

Psicológica (2009), 30, 245-270.

Interrupción del efecto de inhibición latente por la administración de MK-801

Traverso, L.M., Ruiz, G., y De la Casa, L.G¹.

Universidad de Sevilla

Los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) parecen estar implicados en el retraso en la adquisición de una asociación pavloviana tras la preexposición sin consecuencias al que se va a convertir en estímulo condicionado, efecto al que se suele denominar Inhibición Latente (IL). Concretamente, la administración de compuestos antagonistas en la fase de preexposición o en las fases de preexposición y condicionamiento produce un efecto disruptivo sobre la expresión de la IL cuando se utiliza un procedimiento de aversión condicionada al sabor. En este trabajo describimos tres experimentos que replican el efecto del MK-801 sobre la IL (Experimento 1) y que demuestran la persistencia de la influencia de la droga independientemente del número de ensayos de preexposición (Experimento 2), o de la intensidad del EC empleado (Experimento 3). Los resultados se interpretan en relación a los modelos psicológicos y farmacológicos relacionados con la investigación y el tratamiento clínico de diversos desordenes neurocognitivos.

La investigación experimental ha contribuido a la elaboración de modelos animales que han resultado útiles para orientar el desarrollo de tratamientos psicológicos y farmacológicos de la esquizofrenia (por ej., De Hert y Ellenbroek, 2000). El fenómeno de la Inhibición Latente (en adelante IL) se encuentra en la base de diversos modelos cognitivos y neurofarmacológicos que intentan abordar el estudio y el tratamiento de la esquizofrenia desde una perspectiva experimental (para revisiones sobre el tema ver Escobar, Oberling y Miller, 2002; Lubow, 2005). La IL, un fenómeno por el que la presentación de un estímulo sin consecuencias dificulta la posterior asociación de ese mismo estímulo con un EI, facilita la

¹ La investigación descrita en este artículo ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia (proyecto I+D, ref. SEJ2006-01489) y por la Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia, ref. SEJ-02618). La correspondencia debe dirigirse a L. Gonzalo de la Casa, Departamento de Psicología Experimental, C/ Camilo José Cela, s/n. 41018 Sevilla, Spain. E-mail: delacasa@us.es

distribución de los recursos atencionales de los que el sujeto dispone, posibilitando una adecuada emisión de respuestas adaptativas frente a los estímulos que son funcionalmente relevantes (Lubow, 1989). Ya que actualmente se reconoce ampliamente que los procesos cognitivos parecen estar vinculados estrechamente con la aparición de la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia (por ej., Heinrichs, 2005; Ginsberg, Schooler, Buckley, Harvey y Weiden, 2005), los déficits asociados a este mecanismo atencional básico podrían estar relacionados con desajustes funcionales en aquellos sujetos que presentan una sintomatología psicótica.

El análisis de las bases neurofisiológicas implicadas en la modulación de los procesos cognitivos responsables de la IL ha facilitado la emergencia y la consolidación del modelo dopaminérgico de la esquizofrenia (Weiner, 1990, 2003; Weiner y Feldon, 1997). No obstante, la complejidad de los procesos y mecanismos neurofisiológicos implicados en la esquizofrenia, incluyendo la actividad simultánea de diferentes sistemas neurotransmisores (colinérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, etc; ver por ej., Stip, Chouinard y Boulay, 2005), tiene como consecuencia la aparición de efectos secundarios tras el tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación (por ej., Tamminga, 2003). Estas limitaciones parecen reflejar una elevada heterogeneidad en los factores neurocognitivos implicados en la aparición y estabilización crónica del trastorno esquizofrénico.

Durante los últimos años se ha producido en la literatura especializada un incremento progresivo en el número de trabajos dirigidos a estudiar el papel que el sistema glutamatérgico podría desempeñar en la etiología de diversas enfermedades mentales, incluyendo la esquizofrenia (Javitt y Zukin, 1991; Olney y Farber, 1995; Abi-Saab, D'Souza, Moghaddam y Krystal, 1998; Rivas-Vazquez y Resnick, 2003; Krystal, D'Souza, Mathalon, Perry, Belger y Hoffman, 2003). De forma convergente, durante la última década se ha considerado la posibilidad de que los receptores *N*-metil-D-aspartato -en adelante, NMDA- (estructuras moleculares dependientes de la actividad del neurotransmisor glutamato), participen en la modulación del fenómeno de IL. No obstante, las investigaciones que analizan la implicación de los receptores NMDA en el establecimiento o en la expresión de la IL, mediante la administración sistémica de fármacos, han ofrecido datos contradictorios. Así, mientras que en diversos trabajos se ha observado un efecto disruptivo sobre la IL (por ej., Aguado, San Antonio, Pérez, Del Valle, y Gómez, 1994; Gallo, Bielavska, Roldán y Bures, 1998; Turgeon, Auerbach y Heller, 1998; Turgeon, Auerbach, Duncan-Smith, George y Graves, 2000; Traverso, Ruiz y De la Casa, 2003; Lewis y Gould, 2004), en otras ocasiones la IL se ha expresado sin interferencias a pesar de

la droga (por ej., Weiner y Feldon, 1992; Aguado et al., 1994), habiéndose registrado incluso efectos de potenciación de la IL (Gaisler-Salomon y Weiner, 2003; Palsson, Klamer, Wass, Archer, Engel y Svensson, 2005; Klamer, Palsson, Wass, Archer, Engel y Svensson, 2005). La aparente contradicción que presentan los resultados mencionados podría ser una consecuencia de diversos factores, entre los que se encuentran: a) el momento de administración del fármaco, que puede ser antes o después de los tratamientos, b) la fase en la que se administra la inyección, en función de que la droga se presente durante la preexposición, durante el condicionamiento, o durante ambas fases, c) el procedimiento de aprendizaje utilizado, d) el tipo de droga empleada, e) la dosis inyectada y probablemente muchos otros factores. En este sentido, por ejemplo, la fase en la que se produce la administración farmacológica podría estar determinando que los resultados que aparecen en la literatura sobre el tema oscilen entre la interrupción y la potenciación de la IL, ya que los procesos cognitivos que tienen lugar durante las diferentes fases del procedimiento podrían diferir, al menos parcialmente, en los mecanismos fisiológicos responsables de su modulación.

Existen datos en la literatura que apuntan hacia una posible relación entre los receptores NMDA y el procesamiento de los estímulos gustativos (por ej., Welzl, Alessandri y Bättig, 1990; Walker y Scully, 1996), por lo que la administración sistémica de un antagonista específico en un procedimiento de aversión condicionada al sabor (en adelante ACS), debería atenuar la expresión de la IL si produce alguna interferencia sobre los procesos cognitivos que tienen lugar durante la fase de preexposición al EC en solitario. En este sentido, se ha observado que la administración de ketamina limitada a la fase de preexposición, antes (Aguado et al., 1994) o después de los tratamientos (Gallo et al., 1998), produce un efecto disruptivo sobre la IL.

El objetivo principal de este estudio es analizar el efecto del MK-801 sobre la expresión de la IL manipulando determinados factores paramétricos durante la fase de preexposición, que tal y como se recoge en la literatura previa (ver Lubow, 1989), afectan a la intensidad de la IL. En este sentido, el número de ensayos de preexposición o la intensidad del EC parecen ser variables que modulan la fuerza con la que se manifiesta el efecto de IL. Específicamente, desarrollamos un experimento inicial para replicar el efecto disruptivo del MK-801 sobre la IL cuando la droga se administra *después* de los tratamientos experimentales en las dos primeras fases del procedimiento, preexposición y condicionamiento. A continuación llevamos a cabo dos experimentos diseñados para evaluar la influencia de las

manipulaciones paramétricas citadas más arriba sobre el efecto de preexposición al EC.

EXPERIMENTO 1

Resultados previos han demostrado que la administración del MK-801 reduce el efecto de IL cuando la droga se administra inmediatamente después de los tratamientos experimentales en las fases de preexposición y condicionamiento empleando un procedimiento de ACS (Traverso et al., 2003). En nuestro primer experimento pretendíamos replicar este resultado para pasar, en experimentos ulteriores, a comprobar el efecto de diversas manipulaciones que han demostrado previamente su eficacia moduladora sobre la IL.

Con este objetivo, desarrollamos un experimento empleando un diseño factorial 2 x 2, con los factores Preexposición (No Preexposición -NPE- vs. Preexposición, -PE-) y Droga (MK-801 vs. solución salina -SAL).

