

UNIVERSITAT DE VALENCIA

FACULTAD DE PSICOLOGIA

AREA DE PSICOBIOLOGIA

**PRUEBA DE NATACION FORZADA EN RATONES:
HABITUACION, OLVIDO Y EFECTO DE LA
ESCOPOLAMINA**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Concepción Vinader Caerols

DIRECTORES:

Dr. Andrés Parra Guerrero

Prof. Dr. Vicente M. Simón Pérez



UMI Number: U607353

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 U607353

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



Àrea de Psicobiologia

Facultat de Psicologia
Universitat de València

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

BID. T 1321

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
F. CULTAD DE PSICOLOGIA
BIBLIOTECA
Reg de Entrada nº 6290
Fecha: 22-9-93
Signatura PT-356

D. 108.135

L. 108.146

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

INFORMAN

Que como Directores de la Tesis Doctoral "Prueba de natación forzada en ratones: Habitación, olvido y efecto de la escopolamina" realizada por D^a Concepción Vinader Caerols, 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 once de junio de 1993.

Fdo. D. Vicente Simón Pérez

Fdo. D. Andrés Parra Guerrero

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a la dedicación del Dr. Andrés Parra Guerrero y del Profesor Dr. Vicente Simón Pérez, ambos, directores del presente trabajo.

Al Dr. Andrés le agradezco su apoyo, tanto profesional como personal, desde el inicio de mi trabajo en el Area de Psicobiología y que ha constituido el pilar de mi formación. Al Dr. Vicente le doy las gracias por su objetividad científica y sus sugerencias en la elaboración de esta tesis.

También es para mi muy grato recordar a todas aquellas personas del Area de Psicobiología que han contribuido a que esta tesis sea una realidad. A mis compañeras M^a Carmen Arenas (la distancia para ella no ha sido nunca una impedimento para "echarme un cable"), Sunsy, Carmen, Nuria y Sonia que han sido, también, amigas cuando las he necesitado. A todos los profesores de Psicobiología, ya que sus cursos de doctorado, de gran provecho para mi conocimiento de la Psicobiología, y sobre todo su amistad es de agradecer. A Ferrán, por el cuidado de los animales.

Dirigir, finalmente, mi agradecimiento hacia mi familia. Su ayuda y apoyo constantes se extienden desde el comienzo de mis estudios hasta la actualidad. En especial, quiero recordar a mis padres, porque ellos, desde el anonimato me lo han dado todo sin pedir nada ha cambio; y también a Pepe, mi marido, por estar a mi lado tanto en los momentos fáciles como en los difíciles.

A todos os doy las GRACIAS.

Concha

INDICE

1. INTRODUCCION.....	3
-----------------------------	----------

2. LA PRUEBA DE NATACION FORZADA

<i>2.1. ORIGEN Y EVOLUCION DE LA PRUEBA.....</i>	<i>9</i>
<i>2.2. METODOLOGIA Y AUTOMATIZACION.....</i>	<i>19</i>
<i>2.3. VALIDEZ.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4. INTERPRETACIONES DE LA PRUEBA DE NATACION FORZADA.....</i>	<i>74</i>

3. NEUROTRANSMISION COLINERGICA Y MEMORIA

<i>3.1. NEUROTRANSMISION COLINERGICA.....</i>	<i>83</i>
<i>3.2. HIPOTESIS COLINERGICA DE LA MEMORIA</i>	<i>90</i>
<i>3.3. FARMACOS COLINERGICOS Y PRUEBA DE NATACION FORZADA.....</i>	<i>102</i>

4. HIPOTESIS.....	111
--------------------------	------------

5. HABITUACION Y OLVIDO EN LA PRUEBA DE NATACION FORZADA117

5.1. EFECTO DE LA REPETICION DE LA PRUEBA (EXPERIMENTO 1)

5.1.1- Introducción.....120

5.1.2- Material y Métodos.....121

- *Sujetos*
- *Aparatos*
- *Procedimiento*

5.1.3- Resultados.....124

5.1.4- Discusión.....127

5.2. EFECTO DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LAS FASES EN LA PRUEBA DE NATACION FORZADA (EXPERIMENTOS 2, 3 Y 4)

5.2.1- Introducción.....128

5.2.2- Material y Métodos.....129

- *Sujetos*
- *Aparatos*
- *Procedimiento*

5.2.3- Resultados.....132

5.2.4- Discusión.....138

6. ESCOPOLAMINA Y PRUEBA DE NATACION FORZADA.....143

6.1. EFECTO DE LA ESCOPOLAMINA ADMINISTRADA DOS O TRES DIAS ANTES DE UNA UNICA SESION DE P.N.F (EXPERIMENTO 5)

6.1.1- Introducción.....146

6.1.2- Material y métodos:.....147

- *Sujetos*

- *Fármacos*

- *Aparatos*

- *Procedimiento*

6.1.3- Resultados.....149

6.1.4- Discusión.....149

6.2. EFECTOS DE LA ESCOPOLAMINA, ADMINISTRADA EN DIFERENTES MOMENTOS DE LA P.N.F. (EXPERIMENTOS 6, 7 Y 8)

6.3.1- Introducción.....153

6.3.2- Material y métodos.....156

- *Sujetos*

- *Fármacos*

- *Aparatos*

- *Procedimiento*

6.3.3- Resultados.....164

6.3.4- Discusión.....179

7. DISCUSION GENERAL.....187

8. CONCLUSIONES.....199

9. BIBLIOGRAFIA..... 205

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

En el presente trabajo se lleva a cabo un análisis de la Prueba de Natación Forzada (P.N.F.), propuesta por Porsolt y cols. (1977a) como modelo animal de depresión, replanteando el uso y la interpretación que se hace de la misma.

