

Actividad motora general:

Se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.0043$), sin embargo, la actividad motora de los animales no disminuyó significativamente por el efecto agudo del haloperidol (S-H vs. S-S, n.s.; S-H vs. H-H, $p < 0.004$); pero si disminuyó en los sujetos entrenados bajo los efectos del fármaco a pesar de ser evaluados libres de fármaco (H-S vs. S-S, $p < 0.01$) (ver Figura 19.A). Los mismos resultados fueron observados en los ratones machos (S-H vs. H-H, $p < 0.01$; H-S vs. S-S, $p < 0.03$) (ver Figura 19.B), pero en los ratones hembras no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (ver Figura 19.C).

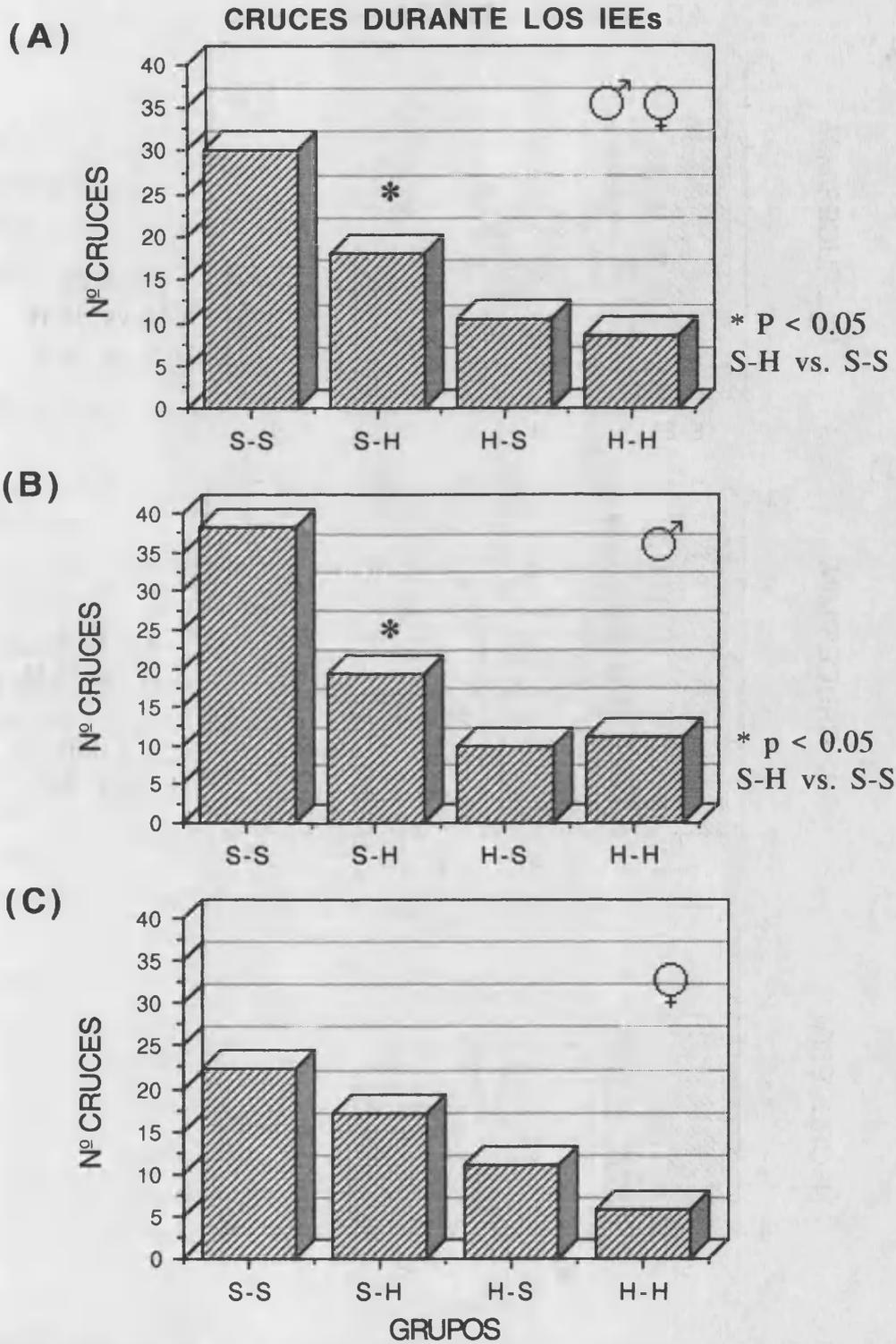


FIG. 18.- Medias del número de cruces durante los intervalos entre ensayos (IEEs).

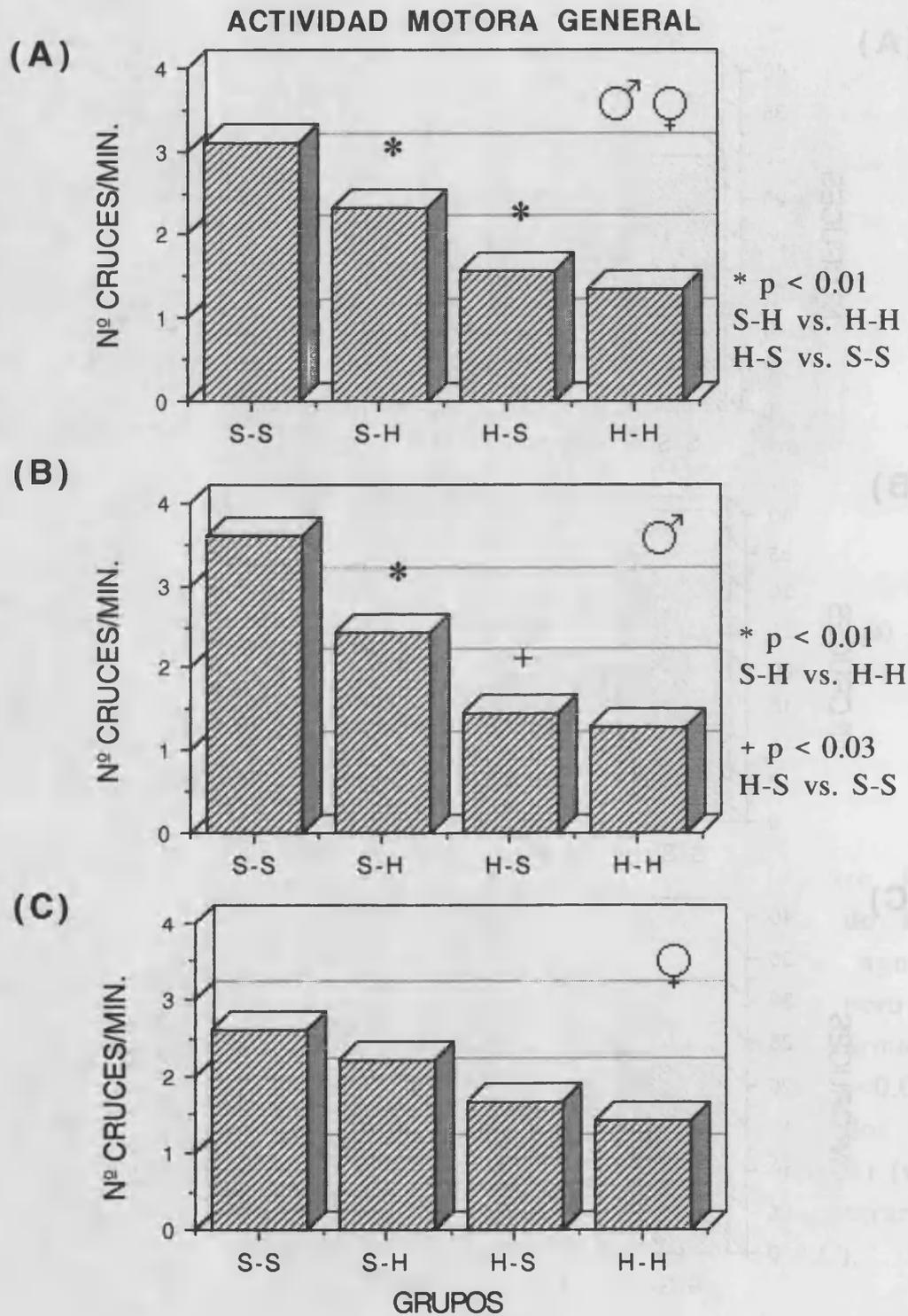


FIG. 19.- Medias de la actividad motora espontánea obtenida según la fórmula: Respuestas+Cruces/tiempo.

Defecaciones y peso:

No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos en el número de defecaciones mostrados durante la sesión, ni considerando todos los sujetos, ni separando los sexos. Los mismos resultados fueron observados en el peso de los animales.

5. DISCUSION

En este experimento se han estudiado los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones de ambos sexos. Los resultados corroboran el efecto inhibitor del fármaco sobre la respuesta condicionada, muy descrito en la literatura (Anisman y Zacharko, 1982; Sanger, 1985; Hillegaart y cols., 1987; Weiner y cols., 1987; Blackburn y Phillips, 1989; Wadenberg y Ahlenius, 1991; Arenas y cols., 1993). El haloperidol ha disminuido el número de evitaciones y de escapes, y ha aumentado las latencias de respuesta y el número de no-respuestas de los sujetos en la prueba. Los resultados obtenidos también han confirmado la disminución de la actividad motora de los animales debida al tratamiento con haloperidol (Bunsey y Sanberg, 1986; Carey y Kenney, 1987b; Lynch, 1990; Fujiwara, 1992). El haloperidol tiende a disminuir los cruces de los animales pero sólo llega a ser significativa en la última sesión durante el periodo de adaptación y desde la tercera sesión durante los IEEs. Aunque sí se observa una disminución de la actividad motora general de los ratones desde la segunda sesión.

Los resultados más destacados de este estudio son las diferencias de género encontradas en el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la tarea condicionada de evitación activa.

El tratamiento con haloperidol afectó más a los ratones machos que a los ratones hembras. Los ratones machos tratados con haloperidol mostraron una mayor disminución del número de evitaciones y de escapes que los ratones hembras tratadas. Mientras los machos tratados presentaron con respecto a sus controles menor número de evitaciones en todas las sesiones salvo la primera, las hembras tratadas sólo se diferencian de sus controles en el número de evitaciones durante la cuarta sesión. Y mientras los machos tratados disminuyeron sus escapes respecto al control la primera y la tercera sesión, las hembras sólo mostraron diferencias durante la tercera. Esto puede ser observado con mayor claridad en la Figura 20, donde se muestra la disminución del número de evitaciones con respecto a los controles en machos y hembras tratados. También aparecen diferencias de género en las latencias de respuesta, las cuales están aumentadas en mayor medida en los machos tratados en comparación con sus controles (sesiones 1, 3, 4 y 5) que en las hembras tratadas (sólo sesiones 4 y 5); y en el número de no-respuestas, donde sólo se observa el efecto del haloperidol en los machos tratados y no en las hembras.

Las diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la tarea son si cabe más evidentes cuando evaluamos la ejecución de la tarea en los ratones libres de fármaco. Los ratones machos entrenados bajo los efectos del fármaco (H-S) presentan un menor número de evitaciones y unas latencias de respuesta mayores que las del grupo salino (S-S), no diferenciándose del grupo de haloperidol (H-H). Mientras que los ratones hembras entrenadas bajo los efectos del haloperidol no se diferencian de sus controles en ningún parámetro medido.

Estos resultados están en la misma línea que los hallados en un trabajo anterior, donde se evaluó el efecto agudo de una

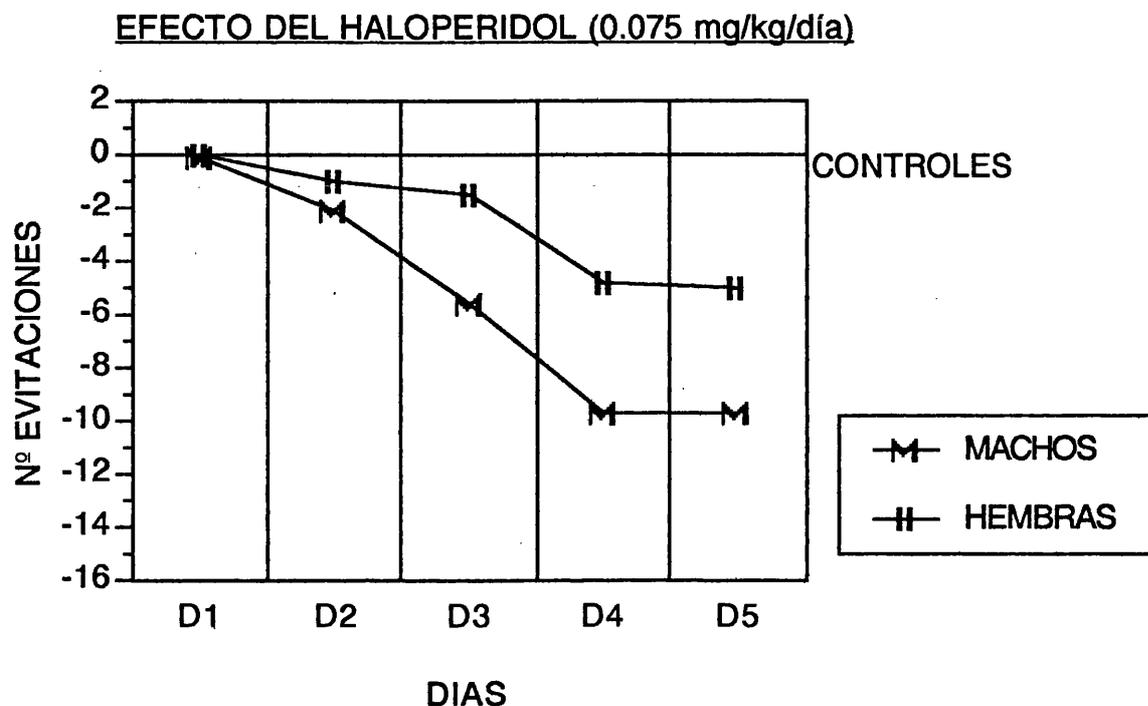


FIG. 20.- Disminución en el número de evitaciones en machos y hembras con respecto a sus controles debido al tratamiento con haloperidol (0.075 mg/kg/día).

dosis mayor de haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones, siguiendo un procedimiento similar al utilizado aquí (Arenas y cols., 1993). Los ratones machos tratados se mostraron más afectados por los efectos del haloperidol que las hembras tratadas. También, van Hest y cols. (1988) describieron a los machos más inhibidos que a las hembras en la respuesta condicionada con un programa de refuerzo apetitivo. Sin embargo, Dalton y cols. (1986) indican un mayor efecto del haloperidol, incrementando la autoadministración de cocaína en las hembras más que en los machos. Hay que destacar que los efectos del haloperidol en los

trabajos de van Hest y cols. (1988) y de Arenas y cols. (1993) son conductualmente inhibitorios, mientras que el observado en el trabajo de Dalton y cols. (1986) es conductualmente excitatorio.