MÉTODO

Sujetos. En este experimento participaron 28 ratas Wistar macho experimentalmente ingenuas con un peso medio de 449 grs. (rango 397-513). Los animales estaban alojados de forma individual en cajas de plexiglás transparente (43 x 25 x 15 cm) situadas en una colonia destinada a tal efecto. No se impusieron restricciones en el acceso al alimento. Una semana antes de iniciar los tratamientos experimentales se implementó un programa de privación de agua por el que se permitía acceso a la misma durante 30 minutos cada día. Tanto en este como en el resto de los experimentos, los grupos se formaron atendiendo al consumo de los animales el día antes de la fase de preexposición, de tal forma que no existieran diferencias a priori en el consumo. El ciclo luz/oscuridad se mantuvo constante a lo largo de todo el experimento (12/12 horas).

Aparatos. Para el desarrollo de los tratamientos experimentales, los animales eran trasladados a una sala experimental y alojados en cajas individuales de Plexiglás (30 x 18 x 18 cm) diferentes a las jaulas hogar. Los diferentes líquidos se presentaban en botellas de plástico con pipetas de metal. Como EC se utilizó una disolución de sacarina (0.04%) en agua. Todos los animales recibían una dosis de Cloruro de Litio (CLi, 0.4M, 0.5% del peso corporal) durante el condicionamiento como EI. Los

animales pertenecientes a la condición MK-801 recibían una dosis de 0.2 mg/kg de dicha sustancia, mientras que los sujetos pertenecientes a la condición salina recibían una dosis proporcional de esta sustancia inocua. Tanto la administración del CILi como del MK-801 y la solución salina se hacían por vía intraperitoneal (i.p.)².

Procedimiento

Preexposición. Esta fase consistió en dos ensayos, de 30 min. En cada uno, los animales asignados a la condición PE tenían acceso a la solución de sacarina mientras que los animales pertenecientes a la condición NPE tenían acceso a agua. Tras el consumo de agua o sacarina, según correspondiese, la mitad de los animales en cada condición de Preexposición recibía la inyección i.p. de MK-801 (0.2 mg/kg), mientras que la otra mitad recibía una inyección con un volumen equivalente de solución salina. La combinación de estos factores generó un total de cuatro grupos experimentales (NPE/SAL, PE/SAL, NPE/MK y PE/MK).

Condicionamiento. Todos los sujetos tenían acceso durante 30 min. a una solución de sacarina. Tras ese intervalo temporal todos los animales recibían la dosis de CILi correspondiente a su peso corporal para, inmediatamente después, recibir la dosis correspondiente de MK-801 (0.2 mg/kg) o de la solución salina.

Prueba. Durante el test a los animales se les permitía el acceso a la solución de sacarina durante un intervalo de 30 min., período tras el cual se calculaba el índice de consumo para cada animal en función del peso de la botella antes y después del ensayo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos durante la fase de preexposición se analizaron empleando un Análisis de Varianza (ANVAR) 2 x 2 x 2 (Preexposición x Droga x Ensayos). El análisis mostró efectos significativos para las dos variables independientes: Preexposición, $F(1,24)=20.06$, $p<0.001$ y Droga, $F(1,24)=10.57$, mientras que la interacción entre ambas

² Traverso et al. (2003) emplearon la administración intramuscular del fármaco, ya que presenta una absorción mucho más rápida que la administración subcutánea, y es una vía admitida en la farmacología clínica (Velasco, 2001). Sin embargo, en los experimentos de este trabajo hemos utilizado la vía intraperitoneal, que es la más común en la investigación experimental con animales, y que en otros estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio ha tenido un efecto similar al que habíamos encontrado con la administración intramuscular.

no fue significativa, $F(1,24)<1$. Estos resultados reflejan un mayor consumo para los animales de la condición PE (Media=13.09 ml., SEM=0.81) frente a los animales de la condición NPE (Media=9.14 ml., SEM=0.63). A su vez, reflejan un menor consumo en aquellos animales que recibieron la inyección de MK-801 frente a los animales que recibían la solución salina (Medias=9.68 y 12.55 ml., SEMs=0.75 y 0.88, respectivamente). El análisis de los efectos intrasujeto no reveló ningún efecto ni interacción significativa (todas las $ps>.07$).

Un ANVAR 2 x 2 (Preexposición x Droga) realizado sobre el consumo correspondiente al día de condicionamiento reveló un efecto significativo de la Droga, $F(1,24)=10.18$, $p<0.01$, debido a un menor consumo para los animales que recibían MK-801 frente a los animales que recibían la solución salina (Medias=10.89 y 14.83 ml., SEMs=0.83 y 0.99, respectivamente). No fue significativo el efecto de la Preexposición ni la interacción, $F(1,24)=1.09$, $p>.3$ y $F(1,24)=3.44$, $p>0.07$.

La Figura 1 muestra el nivel de consumo medio durante el día de prueba en función de los factores Preexposición y Droga. Como se puede observar en la figura, el efecto de IL apareció con claridad al comparar los grupos de NPE y PE en la condición Salina. Por el contrario, el consumo en los grupos de NPE y PE fue similar cuando los sujetos habían recibido inyecciones de MK-801, por lo que podemos concluir que la droga fue efectiva para producir la interrupción de la IL. Esta impresión fue confirmada por un Análisis de Covarianza (ANCOVAR) 2 x 2 (Preexposición x Droga, con el consumo correspondiente al día del condicionamiento como covariable) aplicado a los datos correspondientes al día de prueba. La introducción de la covariable en el análisis tenía como misión reducir la posible influencia de las diferencias en el consumo que se habían observado el día de condicionamiento. El análisis reveló un efecto significativo de la variable Preexposición, $F(1,47)=33.87$, $p<0.001$, y de la variable Droga, $F(1,47)=17.6$, $p<0.001$. Estos efectos indican, respectivamente, un efecto general de IL (las medias de consumo fueron de 3.58 ml., SEM=0.61, para la condición NPE y 7.92 ml., SEM=1.08, para la condición PE) y un mayor consumo en la condición SAL frente a la condición MK-801 (Medias=7.28 ml. y 4.21 ml., SEMs=1.23 y 0.61, respectivamente). La interacción entre los factores Preexposición y Droga fue también significativa, $F(1,23)=5.57$, $p<0.05$. Para identificar la fuente de la interacción se realizaron comparaciones post hoc (Tukey, $p<.05$) que mostraron diferencias significativas entre los grupos NPE/SAL y PE/SAL, lo que confirma la aparición de la IL en ausencia de droga. Respecto a los grupos que habían recibido la inyección de MK-801 a lo largo de la

preexposición y el condicionamiento, los datos recogidos durante la prueba reflejan un consumo estadísticamente equivalente entre los grupos de NPE y PE, lo que confirma el efecto disruptivo de la droga sobre la IL. La existencia de diferencias significativas entre los grupos PE/SAL y PE/MK indica que la interrupción de la IL se debió al efecto de la droga sobre el grupo de preexposición.

En investigaciones anteriores (Traverso et al., 2003) se había comprobado que el MK-801, inyectado después de la presentación del sabor, interrumpe el efecto de IL cuando la administración se limita a la fase de preexposición, resultado que ya había sido obtenido utilizando ketamina (Gallo et al., 1998). Por el contrario, en ese mismo trabajo la IL se mantuvo intacta cuando la droga se inoculó tan sólo tras la fase de condicionamiento, lo que parece indicar que una vez que la asociación EC-EI ha tenido lugar, la actividad de los receptores NMDA no es relevante para el aprendizaje. Los datos del Experimento 1 replican parcialmente estos resultados, ya que en ambos trabajos la administración de MK-801 tras la preexposición y el condicionamiento resulta en la interrupción del efecto de IL.