En primer lugar, se realiza una revisión de los aspectos relevantes para el trabajo experimental:

Se analiza la P.N.F., revisando: 1) su origen y evolución en el tiempo; 2) la metodología utilizada y su posterior automatización; 3) la validez de la prueba, recibiendo especial atención la validez predictiva, en la cuál se revisan los efectos que diferentes fármacos (salvo los colinérgicos) ejercen en la conducta de los animales y en último lugar dentro de este apartado, 4) las diferentes interpretaciones que se dan a la P.N.F.

A continuación se realiza una exposición de la neurotransmisión colinérgica, y de la relación del sistema colinérgico con la memoria (Deutsch, 1983), así como del efecto que ejercen diferentes fármacos colinérgicos en la P.N.F.

En la parte experimental se han seguido dos estrategias: una "conductual" y otra "farmacológica".

A. Estrategia conductual. Se estudian los fenómenos de aprendizaje que puedan estar implicados en la P.N.F. Si en la P.N.F. intervienen

1. Introducción

procesos de aprendizaje y memoria, se manifestarán, así mismo, fenómenos tales como la habituación y el olvido. Para investigar los fenómenos, se llevaron a cabo cuatro experimentos (Experimentos 1, 2, 3 y 4).

En el Experimento 1, se estudia el efecto de la repetición de la prueba. Entendiendo la habituación como una disminución de la respuesta (en este caso de la actividad) a una estimulación constante.

En los Experimentos 2, 3 y 4, se estudió el olvido como fruto del paso del tiempo. Se estudió la influencia de diferentes intervalos de tiempo entre la primera fase y la segunda fase de la P.N.F.

B. Estrategia farmacológica. Se estudia el efecto que sobre tales procesos ejerce el bromhidrato de escopolamina. La escopolamina es un bloqueador colinérgico empleado frecuentemente en el laboratorio para interferir con los procesos de aprendizaje y memoria. Si la disminución de actividad observada en la segunda fase se debiera a un proceso de aprendizaje (inmovilidad aprendida) acaecido durante la primera, la interferencia con ese aprendizaje debería traducirse en una mayor actividad durante la segunda fase.

Se utiliza bromhidrato de escopolamina (antagonista muscarínico) en una serie de cuatro experimentos (Experimentos 5, 6, 7 y 8). En los Experimentos 5, 6 y 7 se aplicó una única dosis, 1 ó 2 mg/kg intraperitoneal, antes o después de la primera fase (dependiendo del experimento) y en el Experimento 8 se aplicaron dos dosis,

1. *Introducción*

inmediatamente antes, una de la primera fase, y otra, de la segunda. En todos los experimentos se utilizó como vehículo suero salino.

Dos capítulos, uno dedicado a la Discusión General, y otro a las Conclusiones junto a la Bibliografía, completan la presente Tesis Doctoral.

2. LA PRUEBA DE NATACION FORZADA

2. LA PRUEBA DE NATACION FORZADA

2.1. ORIGEN Y EVOLUCION DE LA PRUEBA

La escasez de modelos animales de depresión llevó a Porsolt y cols. (1977a), a presentar una técnica conocida con el nombre de "Prueba de Natación Forzada" (Forced Swimming Test), en adelante P.N.F., como un posible modelo animal que fuese sensible a tratamientos antidepresivos del tipo de los que se emplean en la clínica, y que se asemejase, también, en otros aspectos a la depresión humana.

La prueba original de Porsolt consistía en someter a una rata a una situación en la que el escape era imposible. Se introducía al animal en un tanque cilíndrico con agua dos veces (pretest y test) separadas por un intervalo de tiempo de 24 horas. En el transcurso de la prueba, el animal experimental iba adoptando una conducta de inmovilidad que para Porsolt refleja un desánimo conductual ("behavioural despair"), y que podría asemejarse a la depresión humana. La técnica, es empleada como un modelo animal para la criba de fármacos con actividad antidepresiva (Porsolt, 1981).

A raíz de los experimentos que Porsolt llevó a cabo, fundamentalmente entre los años 1977-1981 (Porsolt y cols., 1977a, 1977b, 1978a, 1978b, 1979a, 1979b; Porsolt, 1981), en los que puso a prueba el efecto antidepresivo de todo un listado de fármacos, se puede decir que en la literatura hay dos grandes estrategias diferentes de investigación con respecto a la P.N.F.:

2. La Prueba de Natación Forzada

1. Utilización de la P.N.F. como una prueba de criba de fármacos. Se estudia la actividad antidepresiva de cualquier fármaco. En las Tablas 2.3.2. y 3.3.1. se recogen los efectos de los diferentes fármacos que han sido utilizados en la prueba. Estos fármacos se han clasificado según su relación con alguno de los sistemas de neurotransmisión.