El efecto inhibitor del haloperidol sobre la evitación activa es menor sobre la ejecución de la tarea previamente entrenada que sobre la adquisición de la misma, confirmando los resultados de estudios anteriores (Sanger, 1985; Blackburn y Phillips, 1989). El grupo entrenado en la tarea que recibe una administración de haloperidol (S-H) no se diferencia estadísticamente del grupo salino (S-S), y sí muestra un menor deterioro que el grupo que también recibe haloperidol pero han sido entrenados bajo los efectos del fármaco (H-H). Para observar, más claramente, el efecto del fármaco sobre la ejecución de la respuesta condicionada de evitación activa establecida previamente haría falta, o una dosis mayor para deteriorar la conducta con una sola administración, o sucesivas sesiones con la misma dosis de haloperidol utilizada. Blackburn y Phillips (1989) observaron que la administración de 0.075 mg/kg de haloperidol deterioró poco el primer día de tratamiento la respuesta de evitación previamente adquirida, aumentando su efecto inhibitor en sesiones diarias sucesivas.

Los machos no tratados presentan mayor número de evitaciones que las hembras no tratadas en las sesiones 3 y 4. Es un hecho bien establecido que las hembras adquieren más rápidamente y ejecutan mejor la tarea de evitación activa que los machos (van Haaren y cols., 1990), pero tales diferencias de género no aparecen antes de los 90 días de edad y únicamente cuando son evaluados durante la fase de luz en el ciclo diario de luz-oscuridad (Beatty, 1979; Guillamon y cols., 1988), por tanto nuestros resultados no estarían en contraposición pues el experimento se llevó a cabo durante la fase de oscuridad. Pero

teniendo en cuenta que en la última sesión las evitaciones fueron similares estadísticamente entre los géneros, tampoco se puede concluir de forma categórica que las hembras fuesen peores que los machos en la evitación, más aún cuando tales diferencias de género no se mostraron en ninguna de las otras medidas de la tarea (escapes, latencias de respuesta o no-respuestas).

Sin embargo, sí se observan diferencias de género en los cruces durante los IEEs (sesiones 4 y 5) y en la actividad motora general (sesiones 3, 4 y 5) de los ratones no tratados. Los machos presentan mayor actividad motora que las hembras. El haloperidol elimina dichas diferencias al disminuir los cruces realizados por los machos durante dichos intervalos en las sesiones cuarta y quinta, y al no alterar significativamente el número de cruces de las hembras. Se observa el mismo efecto inhibitor del haloperidol en la actividad motora general de los machos, no apareciendo en la de las hembras.

El haloperidol aumentó significativamente el número de defecaciones el último día de entrenamiento. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Bernardi y cols. (1981) y Sanberg (1989) los cuales observaron un aumento en la defecación de los animales en un ambiente novedoso. Dicho efecto del haloperidol sobre las defecaciones únicamente se observa en los ratones machos (sesiones 3 y 5) pero no en las hembras. En los ratones no tratados se observaron diferencias de género en el número de defecaciones durante las dos primeras sesiones desapareciendo en las siguientes. Los ratones hembras defecaron más que los ratones machos, no observándose estas diferencias en la actividad motora de los animales. En los estudios sobre diferencias de género en la defecación de los ratones se encuentra mayor variabilidad en los resultados que en los estudios realizados con ratas, no siendo posible hasta

ahora determinar la dirección de las diferencias (Archer, 1979). En una revisión realizada por Archer en 1975, de 16 estudios, 8 no observaron diferencias de género en las defecaciones de los ratones en un Campo Abierto, en 4 los machos defecaban más que las hembras y en otros 4 se observó el efecto contrario, las hembras defecaron más que los machos.

No se observaron efectos del haloperidol sobre el peso de los animales en ninguno de los sexos. Hay que tener en cuenta que los efectos del fármaco sobre el peso descritos en otros trabajos (Rupniak y cols., 1986; Baptista y cols., 1987) fueron observados con dosis mayores de haloperidol (0.5-5.0 mg/kg/día) y con tratamientos más prolongados (21 días y un año).

Los resultados de este experimento en su conjunto muestran un mayor deterioro en la conducta de los ratones machos que en la de los ratones hembras debido al tratamiento con haloperidol. Diferentes explicaciones para tales diferencias de género han sido planteadas con anterioridad (Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; van Hest y cols., 1988; Yonkers y cols., 1992; Arenas y cols., 1993), siendo la interacción entre estrógenos y dopamina el posible mecanismo implicado más estudiado (Dalton y cols., 1986; Roberts y cols., 1987; Palermo y Dorce, 1990). A continuación, en el Experimento III, se estudia la influencia de las hormonas ováricas sobre la acción del haloperidol en la adquisición del condicionamiento de evitación activa en ratones hembras.



Capítulo IX

EXPERIMENTO III: INFLUENCIA DE LOS ESTROGENOS EN EL EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE LA ADQUISICION DEL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION ACTIVA EN RATONES OVARIECTOMIZADOS

1. INTRODUCCION

Hemos podido comprobar en el experimento anterior que los efectos del haloperidol sobre la respuesta de evitación condicionada son dimórficos sexualmente. Los machos presentan un mayor deterioro en la adquisición y ejecución de la respuesta que las hembras. Estos resultados vienen a confirmar unas diferencias de género ya indicadas en otros estudios previos tanto de laboratorio (Dalton y cols., 1986; Campbell y cols., 1988; van Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1993) como en la clínica (Goldberg y cols., 1966; Halbreich y cols., 1984; Seeman, 1986; Yonkers y cols., 1992).

Entre las posibles causas de tales diferencias de género, la más aceptada y que ha provocado mayor número de trabajos, es la acción de los estrógenos sobre la actividad dopaminérgica. Los estrógenos modulan algunos aspectos de la transmisión dopaminérgica central, aunque la forma en la cual los estrógenos y la dopamina (DA) interactúan en áreas no asociadas normalmente con la función hormonal, todavía está por

determinar (Palermo-Neto y Dorce, 1990; Yonkers y cols., 1992).

Los trabajos que estudian los efectos de las fluctuaciones hormonales en el ciclo reproductor femenino sobre el sistema catecolaminérgico central, concluyen que la función de los distintos sistemas dopaminérgicos en el cerebro estaría diferencialmente afectada por los cambios en el medio hormonal de las ratas hembras (Rance y cols., 1981; Kazandjian y cols., 1988). Además, los distintos estudios experimentales sobre el papel de las hormonas ováricas en la actividad dopaminérgica, son fuente de controversia por sus resultados aparentemente contradictorios (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer y cols., 1989; Palermo-Neto y Dorce, 1990). Se han llegado a encontrar los mismos efectos, hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales, después de aplicar tratamientos opuestos en un mismo estudio, ovariectomía o administración subcrónica de estradiol (Tonnaer y cols., 1989).

El trabajo de Dalton y cols. (1986) se centra en la influencia de las hormonas ováricas sobre el efecto del haloperidol en la conducta, pues evalúa la acción de un antiestrógeno (tamoxifén) en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en ratas machos y hembras. Los resultados de este estudio mostraron que el tamoxifén disminuía los efectos del fármaco sobre la respuesta de las hembras, sin alterar la de los machos. Es decir, los estrógenos parecían potenciar los efectos del haloperidol. Sin embargo, estos mismos autores no consiguieron reinstaurar la acción del fármaco sobre la autoadministración de cocaína de ratas hembras ovariectomizadas administrando estradiol (Roberts y cols., 1987). Además, observaron un consumo de cocaína, tras

el tratamiento con haloperidol, mayor durante el diestro que durante el estro y el proestro del ciclo reproductor de la rata. Así, resulta difícil extraer una conclusión clara sobre el papel de los estrógenos en los efectos conductuales del haloperidol, haciendo falta más investigación sobre el tema.

Este tercer experimento de la tesis, siguiendo el procedimiento conductual aplicado en el estudio anterior, pretende evaluar el efecto del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta de evitación condicionada en ratones ovariectomizados en comparación con ratones pseudoovariectomizados. De esta manera iniciamos la búsqueda del mecanismo/os responsables del dimorfismo sexual encontrado en nuestros trabajos previos (Arenas y cols., 1989 y 1993; Experimento II de la presente tesis).

2. MATERIAL Y METODO

2.1. Sujetos.

Fueron utilizados 36 ratones hembras OF1 (IFA CREDO, Lyon, Francia), de 42 días de edad a la llegada al laboratorio. Fueron alojados en grupos de 5 animales, con comida y agua *ad libitum*. Las condiciones del animalario se mantuvieron controladas: temperatura ($24\pm 3^{\circ}\text{C}$) y ciclo luz-oscuridad de 12 horas (periodo de oscuridad de 7:00 a 19:00 h).

2.2. Fármacos.

El fármaco administrado fue el Haloperidol® del mismo modo que en el Experimento II (ver características en apartado 2.2. del Cap. VIII).

2.3. Aparatos.

Los aparatos utilizados para la adquisición de la respuesta de evitación condicionada fueron los mismos que los del Experimento II (ver características en apartado 2.3. del Cap. VIII).

2.4. Procedimiento.

En su tercer día de estancia en el laboratorio, los animales se distribuyeron al azar en dos grupos, ovariectomizados y pseudoovariectomizados, para ser operados alternando uno de cada grupo.

El procedimiento a seguir en cada operación fue el siguiente: Preparado el instrumental, se anestesió al ratón con éter etílico anestésico (Panreac) introduciéndolo en un tarro de cristal con cierre hermético, en cuyo interior había un algodón empapado en el producto. Tras unos pocos segundos y una vez el animal queda inconsciente, se le extrajo del tarro. Dicho estado se mantuvo durante la operación introduciéndole el hocico en un pozo de precipitado con un algodón empapado en eter en su base. En segundo lugar, se le rasuró la zona antes de realizarle un corte longitudinal en la piel y otro en la masa muscular del peritoneo de aproximadamente 1 cm de longitud, dejando accesible la cavidad abdominal. Localizado el ovario, se le ligó la trompa de Falopio y se seccionó por la zona distal de la misma, separando y extrayendo el ovario y tejidos adyacentes. Esto sólo se llevó a cabo en aquellos sujetos que pertenecían al grupo de los ratones ovariectomizados; si correspondía al otro grupo, tras localizar el ovario, se pasaba a suturar las incisiones. La herida era desinfectada con Armil® (Cloruro de benzalconio) disuelto en agua destilada al 0.1%. Una vez extraídos o localizados ambos ovarios, el sujeto era colocado en la jaula correspondiente a su grupo.

El primer día se operaron 25 animales, 4 de los cuales murieron a causa de la anestesia (total: 10 pseudoovariectomizados y 9 ovariectomizados). Una semana más tarde, se operaron otros 23 ratones, 3 de los cuales murieron también a causa de la anestesia (total: 10 de un grupo y 10 del otro). Transcurridos 16 días de la operación, los animales totalmente recuperados, fueron sometidos a las pruebas conductuales. El orden de pase de los sujetos por la prueba fue balanceado entre los 4 grupos formados, con 9 sujetos cada uno, según el tratamiento quirúrgico y el tratamiento farmacológico:

1) Pseudoovariectomizados, a los cuales se les administró suero salino (0.9 %) antes de cada sesión.

2) Pseudoovariectomizados que recibieron una inyección de haloperidol (0.075 mg/kg) antes de realizar cada prueba.

3) Ovariectomizados, a los cuales se les administró suero salino previamente a las pruebas.

4) Ovariectomizados con tratamiento de haloperidol previo a las pruebas conductuales.

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 evitación, siendo constante el volumen de líquido administrado a los sujetos (10 ml/kg).

El periodo de entrenamiento para la adquisición de la respuesta de evitación condicionada fue también de una sesión diaria durante 5 días consecutivos, siguiendo el mismo procedimiento en la prueba conductual que en el experimento anterior (ver apartado 3.1. del Cap. VIII).

Una vez los sujetos realizaron las 5 sesiones, se comprobó si conservaban los ovarios o si se les habían extraído ambos, descartando así cualquier posible error en la operación o confusión en cuanto al grupo al que pertenecían.

2.3. Tratamiento estadístico de los datos.

Las variables dependientes fueron las mismas que en el experimento anterior: latencias de respuesta, número de no-respuestas, de evitaciones y de escapes, número de cruces durante el periodo de adaptación y durante los intervalos entre ensayos (IEEs), actividad motora general, peso y defecaciones.

El índice de actividad motora general lo obtuvimos calculando el número de cruces de un compartimento a otro realizados por el animal en un minuto durante toda su estancia en la caja experimental ("shuttle-box"). El resto de parámetros fueron recogidos por el ordenador, salvo el peso y las defecaciones.

Todos los datos fueron analizados mediante las pruebas no paramétricas "Kruskal-Wallis" y "U de Mann-Whitney", incluidas las variables dependientes continuas, debido a que la muestra era de 9 sujetos por grupo (Greene y D'oliveira, 1982).