EXPERIMENTO 2

El fenómeno de la IL muestra una alta sensibilidad a manipulaciones relacionadas con el número de presentaciones en solitario al estímulo que se va a condicionar en una fase posterior de tal forma que el número de preexposiciones al EC está positivamente correlacionado con la intensidad del efecto de IL (De la Casa y Lubow, 1995; Lubow, 1973). Esta correlación se ha demostrado en numerosas preparaciones experimentales y con diferentes especies (ver, para una revisión, Lubow, 1989). Si los receptores NMDA estuvieran relacionados con los procesos asociativos que tienen lugar durante la etapa de preexposición al estímulo, es posible que un incremento en el número de presentaciones del futuro EC (el sabor en el caso de la ACS) no produjera las variaciones esperadas en la expresión de la IL al administrar MK-801 de forma inmediatamente posterior a los tratamientos experimentales. Por ejemplo, el MK-801 podría dificultar el establecimiento de una asociación EC-no consecuencia (Weiner, 2003), interferir en la formación de una asociación entre las claves contextuales y el EC (Denniston, Savastano y Miller, 2001), o afectar a la consolidación del trazo de memoria para el sabor (Traverso, Ruiz, Camino y De la Casa, 2008).

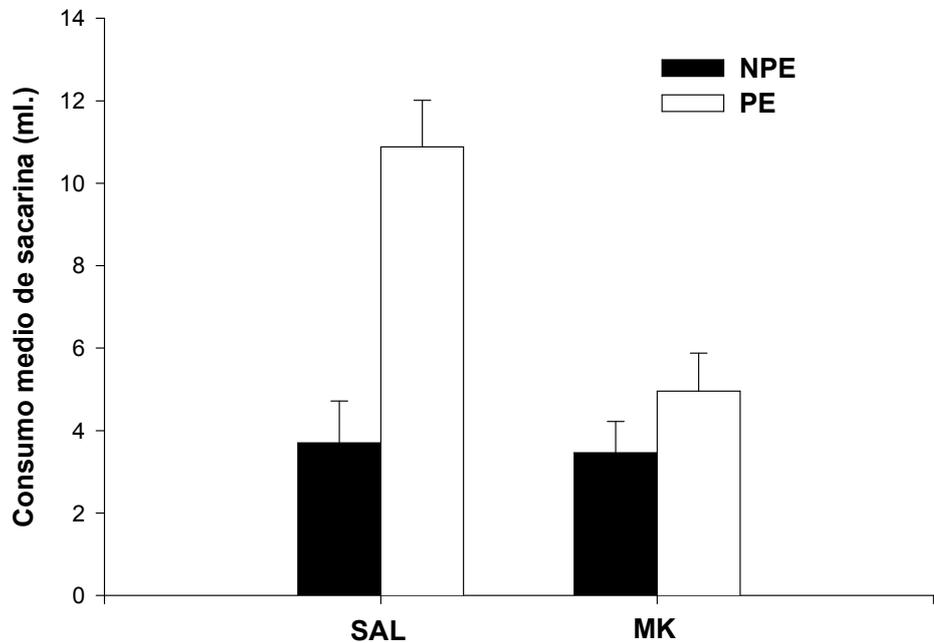


Figura 1. Consumo medio de sacarina el día de la prueba en función de la preexposición y de la administración de MK-801 o de la solución salina. Las barras de error representan el error típico de la media. (PE: Preexposición; NPE: No-Preexposición; SAL: Salina; MK: MK-801).

Para contrastar empíricamente esta posibilidad llevamos a cabo un experimento que se ajusta a un diseño factorial 3 x 2, con los factores Preexposición y Droga. El primer factor implicaba que los animales recibieran cuatro ensayos de exposición al agua (condición NPE), dos ensayos de exposición al agua seguidos de dos ensayos de preexposición a la sacarina (condición 2PE), o bien cuatro ensayos de preexposición a la sacarina (condición 4PE). El segundo factor implicaba la administración, tras la preexposición y el condicionamiento, de una dosis de 0.2 mg/kg de MK-801 (condición MK), o bien, un volumen equivalente de solución salina (condición SAL).

MÉTODOS

Sujetos. En este experimento empleamos 42 ratas Wistar macho experimentalmente ingenuas con un peso medio de 317 grs. (rango 214-340). Los procedimientos de estabulación y de privación fueron similares a los descritos para el Experimento 1.

Aparatos. Los tratamientos experimentales se desarrollaron en jaulas diferentes a las cajas hogar de cada animal, tal y como se ha descrito en el experimento anterior. Tanto la concentración del sabor como del CILi y del MK-801 fue similar a la empleada en el Experimento 1. El fármaco o la solución salina, según correspondiese, se administraban inmediatamente después de que los animales hubieran sido expuestos a sacarina (condición PE) o agua (condición NPE), durante la primera fase del experimento. En el ensayo de condicionamiento se administraba inmediatamente después del CILi.

Procedimiento

Preexposición. Durante esta fase los 42 sujetos se distribuyeron en función de los dos niveles de la variable Droga (Salina y MK-801), recibiendo la mitad de ellos la dosis establecida del antagonista, mientras la otra mitad recibía el volumen equivalente de solución salina, durante cuatro días. En función del diseño, los animales se distribuyeron a su vez en los diferentes niveles de la variable Número de preexposiciones (4PE, 2PE y NPE). De esta forma, un tercio de los sujetos recibió cuatro ensayos de exposición a la sacarina, otro tercio del total recibió dos ensayos de exposición a agua y dos a sacarina, y un último tercio sólo recibió agua. La duración de los ensayos durante esta fase era de 30 min.

Condicionamiento. Durante la fase de condicionamiento, todos los animales tuvieron acceso a la sacarina durante un período de 30 min. para, inmediatamente después, recibir la inyección de CILi (vía i.p.). Una vez que todos los animales habían recibido el emparejamiento EC-EI, se administraba MK-801 o solución salina según correspondiera.

Prueba. El ensayo de prueba tuvo lugar el día después del condicionamiento. Durante este ensayo los animales fueron expuestos durante 30 min. a una botella con la misma concentración de sacarina que la utilizada en las fases anteriores. El consumo en este ensayo fue considerado como índice del condicionamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un ANVAR 3 x 2 x 4 (Preexposición x Droga x Ensayos) aplicado sobre el consumo correspondiente a los cuatro ensayos de preexposición reveló diferencias significativas respecto a la variable Preexposición, $F(2,36)=6.81$, $p<0.01$. Estas diferencias reflejan un mayor consumo en la condición 2PE (Media=15.53 ml., SEM=0.52) frente a la condición NPE (Media=12.56 ml., SEM=0.43) y 4PE (Media=13.88 ml., SEM=0.75). No aparecieron diferencias estadísticamente significativas para la variable Droga, $F(1,36)=3.44$, $p>0.07$, ni para la interacción entre ambas variables ($F<1$). El análisis intra-sujeto, reveló un efecto significativo de la variable Ensayos, $F(3,108)=12.49$, $p<0.001$, debido a un aumento progresivo en el consumo a lo largo de los ensayos de preexposición, así como una interacción significativa Ensayos x Preexposición, $F(6,108)=11.97$, $p<0.001$, lo que refleja un aumento del consumo a lo largo de los ensayos para los animales de la condición 2PE, mientras que el consumo se mantuvo estable para los animales de las condiciones NPE y 4PE. Ni la interacción Ensayos x Droga, $F(3,108)=2.40$, $p>0.07$, ni la interacción Ensayos x Droga x Preexposición, $F(6,108)<1$, resultaron significativas.

Un ANVAR 3 x 2 (Preexposición x Droga) realizado sobre el consumo durante el día de condicionamiento mostró diferencias significativas para la variable Preexposición, $F(2,36)=4.93$, $p<0.05$, que de nuevo reflejan un mayor consumo de los animales asignados a la condición 2PE (Media=17.23 ml., SEM=0.85) frente a los animales asignados a las condiciones NPE (Media=14.24 ml., SEM=0.68) y 4PE (Media=14.28 ml., SEM=0.86). Ni el efecto de la Droga ni la interacción resultaron significativas (ambas $p>.05$).