2. El estudio de la P.N.F. como una situación conductual. Desde esta estrategia se ha intentado dar una explicación de la conducta de inmovilidad, mostrada por las ratas o ratones, diferente al "desánimo conductual". En esta línea fueron pioneros Hawkins y cols. (1978), puesto que para ellos sería explicable a través del aprendizaje. Se suman a esta interpretación numerosos investigadores, cuestionándose también, la utilización de la prueba como modelo animal de depresión útil para la detección de nuevos fármacos con actividad antidepresiva. Como trabajos significativos dentro de esta línea destacan los estudios sobre: escape y P.N.F. de O' Neill y cols. (1982); el planteamiento de si la P.N.F. mide realmente "desánimo conductual" (Borsini y cols., 1986a) y si es un modelo fiable para revelar actividad antidepresiva (Borsini y cols., 1988a); la conducta de inmovilidad en la P.N.F. (Nishimura y cols., 1988a), y la relación entre la conducta de inmovilidad y el aprendizaje (De Pablo y cols., 1989, 1991; West, 1990).

2. La Prueba de Natación Forzada

En general la investigación, en esta última estrategia, se ha realizado aplicando diversas modificaciones, sobre la situación conductual propia de la P.N.F., como son:

2.1- Las variaciones en la metodología, tanto en el procedimiento seguido (automatización de la prueba, diámetro del cilindro, profundidad y temperatura del agua...) como en los sujetos experimentales (aislamiento, privación de comida, administración de otros estresores etc...) (Fadda y cols., 1978; Browne, 1979; Platt y cols., 1982; Dunn y cols., 1983; Borsini y cols., 1986a, 1989; Nishimura y cols., 1988b; De Pablo y cols., 1989; Thornton y cols., 1990; Abel y cols., 1990; Yates y cols., 1991; Jefferys y cols., 1991; Alonso y cols., 1991; Peeters y cols., 1991; Abel, 1991a, 1991b, 1991c, 1992b). Estas variaciones son desarrolladas en detalle en el apartado de Metodología y Automatización (pto. 2.2.).

2.2- La lesión y manipulación farmacológica de diversos sistemas neurales, con el fin de determinar si están implicados o no en el control de la conducta de inmovilidad. Estructuras estudiadas en la P.N.F. han sido las siguientes:

a) La habénula. Ratas con la habénula lesionada muestran menor actividad y menos intentos de escape, no presentando, sin embargo, daño motor en un test de campo abierto realizado después de la P.N.F. Estos efectos sugieren que las lesiones de la habénula, en situaciones de estrés, dañan la capacidad del animal para adoptar estrategias motoras adaptativas (ej. escapar) (Thornton y cols., 1990).

2. La Prueba de Natación Forzada

b) Los núcleos acumbens y caudado. Forman parte de un circuito neural, localizado en el sistema límbico, que afecta a la realización de la P.N.F. en ratas (Plaznik y cols., 1985a). La manipulación farmacológica señala que las catecolaminas administradas en el núcleo acumbens tienen un efecto diferencial, la norepinefrina (NE) aumenta la actividad en la P.N.F., mientras que la dopamina (DA) no tiene efecto (Plaznik y cols., 1985a). La NE administrada en el núcleo caudado no tiene efecto (Plaznik y cols., 1985a).

c) Los núcleos del rafe dorsal y del rafe medio. La administración de agonistas serotoninérgicos 1A (ej. 8-OH-DPAT), tienen un mayor efecto sobre la P.N.F. (disminuyen la inmovilidad) cuando son administrados en el núcleo del rafe dorsal que cuando son administrados en el núcleo del rafe medio (Cervo y cols., 1988). Este efecto diferencial sugiere que ambos núcleos median efectos diferentes en la conducta de inmovilidad de la P.N.F.

d) El hipocampo. La administración intracerebroventricular de NE en el hipocampo genera una disminución de la inmovilidad en la P.N.F. (Plaznik y cols., 1985b). La administración conjunta de NE con el inhibidor de la recaptación citalopram inhibe el efecto.

e) La amígdala. Su implicación en la duración de la inmovilidad en ratas sometidas a la P.N.F. se realiza a través de mecanismos catecolaminérgicos localizados en esta estructura (Araki y cols., 1985).

2. La Prueba de Natación Forzada

2.3- La manipulación, a través de fármacos, de diferentes sistemas de neurotransmisión. El objetivo es el de favorecer, interrumpir, reproducir o bloquear la acción de un sistema que pueda estar relacionado con la producción de dicha inmovilidad. Se han estudiado los siguientes sistemas de neurotransmisión:

a) Sistema catecolaminérgico. Es el que mayor atención ha recibido. Se estudia su participación en la P.N.F. partiendo de la hipótesis catecolaminérgica de los desórdenes afectivos. Esta hipótesis considera que algunas depresiones estarían asociadas a una disminución de catecolaminas cerebrales a nivel de los receptores catecolaminérgicos, mientras que las fases maníacas estarían relacionadas con un exceso de catecolaminas. Las catecolaminas más implicadas son la dopamina y la norepinefrina, y son estudiadas por separado.