3. RESULTADOS

Evitaciones:

Se observaron diferencias significativas debidas a la ovariectomía en la primera y tercera sesión (Día 1: $p < 0.02$; día 3: $p < 0.05$) (ver Figura 1.A). Sin embargo, el tratamiento

farmacológico no alteró estadísticamente el número de evitaciones realizadas por los sujetos.

Entre los sujetos no-tratados, los ovariectomizados mostraron un mayor número de evitaciones el tercer día de entrenamiento que los pseudoovariectomizados ($p < 0.02$) (ver Figura 1.B). Mientras que entre los animales tratados con haloperidol, los sujetos ovariectomizados presentaron un mayor número de evitaciones con respecto a los pseudoovariectomizados el primer día de entrenamiento ($p < 0.02$) (ver Figura 1.C).

Escapes y No respuestas:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni debidas al tratamieto ni a la intervención quirúrgica.

Latencias de respuesta:

El haloperidol solamente incrementó significativamente las latencias de respuesta durante la cuarta sesión ($p < 0.02$). No se observaron diferencias estadísticas entre los animales pseudoovariectomizados y ovariectomizados (ver Figura 2.A).

En los sujetos no-tratados farmacologicamente, la ovariectomía provocó una disminución de las latencias de respuesta que unicamente llegó a ser significativa estadísticamente el tercer día ($p < 0.02$) (ver Figura 2.B).

El tratamiento con haloperidol no aumentó las latencias de respuesta de los animales pseudoovariectomizados, mientras que en los ovariectomizados observamos un incremento significativo durante la cuarta sesión ($p < 0.05$) (ver Figura 2.C).

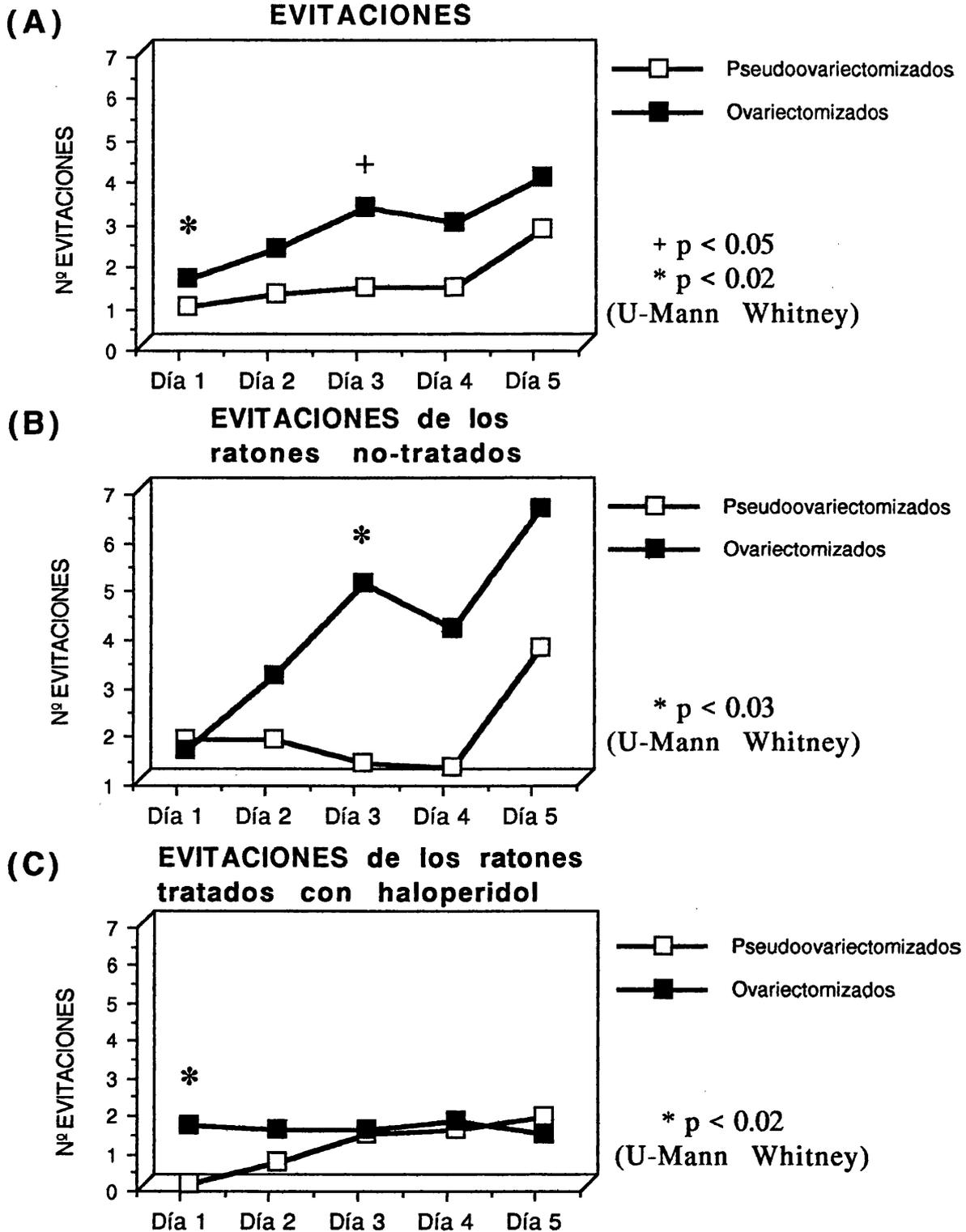


FIG. 1.- Medias del número de evitaciones.

Número de cruces durante el periodo de adaptación:

La intervención quirúrgica alteró el número de cruces durante la adaptación los días 2 y 4 de entrenamiento (Día 2: $p < 0.05$; día 4: $p < 0.02$) (ver Figura 4.A). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas debidas al tratamiento farmacológico.

Entre los animales no-tratados farmacologicamente, se observaron diferencias significativas entre los sujetos ovariectomizados y los pseudoovariectomizados la cuarta sesión ($p < 0.03$) (ver Figura 4.B).

Número de cruces durante los IEEs:

Unicamente se encontraron diferencias significativas en el número de cruces durante los IEEs entre los animales pseudoovariectomizados y los ovariectomizados durante el tercer día de tratamiento-entrenamiento ($p < 0.05$) (ver Figura 5).

Actividad motora general:

Solamente, en los sujetos ovariectomizados se observaron diferencias significativas debidas al tratamiento con haloperidol en la tercera sesión ($p < 0.04$) (ver Figura 6), siendo menor en los animales tratados que en los no tratados.

Peso:

La ovariectomía provocó un aumento de peso estadísticamente significativo en los sujetos ($p < 0.01$); no observandose alteración en el peso de los sujetos debido al tratamiento con haloperidol.

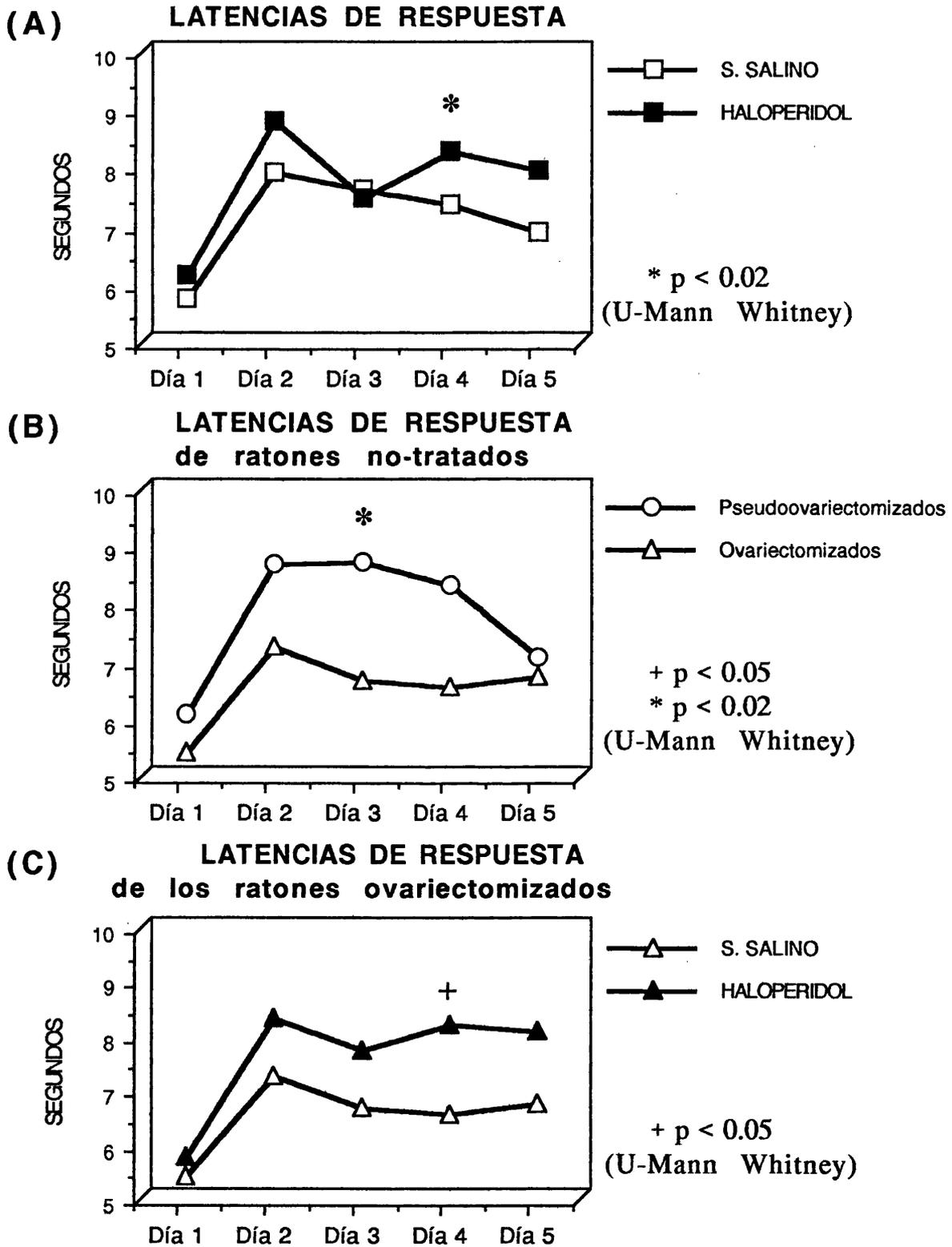


FIG. 2.- Medias de las latencias de respuesta.

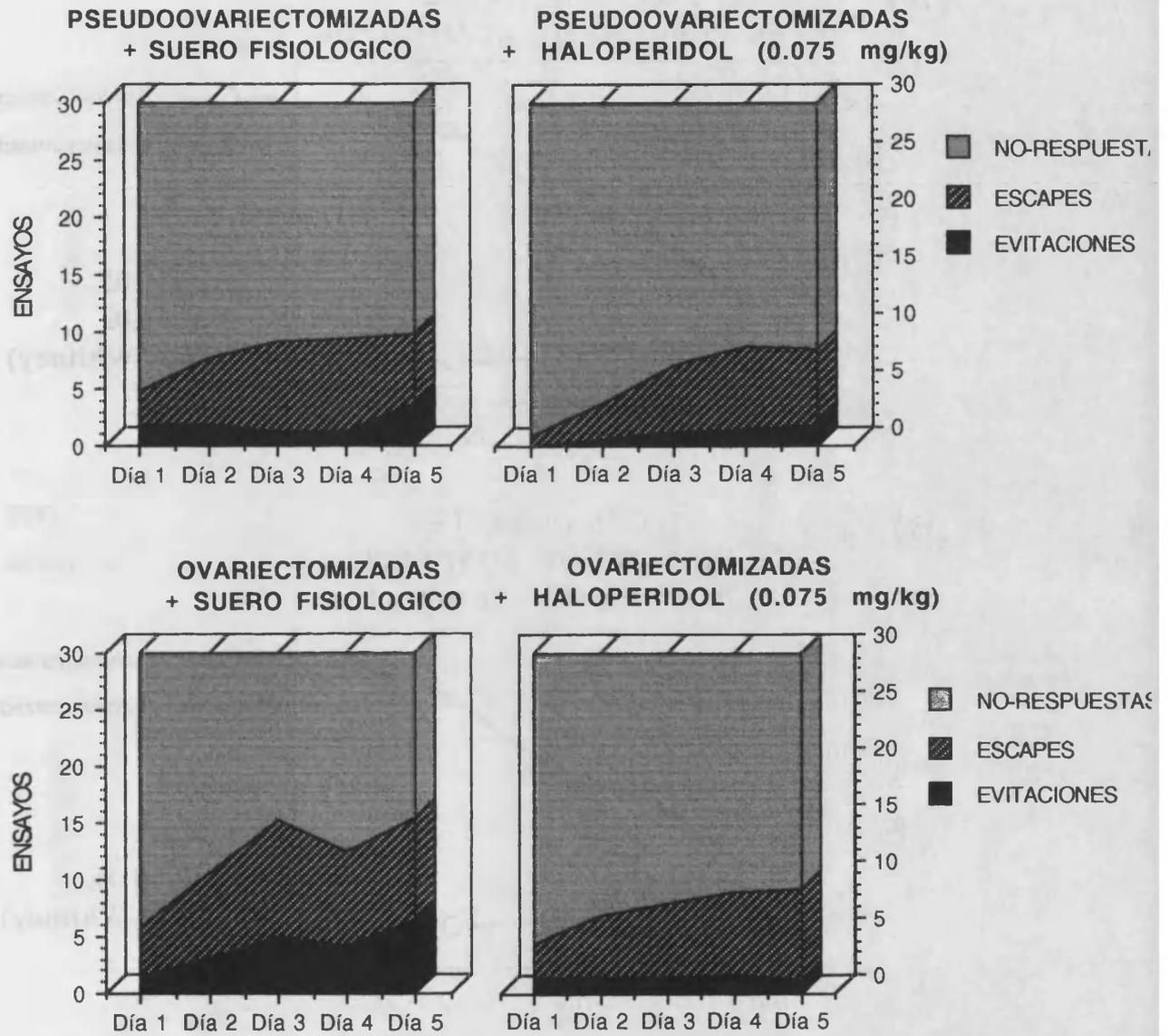


FIG. 3.- Representación de la distribución de las distintas respuestas medias realizadas en cada sesión de cada grupo separando los géneros.