La Figura 2 muestra el consumo medio de sacarina durante el ensayo de prueba en función de las variables Preexposición y Droga. Como se puede observar en la figura, en la condición Salina apareció un claro efecto de IL en ambos grupos preexpuestos a la sacarina (2PE y 4PE), al compararlos con el grupo que no había recibido preexposición (NPE). Sin embargo, la IL se atenuó en los grupos de preexposición a los que se había administrado MK-801. Para analizar las diferencias entre los grupos durante el día de prueba se aplicó un ANCOVAR 3 x 2 (Preexposición vs. Droga), que mostró un efecto significativo de la variable Preexposición, $F(2,35)=4.35$, $p<0.05$, de la variable Droga, $F(1,35)=16.11$, $p<0.001$, así como de la interacción Preexposición x Droga, $F(2,35)=3.95$, $p<0.05$. Las comparaciones *post hoc* para identificar las causas de la interacción (prueba de Tukey, $p<.05$) revelaron la existencia de diferencias significativas entre el grupo NPE/SAL (Media=6.91 ml., SEM=0.75) y los grupos 2PE/SAL y

4PE/SAL (Medias=11.44 ml. y 10.79 ml., SEMs=1.15 y 0.72, respectivamente), confirmando la aparición de la IL en ambas condiciones de preexposición. Los grupos 2PE/SAL y 4PE/SAL no diferían entre sí, lo que nos indica que el efecto de IL fue ya muy intenso para el grupo en el que se dieron dos preexposiciones, lo que dificultó, probablemente debido a un efecto techo, observar las esperadas diferencias en la intensidad de la IL como consecuencia de un aumento en el número de preexposiciones.

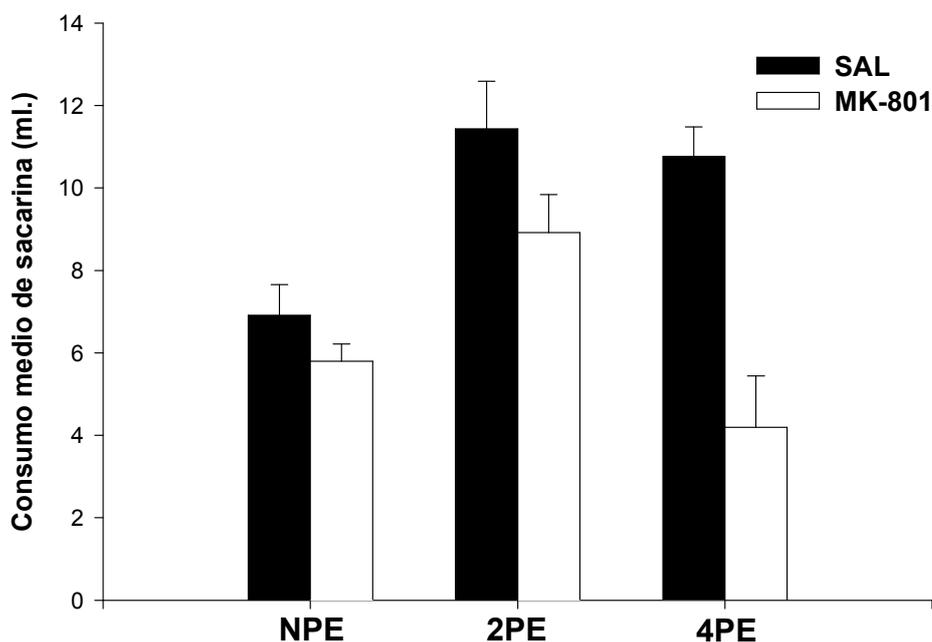


Figura 2. Consumo medio de sacarina correspondiente al ensayo de prueba en función del número de preexposiciones y de la administración de MK-801 o de solución salina. Las barras de error representan el error típico de la media. (NPE: No preexposición; 2PE: 2 preexposiciones; 4PE: 4 preexposiciones; SAL: Salina; MK: MK-801).

Por lo que se refiere a los grupos a los que se les inyectó MK-801, las comparaciones mostraron la ausencia de diferencias significativas entre el grupo NPE/MK (Media=5.80 ml., SEM=0.42) y los grupos 2PE/MK y 4PE/MK (Medias=8.92 ml. y 4.19 ml., SEMs=0.92 y 1.25), de forma que la administración de MK-801 después de los tratamientos interrumpió el

efecto de la preexposición sobre el condicionamiento. Si aparecieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos 2PE/MK y 4PE/MK. Esto podría estar reflejando un efecto de aversión al sabor inducido por la administración de MK-801 en los sujetos asignados al grupo 4PE/MK que podría ser consecuencia del elevado número de exposiciones a la sacarina seguida de la administración de droga (un total de 5 emparejamientos entre la sacarina y el MK-801 antes de la prueba).

Comparaciones *a posteriori* llevadas a cabo entre los grupos que recibían solución salina vs. droga en cada una de las condiciones de la variable Preexposición (NPE, 2PE y 4PE), mostraron diferencias significativas entre los grupos 4PE/SAL y 4PE/MK, mientras que los grupos de NPE no diferían entre sí. Tampoco aparecieron diferencias entre los grupos que habían recibido dos ensayos de exposición a la sacarina en la primera fase del experimento.

Como hemos señalado anteriormente, es posible que las diferencias que aparecen durante el ensayo de condicionamiento y durante el día de prueba, entre los grupos de Preexposición a la sacarina que reciben la administración de la droga (2PE/MK y 4PE/MK), puedan estar reflejando un posible efecto de aversión condicionada debido al emparejamiento sucesivo entre la sacarina y la droga en el grupo 4PE/MK, o quizás un bloqueo persistente del procesamiento o consolidación del trazo gustativo en la memoria. No obstante, los análisis estadísticos realizados sobre el consumo durante los ensayos de preexposición, y durante el ensayo de condicionamiento, no parecen apoyar esta última hipótesis. Al igual, que ocurre con la falta de diferencias significativas entre el grupo 2PE/MK y los grupos NPE/MK y 2PE/SAL, el incremento en el consumo que se observa durante la prueba en el grupo 2PE/MK respecto al grupo 4PE/MK, es un resultado inesperado y difícil de interpretar en este experimento.

EXPERIMENTO 3

Recientemente se ha encontrado que la utilización de dos concentraciones diferentes de cloruro sódico (0.25% y 1%) producen diferentes niveles de aversión y diferentes niveles de IL (Rodríguez y Alonso, 2002a). Concretamente, el sabor más intenso producía un nivel de condicionamiento mayor en la condición NPE, lo que implicaba una diferencia más amplia en el consumo a través de los ensayos de adquisición entre el grupo de NPE y el PE, y por consiguiente un mayor efecto de IL. Resultados similares se han obtenido empleando un procedimiento de respuesta emocional condicionada (Crowell y Anderson, 1972; Schnur y

Lubow, 1976). Los datos obtenidos por estos investigadores apoyan la hipótesis de que existe una relación directa entre la intensidad del estímulo y la fuerza de la IL.

A partir de estos antecedentes, diseñamos un experimento para evaluar hasta que punto un incremento en la intensidad del estímulo preexpuesto produce un mayor efecto de IL cuando se inyecta MK-801 tras los tratamientos experimentales. Si se produjera la interrupción de la IL a pesar del aumento en la intensidad del sabor preexpuesto estaríamos aportando apoyo empírico a la hipótesis de que los receptores NMDA modulan el procesamiento y/o la consolidación en la memoria del EC, y más específicamente, las propiedades cuantitativas de un determinado estímulo, en este caso la concentración del sabor. Por el contrario, si se produjera un incremento en el efecto de IL como consecuencia del aumento en la intensidad del sabor a pesar de la administración del MK-801, podríamos concluir que la interrupción de la IL por parte del fármaco podría ser consecuencia de otro tipo de factores que no tendrían por qué implicar necesariamente mecanismos de aprendizaje o memoria.

En este experimento se empleó un diseño factorial 3 x 2 con los factores Concentración de sacarina empleada como EC (0.04%, 0.1% vs. 0.2%) y Preexposición (PE vs. NPE). Debido a limitaciones en el número de animales disponibles, y contando con la fiabilidad y claridad del fenómeno de la IL observada en los experimentos previos en la condición de solución salina, en este experimento todos los sujetos recibieron la dosis de MK-801 tras la presentación de los estímulos durante las fases de preexposición y condicionamiento.

Al diseñar este experimento teníamos que contemplar la posibilidad de que un cambio en la intensidad de un estímulo entre dos fases de un mismo procedimiento pudiera reducir el nivel de aprendizaje, fenómeno conocido como efecto del decremento en la generalización. La hipótesis del decremento en la generalización predice que los sujetos que experimentan un cambio en la intensidad del EC entre la preexposición y el condicionamiento deben mostrar una IL menor que aquellos sujetos que son expuestos a un EC cuya intensidad se mantiene constante en ambas fases. Por tanto, en este caso lo importante no es la intensidad del estímulo, sino que esta no experimente cambios de una fase a otra. Se han encontrado evidencias que apoyan un posible efecto del decremento en la generalización sobre la IL cuando se utiliza el procedimiento de ACS (Rodríguez y Alonso, 2002b), pero también hay evidencia empírica que contradice esta hipótesis y apoya la alternativa de que la fuerza de la IL sea una función directa de la intensidad de sabor (Rodríguez y Alonso, 2002a). En el presente experimento, para evitar una reducción de la IL como

consecuencia del efecto del decremento en la generalización, mantuvimos constante la concentración de la sacarina en las fases de preexposición y condicionamiento.