-Sistema dopaminérgico

Para Borsini y cols. (1990), el hecho de que el sulpiride, antagonista de los receptores D2 de la dopamina (Nikulina y cols., 1991), antagonice los efectos de varios antidepresivos (Borsini y cols., 1985b) y, a su vez, que varios agonistas dopaminérgicos ejerzan una disminución de la inmovilidad (Borsini y cols., 1988c) en la P.N.F. son suficientes para sugerir la implicación del sistema dopaminérgico en la P.N.F.

Duterte-Boucher y cols. (1988) están de acuerdo en la implicación de este sistema. Todos los agonistas dopaminérgicos que utilizaron produjeron un efecto antiinmovilidad dependiente de la dosis en ratones Swiss, excepto el SKF 38393, agonista del receptor de la dopamina D1.

2. La Prueba de Natación Forzada

Para Nikulina y cols. (1991) el comportamiento de los ratones en la P.N.F. es dependiente del genotipo y del tipo de receptor de la dopamina implicado. Existe una implicación evidente de los receptores D1 de la dopamina en la conducta de la P.N.F., tanto a nivel del comportamiento locomotor como emocional. Sin embargo, la implicación de los receptores D2 no es tan clara en la regulación de este comportamiento (Nikulina y cols., 1991).

-Sistema noradrenérgico

El sistema noradrenérgico, a diferencia del dopaminérgico, no tiene una implicación tan clara en la P.N.F. (Borsini y cols., 1990). La inmovilidad en esta prueba es reducida por fármacos que incrementan la actividad α -adrenérgica (clonidina y penilefrina) pero no por los que incrementan la actividad β -adrenérgica (isoprenalina y salbutamol) (Porsolt y cols., 1979a). El bloqueador β -adrenérgico pindolol no tiene efecto mientras que el bloqueador α -adrenérgico yohimbina tiene un efecto contrario, puesto que, disminuye también la inmovilidad (Porsolt y cols., 1979a). Borsini y cols. (1981) mantienen que para ciertos fármacos como el salbutamol (agonista noradrenérgico) hay una menor implicación de los β -receptores en la actividad antidepresiva, sin embargo, otros como el propanolol (antagonista β -noradrenérgico) reducen el tiempo antiinmovilidad producido por la administración repetida de amitriptilina, mientras que el prazosín (antagonista α -noradrenérgico) no tiene efecto (Borsini y cols., 1985b). Existe, por tanto, una implicación diferencial de los α o β -adrenoceptores, siendo esta implicación, dependiente del fármaco administrado.

2. La Prueba de Natación Forzada

b) Sistema gabérgico. La mayoría de los agonistas gabérgicos estudiados (ej. muscimol, ácido amino-oxi-acético, valproato sódico) producen una disminución de la respuesta de inmovilidad en la P.N.F. (Borsini y cols., 1986b; Fernández-Teruel y cols., 1988, 1989a), mientras que los antagonistas gabérgicos (ej. bicuculina, picrotoxina) generalmente no tienen efecto si son administrados solos (Fernández-Teruel y cols., 1988). Si son administrados junto con fármacos que disminuyen la inmovilidad previenen este efecto (ej. agonistas gabérgicos) (Borsini y cols., 1986b; Fernández-Teruel y cols., 1988). Aunque en el caso de la imipramina y desipramina, la picrotoxina realza el efecto antiinmovilidad de estos antidepresivos (Fernández-Teruel y cols., 1990a, 1990b).

Nagatani y cols. (1984, 1987), sostienen que el sistema gabérgico está implicado en la producción de la inmovilidad en la P.N.F., pero obtienen unos resultados que difieren de los anteriores. Los antagonistas del GABA (semicarbacida, bicuculina, picrotoxina, pentilene-tetrazol) producen una disminución de la respuesta de inmovilidad dependiente de dosis, mientras que los agonistas (muscimol, ácido amino-oxi-acético) producen un aumento de la inmovilidad.

La implicación de este sistema en la P.N.F. se estudia, también, formando parte del complejo receptor GABA-benzodiazepínico-canal ionóforo de cloruro (Fernández-Teruel y cols., 1989a, 1989b, 1990b; Nagatani y cols., 1987). En este complejo se asientan tres receptores: receptor benzodiazepínico, receptor GABA y receptor sedante-

2. La Prueba de Natación Forzada

convulsivante y un canal ionóforo de cloruro que determina en última instancia la acción inhibitoria del GABA. Se intenta ver la implicación de este sistema en los fenómenos depresivos. Se examina si diferentes drogas que afectan de diferente manera a este complejo producen un diferente o similar efecto en la respuesta de inmovilidad de la P.N.F. Determinan que el realce de la inmovilidad en la P.N.F. es debido a la potenciación de la función gabérgica a través del receptor benzodiazepínico.

c) Sistema serotoninérgico e histaminérgico. Su implicación en la P.N.F. se realiza de forma conjunta. El hecho de que algunos antagonistas de la 5-HT (pizotifen, mianserina y ciproheptadina) reduzcan la inmovilidad en la P.N.F. (Luttinger y cols., 1985) contrasta con el mismo efecto obtenido al administrar un agonista (8-OH-DPAT) de los receptores de 5-HT (1A) (Cervo y cols., 1991). Las propiedades de algunos de estos fármacos serotoninérgicos para antagonizar los receptores H1 de histamina, parece ser la clave de que sean activos en la P.N.F. (Luttinger y cols., 1985).