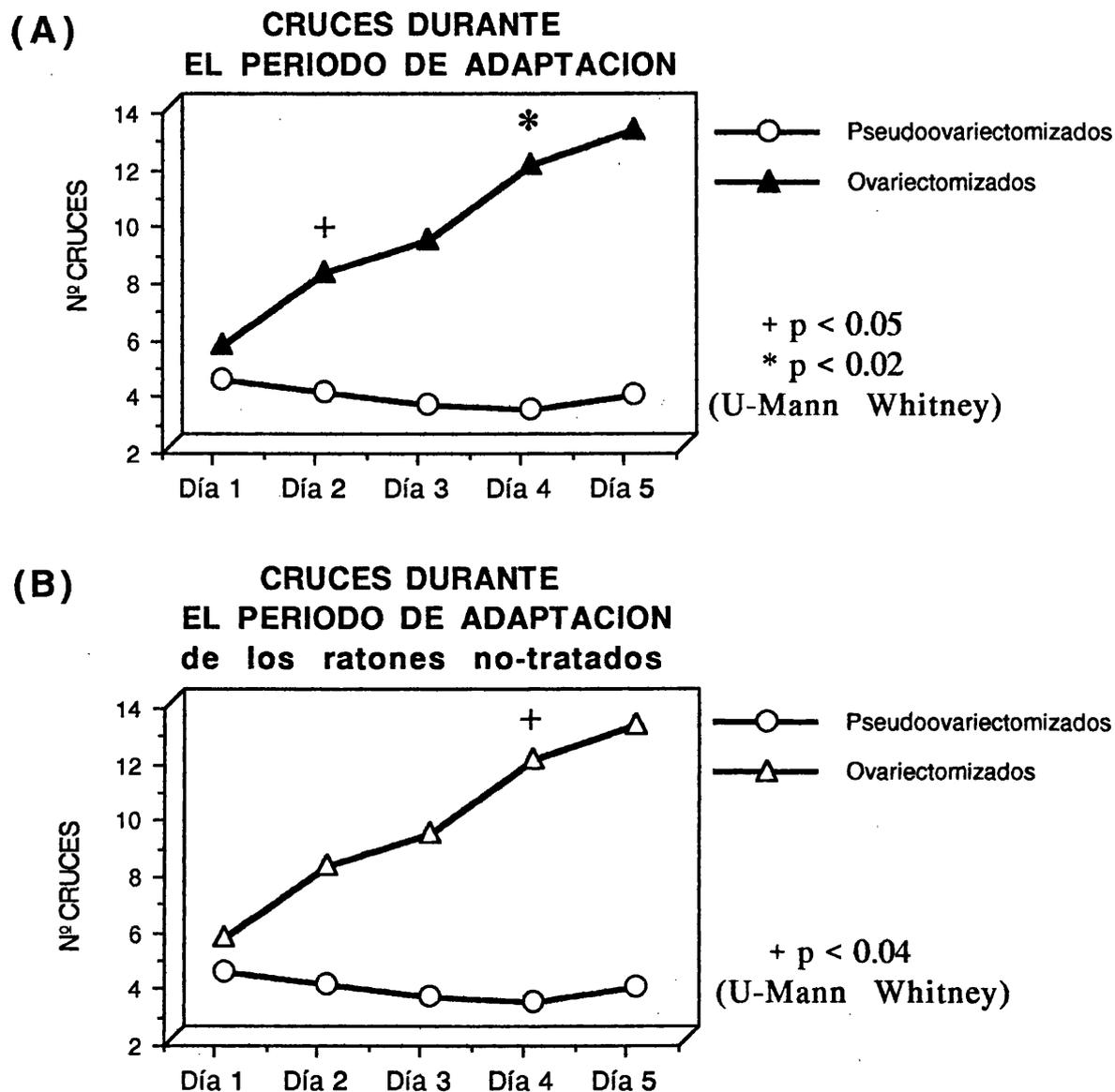


FIG. 4.- Medias del número de cruces durante el periodo de adaptación.

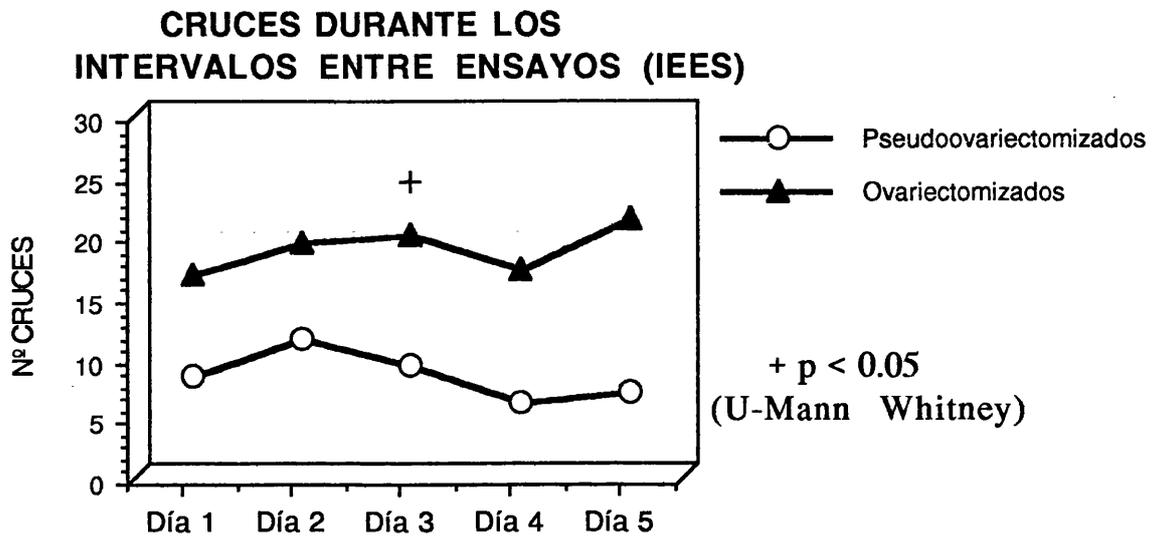


FIG. 5.- Medias del número de cruces durante los intervalos entre ensayos.

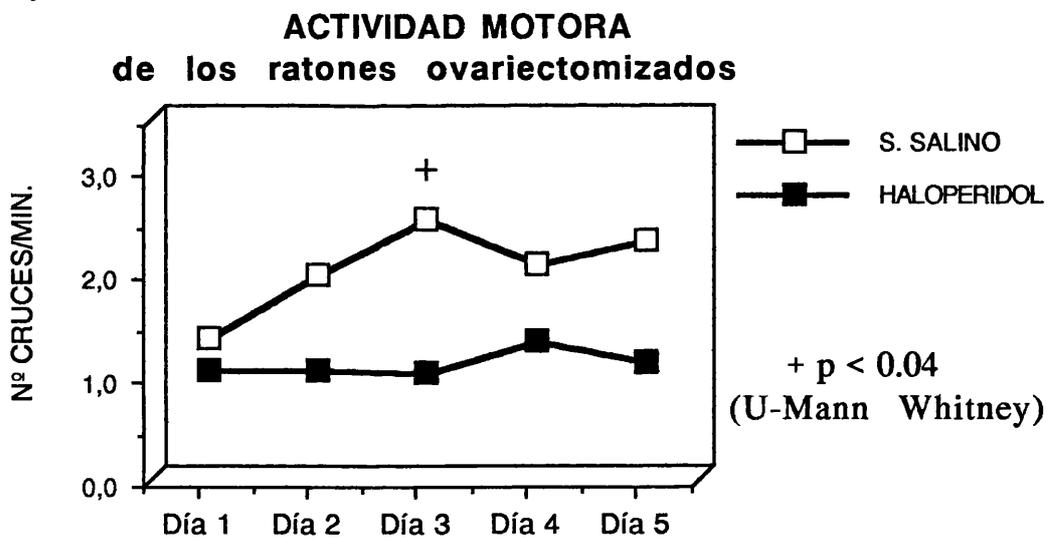


FIG. 6.- Medias de la actividad motora general, obtenida según la formula:

$$A = \frac{x + y + r}{t}$$

donde, A= Actividad motora general

x= N° de cruces en el periodo de adaptación

y= N° de cruces en el IEE

r= N° de respuestas (evitaciones+escapes)

t= tiempo que dura la sesión (min).

Defecaciones:

La intervención quirúrgica provocó diferencias significativas en el número de defecaciones realizadas por los sujetos durante las sesiones primera, segunda y cuarta (Día 1: $p < 0.02$; día 2: $p < 0.04$; día 4: $p < 0.03$), siendo mayores en los sujetos ovariectomizados que en los pseudoovariectomizados. Sólo se observaron diferencias significativas en las defecaciones debidas al haloperidol durante la última sesión ($p < 0.05$), en la cual el fármaco aumentó el número de defecaciones de los sujetos.

En los animales pseudoovariectomizados, el haloperidol incrementó el número de defecaciones en la última sesión ($p < 0.04$). Y en los animales no-tratados, se observaron menor número de defecaciones en los sujetos pseudoovariectomizados que en los ovariectomizados durante la cuarta sesión ($p < 0.02$). Mientras que en los animales tratados con haloperidol, la ovariectomía produjo un incremento en el número de defecaciones durante la primera sesión ($p < 0.001$).

4. DISCUSION

Este experimento ha pretendido evaluar la influencia de las hormonas ováricas sobre el efecto del haloperidol en el condicionamiento de evitación activa. Los resultados reflejan en general pocas diferencias significativas entre los grupos. El haloperidol sólo produjo un incremento significativo en las latencias de respuesta durante la cuarta sesión, no alterando los demás parámetros de la prueba.

El tratamiento quirúrgico provocó alteraciones en el número de evitaciones y en el número de cruces durante el

periodo de adaptación y los IEEs. Los sujetos ovariectomizados llevaron a cabo un mayor número de evitaciones (los días 1 y 3) que los sujetos pseudoovariectomizados. Estos resultados apuntan hacia una mejor adquisición de la respuesta condicionada en los animales ovariectomizados, en contradicción con lo mostrado por otros autores en ratas. Así, se ha observado que las hembras adquieren más rápidamente la evitación activa que los machos, alcanzando su nivel óptimo de ejecución durante la fase de proestro, coincidiendo con el pico de estradiol en plasma. Aunque, la gonadectomía durante la época adulta no parece alterar la ejecución de las ratas hembras en la evitación activa (Beatty y Beatty, 1970; Guillamón y cols., 1988). Nuestros resultados sí muestran un efecto de la ovariectomía sobre la conducta de evitación de hembras adultas, observándose una mejor adquisición de la conducta.

Los sujetos ovariectomizados también presentaron un mayor número de cruces durante la adaptación (los días 2 y 4) y los IEEs (el día 3) que los sujetos pseudoovariectomizados. Estos resultados podrían explicar las diferencias encontradas en las evitaciones entre sujetos ovariectomizados y pseudoovariectomizados, tal como han sugerido algunos autores con anterioridad (Beatty, 1979; van Haaren y cols., 1990); sin embargo no parece probable puesto que las diferencias debidas al tratamiento quirúrgico en ambas conductas no se producen durante las mismas sesiones (evitaciones: días 1 y 3; cruces: días 2, 3 y 4).

Si se evalúa el efecto del fármaco sobre las hembras ovariectomizadas y pseudoovariectomizadas por separado, se observa que sólo el cuarto día de entrenamiento, las latencias de respuesta aumentan debido al haloperidol en los animales ovariectomizados y durante la tercera sesión, la actividad

motora general de estos animales disminuye debido al fármaco. No se observaron diferencias significativas debidas al haloperidol en los animales pseudoovariectomizados. A pesar de las pocas diferencias estadísticas aparecidas, éstas tienden a mostrar un mayor efecto inhibitor del haloperidol sobre las hembras ovariectomizadas que sobre las pseudoovariectomizadas. El haloperidol incrementó las latencias de respuesta y disminuyó la actividad motora de las hembras ovariectomizadas, no alterando significativamente a las hembras pseudoovariectomizadas. Además, la administración del fármaco eliminó las diferencias entre ovariectomizadas y pseudoovariectomizadas en las latencias de respuesta y en los cruces durante el periodo de adaptación, las cuales mostraban a las ovariectomizadas más rápidas en sus repuestas y con un mayor número de cruces que las hembras pseudoovariectomizadas.

Estos resultados estarían a favor de considerar a las hembras menos deterioradas por los efectos del fármaco (van Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1993), y en contra de los trabajos que muestran un incremento en los efectos del haloperidol debido al tratamiento con estradiol (Palermo-Neto y Dorce, 1990).

La ovariectomía incrementó las defecaciones tanto en la hembras tratadas con haloperidol (durante la primera sesión) como en las no tratadas (durante la cuarta sesión). En las hembras pseudoovariectomizadas, el haloperidol incrementó las defecaciones durante el cuarto día de entrenamiento. En la literatura se describe un incremento de las defecaciones tras la administración de haloperidol (Bernardi y cols., 1981; Sanberg, 1989), con lo cual nuestros resultados estarían de acuerdo con ella.

Las pocas diferencias estadísticas encontradas muestran que la dosis utilizada de haloperidol resulta pequeña para deteriorar la conducta condicionada de los ratones hembras, lo cual replica los resultados encontrados en las hembras del Experimento II. Tal vez en un futuro deba repetirse este experimento con una dosis mayor del fármaco, o estudiar el efecto de la gonadectomía de los ratones machos, ya que algunos autores han puesto de manifiesto un posible papel inhibitor de la testosterona sobre la degradación de las catecolaminas por la MAO (Sovner y DiMascio, 1982). También cabe la posibilidad de que el tiempo transcurrido entre la ovariectomía y la prueba conductual no fuese suficiente, aunque resulta improbable puesto que con diez días de postoperatorio se han encontrado diferencias en la respuesta de evitación activa entre hembras ovariectomizadas y pseudoovariectomizadas (Diaz-Veliz y cols., 1989 y 1991).