MÉTODO

Sujetos. Empleamos 42 ratas Wistar macho, experimentalmente ingenuas, con un peso medio de 321 grs. (rango 270-364). Las condiciones de alojamiento y de privación fueron las mismas descritas para los experimentos anteriores.

Aparatos. Al igual que en los experimentos previos, para el desarrollo de los tratamientos experimentales, los animales eran trasladados a una sala experimental y alojados en cajas individuales de Plexiglás. Los diferentes líquidos se presentaban en botellas de plástico con pipetas de metal. Se emplearon tres concentraciones diferentes de sacarina diluida en agua (0.04%, 0.1% o bien 0.2%) durante las fases de preexposición y condicionamiento, mientras que en la fase de prueba todos los animales recibieron la misma concentración de sacarina (0.04%). El CILi se administraba por vía i.p. una vez que se había presentado el sabor durante la fase de condicionamiento. El MK-801 se administraba por vía i.p. a una dosis de 0.2 mg/kg, después de los tratamientos experimentales, durante las fases de preexposición y condicionamiento.

Procedimiento

Preexposición. Esta fase incluía dos ensayos de 30 min. que se desarrollaban durante dos días consecutivos. En cada ensayo, una vez introducidos en las cajas experimentales, la mitad de los animales tenían libre acceso a una solución de sacarina diluida en agua (condición PE). De estos sujetos, un tercio recibía la concentración más baja de sacarina (0.04%), otro tercio recibía la dosis intermedia (0.1%), mientras que el último tercio de los animales recibía la dosis más elevada (0.2%). El resto de los sujetos tuvieron acceso durante el mismo período de tiempo a agua (condición NPE). Una vez que había terminado el período de exposición al EC todos los animales recibían la correspondiente dosis de MK-801 (0.2 mg/kg).

Condicionamiento. Durante el ensayo de condicionamiento, de 30 min. de duración, un tercio de los animales tuvieron acceso a una solución de sacarina al 0.04% (grupos NPE/0.04 y PE/0.04), otro tercio recibió una solución de sacarina al 0.1% (grupos NPE/0.1 y PE/0.1), y el resto de los

sujetos recibió la concentración de sacarina más elevada (grupos NPE/0.2 y PE/0.2). Una vez que había concluido la exposición a la sacarina se administraba el CILi. Por último, todos los sujetos recibían una inyección de 0.2 mg/kg de MK-801.

Prueba. El día de prueba todos los animales tuvieron acceso a una solución de sacarina con una concentración del 0.04% durante 30 min. El consumo en este ensayo se consideró como un índice del nivel de condicionamiento alcanzado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se aplicó un ANVAR 2 x 3 x 2 (Preexposición x Concentración x Ensayos) sobre el consumo de sacarina correspondiente a los ensayos de preexposición para analizar la existencia de posibles diferencias entre los grupos. No aparecieron efectos significativos de las variables Preexposición y Concentración (ambas $p > 0.1$), ni tampoco fue significativa la interacción entre ambas variables, $F(2,36)=1.86$, $p > 0.1$. Sí fue significativo el efecto de los Ensayos, $F(1,36)=5.61$, $p < 0.05$, así como la interacción Ensayos x Preexposición, $F(1,36)=4.77$, $p < 0.05$. El resto de las interacciones no fueron estadísticamente significativas (todas las $p > 0.05$). La interacción Ensayos x Preexposición refleja un decremento en el consumo, del primer al segundo ensayo de preexposición, de los sujetos asignados a la condición PE frente a los sujetos que pertenecen a la condición de NPE (Medias=12.65 ml. y 14.17 ml., SEMs=0.72 y 0.63, respectivamente).

Un ANVAR 3 x 2 aplicado sobre el consumo para el día de condicionamiento reveló que no fueron significativos ni los efectos principales ni la interacción (todas las $p > 0.1$).

En la Figura 3 aparece el consumo durante el ensayo de prueba en función de las variables Preexposición y Concentración. Realizamos un ANCOVAR 2 x 3 (Preexposición x Concentración) sobre estos datos, introduciendo el consumo durante el día de condicionamiento como covariable en el análisis. El efecto de la Preexposición no fue estadísticamente significativo, $F(1,35)=2.20$, $p > .14$, lo que indica que, de forma genérica, la preexposición no fue efectiva para producir IL. Sí fue significativo el efecto de la Concentración, $F(2,35)=3.3$, $p < 0.5$. Tal y como se observa en la Figura 3, esta diferencia se debe al hecho de que los grupos (NPE y PE) que recibieron la concentración de sacarina al 0.2% mostraron un menor consumo o, lo que es lo mismo, un condicionamiento global más intenso, que los grupos de 0.04% y de 0.1%. Por último, la interacción entre los factores Preexposición y Concentración no resultó significativa, $F(2,35) < 1$, por lo que podemos concluir que la administración de MK-801

en ambas fases del procedimiento (preexposición y condicionamiento), una vez que habían tenido lugar los tratamientos, anuló el esperado efecto de IL independientemente de la concentración de sacarina utilizada como EC.

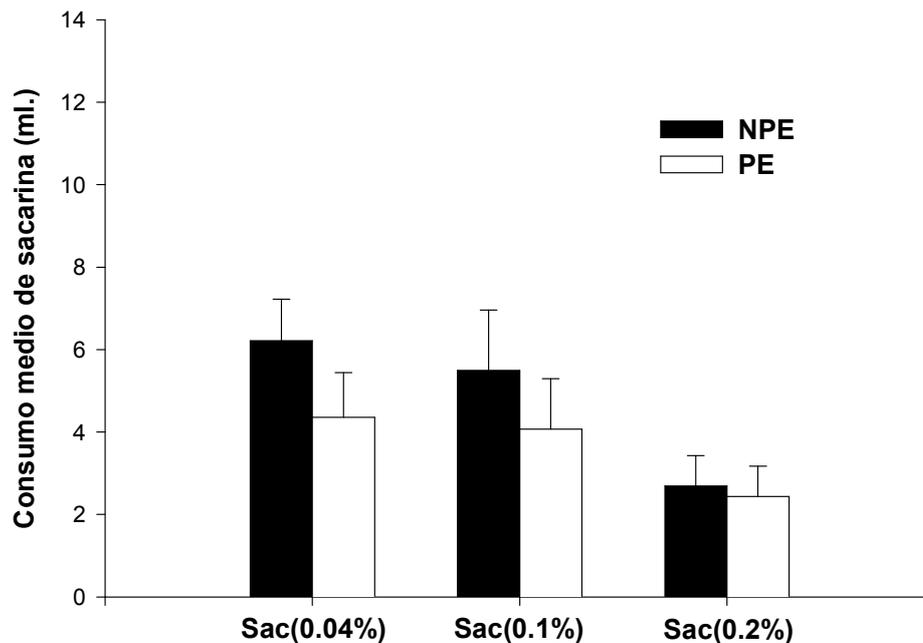


Figura 3. Consumo medio de sacarina el día de la prueba en función de la preexposición y de la concentración de sacarina. Todos los animales recibieron una dosis de 0.2 mg/kg de MK-801 tras la presentación de los estímulos. Las barras de error representan el error típico de la media. (PE: Preexposición; NPE: No-Preexposición; SAL: Salina; MK: MK-801).

Los resultados obtenidos indican que la interrupción de la IL tras administrar MK-801 de forma inmediatamente posterior a los tratamientos, se produce aún cuando se incrementa la concentración del sabor empleado en la preexposición y en el condicionamiento. Este resultado refuerza la hipótesis de que los receptores NMDA modulan el procesamiento de los estímulos gustativos, así como sus características cuantitativas, hipotéticamente a través de un bloqueo en el procesamiento y/o consolidación en la memoria del trazo gustativo (Traverso et al., 2003; Traverso et al., 2008). La falta de diferencias entre los grupos de NPE,

parece indicar que el condicionamiento no fue afectado por la influencia del fármaco. De este modo, la administración del MK-801 no parece producir ningún efecto sobre el condicionamiento cuando la inyección de droga tiene lugar tras la presentación del compuesto EC-EI (para un resultado similar, ver Traverso et al., 2003), aunque este compuesto si reduce la fuerza de la ACS cuando se aplica antes de los tratamientos (Walker y Scully, 1996) o en el intervalo EC-EI (Traverso, Ruiz, Camino y De la Casa, en preparación).