Los efectos conductuales de los antagonistas de los receptores H1 han sido estudiados en la P.N.F. No ocurre lo mismo con los receptores H2 de la histamina. Su implicación en la respuesta de inmovilidad de la P.N.F. es prácticamente desconocida. Los antagonistas de los receptores H2 no cruzan la barrera hematoencefálica, por ello, para su estudio es necesaria la administración intracerebroventricular. O'Neill y cols. (1986) encuentran que el bloqueo de los receptores H2 no tiene efectos antidepresivos (disminución de la inmovilidad) sino depresores

2. La Prueba de Natación Forzada

(aumentan la inmovilidad). Parece, por tanto, que los receptores H1 y H2, pueden mediar efectos comportamentales opuestos en la P.N.F. Mientras que los antagonistas H1 disminuyen la inmovilidad, los antagonistas H2 la aumentan.

d) Sistema opiáceo. La implicación de encefalinas endógenas en la P.N.F. queda reflejada en los efectos que tiene el antagonista opiáceo naloxona. Este fármaco (naloxona) administrado solo no tiene efecto en la P.N.F. (Ben Natan y cols., 1984), sin embargo, antagoniza los efectos de los agonistas opiáceos tiorfán y bestatina, que producen una disminución del tiempo de inmovilidad en la prueba (Ben Natan y cols., 1984).

Ratas que han recibido shock y posteriormente han pasado por la P.N.F. muestran niveles de inmovilidad muy altos. Este efecto es revertido por la naloxona (Murua y cols., 1990). Parece ser que las situaciones consideradas como aversivas, activan los receptores opiáceos, y entre estas situaciones Murua y cols. (1990) incluyen la generada por la P.N.F.

Finalmente se observa, también, que la adrenalectomía disminuye la inmovilidad en la P.N.F. (Jefferys y cols., 1985, 1991). La explicación que dan estos autores es porque la ausencia de glándula adrenal genera dificultades en los sujetos (ratas) para retener lo aprendido durante la primera fase de la P.N.F. (estar inmóviles) (Jefferys y cols., 1983, 1991). Este efecto es revertido por algunos agonistas opiáceos (ej. ketociclazocina, dinorfina 1-17) que producen un aumento de la inmovilidad (Jefferys y cols., 1983, 1985). A los agonistas opiáceos se

2. La Prueba de Natación Forzada

les ha dado un papel en los procesos de aprendizaje, puesto que facilitan la retención de la inmovilidad en la P.N.F. (Jefferys y cols., 1985).

e) Sistema colinérgico (ACh). La mayoría de los antagonistas colinérgicos (ej. escopolamina, atropina, clozapina) disminuyen la inmovilidad en la P.N.F. y los agonistas colinérgicos (ej. oxotremorina, arecolina, garbachol) la aumentan (ver tabla 3.3.1). El hecho de que los fármacos colinérgicos sean activos en la P.N.F. es suficiente para deducir que el sistema colinérgico está implicado, de alguna manera, en los procesos que intervienen en la P.N.F.

Así pues el estudio, en estos casos, no va dirigido a cribar fármacos con actividad antidepresiva *per se*, sino hacia un mejor conocimiento de la prueba, que permite realizar distintas interpretaciones de la conducta de inmovilidad.

2.2. METODOLOGIA Y AUTOMATIZACION

2.2.1. METODOLOGIA:

El procedimiento seguido para la utilización de la P.N.F. no ha sido el mismo para todos los investigadores, aunque la metodología utilizada por Porsolt y su grupo investigador ha sido la más seguida según nos muestra la literatura. La introducción de pequeñas modificaciones en la utilización de la prueba ha sido constante con el paso del tiempo. Con ellas se ha intentado un mayor desarrollo, conocimiento y objetividad de lo que en definitiva la mayoría de investigadores miden: la conducta de inmovilidad o la de movilidad, según el caso, mostrada por los sujetos experimentales.

Los sujetos experimentales en la P.N.F, en los primeros años de su utilización, fueron ratas (Porsolt y cols., 1977a), aunque posteriormente también se utilizaron ratones (Porsolt y cols., 1977b). El procedimiento es distinto según la especie de que se trate. Exponemos, en primer lugar, como se utiliza la P.N.F. en ratas y luego en ratones.

En ratas, el procedimiento seguido para llevar a cabo el test es, considerando sus características fundamentales, el siguiente (Porsolt y cols., 1977a, 1978a, 1979a, Porsolt, 1981):

El animal, mantenido en condiciones normales de animalario y con un peso corporal entre los 160-180 g, es introducido en un cilindro de plexiglás de 40 cm de alto y 18 cm de diámetro que contiene 15 cm de

2. La Prueba de Natación Forzada

agua a 25 °C. Durante 15 min el animal permanece en esta situación, sin ser registrada su conducta (pretest). Esta parte del procedimiento es lo que en adelante llamaremos "primera fase".