Capitulo X

DISCUSION

El propósito principal de esta tesis ha sido evaluar las diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa en ratones. Con anterioridad se habían descrito diferencias de género en los efectos de este neuroléptico en diversas conductas (Dalton y cols., 1986; De la Cruz y cols., 1987; Campbell y cols., 1988; van Hest y cols., 1988; Arenas y cols., 1989; Arenas y cols., 1993), pero los resultados de los distintos trabajos no siempre habían coincidido en el sentido de dichas diferencias de género. En el marco de las conductas condicionadas, los machos se mostraron más afectados que las hembras por el efecto del haloperidol sobre una respuesta adquirida con un programa de refuerzo positivo (van Hest y cols., 1988) y sobre una tarea de evitación activa (Arenas y cols., 1989; Arenas y cols., 1993), mientras que Dalton y cols (1986) observaron un mayor deterioro en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en las hembras que en los machos.

En la presente tesis, nuestros resultados han mostrado claras diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre la respuesta condicionada de evitación activa, coincidiendo con trabajos anteriores donde la conducta evaluada fue la misma (Arenas y cols., 1989; Arenas y cols., 1993) o una respuesta

condicionada con un programa de refuerzo positivo (van Hest y cols., 1988). Así, los ratones machos presentaron un mayor deterioro en la adquisición de la respuesta condicionada de evitación que los ratones hembras debido a los efectos del haloperidol.

En el Experimento I de esta tesis, se estudió la relación dosis-efecto del haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones de ambos géneros. El haloperidol disminuye la actividad motora de los sujetos de una manera dependiente de la dosis (Bunsey y Sanberg, 1986), lo cual puede contaminar los efectos del fármaco sobre el condicionamiento cuando este exige del animal una respuesta motora (Beninger, 1989a). En este experimento se obtuvo, en primer lugar, la ecuación de la recta de regresión del efecto dosis-dependiente del haloperidol sobre la disminución de la actividad motora espontánea de los ratones OF1. Esta ecuación nos permite predecir de forma aproximativa el deterioro de la actividad en el animal debida al fármaco, siendo a nuestro juicio, la primera vez que se cuantifica con carácter predictivo tal efecto. Y en segundo lugar, se constató que la medida automática ofrecida por el ordenador de la "shuttle box", número de cruces, fuese una medida sensible de la actividad motora espontánea del sujeto.

En el Experimento II, se confirmaron las diferencias de género descritas con anterioridad (Arenas y cols., 1993) en los efectos del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa. Elegida la dosis del fármaco teniendo en cuenta su efecto sobre la actividad motora espontánea del animal (Experimento I), se evaluaron sus efectos sobre la adquisición y la ejecución del condicionamiento de evitación activa. Los resultados mostraron que el tratamiento farmacológico producía un deterioro significativo en la adquisición del condicionamiento. Cumpliendo nuestra predicción de que el efecto inhibitor del

haloperidol sobre la evitación activa debería ser menor cuando la tarea ha sido previamente adquirida, el haloperidol deterioró la adquisición de la respuesta condicionada en mayor medida que su ejecución; pues, con la dosis utilizada (0.075 mg/kg), no se observaron diferencias significativas en la ejecución de la respuesta previamente entrenada entre los distintos grupos.

Por tanto, la ausencia de diferencias significativas en el efecto del haloperidol sobre la ejecución de la respuesta condicionada de evitación activa cuando ésta ha sido previamente entrenada, muestra que la administración aguda de 0.075 mg/kg del fármaco resulta insuficiente para provocar un deterioro significativo en la respuesta aprendida.

Estos resultados confirman la hipótesis propuesta por Beninger y cols. (1983) de que la experiencia previa en el condicionamiento de evitación activa (3-10 sesiones) elimina el efecto inhibitorio de los neurolépticos sobre la conducta de evitación. Sin embargo, es probable que a pesar de la experiencia, si se hubiese administrado el fármaco durante varias sesiones en vez de en una sola (como fue el caso de la segunda fase del Experimento II de la presente tesis), se hubiese observado un deterioro progresivo en la respuesta de evitación (Beninger y cols., 1983; Blackburn y Phillips, 1989 y 1990b).

El tratamiento con haloperidol afectó más a los ratones machos que a los ratones hembras en el condicionamiento de evitación activa. El fármaco bloqueó la adquisición de la respuesta 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 género también se manifestaron cuando se evaluó la tarea estando los ratones libres de fármaco. Los ratones machos, entrenados bajo los efectos del haloperidol,

presentaron menor número de evitaciones y sus latencias fueron mayores que los ratones machos del grupo salino. Además, la ejecución de la respuesta condicionada de los ratones machos entrenados bajos los efectos del haloperidol fue similar estadísticamente tras la administración del neuroléptico que tras la administración de suero salino. No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos de los ratones hembras, es decir, el tratamiento farmacológico no influyó significativamente sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa con la dosis utilizada (0.075 mg/kg de haloperidol) en el caso de las hembras.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por van Hest y cols. (1988) en un programa de refuerzo apetitivo (DRL 15 seg) y con los obtenidos por Arenas y cols. (1989 y 1993); mientras que difieren de las conclusiones obtenidas por Dalton y cols. (1986) sobre las diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína. Hay que considerar que el tratamiento con este neuroléptico provoca un incremento en la ocurrencia de la respuesta aprendida para obtener cocaína (donde las hembras se mostraron más afectadas por el fármaco que los machos), mientras que el haloperidol inhibe la respuesta aprendida por un programa de refuerzo apetitivo y la respuesta de evitación activa (donde los machos se mostraron más afectados por el fármaco que las hembras). Por tanto, es posible que las hembras se manifiesten más sensibles a los efectos conductualmente excitatorios del haloperidol y los machos más sensibles a los efectos conductualmente inhibitorios de este fármaco.

Algunos autores han atribuido el deterioro de las tareas condicionadas por los neurolépticos a sus conocidos efectos motores (Fowler y cols., 1984; Fowler y cols., 1986; Fowler y cols., 1990; Fowler y Mortell, 1992). Estos autores han

comprobado que dosis muy bajas de haloperidol (0.04-0.16 mg/kg) tienen efectos sobre el control motor de los animales, semejantes a los síntomas parkinsonianos inducidos por neurolépticos en humanos. El haloperidol afectaría a la ejecución de la conducta operante de los animales por deteriorar su tendencia a iniciar la respuesta (Fowler y cols., 1984).

Sin embargo, el deterioro a nivel motor producido por el haloperidol no explica totalmente sus efectos sobre las tareas condicionadas. Numerosos trabajos aportan evidencias de un efecto del fármaco sobre la adquisición de la respuesta condicionada distinguible de los efectos motores (Spyraki y cols., 1982; Dalton y cols., 1986; Ettenberg y Camp, 1986a; Ettenberg y Camp, 1986b; Ljunberg, 1987; Weiner y cols., 1987; Ettenberg y Duvauchelle, 1988; Horvitz y Ettenberg, 1989; Asin y Wirtshafter, 1990). En nuestros propios estudios sobre el efecto del haloperidol en la respuesta condicionada de evitación activa encontramos resultados difíciles de explicar bajo la perspectiva de la teoría de la incapacitación motora. Los animales entrenados en la respuesta de evitación activa bajo los efectos del haloperidol mostraron un deterioro en la adquisición de la respuesta condicionada, incluso cuando fueron evaluados sin encontrarse bajo los efectos del fármaco, como ocurrió en la fase II del segundo experimento de la presente tesis. Por tanto, este deterioro observado en la respuesta de evitación no puede atribuirse a los efectos motores del haloperidol, pues los animales no se encontraban bajo la acción del fármaco cuando fueron evaluados.

Por otro lado, la administración aguda de 0.25 mg/kg de haloperidol incrementó el número de no-respuestas ofrecidas por los ratones machos, no observándose este efecto en los ratones hembras (Arenas y cols., 1993). Dichas diferencias de género no se presentaron en las medidas de actividad motora

(número de cruces durante el periodo de adaptación y durante los IEEs), lo cual hace suponer diferentes mecanismos de acción para ambos efectos del neuroléptico. En el Experimento II de la presente tesis, tampoco se observaron diferencias de género en el número de cuces durante el periodo de adaptación de las cuatro primeras sesiones, apareciendo diferencias entre machos y hembras al efecto del haloperidol en el número de no-respuestas desde la segunda sesión, confirmando una acción diferenciadora del fármaco.

En varios trabajos se ha observado que durante la presentación del estímulo condicionado (EC), los animales tratados con antagonistas dopaminérgicos, orinaban, defecaban y mostraban otras señales conductuales las cuales sugerían que asociaban el estímulo con la descarga eléctrica, aunque fallaban en evitarla (Beninger y cols., 1980b). Los autores interpretaron dichos resultados como un fallo en la capacidad de establecer las asociaciones necesarias para llevar a cabo la respuesta operante, proponiendo la teoría de los efectos disociativos (Beninger, 1983). El hecho de que el haloperidol no llegue a afectar significativamente la respuesta condicionada de evitación activa cuando los ratones han sido previamente entrenados en la tarea, estaría a favor de esta teoría. El bloqueo de la actividad dopaminérgica con el fármaco en los animales no preentrenados en la tarea, deteriora su capacidad de asociar la respuesta efectiva con el EC, aunque los sujetos den muestras de haber asociado el EC con el EI. Pero si se produce el bloqueo dopaminérgico cuando la respuesta ya ha sido adquirida con anterioridad, el EC puede provocar todavía la respuesta de evitación (Beninger y cols., 1983; Blackburn y Phillips, 1990b). Sin embargo, es probable que a pesar de la experiencia se observase un deterioro progresivo en la respuesta de evitación con la continua administración del fármaco, como ya se ha descrito en otros trabajos (Sanger, 1985; Blackburn y Phillips,

1989). Dicho deterioro progresivo, semejante al producido por la extinción de la respuesta, sugiere una acción del haloperidol sobre el impacto reforzante de los estímulos que mantiene la conducta adquirida.

La hipótesis explicativa de los efectos del haloperidol sobre las respuestas condicionadas que ha generado mayor número de estudios, ha sido la teoría de la anhedonia (Wise, 1982; Salamone, 1987; Ettenberg, 1989). Dicha teoría postula que los neurolépticos interfieren las respuestas condicionadas disminuyendo el impacto reforzante de los estímulos. Pero, en el caso que nos ocupa, más que "falta de placer" (anhedonia), hay que hablar de "apatía", es decir, los neurolépticos lo que reducirían es la motivación del sujeto tanto para obtener un estímulo positivo como para "escapar/evitar" de un evento aversivo (Aquat y cols., 1989). En los seres humanos, ha sido descrito que los neurolépticos no sólo reducen la "euforia" sino que también producen "disforia" (Aquat y cols., 1989; Emerich y Sanberg, 1991; Harrow y cols., 1991).

También, se han planteado otras posibles explicaciones sobre el efecto del haloperidol en la adquisición del condicionamiento de evitación activa, aunque han sido poco estudiadas hasta el momento. El fallo en responder por parte de los animales tratados con haloperidol, también podría muy bien ser debido a la conducta de bloqueo paralizante ("freezing"), un importante componente del repertorio defensivo de los roedores. Recientemente se ha comprobado que dicha respuesta adaptativa que aparece "para" limitar la visibilidad del animal a un depredador cercano, se incrementa con la administración de neurolepticos como respuesta a una descarga eléctrica en una "shuttle-box" (Blackburn y Phillips, 1990a). En nuestros estudios se ha observado frecuentemente dicha conducta en los sujetos bajo los efectos del haloperidol; pero, al no haber sido medida

dicha respuesta en los experimentos que nos ocupan, dejamos su interpretación a trabajos posteriores.

Es bien conocido el hecho de que numerosas conductas no-reproductoras de los roedores presentan diferencias de género (Archer, 1975; Beatty, 1979; Guillamón y cols., 1988; van Haaren y cols., 1990). Entre dichas conductas nos encontramos diferencias en la actividad motora y la defecación, consideradas respuestas espontáneas del animal, y diferencias en el condicionamiento de evitación activa, conducta incluida entre las respuestas adquiridas. Estas conductas han sido estudiadas la mayoría de veces con ratas, encontrándonos un menor número de trabajos con ratones. A esto hay que añadir la variabilidad observada entre las cepas de ratones y entre los procedimientos seguidos en los distintos trabajos, no siempre bien detallados. Todo ello hace difícil establecer la dirección de las diferencias de género encontradas en dichas conductas, siendo necesario realizar más investigaciones al respecto con ratones.

En el Experimento II, los ratones machos no tratados mostraron un mayor número de evitaciones que las hembras no tratadas. En la literatura se indica que son las hembras las que adquieren más rápidamente y ejecutan mejor que los machos la tarea de evitación activa (van Haaren y cols., 1990), aunque únicamente cuando han sobrepasado los noventa días de edad y son evaluados en la fase de luz del ciclo luz-oscuridad (Beatty, 1979; Guillamón y cols., 1988). En nuestro estudio, los ratones no alcanzaron los tres meses de edad y las pruebas fueron aplicadas durante la fase de oscuridad. También se han descrito diferencias de género en la sensibilidad a las descargas eléctricas de distintas cepas de ratas (Paré, 1969; Beatty y Fessler, 1976; Beatty, 1979). Estos trabajos muestran a las hembras más sensibles al dolor, reaccionando con mayor rapidez ante la presentación de la descarga eléctrica que los machos. Nuestros

resultados revelan diferencias de género opuestas, mostrando los machos una mejor adquisición de la respuesta que las hembras, por tanto no parece probable que se deban a diferencias en la sensibilidad al dolor.