El hecho de que se mantenga constante la concentración de los estímulos durante las fases de preexposición y condicionamiento dificulta una interpretación de los resultados sobre la base de un posible efecto de decremento en la generalización (ver Schnur y Lubow, 1976; Rodríguez y Alonso, 2002a). Cuando la intensidad del sabor difiere entre ambas fases, preexposición y condicionamiento, se observa un efecto de IL más débil. Por lo tanto, ya que en nuestra investigación la intensidad del EC no cambia de una fase a otra (de la preexposición al condicionamiento), parece más probable que la interrupción de la IL en cada una de las condiciones del factor Concentración sea una consecuencia del efecto del MK-801. En cualquier caso, la falta de adecuados controles donde se aplicasen los mismos tratamientos y se sustituyese la droga por una cantidad equivalente de solución salina, dificulta la interpretación de los datos, e impide observar un posible incremento en la IL como una función de la intensidad del EC.

Por otra parte, la reducción en el consumo que se advierte durante el día de prueba para los animales que reciben ambas condiciones del factor Preexposición (NPE y PE) en la condición de mayor concentración de sacarina (0.2%), revela el esperado efecto de aumento en la intensidad del condicionamiento como consecuencia del incremento en la concentración del sabor. Este dato implica que un cambio (específicamente una reducción) en la intensidad del sabor entre la fase de condicionamiento y la fase de prueba no ha desencadenado un decremento en la generalización del estímulo, al menos en el grupo de NPE. No obstante, no podemos descartar por completo la posibilidad de que en el grupo NPE/0.2, la reducción en el consumo se hubiera visto contrarrestada por un efecto de decremento en la generalización que se produce cuando cambia la intensidad de un estímulo entre la fase de condicionamiento y la fase de prueba. En este sentido, se ha encontrado que si un sabor tiene una concentración más elevada en la fase de adquisición que en la fase de prueba se produce una atenuación del condicionamiento (Rodríguez y Alonso, 2002b). En el grupo de PE y 0.2% de sacarina, la posible interferencia de la droga sobre el efecto de preexposición dificultaría una interpretación de los resultados obtenidos en el test para estos sujetos. Por último, cabe la posibilidad de que en el grupo

NPE/0.2, y quizás también en el grupo PE/0.2, se haya producido un incremento mayor en el condicionamiento que no sería posible contemplar debido a un efecto techo.

DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados obtenidos parecen indicar que los receptores NMDA desempeñan un papel importante en el procesamiento y la consolidación de la información que se presenta durante la fase de preexposición. En nuestro análisis el efecto disruptivo del MK-801 sobre la IL que apareció en el primer experimento no disminuyó a pesar de la introducción de un mayor número de ensayos de preexposición (4PE vs 2PE) en el Experimento 2. En el mismo sentido, incrementar la intensidad del EC (de 0.04% a 0.1% y 0.2%) durante las fases de preexposición y condicionamiento no atenuó el efecto disruptivo del MK-801 sobre la expresión de la IL (Experimento 3).

Los datos del Experimento 2 muestran que la administración de MK-801 produce una interrupción de la IL con independencia de que el sujeto reciba 2 ó 4 preexposiciones a la sacarina antes de proceder al condicionamiento. En este experimento consideramos especialmente relevante el mayor consumo que se observa en el grupo 2PE/MK al compararlo con el grupo 4PE/MK en la fase de prueba. Este efecto podría ser consecuencia de la capacidad de la droga para producir una aversión condicionada actuando como un EI. El consumo de sacarina durante el día de prueba fue también mayor para el grupo 2PE/MK del Experimento 2 (Media=8.92 ml., SEM=0.92) que para el grupo PE/MK del Experimento 1 (Media=4.96 ml., SEM=0.92). Estos dos grupos difieren en el número de inyecciones de MK-801 que recibe cada uno (cuatro inyecciones de droga para el grupo 2PE/MK del Experimento 2 frente a dos inyecciones de droga para el grupo PE/MK del Experimento 1). No obstante, hay que tener en cuenta que la reducción en el consumo entre el ensayo de condicionamiento y el ensayo de prueba fue mayor en el grupo 2PE/MK del Experimento 2 (8.37 ml.) que en el grupo PE/MK del Experimento 1 (5.44 ml.), por lo que podemos afirmar que la fuerza del condicionamiento fue, como mínimo, tan intensa en el primer grupo como en el segundo. Este dato refuerza la teoría de que el MK-801 pudo actuar como un EI en el Experimento 2.

Otro aspecto relevante de nuestros resultados es la ausencia de neofobia para los animales que recibían sacarina durante la preexposición en los tres experimentos. Este aspecto es especialmente significativo en el caso del Experimento 3, donde los sujetos reciben concentraciones de sacarina más elevadas que las utilizadas en los experimentos anteriores

(específicamente 0.1% y 0.2%). En los experimentos realizados en nuestro laboratorio con concentraciones de 0.04% de sacarina no hemos encontrado un efecto de neofobia, ni un efecto de habituación a la neofobia, cuando los animales tienen acceso al sabor durante 30 min. en cada ensayo (Traverso et al., 2003). Sí hemos observado un ligero efecto de neofobia cuando los ensayos tienen una duración de 5 min., siendo este efecto más intenso cuando la concentración de sacarina se eleva hasta un 0.1% (Traverso, Ruiz y De la Casa, en preparación). Por lo tanto, en base a estos datos, parece que una exposición prolongada al sabor dificulta la detección del efecto de neofobia.

De forma conjunta, nuestros resultados parecen apoyar la implicación de los receptores NMDA en el procesamiento y consolidación del trazo gustativo en la memoria, presumiblemente a través de su vinculación con la activación del proceso de plasticidad sináptica conocido como Potenciación a Largo Plazo, fenómeno electrofisiológico que ha sido propuesto como un modelo de aprendizaje y memoria (por ej., Bliss y Collingridge, 1993; Martínez y Derrick, 1996; Bennett, 2000; Malenka, 2003). Esto implica que la información que se procesa durante la fase de preexposición (por ejemplo, una asociación sabor-no consecuencia) se vería afectada por el bloqueo progresivo de los canales de calcio de los receptores NMDA. El MK-801 podría afectar a la expresión de la IL produciendo una interferencia sobre uno o varios procesos psicológicos, tantos como teorías existen para explicar la IL. Más concretamente, si fármacos como el MK-801 o la ketamina estuvieran produciendo una limitación en la formación del trazo de memoria para el sabor, sería factible explicar el efecto disruptivo sobre la IL 1) como una interferencia sobre la reducción de la asociabilidad del EC (por ej., Pearce y Hall, 1980), 2) por la imposibilidad para desarrollar la inatención ante el estímulo preexpuesto (Lubow, 1989), 3) por la dificultad en el establecimiento de la asociación entre el estímulo que se preexpone y la ausencia de consecuencias (Bouton, 1993; Weiner, 1990) o 4) entre el Contexto y el estímulo preexpuesto (por ej., Miller y Matzel, 1988).