Veinticuatro horas después el animal es expuesto a la misma situación experimental por un periodo de 5 min. La conducta de inmovilidad es registrada por un observador, que considera que una rata está inmóvil cuando realiza los movimientos mínimos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua. Esta sesión constituye, la llamada en muchos casos, sesión de "test", que en este trabajo denominamos "segunda fase".

En ratones (Porsolt y cols., 1977b, Porsolt, 1981), el procedimiento más frecuentemente seguido es el siguiente:

El animal experimental es introducido en un cilindro de plexiglás de 25 cm de alto y 10 cm de diámetro conteniendo 10 cm de agua mantenida entre los 21-23 °C. En esta especie no se realiza sesión de pretest. La sesión de test es de 6 min de duración y la inmovilidad es registrada, siguiendo el mismo criterio que en ratas, por un observador durante los últimos 4 min.

Además de los procedimientos que podemos llamar típicos, y que hemos resumido más arriba, se ha empleado la P.N.F. con diversas variaciones metodológicas:

a) Cambios en la duración de las fases. Hay investigadores, que usando ratas no aplican la primera fase (Abel y cols., 1990), o aplican

2. La Prueba de Natación Forzada

una duración de la primera fase distinta de la estándar (10 min) (Borsini y cols., 1986a, Abel y cols., 1990). Otros, usando ratones administran pretest (Yates y cols., 1991), o bien utilizan duraciones en la segunda fase, distintas de la estándar (6 min): 3 min y 20 seg (Nikulina y cols., 1991), 10 min (Hilakivi-Clarke y cols., 1990).

b) Utilización de diferentes profundidades en el nivel de agua. Con ratas, utilizan profundidades de 35 cm (De Pablo y cols., 1989), 4, 15 y 30 cm (Borsini y cols., 1986a), 30 cm (Nishimura y cols., 1988b), 26 cm (Mitchell y cols., 1991), 17 cm (Borsini y cols., 1985a, 1985b), 15 cm (Górka y cols., 1985, Borsini y cols., 1986b, Mancinelli y cols., 1988). En ratones, 16 cm (Nagatani y cols., 1987), 9 cm y 12 cm (Yates y cols., 1991), 8 cm (Hilakivi-Clarke, 1990; Yates y cols., 1991), 7 cm (Browne, 1979), 6 cm (Ben Natan y cols., 1984; Duterte-Boucher, 1988).

c) Administración de un estresor y posterior aplicación de la P.N.F. Con ratas administran un estresor (shock eléctrico y sonido) como pretest e inmediatamente después pasan a los sujetos por la P.N.F. (Abel y cols., 1990). Otros, aplican el factor estresante de forma crónica (11 días) y a continuación pasan la P.N.F. (Platt y cols., 1982). Otros tipos de estresores aplicados un día antes de la prueba han sido: mantenimiento de los sujetos en una habitación a 4 °C durante 2 horas (Dunn y cols., 1983; Borsini y cols., 1989); mantenimiento en el cilindro del sujeto experimental 2.5 horas (Platt y cols., 1982; Borsini y cols., 1989) y administración de shock eléctrico durante 20 min (shock de 2 mA cada 320 mseg de 160 mseg de duración) (Fadda y cols., 1978; Borsini y

2. La Prueba de Natación Forzada

cols., 1989) o bien aplicado 24, 5 y 1 hora antes del test (shock de 30 mA) (Porsolt y cols., 1978a).

d) Aislamiento. En ratones, Yates y cols. (1991), aíslan a los sujetos experimentales 24 horas antes de la sesión de test.

e) Privación de comida. En ratas, Jefferys y cols. (1991) las privan de comida 24 horas antes del pretest. En ratones, Yates y cols. (1991), la privación de comida la realizaron 24 h antes del test, existiendo un intervalo entre pretest y test de 2 días.

f) Privación de sueño REM. En ratas Porsolt y cols. (1978a) las privan de este tipo de sueño 24 horas antes del test

g) Utilización de diferentes medidas en el diámetro del cilindro. Con ratas las medidas utilizadas han sido: 40 cm (Nishimura y cols., 1988b; Murua y cols., 1990), 34 cm (Mitchell y cols., 1991), 22.2 cm (Abel, 1991a, 1991b, 1991c, 1992a, 1992b, 1992c), 21 cm (Platt y cols., 1982), 20 cm (Browne, 1979), 18 cm (Vaccheri y cols., 1984; Borsini y cols., 1985a, 1985b, 1986b; Mancinelli y cols., 1988; Fernández-Teruel y cols., 1988, 1990a), 15 cm (Alonso y cols., 1991). Con ratones, 21 cm (Hilakivi-Clarke, 1990), 16 cm (Nagatani y cols., 1987), 7.5 cm y 14 cm (Yates y cols., 1991), 12 cm (Nikulina y cols., 1991), 10 cm (Duterte-Boucher y cols., 1988; Ben Natan y cols., 1984).

h) Utilización de otras temperaturas del agua: 37 °C (Thornton y cols., 1990), 28 ± 2 °C (Abel, 1991b), 27 ± 1 °C (Abel, 1992a, 1992b, 1992c), 25