Es posible que dichas diferencias de género sean debidas a una mayor actividad motora de los sujetos, pues los machos no tratados también presentaron un mayor número de cruces durante los IEEs y una mayor actividad motora general desde el tercer día en comparación a las hembras no tratadas. Los trabajos con ratas parecen coincidir en mostrar una mayor actividad de las hembras. Sin embargo, los resultados en ratones presentan una mayor variabilidad, no siendo posible establecer la dirección de las diferencias de género encontradas en estas medidas (Archer, 1975; Beatty, 1979). Estas diferencias de género se anularon con la administración del haloperidol, mostrando un mayor efecto inhibitorio del fármaco en los machos que en las hembras.

Las hembras no tratadas presentaron un mayor número de defecaciones que los machos no tratados en los dos primeros días. En las siguientes sesiones disminuyeron las defecaciones de las hembras, haciendo desaparecer las diferencias de género. En otros trabajos se describe que la repetición de la prueba incrementa las defecaciones de los ratones machos (Archer, 1975), no siendo observado tal aumento en este experimento. Las defecaciones han sido frecuentemente relacionadas con la actividad motora en los roedores. Normalmente se ha observado el patron de que a mayor número de defecaciones, se corresponde una menor actividad del animal (Gray, 1979). Sin embargo, algunos autores han descrito una correlación positiva entre defecación y ambulación en los ratones machos, y una correlación negativa en los ratones hembras (Archer, 1975). Los resultados observados en este experimento no reflejan tal

relación ni ninguna otra. Hay que considerar la mayor variabilidad encontrada en los resultados sobre las diferencias de género en la conducta de los ratones en el Campo Abierto en comparación con la de las ratas (Archer, 1979; Beatty, 1979; Gray, 1979).

Se han presentado numerosas explicaciones a las diferencias de género en el efecto del haloperidol descritas anteriormente. En primer lugar, podemos considerar posibles diferencias de género en la absorción y biodisponibilidad de los fármacos psicotrópicos. Las diferencias descritas entre hombres y mujeres en la secreción de ácido clorhídrico en el estómago pueden provocar variaciones en la absorción de algunos fármacos a nivel del tracto gastrointestinal. Además, se ha sugerido que en la fase luteínica del ciclo reproductor, el tiempo de transición por el intestino es más prolongado, necesitando por tanto las mujeres en dicho periodo mayor cantidad de psicotrópicos (Yonkers y cols., 1992). De igual forma, diferencias de género en el catabolismo hepático del haloperidol, como ya han sido observadas en el caso de otros psicofármacos como la imipramina y el diazepam (Gustafsson y cols., 1983), podrían estar provocando variaciones en la biodisponibilidad del fármaco que nos ocupa. Estas diferencias podrían explicar los niveles plasmáticos de neurolepticos mayores en los hombres que en las mujeres, encontrados aún habiéndose administrado dosis equivalentes del fármaco (Bowers y cols., 1982).

En segundo lugar, se han observado diferencias de género en estudios con cultivos de neuronas dopaminérgicas del diencefalo y mesencefalo (Beyer y cols., 1991; Reisert y Pilgrim, 1991). Las hembras desarrollan un 25% más de células dopaminérgicas en el mesencefalo y presentan una mayor cantidad de dopamina endógena que los machos. Estas diferencias están bajo el control primario genético y por tanto se

inician independientemente de la presencia de hormonas gonadales. Es conocida la acción del haloperidol sobre las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Davis y cols., 1991; Doherty y Gratton, 1991; Ellenbroek y cols., 1991; Vadasz y cols., 1992), lo cual ofrece una nueva explicación posible a las diferencias de género encontradas en los efectos conductuales del haloperidol, aunque no tenemos conocimiento de estudios sobre esta posibilidad.

Pero la mayoría de trabajos que han estudiado la causa de dichas diferencias de género en los efectos del haloperidol, se han centrado en la acción de las hormonas ováricas. Los estrógenos modulan algunos aspectos de la transmisión dopaminérgica central (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer y cols., 1989; Palermo-Neto y Dorce, 1990; Levesque y DiPaolo, 1991; Yonkers y cols., 1992), aunque todavía no se conoce la forma exacta en la cual los estrógenos y la dopamina interactúan en áreas no asociadas normalmente con la función hormonal.

El Experimento III de la presente tesis se diseñó para evaluar el papel de las hormonas ováricas en las diferencias de género observadas en los efectos del haloperidol sobre la adquisición de la respuesta condicionada de evitación activa. Para ello se evaluó el efecto del haloperidol sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa con ratones hembras pseudoovariectomizadas y ovariectomizadas. En general, los resultados mostraron pocas diferencias significativas entre los distintos grupos, tanto debido al tratamiento farmacológico como al tratamiento quirúrgico. A pesar de ello, se observó que el haloperidol afectó en mayor medida a las hembras ovariectomizadas (HO) que a las hembras pseudoovariectomizadas (HP). La administración de este neuroléptico incrementó las latencias de respuesta y disminuyó

la actividad motora de las HO, no afectando a las HP. Además, el haloperidol eliminó las diferencias entre HP y HO en las latencias de respuesta y en los cruces durante el periodo de adaptación. Dichas diferencias mostraban a las HO más rápidas en responder y con un mayor número de cruces durante la adaptación que a las HP.

Algunos autores evaluando el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína, conducta que es incrementada por el tratamiento con dicho fármaco, han obtenido resultados aparentemente contrarios a los nuestros. La administración de un antiestrógeno (tamoxifen) disminuyó el efecto del haloperidol en las hembras, igualando su consumo de cocaína al de los machos bajo los efectos del fármaco (Dalton y cols., 1986). También, observaron que las HO se mostraban menos afectadas por el haloperidol que a las HP, aunque la administración de estradiol no consiguió reinstaurar la eficacia del neuroléptico tras la ovariectomía (Roberts y cols., 1987). Pero al mismo tiempo, observaron variaciones en el efecto del haloperidol en dicha tarea a lo largo del ciclo estral de la rata (Roberts y cols., 1987), mostrando un consumo de cocaína en las hembras durante el diestro superior al estro y al proestro. Teniendo en cuenta que durante el diestro los niveles de estradiol son bajos y que la administración de estradiol no consiguió recuperar el consumo de cocaína perdido con la ovariectomía, no está claro el papel de los estrógenos en el efecto del haloperidol sobre dicha conducta.

En general, los estudios sobre la influencia de los estrógenos en el sistema dopaminérgico estarían divididos entre los que observan un efecto potenciador de la actividad dopaminérgica (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schimidt, 1986) y los que sugieren un efecto inhibitor, aumentando los efectos del haloperidol como antagonista dopaminérgico (Dalton

y cols., 1986; Roberts y cols., 1987; Palermo-Neto y Dorce, 1990). Nuestros resultados apuntarían hacia un papel protector de las hormonas ováricas ante la acción del haloperidol, aunque se requiere más investigación para poder obtener unos resultados concluyentes.

La ovariectomía facilitó la adquisición del condicionamiento de evitación activa, incrementando el número de evitaciones y disminuyendo las latencias de respuesta. Incrementó, así mismo, el número de cruces realizados durante el periodo de adaptación. Se ha descrito que la gonadectomía de las ratas hembras en la época adulta no parecía alterar la respuesta de evitación activa (Beatty y Beatty, 1970; Guillamón y cols., 1988). Sin embargo, trabajos más recientes han considerado al condicionamiento de evitación activa como una conducta dependiente del estradiol (Diaz-Veliz y cols., 1989; Diaz-Veliz y cols., 1991). Estos autores han observado que el ciclo estral de las ratas influye en la adquisición de la respuesta condicionada de evitación activa, siendo facilitada dicha conducta durante el diestro y deteriorada durante el estro y el metaestro. También han comprobado una mejoría en la adquisición de la respuesta tras la ovariectomía, reproduciendo los cambios observados en la adquisición de la tarea durante las distintas fases del ciclo estral con la reposición del estradiol. Así, concluyen que el estradiol tiene un efecto inhibitor sobre la respuesta condicionada de evitación activa. Estos resultados explicarían la peor adquisición del condicionamiento de evitación activa de las hembras controles frente a los machos controles, observada en el Experimento II de la presente tesis, así como, la mejor adquisición de la respuesta en las hembras ovariectomizadas frente a las pseudoovariectomizadas en el Experimento III.

Los resultados analizados en su conjunto, muestran que para los ratones hembras la dosis de haloperidol administrada no es apenas efectiva para deteriorar el condicionamiento de evitación activa, mientras que para los ratones machos sí. Por tanto, estos resultados sugieren que las hembras necesitarán dosis mayores de haloperidol que los machos para obtener los mismos efectos. Si el deterioro en la respuesta de evitación indica la potencia del neuroléptico en su acción antipsicótica (Davidson y Weidley, 1976; Carlton, 1983), entonces el haloperidol debe ser administrado en dosis mayores en las hembras que en los machos para obtener la misma acción terapéutica. Estudios con seres humanos parecen mostrar una mejoría mayor de las mujeres que de los hombres en respuesta al tratamiento con neurolépticos (Goldberg y cols., 1966; Seeman, 1986; Yonkers y cols., 1992). Aunque, dichos resultados parecen ser cuestionados por algunos autores, ya que la esquizofrenia se manifiesta en mayor medida y de forma más severa en los hombres que en las mujeres (Castle y Murray, 1991).

Algunos autores consideran que el condicionamiento de evitación activa tiene mayor relación con los efectos secundarios motores de los neurolépticos que con su acción terapéutica (Carlton, 1983; Ahlenius, 1991). Al estudiar la aparición de efectos extrapiramidales en el tratamiento con neurolépticos en los seres humanos, se observan diferencias de género en la manifestación de la discinesia tardía, mostrando una mayor tendencia a padecerla las mujeres postmenopaúsicas que los hombres (Smith y cols., 1978; Seeman, 1986).

A pesar de la dificultad para determinar la causa de las diferencias de género en los efectos del haloperidol, con los datos obtenidos hasta ahora, sí podemos concluir que existen diferencias de género en los efectos de dicho fármaco. Algunos autores ya han empezado a resaltar la importancia de considerar

el sexo del paciente como un factor de variabilidad en la respuesta al tratamiento con psicotrópicos (Yonkers y cols., 1992), reclamando de la investigación básica más estudios con hembras y sobre las posibles diferencias de género en los efectos de estos fármacos. La investigación que acabamos de exponer se puede considerar una pequeña aportación a dicha empresa en el marco de los efectos del haloperidol sobre tareas aprendidas.

Capitulo XI

CONCLUSIONES

Existen diferencias de género en los efectos del haloperidol sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa en ratones, mostrándose los machos más afectados por el efecto inhibitor del fármaco que las hembras.

Se comprobó el efecto dosis dependiente del haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones, obteniendo una ecuación predictora de la disminución de la actividad por cualquier dosis de haloperidol.

Se constató que la puntuación número de cruces entre los compartimentos de la "shuttle-box" es una medida sensible de la actividad motora de los ratones.

La dosis 0.075 mg/kg/día de haloperidol deterioró la adquisición de la respuesta condicionada de evitación

activa, aún cuando fueron evaluados los ratones libres de fármaco.

La dosis 0.075 mg/kg de haloperidol no llegó a afectar la ejecución de la tarea cuando ésta había sido previamente entrenada durante cinco sesiones.

Los efectos del haloperidol sobre la respuesta condicionada fueron distintos de los efectos del fármaco sobre la actividad motora de los ratones.

Los efectos del haloperidol sobre la respuesta condicionada fueron distintos de los efectos del fármaco sobre la actividad motora de los ratones.

No se observaron diferencias de género en el efecto agudo de diferentes dosis de haloperidol sobre la actividad motora espontánea de los ratones.

La adquisición del condicionamiento de evitación activa se deterioró más por el efecto del haloperidol (0.075 mg/kg/día) en los ratones machos que en los ratones hembras.

El haloperidol disminuyó el número de respuestas en la tarea de evitación activa ofrecidas por los ratones machos, no afectando el número de respuestas realizadas por los ratones hembras.

Las diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre el condicionamiento de evitación activa no pueden ser explicadas por diferencias de género en los efectos motores del fármaco.

Los ratones machos no tratados fueron más rápidos en adquirir la respuesta condicionada de evitación activa que los ratones hembras.

La ovariectomía facilitó la adquisición del condicionamiento de evitación activa en ratones hembras adultas.

Los ratones hembras ovariectomizadas se mostraron más sensibles a los efectos del haloperidol (0.075 mg/kg) que los ratones hembras pseudoovariectomizadas.

Capítulo XII

REFERENCIAS

- ACQUAT, E. y cols. (1989) SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade?. Psychopharmacology, 99: 151-155.
- ADLER, L. A. y cols. (1989) Neuroleptic-induced akathisia: a review. Psychopharmacology, 97: 1-11.
- AHLENIUS, S. (1991) Pharmacological evaluation of new antipsychotic drugs. En P. Willner (Ed.) Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives. Cambridge University Press, Cambridge.
- AHLENIUS, S. y HILLEGART, V. (1986) Involvement of extrapyramidal motor mechanisms in the suppression of locomotor activity by antipsychotic drugs: a comparison between the effects produced by pre- and post-synaptic inhibition of dopaminergic neurotransmission. Pharm. Biochem. & Behav., 24: 1409-1415.
- ALLAIN, P. P. y LECHAT, P. (1970) Action de quelques médicaments psychotropes sur la défécation émotionnelle de la Souris. Thérapie, 25: 655-662.