Respecto a la relevancia de estos resultados para los modelos neurocognitivos y farmacológicos que abordan el fenómeno de la IL, podemos afirmar que nuestros datos revelan que el sistema glutamatérgico podría desempeñar un papel relevante durante la fase de preexposición. En este sentido, los resultados obtenidos con agonistas (haloperidol, clozapina, etc) y antagonistas dopaminérgicos (anfetamina) suelen tener un efecto limitado a la fase de condicionamiento, mientras que su administración en la fase de preexposición suele ser inefectiva (Weiner, Lubow y Feldon, 1981, 1984, 1988; Weiner, Feldon y Katz, 1987; Shadach, Feldon y Weiner,

1999). El *switching model* (Weiner, 1990, 2003) aporta poca información sobre los procesos neurológicos que ocurren en la fase de preexposición, aunque propone que diferentes estructuras como la corteza entorrinal, el hipocampo y el núcleo basolateral de la amígdala (NBLA), podrían tener una función relevante durante esta etapa del procedimiento. En este sentido, algunas investigaciones han demostrado que las manipulaciones del hipocampo y del NBLA durante la fase de preexposición conducen a la interrupción de la IL (Salafia y Allan, 1980; Schauz y Koch, 2000). Si tenemos en cuenta que las proyecciones desde el hipocampo y el NBLA hacia el núcleo accumbens son glutamatérgicas (Tzschentke, 2001), y además se obtiene la interrupción de la IL invariablemente cuando se inyecta de forma sistémica antagonistas de NMDA durante esta fase del procedimiento (Aguado et al., 1994, Gallo et al., 1998; Traverso et al., 2003; Lewis y Gould, 2004), parece factible que los receptores NMDA codifiquen la información procedente de diferentes modalidades sensoriales, o de diferentes regiones encefálicas, modulando la conexión entre ellas.

Los datos que se recogen en la literatura parecen indicar que los receptores NMDA, y por consiguiente el sistema glutamatérgico, pueden desempeñar un papel importante en el procesamiento de la información relacionada con el fenómeno de la IL. Sin embargo, para poder demostrar esta implicación es necesario considerar las diferencias que aparecen en función de que se utilicen diferentes procedimientos de aprendizaje. Así, la administración de MK-801 tras los estímulos produce una interrupción de la IL en el procedimiento de ACS (Traverso et al., 2003), pero no con un procedimiento de respuesta emocional condicionada (Traverso, Ruiz y De la Casa, en preparación), lo que parece indicar bien un proceso de codificación más lento para los estímulos gustativos, o bien una implicación diferente de los receptores NMDA en función de la naturaleza de los estímulos utilizados. Por otro lado, cuando se aplica este tipo de compuestos, el margen de dosis apropiado para que se obtenga la interrupción de la IL podría ser muy ajustado (por ej., Redolat, Carrasco y Simón, 1998). Por lo tanto, una dosis muy pequeña no produciría suficiente interferencia sobre la actividad del receptor, mientras que una dosis excesivamente alta produciría efectos sobre la conducta que podrían reflejar un condicionamiento aversivo del sabor en el procedimiento de ACS (por ej., Aguado, Del Valle y Pérez, 1997), un incremento de la respuesta condicionada en el condicionamiento del miedo (ver por ej., Gould, McCarthy y Keith, 2002), o bien una interacción con otros sistemas neurotransmisores (por ej., Zhang, Chiodo y Freeman, 1992; Aghajanian y Marek, 2000). En este sentido, cuando se administran drogas de forma sistémica es necesario efectuar manipulaciones paramétricas que nos permitan realizar inferencias válidas y fiables sobre la

relación existente entre estructuras biológicas, procesos cognitivos y cambios conductuales.

Por lo que se refiere a la esquizofrenia, el interés en el sistema glutamatérgico se ha desarrollado fundamentalmente a partir de tres hallazgos: (a) la administración de compuestos antagonistas de los receptores NMDA produce una sintomatología conductual similar a aquella que presentan los enfermos esquizofrénicos en fase aguda, y exacerba los síntomas psicóticos en pacientes que ya sufren el trastorno (Tamminga, 1998, 1999; Carlsson, Waters y Carlsson, 1999; Jentsch y Roth, 1999; Goff y Coyle, 2001; Becker, Peters, Schroeder, Mann, Huether y Grecksh, 2003); adicionalmente, (b) estos síntomas conductuales son reducidos por la administración de drogas antipsicóticas atípicas, como por ejemplo, la clozapina, que a su vez, resultan eficaces en el tratamiento de la sintomatología negativa de la esquizofrenia (Bakshi, Swerdlow y Geyer, 1994; Sams-Dodd, 1996; Swerdlow, Bakshi y Geyer, 1996; Kinon y Lieberman, 1996; Arnt y Skarsfeldt, 1998); por último, (c) se han detectado deficiencias en la transmisión glutamatérgica en diferentes zonas del encéfalo (por ej., hipocampo, sistema límbico, tálamo, etc) de pacientes esquizofrénicos (Tamminga, 1999; Smith, Haroutunian, Davis y Meador-Woodruff, 2001). Según algunos investigadores, estas condiciones podrían favorecer la emergencia de un nuevo modelo glutamatérgico que facilitaría una aproximación más precisa sobre aquellos aspectos que no son contemplados por el modelo dopaminérgico, actualmente predominante en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia (ver por ej., Rivas-Vazquez y Resnick, 2003; Javitt, 2008). No obstante, otros autores han afirmado que la dificultad para establecer una relación sólida entre la interrupción de la IL y la administración de antagonistas de NMDA podría comprometer seriamente la construcción de un modelo animal de la esquizofrenia basado en este fenómeno (Oberling, Gosselin y Miller, 1999; Escobar et al., 2002; ver también Weiner, 2003).

ABSTRACT

Latent Inhibition disruption by MK-801 administration. *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors seem to be involved in the Latent Inhibition (LI) process -the retardation in the acquisition of a pavlovian association by previous preexposure to the to-be-conditioned stimulus-. Specifically, NMDA antagonist administration at preexposure, or at preexposure and conditioning stages using a conditioned taste aversion procedure has resulted in LI disruption. In this paper we describe three experiments that reproduce the disruptive effect of MK-801 on LI (Experiment 1), and demonstrate persistence of the drug effect irrespective of number of preexposure trials (Experiment 2) and CS intensity (Experiment 3). The results are discussed attending to those psychological and pharmacological models related to the research and treatment of neurocognitive disorders.

REFERENCIAS

- Abi-Saab, W.M., D'Souza, D.C., Moghaddam, B., y Krystal, J.H. (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry*, *31*, 104-109.
- Aghajanian, G.K., y Marek, G.J. (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 302-312.
- Aguado, L., Del Valle, R., y Pérez, L. (1997). The NMDA-receptor antagonist ketamine as an unconditioned stimulus in taste aversion learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *68*(2), 189-196.
- Aguado, L., San Antonio, A., Pérez, L., Del Valle, R., y Gómez, J. (1994). Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine on flavor memory: conditioned aversion, latent inhibition and habituation of neophobia. *Behavioral and Neural Biology*, *61*(3), 271-281.
- Arnt, J., y Skarsfeldt, T. (1998). Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*, *18*(2), 63-101.
- Bakshi, V.P., Swerdlow, N.R., y Geyer, M.A. (1994). Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *271*(2), 787-794.
- Becker, A., Peters, B., Schroeder, H., Mann, T., Huether, G., y Grecksh, G. (2003). Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *27*(4), 687-700.
- Bennett, M.R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in Neurobiology*, *60*(2), 109-137.
- Bliss, T.V.P., y Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*(6407), 31-39.
- Bouton, M.E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, *114*(1), 80-99.
- Carlsson, A., Waters, N., y Carlsson, M.L. (1999). Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *249*, 37-43.