2. La Prueba de Natación Forzada

°C (Vaccheri y cols., 1984; Prince y cols., 1984; Górká y cols., 1985; Borsini y cols., 1985a, 1985b, 1986b; O'Neill y cols., 1986; Nagatani y cols., 1987; Mancinelli y cols., 1988; Fernández-Teruel y cols., 1988, 1990a; De Pablo y cols., 1989, 1991; Hilakivi-Clarke y cols., 1990; Nikulina y cols., 1991), 23 °C (Browne, 1979; Murua y cols., 1990), 21-23 °C (Ben Natan y cols., 1984; Duterte-Boucher y cols., 1988), 20 °C y 30 °C (Peeters y cols., 1991), 15 °C (Ikeda y cols., 1985).

i) Introducción de otros elementos en el tanque. En ratas, se han introducido cuerdas o pajillas verticales por encima del agua del cilindro, con el objetivo de investigar la posible relación entre inmovilidad y respuestas de escape a través de estas cuerdas (Nishimura y cols., 1988a).

j) Registro automático de la actividad en ratas y ratones, por medio de un sistema de actimetría (De Pablo y cols., 1989, 1991) o con células fotoeléctricas (Thornton y cols., 1990). Estas técnicas son procedimientos más avanzados para este registro, y a continuación las detallamos centrándonos en la que ha sido utilizada en la presente Tesis.

2.2.2. AUTOMATIZACION:

La medición de la inmovilidad del animal experimental (rata o ratón) se ha realizado, generalmente, por observación directa siguiendo el siguiente criterio: observadores entrenados registran el tiempo, generalmente en segundos, que una rata o ratón permanece inmóvil flotando en el agua, o realizando la cantidad mínima de movimiento para

2. La Prueba de Natación Forzada

mantenerse a flote con la cabeza por encima del agua (Porsolt y cols., 1977a, 1977b, 1978a, 1978b, 1979a, 1979b; Porsolt, 1981; Abel, 1991a, 1991b, 1991c, 1992a, 1992b, 1992c; Borsini y cols., 1986a, 1986b, 1988a, 1988b, 1988c, 1989, 1990).

Otros autores medían la conducta de movilidad, obteniendo resultados equivalentes a los anteriores (Plaznik y cols., 1985a, 1985b), y otros la diferencia entre el tiempo de actividad vigorosa ("struggling") y el de inmovilidad ("floating") (Weiss y cols., 1982). También obtenían una medida de la inmovilidad, calculando la diferencia entre la duración total del test y el tiempo de actividad total mostrado por el sujeto (Nikulina y cols., 1991).

El registro de todas estas conductas se llevó a cabo por observadores entrenados ajenos al tratamiento farmacológico de los sujetos, pocas excepciones utilizan otro tipo diferente de registro (Browne, 1979; Nomura y cols., 1982; Nikulina y cols., 1991; Thornton y cols., 1990), pese a que la observación directa presenta múltiples dificultades, ya que la situación a observar puede estar influida por variables como el comportamiento, la personalidad, la ansiedad y el sexo del observador (Rosenthal, 1967). Por ello la utilización de técnicas de registro objetivas, como las que a continuación exponemos, permiten superar, sino todas, al menos algunas de estas dificultades:

Browne (1979), a través de dos electrodos situados en la pared del cilindro, que detectaban los movimientos en el agua y que posteriormente

2. La Prueba de Natación Forzada

eran convertidos en unidades lógicas, realizó por primera vez, un registro automático de la P.N.F.

Nomura y cols. (1982) y Nikulina y cols. (1991), utilizan un registro automatizado a través de una rueda sumergida en el agua, donde se contabilizan el número de rotaciones de la rueda producidas por el animal cuando éste intenta escapar.

Thornton y cols. (1990), utilizan, junto con la observación directa, un registro automático de la movilidad, consistente en una batería sumergida en el tanque de agua, que va equipada con células fotoeléctricas y que puede moverse libremente en el tanque y detecta cualquier rotación de 45° que realice el animal, contabilizándolas cada 30 seg.

El uso de un sistema de actimetría en la P.N.F. permitió cuantificar la actividad natatoria automáticamente. Su utilización fue iniciada por Parra (1984), con el objetivo de obtener una medición más objetiva del comportamiento observado. Con posterioridad, esta aplicación ha sido utilizada por De Pablo y cols. (1988, 1991) y también en la parte experimental de esta Tesis Doctoral. (Ver Fig. 2.2.1.)

El actímetro consta de una placa sensora, una unidad central, un contador electrónico de impulsos, una impresora y un tanque cilíndrico de plexiglás con base de metacrilato. El funcionamiento del actímetro en la medición de la actividad, es explicado detalladamente por De Pablo (1988), y lo exponemos a continuación.