- ANDERSON, D. C. y cols. (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.
- ANISMAN, H. y ZACHARKO, R. M. (1982) Stimulus change influences escape performance: deficits induced by uncontrollable stress and by haloperidol. Pharm. Biochem. & Behav., 17: 263-269.
- ANTELMAN, S. M. y cols. (1986) Behavioral effects of a single neuroleptic treatment grow with the passage of time. Brain Research, 385: 58-67.
- ARCHER, J. (1975) Rodent sex differences in emotional and related behavior. Behav. Biol., 14: 451-479.
- ARCHER, J. (1979) Inbreeding and sex differences in rats and mice: A rejoinder to Gray. British Journal of Psychology, 70: 37.
- ARENAS, M. C. y cols. (1989) Efecto del haloperidol y del sulpiríde sobre la conducta de escape-evitación en ratones macho y hembra. Actas del III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia. p. 103. Sevilla, 2 al 5 de Octubre.
- ARENAS, M. C. y cols. (1993) Gender differences in escape-avoidance behavior of mice after haloperidol administration. Pharm. Biocem. & Behav., 44: 233-236.
- ASIN, K. E. y FIBIGER, H.C. (1984) Force requirements in lever-pressing and responding after haloperidol. Pharm. Biocem. & Behav., 20: 323-326.

-
- ASIN, K. E. y WIRTSHAFTER, D. (1990) Evidence for dopamine involvement in reinforcement obtained using a latent extinction paradigm. Pharm. Biochem. & Behav., 36: 417-420.
- AYD, F. J. Jr. (1961) A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. J. A. M. A., 25: 102-108.
- BALAZS, M. y TELEGDY, G. (1989) Effects of receptor blockers on ACTH-induced changes in extinction of active avoidance reflex in rat. Pharm. Biochem. & Behav., 31: 515-518.
- BALDESSARINI, R. J. y TARSY, D. (1980) Dopamine and the pathophysiology of dyskinesias induced by antipsychotic drugs. Ann. Rev. Neurosci., 3: 23-41.
- BALDESSARINI, R. J. y TARSY, D. (1982) Discinesia tardía. En M. A. Lipton y cols. (Eds.) Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Barcelona. pp. 1111-1124.
- BAPTISTA, T. y cols. (1987) Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved?. Pharm. Biochem. & Behav., 27: 399-405.
- BARDO, M. T. y cols. (1990) Changes in locomotion and dopamine neurotransmission following amphetamine, haloperidol, and exposure to novel environmental stimuli. Psychopharmacology, 101: 338-343.
- BEATTY, W. W. (1979) Gonadal hormones and sex differences in non-reproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. Horm. Behav., 12: 112-163.
- BEATTY, W. W. y BEATTY, P. A. (1970) Hormonal determinants of sex differences in avoidance behavior and reactivity to

- electric shock in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 73: 446-455.
- BEATTY, W. W. y FESSLER, R. G. (1976) Ontogeny of sex differences in open-field behavior and sensitivity to electric shock. Physiol. Behav., 16: 413-417.
- BENINGER, R. J. (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. Brain Res. Rev., 6: 173-196.
- BENINGER, R. J. (1989a) Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning. Brain Research Bulletin, 23: 365-371.
- BENINGER, R. J. (1989b) Methods for determining the effects of drugs on learning. En A. A. Boulton y cols. (Eds.) Neuromethods 13. Psychopharmacology. Humana Press. Clifton, New Jersey. pp.: 623-685.
- BENINGER, R. J. y cols. (1980a) The use of extinction to investigate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. Psychopharmacology, 69: 11-18.
- BENINGER, R. J. y cols. (1980b) The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 213: 623-627.
- BENINGER, R. J. y cols. (1983) Prior training and intermittent retraining attenuate pimozide-induced avoidance deficits. Pharm. Biochem. & Behav., 18: 619-624.
- BERNARDI, M. M. y cols. (1981) Effects of single and long-term haloperidol administration on open field behavior of rats. Psychopharmacology, 73: 171-175.

-
- BERNARDI, M. M. y PALERMO-NETO, J. (1983) Effects of apomorphine administration on locomotor activity of control and experimental rats withdrawn from long-term haloperidol treatment. Gen. Pharmac., 14: 545-547.
- BEYER, C. y cols. (1991) Dopamine content and metabolism in mesencephalic and diencephalic cell cultures: sex differences and effects of sex steroids. The Journal of Neuroscience, 11: 1325-1333.
- BLACKBURN, J. R. y PHILLIPS, 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. y PHILLIPS, A. G. (1990a) Enhancement of freezing behaviour by metoclopramide: Implications for neuroleptic-induced avoidance deficits. Pharm. Biochem. & Behav., 35: 685-691.
- BLACKBURN, J. R. y 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. y cols. (1989) Catecholamines and behavior. En U. Trendelenburg y N. Weiner (Eds.) Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 90/II. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. pp. 27-88.
- BOLLES, R. C. y GROSSEN, N. E. (1969) Effects of an informational stimulus on the acquisition of avoidance behavior in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 68: 90-99.

- BOWERS, M. B. Jr. y cols. (1982) Correlation of plasma and CSF prolactin with CSD GABA during neuroleptic treatment. Life Sci., 31: 59-62.
- BRUNN, R.D. (1988) Subtle and underrecognized side effects of neuroleptic treatment in children with tourette's disorder. Am. J. Psychiatry, 145: 621-624.
- BUENO, J. A. y cols. (1985) Psicofarmacología clínica. Ed. Salvat, Baarcelona.
- BUNSEY, M. D. y SANBERG, P. R. (1986) The topography of the locomotor effects of haloperidol and domperidone. Behav. Brain Res., 19: 147-152.
- BURES, J. y cols. (1983) Techniques and basis experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Science Publishers B. V. Amsterdam- New York.
- CABIB, S. y cols. (1991) D1 and D2 receptor antagonists diferently affect cocaine-induced locomotor hyperactivity in the mouse. Psychopharmacology, 105: 335-339.
- CALLAHAN, P. M. y cols. (1991) Dopamine D1 and D2 mediation of the discriminative stimulus properties of d-amphetamine and cocaine. Psychopharmacology, 103: 50-55.
- CAMPBELL, A. y cols. (1980) Tissue levels of haloperidol by radioreceptor assay and behavioral effects of haloperidol in the rat. Life Sci., 27: 633-640.
- CAMPBELL, A. y BALDESSARINI, R.J. (1982) Circadian changes in behavioral effects of haloperidol in rats. Psychopharmacology, 77: 150-155.

-
- CAMPBELL, A. y cols. (1988) Dose-catalepsy response to haloperidol in rat: effects of strain and sex. Neuropharmacology, 27: 1197-1199.
- CAREY, R. J. y KENNEY, S. (1987) A delayed onset of haloperidol effects on learned escape and avoidance behavior. Pharm. Biochem. & Behav., 28: 203-208.
- CAREY, R. J. y 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 y cols. (Eds.) Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Barcelona.
- CARLTON, P. L. (1983) A primer of behavioral pharmacology. Concepts and principles in the behavioral analysis of drug action. W. H. Freeman and Company, New York-San Francisco.
- CASEY, D. E. (1991) Extrapiramidal syndromes in nonhuman primates: Typical and atypical neuroleptics. Psychopharmacology Bulletin, 27: 47-50.
- CASTLE, D. J. y MURRAY, R. M. (1991) The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. Psychological Medicine, 21: 565-575.
- CHANG, W. H. y cols. (1988) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of haloperidol and reduced haloperidol in guinea pigs. Psychopharmacology, 96: 285-288.
- CHANG, W. H. (1992) Reduced haloperidol: a factor in determining the therapeutic benefit of haloperidol treatment?. Psychopharmacology, 106: 289-296.

- CHANG, W. H. y cols. (1992) Pharmacokinetics of haloperidol and reduced haloperidol in chinese schizophrenic patients after intravenous and oral administration of haloperidol. Psychopharmacology, 106: 517-522.
- CLARK, D. y cols. (1983) The effect of the enantiomers of 3-PPP on conditioned avoidance responding in the rat. Psychopharmacology, 81: 14-17.
- CLARK, D. y cols. (1991) Behavioural profile of partial D2 dopamine receptor agonists. Psychopharmacology, 105: 381-392.
- COHEN, B. M. y cols. (1988) Persistence of haloperidol in the brain. Arch. Gen. Psychiatry, 45: 879-880.
- COLE, H. F. y WOLF, H. H. (1966) The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behaviors. Psychopharmacologia (Berl.), 8: 389-396.
- COOK, L. y CATANIA, C. (1964) Effects of drugs on avoidance and escape behavior. Federation Proceedings, 23: 818-835.
- COYLE, J. T. (1986) Side effects of neuroleptics. En L. R. Derogatis (Ed.) Clinical Psychopharmacology. Addison-Wesley. Menlo Park, CA. pp. 198-202.
- CRESSMAN, W. A. y cols. (1974) Plasma profile of haloperidol in man following intramuscular administration. European Journal of Clinical Pharmacology, 7: 99-103.
- DALTON, J. C. H. y cols. (1986) Increased self-administration of cocaine following haloperidol: sex-dependent effects of the antiestrogen tamoxifen. Pharmacol. Biochem. & Behav., 25: 497-501.

-
- DAVIDSON, A. B. y WEIDLEY, E. (1976) Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. Life Sci., 18: 1279-1284.
- DAVIS, K. L. y cols. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am. J. Psychiatry, 148: 1474-1486.
- DELACOUR, J. (1982) Neurobiología del aprendizaje Alhambra Universidad, Madrid.
- DE-LA-CRUZ, F. y cols. (1987) Sex differences in the effects of haloperidol, morphine, and their combination on colonic temperature in rats. Experimental Neurology, 96: 376-380.
- DELINI-STULA, A. y VASSOUT, A. (1979) Differential effects of psychoactive drugs on aggressive responses in mice and rats. En M. Sandler (Ed.) Psychopharmacology of Agression. Raven Press, New York.
- DIAZ-VELIZ, G. y cols. (1989) Influence of the estrous cycle, ovariectomy and estradiol replacement upon the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. Physiol. Behav., 46: 397-401.
- DIAZ-VELIZ, G. y cols. (1991) Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors. Physiol. Behav., 50: 61-65.
- DOHERTY, M. y 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.
- DUVAUCHELLE, C. L. y ETTEBERG, A. (1991) Haloperidol attenuates conditioned place preferences produced by

- electrical stimulation of the medial prefrontal cortex. Pharmacol. Biochem. & Behav., 38: 645-650.
- DYKSTRA, L. A. y GENOVESE, R. F. (1987) Measurement of drug effects on stimulus control. En A. J. Greenshaw y C. T. Dourish (Eds.) Experimental Psychopharmacology. Humana Press. Clifton, New Jersey.
- ELLENBROEK, B. A. y cols. (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.
- EMERICH, D. F. y SANBERG, P. R. (1991) Neuroleptic dysphoria. Biol. Psychiatry, 29: 201-203.
- ETTENBERG, A. (1989) Dopamine, neuroleptics and reinforced behavior. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 13: 105-111.
- ETTENBERG, A. y CAMP, C. H. (1986a) Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: Implications for a dopamine involvement in food reward. Pharmacol. Biochem. & Behav., 25: 813-821.
- ETTENBERG, A. y CAMP, C. H. (1986b) A partial reinforcement extinction effect in water-reinforced rats intermittently treated with haloperidol. Pharmacol. Biochem. & Behav., 25: 1231-1235.
- ETTENBERG, A. y DUVAUCHELLE, C. L. (1988) Haloperidol blocks the conditioned place preferences induced by rewarding brain stimulation. Behavioral Neuroscience, 102: 687-691.

-
- EYLES, D.W. y cols. (1992) Determination of haloperidol and reduced haloperidol in the plasma and blood of patients on depot haloperidol. Psychopharmacology, 106: 268-274.
- FARDE, L. y cols. (1987) PET analysis of human dopamine receptors using ¹¹C-SCH 23390 and ¹¹C-raclopride. Psychopharmacology (Berlin), 92: 278-284.
- FAYEN, M. y cols. (1988) Differential memory function with dopaminergic versus anticholinergic treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. Am. J. Psychiatry, 145: 483-486.
- FELDON, J. y WEINER, I. (1991) Effects of haloperidol on the multitrial partial reinforcement extinction effect (PREE): evidence for neuroleptic drug action on nonreinforcement but not on reinforcement. Psychopharmacology, 105: 407-414.
- FERRE, S. y cols. (1990) T-maze performance in rats following chronic neuroleptic treatment. Pharm. Biochem. & Behav., 35: 481-484.
- FIBIGER, H. C. y cols. (1976) Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxy-dopamine: evidence for mediation by motor deficit rather than by reduced reward. Psychopharmacology (Berlin), 47: 21-27.
- FIBIGER, H. C. y PHILLIPS, A. G. (1979) Dopamine and the neural mechanisms of reinforcement. En A. S. Horn y cols. (Eds.) The neurobiology of dopamine. Academic Press. London-New York-San Francisco. pp. 597-615.
- FORSMAN, A. y cols. (1977) On the metabolism of haloperidol in man. Current Therapeutic Research, 21: 606-617.

- FORSMAN, A. y LARSSON, M. (1978) Metabolism of haloperidol. Current Therapeutic Research, 24: 567-568.
- FOWLER, S. C. y cols. (1984) Acute and subchronic effects of neuroleptics on quantitative measures of discriminative motor control in rats. Psychopharmacology, 84: 368-373.
- FOWLER, S. C. y cols. (1986) Effects of haloperidol on the biophysical characteristics of operant responding: implications for motor and reinforcement processes. Pharm. Biochem. & Behav., 25: 791-796.
- FOWLER, S. C. y cols. (1990) A new rodent model for neuroleptic-induced pseudo-parkinsonism: low doses of haloperidol increase forelimb tremor in the rat. Behavioral Neuroscience, 104: 449-456.
- FOWLER, S. C. y MORTELL, C. (1992) Low doses of haloperidol interfere with rat tongue extensions during licking: a quantitative analysis. Behavioral Neuroscience, 106: 386-395.
- FRANKLIN, R. V. y BROADHURST, P. L. (1979) Emotionality in selectively bred strains of rats mediates prior shock effects on escape-avoidance conditioning. Behav. Res. & Therapy, 17: 349-354.
- FROEMMING, J. S. y cols. (1989) Pharmacokinetics of haloperidol. Clin. Pharmacokinet., 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. Pharm. Biochem. & Behav., 41: 301-308.