- Crowell, C.R., y Anderson, D.C. (1972). Variations in intensity, interstimulus interval, and interval between preconditioning CS exposures and conditioning with rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 79(2), 291-298.
- De Hert, M., y Ellenbroek, B. (2000). Animal models of schizophrenia. *Neuroscience Research Communications*, 26(3), 279-288.
- De la Casa, L.G., y Lubow, R.E. (1995). Latent inhibition in conditioned taste aversion: the roles of stimulus frequency and duration and the amount of fluid ingested during preexposure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64(2), 125-132.
- Denniston, J.C., Savastano, H.I., y Miller, R.R. (2001). The extended comparator hypothesis: learning by contiguity, responding by relative strength. En R.R. Mowrer y S.B. Klein (Eds.), *Handbook of contemporary learning theories* (pp. 65-117). Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Escobar, M., Oberling, P., y Miller, R.R. (2002). Associative deficit accounts of disrupted latent inhibition and blocking in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26 (2), 203-216.
- Gaisler-Salomon, I., y Weiner, I. (2003). Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent latent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. *Psychopharmacology*, 166(4), 333-342.
- Gallo, M., Bielavska, E., Roldán, G., y Bures, J. (1998). Tetrodotoxin inactivation of the gustatory cortex disrupts the effect of the N-methyl-D-aspartate antagonist ketamine on latent inhibition of conditioned taste aversion in rats. *Neuroscience Letters*, 240(2), 61-64.
- Ginsberg, D.L., Schooler, N.R., Buckley, P.F., Harvey, P.D., y Weiden, P.J. (2005). Optimizing treatment of schizophrenia. Enhancing affective/cognitive and depressive functioning. *CNS Spectrums*, 10(2), 1-15.
- Goff, D.C., y Coyle, J.T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1367-1377.
- Gould, T.J., McCarthy, M.M., y Keith, R.A. (2002). MK-801 disrupts acquisition of contextual fear conditioning but enhances memory consolidation of cued fear conditioning. *Behavioural Pharmacology*, 13(4), 287-294.
- Heinrichs, R.W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *The American Psychologist*, 60(3), 229-242.
- Javitt, D.C. (2008). Phenomenology, aetiology and treatment of schizophrenia. *Novartis Foundation Symposium*, 289:4-16; discussion 17-22, 87-93.
- Javitt, D.C., y Zukin, S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jentsch, J.D., y Roth, R.H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225.
- Kinon, B.J., y Lieberman, J.A. (1996). Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 124(1-2), 2-34.
- Klamer, D., Palsson, E., Wass, C., Archer, T., Engel, J.A., y Svensson, L. (2005). Antagonism of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME, of the effects of phencyclidine on latent inhibition in taste aversion conditioning. *Behavioural Brain Research*, 161(1),60-68.
- Krystal, J.H., D'Souza, D.C., Mathalon, D., Perry, E., Belger, A., y Hoffman, R. (2003). NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology*, 169(3-4), 215-233.

- Lewis, M.C., y Gould, T.J. (2004). Latent inhibition of cued fear conditioning: an NMDA receptor process that can be established in the presence of anisomycin. *European Journal of Neuroscience*, 20(3), 818-826.
- Lubow, R.E. (1973). Latent inhibition. *Psychological Bulletin*, 79(6), 398-407.
- Lubow, R.E. (1989). *Latent inhibition and conditioned attention theory*. Cambridge University Press, New York.
- Lubow, R.E. (2005). Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 31(1), 139-153.
- Malenka, R.C. (2003). The long-term potential of LTP. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4, 923-926.
- Martinez, J.L., y Derrick, B.E. (1996). Long-term potentiation and learning. *Annual Review of Psychology*, 47, 173-203.
- Miller, R.R., y Matzel, L.D. (1988). The comparator hypothesis: a response rule for the expression of associations. En G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*, vol. 22 (pp. 51-92). Academic Press, San Diego, CA.
- Oberling, P., Gosselin, O., y Miller, R.R. (1999). Latent inhibition in animals as a model of acute schizophrenia. En M. Haugh y R.E. Whalen (Eds.), *Animal models of human emotion and cognition* (pp. 87-102). American Psychological Association, Washington, D.C.
- Olney, J.W., y Farber, N.B. (1995). NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13(4), 335-345.
- Palsson, E., Klamer, D., Wass, C., Archer, T., Engel, J.A., y Svensson, L. (2005). The effects of phencyclidine on latent inhibition in taste aversion conditioning: differential effects of preexposure and conditioning. *Behavioural Brain Research*, 157(1), 139-146.
- Pearce, J.M., y Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87(6), 532-552.
- Redolat, R., Carrasco, M.C. y Simón, V.M. (1998). Efectos de la administración aguda de MK-801, antagonista no competitivo de los receptores NMDA, sobre la evitación activa en ratones. *Psicothema*, 10(1), 135-141.
- Rivas-Vazquez, R.A., y Resnick, M. (2003). The emerging role of glutamate as a new pharmacologic target. *Professional Psychology: Research and Practice*, 34 (4), 444-448.
- Rodríguez, G., y Alonso, G. (2002a). Latent inhibition as a function of CS intensity in taste aversion learning. *Behavioural Processes*, 60(1), 61-67.
- Rodríguez, G., y Alonso, G. (2002b). Efecto de la intensidad del estímulo en la inhibición latente: Un caso de decremento en la generalización. *Psicológica*, 23, 401-413.
- Salafia, W.R., y Allan, A.M. (1980). Attenuation of latent inhibition by electrical stimulation of hippocampus. *Physiology and Behavior*, 24 (6), 1047-1051.
- Sams-Dodd, F. (1996). Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, 7(1), 3-23.
- Schauz, C., y Koch, M. (2000). Blockade of NMDA receptors in the amygdala prevents latent inhibition of fear-conditioning. *Learning and Memory*, 7(6), 393-399.
- Schnur, P., y Lubow, R.E. (1976). Latent inhibition: the effects of ITI and CS intensity during preexposure. *Learning and Motivation*, 7, 540-550.

- Shadach, E., Feldon, J., y Weiner, I. (1999). Clozapine-induced potentiation of latent inhibition is due to its action in the conditioning stage: implications for the mechanism of action of antipsychotic drugs. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2(4), 283-291.
- Smith, R.E., Haroutunian, V., Davis, K.L., y Meador-Woodruff, J.H. (2001). Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1393-1399.
- Stip, E., Chouinard, S., y Boulay, L.J. (2005). On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(2), 219-232.
- Swerdlow, N.R., Bakshi, V., y Geyer, M.A. (1996). Seroquel restores sensorimotor gating in phencyclidine-treated rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279(3), 1290-1299.
- Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Critical Reviews in Neurobiology*, 12(1-2), 21-36.
- Tamminga, C.A. (1999). Glutamatergic aspects of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 12-15.
- Tamminga, C.A. (2003). Similarities and differences among antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 7-10.
- Traverso, L.M., Ruiz, G., y De la Casa, L.G. (2003). Latent inhibition disruption by MK-801 in a conditioned taste-aversion paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(2), 140-146.
- Traverso, L.M., Ruiz, G., Camino, G., y De la Casa, L.G., (2008). Ketamine blocks the formation of a gustatory memory trace in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, 305-311.
- Turgeon, S.M., Auerbach, E.A., Duncan-Smith, M.K., George, J.R., y Graves, W.W. (2000). The delayed effects of DGT and MK-801 on latent inhibition in a conditioned taste-aversion paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 66(3), 533-539.
- Turgeon, S.M., Auerbach, E.A., y Heller, M.A. (1998). The delayed effects of phencyclidine (PCP) disrupt latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 60(2), 553-558.
- Tzschentke, T.M. (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Progress in Neurobiology*, 63(3), 241-320.
- Velasco, A. (2001). *Compendio de Farmacología General*. Ediciones Díaz de Santos, Madrid.
- Walker, M.L., y Scully, V.M. (1996). Disruption of the acquisition of a conditioned taste aversion by the N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801. *Zeitschrift-fuer-Psychologie*, 204, 305-313.
- Weiner, I. (1990). Neural substrates of latent inhibition: the switching model. *Psychological Bulletin*, 108(3), 442-461.
- Weiner, I. (2003). The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modelling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 169(3-4), 257-297.
- Weiner, I., Feldon, J., y Katz, Y. (1987). Facilitation of the expression but not the acquisition of latent inhibition by haloperidol in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 26(2), 241-246.
- Weiner, I., Lubow, R.E., y Feldon, J. (1981). Chronic amphetamine and latent inhibition. *Behavioral Brain Research*, 2, 285-286.

- Weiner, I., Lubow, R.E., y Feldon, J. (1984). Abolition of the expression but not the acquisition of latent inhibition by chronic amphetamine in rats. *Psychopharmacology*, *83*(2), 194-199.
- Weiner, I., Lubow, R.E., y Feldon, J. (1988). Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *30*(4), 871-878.
- Weiner, I., y Feldon, J. (1992). Phencyclidine does not disrupt latent inhibition in rats: implications for animal models of schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *42*(4), 625-631.
- Weiner, I., y Feldon, J. (1997). The switching model of latent inhibition: an update of neural substrates. *Behavioural Brain Research*, *88*(1), 11-25.
- Welzl, H., Alessandri, B., y Bättig, K. (1990). The formation of a new gustatory memory trace in rats is prevented by the non-competitive NMDA antagonist ketamine. *Psychobiology*, *18*(1), 43-47.
- Zhang, J., Chiodo, L.A., y Freeman, A.S. (1992). Electrophysiological effects of MK-801 on rat nigrostriatal and mesoaccumbal dopaminergic neurons. *Brain Research*, *590*(1-2), 153-163.

(Manuscrito recibido: 15 Marzo 2008; aceptado: 11 Junio 2008)