-
- GERLACH, J. (1991) New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. Schizophrenia Bulletin, 17: 289-308.
- GIARDINI, V. (1985) Conditioned taste aversion to chlorpromazine, but not to haloperidol. Psychopharmacology, 86: 81-83.
- GINESTET, D. y KAPSAMBELIS, V. (1984) Modos de acción de los neurolépticos sobre los sistemas centrales de neuromediación. Confrontaciones psiquiátricas 1983. SPECIA, S.A. Rhone-Poulenc Farma SAE - Alcorcón (Madrid).
- GOLDBERG, S.C. y cols. (1966) Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenics. Psychopharmacologia (Berl.), 9: 31-47.
- GRAMLING, S. E. y FOWLER, S. C. (1985) Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats. Pharm. Biochem. & Behav., 22: 541-545.
- GRAY, J. A. (1979) Comment on Archer's paper: 'Sex differences in the emotional behaviour of laboratory mice'. British Journal of Psychology, 70: 35.
- GREENE, J. y D'OLIVEIRA, M. (1982) Learning to use statistical tests in psychology. Open University Press. Milton Keynes, Philadelphia.
- GUILLAMON, A. y cols. (1988) Dimorfismo sexual en el aprendizaje. En S. Segovia y A. Guillamón (Eds.) Psicobiología del desarrollo. Editorial Ariel, s.a. Barcelona. pp. 112-135.
- GUNNET, J. W. y MOORE, K. E. (1988) Neuroleptics and neuroendocrine function. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 28: 347-366.



- GUSTAFSSON, J. A. y cols. (1983) Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. Ann. Rev. Physiol., 45: 51-60.
- HALBREICH, U. y cols. (1984) Sex differences in response to psychopharmacological interventions in humans. Psychopharmacology Bulletin, 20: 526-530.
- HARD, E. y cols. (1985) Effect of diazepam, apomorphine and haloperidol on the audiogenic immobility reaction and on the open field behavior. Psychopharmacology, 85: 106-110.
- HARRER, S. y SCHMIDT, W. J. (1986) Oestrogen modulates dopamine-controlled behaviours in the male ferret. European Journal of Pharmacology, 128: 129-132.
- HARROW, M. y cols. (1991) Neuroleptic depression in schizophrenia. Biol. Psychiatry, 29: 845-847.
- HARVEY, J. A. (1987) Effects of drugs on associative learning. En H. Y. Meltzer (Ed.) Psychopharmacology: The third generation of progress. Raven Press. New York. pp. 1485-1491.
- HAYASHI, T. y cols. (1982) Enhancement of avoidance-suppressing effect after repeated administration of haloperidol and serum haloperidol in rats. Pharm. Biochem. & Behav., 17: 131-136.
- HEALY, D. (1991) D1 and D2 and D3. British Journal of Psychiatry, 159: 319-324.
- HERZ, A. (1960) Drugs and the conditioned avoidance response. Int. Rev. Neurobiol., 2: 229-277.
- HILLEGAART, V. y cols. (1987) Repeated testing of rats markedly enhances the duration of effects induced by haloperidol on treadmill locomotion, catalepsy, and a

conditioned avoidance response. Pharm. Biochem. & Behav., 27: 159-164.

HORVITZ, J. C. y ETTENBERG, A. (1989) Haloperidol blocks the response-reinstating effects of food reward: A methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. Pharm. Biochem. & Behav., 31: 861-865.

HRUSKA, R. E. y SILBERGELD, E. K. (1980) Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model. Science, 208: 1466-1468.

HYDE, J. F. y JERUSSI, T. P. (1983) Sexual dimorphism in rats with respect to locomotor activity and circling behavior. Pharm. Biochem. & Behav., 18: 725-729.

IORIO, L. C. y cols. (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. y cols. (1989) Effects of repeated testing on the incidence of haloperidol-induced catalepsy in mice. Pharm. Biochem. & Behav., 33: 705-707.

KAZANDJIAN, A. y cols. (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 y S. T. Croke (Eds.) Dopamine receptor agonists. Plenum. New York and London. pp. 3-23.

- KELLY, M. W. y cols. (1990) Reduced haloperidol plasma concentration and clinical response in acute exacerbations of schizophrenia. Psychopharmacology, 102: 514-520.
- LABORIT, H. y cols. (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 y cols. (Eds.) Neuromethods 12. Drugs as tools in neurotransmitter research. Human Press. Clifton, New Jersey. pp. 261-298.
- LAPPALAINEN, J. y cols. (1990) Chronic treatment with SCH 23390 and haloperidol: effects on dopaminergic and serotonergic mechanisms in rat brain. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 252: 845-852.
- LEHR, E. (1980) Testing antipsychotic drug effects with operant behavioral techniques. En F. Hoffmeister y G. Stille (Eds.) Psychotropic agents. Part I: Antipsychotics and antidepressants. Springer-Verlaig, Berlin.
- LEVESQUE, D. y DI PAOLO, T. (1991): Dopamine receptor reappearance after irreversible receptor blockade: Effect of chronic estradiol treatment of ovariectomized rats. Molecular Pharmacology, 39: 659-665.
- LEVIN, E. D. y cols. (1987) Chronic haloperidol effects on oral movements and radial-arm maze performance in rats. Pharm. Biocem. & Behav., 26: 1-6.
- LISTER, R. G. (1990) Ethologically-based animal models of anxiety disorders. Pharmac. Ther., 46: 321-340.

-
- LJUNGBERG, T. (1987) Blockade by neuroleptics of water intake and operant responding for water in the rat: anhedonia, motor deficit, or both?. Pharm. Biochem. & Behav., 27: 341-350.
- LJUNGBERG, T. y UNGERSTEDT, U. (1978) Classification of neuroleptic drugs according to their ability to inhibit apomorphine-induced locomotion and gnawing: Evidence for two different mechanisms of action. Psychopharmacology, 56: 239-247.
- LYNCH, M. R. (1990) Behavioral evidence for dopamine receptor subsensitivity following chronic haloperidol. Neuropsychobiology, 24: 102-108.
- MAFFII, G. (1959) The secondary conditioned response of rats and the effects of some psychopharmacological agents. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 11: 129-139.
- MARTINDALE, (1982)
- MARTIN-IVERSON, M. T. y cols. (1987) Effects of haloperidol and d-amphetamine on perceived quantity of food and tones. Psychopharmacology, 93: 374-381.
- MASTERSON, F. A. y cols. (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.
- MILLER, R. y cols. (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.

- MIÑARRO, J. y cols. (1990) Haloperidol does antagonize the effects of stress on aggressive behaviour in mice. Physiol. Behav., 47: 281-285.
- MITHANI, S. y cols. (1986) The effects of haloperidol on amphetamine- and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. Psychopharmacology, 90: 247-252.
- NAKAMA, M. y cols. (1972) Effects of psychotropic drugs on emotional behavior: Exploratory behavior of naive rats in holed open field. Japan. J. Pharmacol., 22: 767-775.
- NAVARRO, J. F. y cols. (1992) Absence of sensitisation to haloperidol in catalepsy of male mice. Med. Sci. Res., 20: 381-382.
- NIEMEGERERS, C. J. E. y cols. (1969a) The influence of various neuroleptic drugs on shock avoidance responding in rats. I. Nondiscriminated Sidman avoidance procedure. Psychopharmacologia (Berl.), 16: 161-174.
- NIEMEGERERS, C. J. E. y cols. (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 (Berl.), 16: 175-182.
- NIEMEGERERS, C. J. E. y JANSSEN, P. A. J. (1979) A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. Life Sciences, 24: 2201-2216.
- NORDSTRÖM, A. L. y cols. (1992) Time course of D2-dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. Psychopharmacology, 106: 433-438.

-
- OVERMIER, J. B. (1979) Avoidance learning. En M. E. Bitterman y cols. (Eds.) Animal learning: Survey and analysis. Plenum Press, New York & London.
- OVERMIER, J. B. y 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. y DORCE, V. A. C. (1990) Influences of estrogen and/or progesterone on some dopamine related behavior in rats. Gen. Pharmac., 21: 83-87.
- PARE, W. P. (1969) Age, sex, and strain differences in the aversive threshold to grid shock in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 69: 214-218.
- PETTY, F. y cols. (1984) Potential locus and mechanism of blockade of conditioned avoidance responding by neuroleptics. Neuropharmacology, 23: 73-78.
- PHILLIPS, G. y cols. (1991) Anatomical substrates for neuroleptic-induced reward attenuation and neuroleptic-induced response decrement. Behavioural Pharmacology, 2: 129-141.
- POLING, A. y cols. (1990) Neuroleptics and learning: Effects of haloperidol, molindone, mesoridazine and thioridazine on the behavior of pigeons under a repeated acquisition procedure. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 255: 1240-1245.
- PONCELET, M. y cols. (1987) Effects of neuroleptic drugs, clonidine and lithium on the expression of conditioned behavioral excitation in rats. Psychopharmacology, 92: 393-397.

- RABIN, B. M. y HUNT, W. A. (1989) Interaction of haloperidol and area postrema lesions in the disruption of amphetamine-induced conditioned taste aversion learning in rats. Pharmacol. Biochem. & Behav., 33: 847-851.
- RANCE, N. y cols. (1981) Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrous day 1. Endocrinology, 108: 1795-1802.
- REDOLAT, R. y cols. (1991) Influences of haloperidol and sulpiride on social behaviour of female mice in interactions with anosmic males. Psicothema, 3: 79-85.
- REISERT, I. y PILGRIM, C. (1991) Sexual differentiation of monoaminergic neurons - genetic or epigenetic?. TINS, 14: 468-473.
- REYNOLDS, J. E. (Ed.) (1982) Martindale. PH Extra Pharmacopoeia. Edición 28. Pharmaceutical, Press.
- ROBERTS, D. C. S. y VICKERS, G. (1984) Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: An evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. Psychopharmacology, 42: 135-139.
- ROBERTS, D. C. S. y VICKERS, G. (1987) The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. Psychopharmacology, 93: 526-528.
- ROBERTS, D. C. S. y cols. (1987) Increased self-administration of cocaine following haloperidol: Effect of ovariectomy, estrogen replacement, and estrous cycle. Pharmacol. Biochem. & Behav., 26: 37-43.

-
- RUPNIAK, N. M. J. y cols. (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. y cols. (1986) Differential alterations in striatal acetylcholine function in rats during 12 months' continuous administration of haloperidol, sulpiride, or clozapine. Clinical Neuropharmacology, 9: 282-292.
- SALAMONE, J. D. (1987) The actions of neuroleptic drugs on appetitive instrumental behaviors. En L. L. Iversen y cols. (Eds.) Handbook of psychopharmacology, Vol. 19 Plenum Publishing Corporation.
- 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.
- SALAMONE, J. D. (1988) Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. Psychopharmacology, 107: 160-174.
- SANBERG, P. G. (1989) Neuroleptic-induced emotional defecation: Effects of pimozide and apomorphine. Physiology & Behavior, 46: 199-202.
- SANBERG, P. G. y NORMAN, A. B. (1989) Underrecognized and underresearched side effects of neuroleptics. Am. J. Psychiatry, 146: 411-412.
- SANBERG, P. G. y cols. (1989) Neuroleptic-induced emotional defecation: effects of scopolamine and haloperidol. Psychopharmacology, 99: 60-63.

- SANGER, D. J. (1985) The effects of clozapine on shuttle-box avoidance responding in rats: comparisons with haloperidol and chlordiazepoxide. Pharmacol. Biochem. & Behav., 23: 231-236.
- SANGER, D. J. y BLACKMAN, D. E. (1989) Operant behavior and the effects of centrally acting drugs. En A. A. Boulton y cols. (Eds.) Neuromethods 13. Psychopharmacology. Humana Press. Clifton, New Jersey.
- SANSONE, M. y OLIVERIO, A. (1989) Avoidance facilitation by nootropics. Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 13: S89-S97.
- SCHAEFER, G. J. y MICHAEL, R. P. (1984) Drug interactions on spontaneous locomotor activity in rats: Neuroleptics and amphetamine-induced hyperactivity. Neuropharmacology, 23: 909-914.
- SEEMAN, M. V. (1986) Current outcome in schizophrenia: women vs men. Acta Psychiatr. Scand., 73: 609-617.
- SIMON, V. M. y cols. (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. Boston: Kluwer Academic Publishers. pp. 474-483.
- SMITH, J. M. y cols. (1978) Tardive Dyskinesia: age and sex differences in hospitalized schizophrenics. Psychopharmacology, 58: 207-211.
- SOKOLOFF, P. y cols. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. Nature, 347: 146-151.

-
- SOVNER, R. y DIMASCIO, A. (1982) Síndromes extrapiramidales y otros efectos secundarios neurológicos de los agentes psicotrópicos. En M. A. Lipton y cols. (Eds.) Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Barcelona.
- SPYRAKI, C. y cols. (1982) Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. Psychopharmacology, 77: 379-382.
- SUNDERLAND, T. y COHEN, B.M. (1987) Blood to brain distribution of neuroleptics. Psychiatry Research, 20: 299-305.
- TAMMINGA, C. A. y GERLACH, J. (1987) New Neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia. En H. Y. Meltzer (Ed.) Psychopharmacology: The third generation of progress. Raven Press, New York.
- TARPY, R. M. (1980) Principios básicos del aprendizaje. Ed. Debate, Madrid.
- TARSY, D. (1983) Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: classification, description, and diagnosis. Clinical Neuropharmacology, 6(Supp. 1): S9-S26.
- TONNAER, J. A .D .M. y cols. (1989): Ovariectomy and subchronic estradiol-17 β administration decrease dopamine D1 and D2 receptors in rat striatum. Psychoneuroendocrinology, 14: 469-476.
- URANOVA, N. A. y cols. (1991) Morphometric study of synaptic patterns in the rat caudate nucleus and hippocampus under haloperidol treatment. Synapse, 7: 253-259.