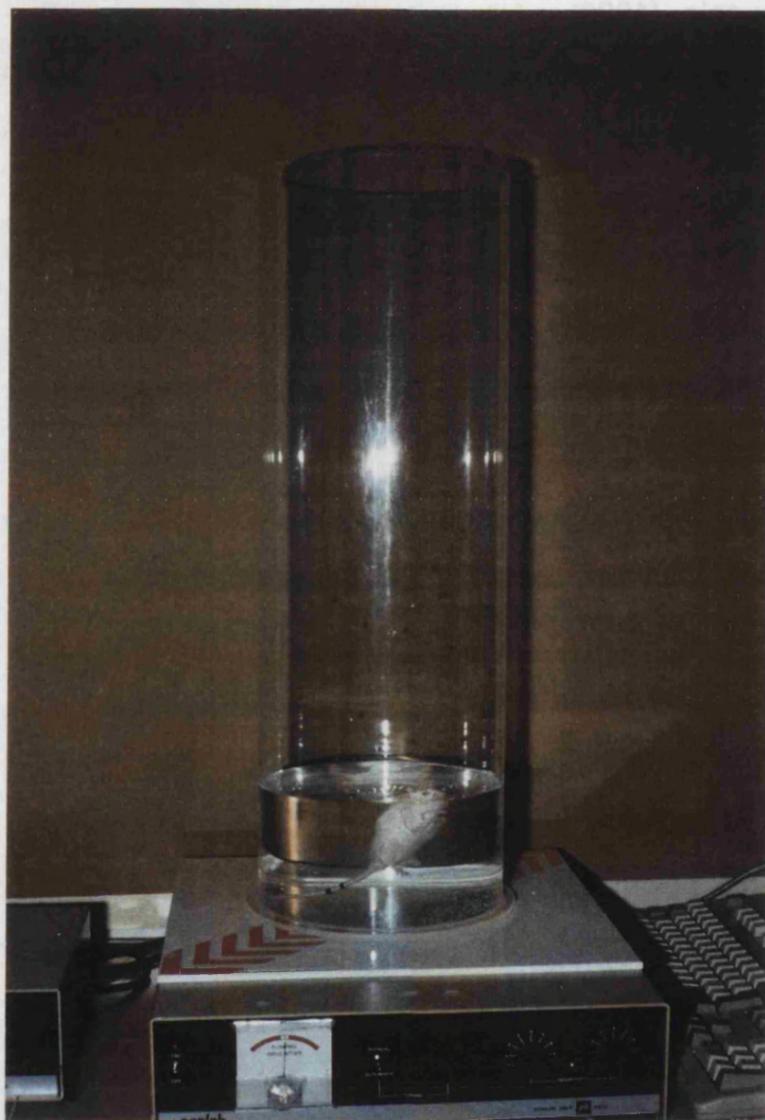


Fig. 2.2.1. Actímetro



2. La Prueba de Natación Forzada

La placa sensora genera un campo magnético que trabaja a una frecuencia de oscilación de aproximadamente 484.000 ciclos por segundo en estado de reposo. Cualquier movimiento que ocurra dentro de su campo, modificará la frecuencia de oscilación, y producirá una caída de tensión eléctrica que llegará como impulso eléctrico hasta un filtro regulable, que permite el paso de impulsos con un valor mínimo. Estos impulsos eléctricos que consiguen pasar, se registran en el contador electrónico, en forma de unidad lógica y pueden ser recogidos a través de una impresora o de otros sistemas.

El uso del actímetro brindó resultados muy similares a los obtenidos por observación directa (De Pablo y cols., 1989; Figs. 2 y 3), y pasó a ser una medida más objetiva de la actividad. Su uso elimina las dificultades de la observación directa y variables como pueden ser: la variabilidad de los criterios entre observadores, para determinar cuando el animal esta inmóvil o en movimiento; y la variabilidad intraobservador. Una modificación del actímetro descrito por De Pablo (1988), es utilizado en este trabajo para medir la movilidad de los ratones.

2.3. VALIDEZ

La P.N.F. ha sido evaluada como un modelo animal de depresión (Willner, 1983, 1984). Y como modelo animal de depresión, el comportamiento de inmovilidad que muestran los sujetos es interpretado como un "desánimo conductual".

2. La Prueba de Natación Forzada

Por definición, cualquier modelo nunca es exactamente una réplica del proceso modelado, consiste más bien en una simplificación lo más ajustada posible del mismo. A la hora de realizar una valoración de cualquier modelo animal de un trastorno psicopatológico humano es necesario atenerse a ciertos criterios que aseguren la validez del mismo.

McKinney y Bunney (1969) fueron los primeros en proponer una serie de criterios, que posteriormente fueron completados y ampliados en su exigencia por Treit (1985) y por Willner (1984, 1986, 1991). Exponemos a continuación estos criterios de valoración.

1. Criterios de McKinney y Bunney (1969)

1. Similitud en la etiología. Las condiciones de inducción del trastorno humano y del trastorno animal deben ser similares.

2. Similitud en los estados conductuales producidos. La sintomatología debe ser similar en el trastorno humano y en el trastorno animal.

3. Similitud de los mecanismos neurobiológicos subyacente. La bioquímica del modelo y del trastorno humano debe ser parecida

4. Que la remisión de los síntomas en el modelo tenga lugar con técnicas efectivas en la clínica. El tratamiento clínico debe ser efectivo en el modelo.

El cumplimiento de estos cuatro criterios asegura la validez de cualquier modelo, en el sentido de que exista un paralelismo en la etiología, bioquímica, sintomatología y tratamiento entre el trastorno humano y el modelo animal. En muchos casos, estos criterios son difíciles

2. La Prueba de Natación Forzada

de seguir, ya que existen determinadas patologías, tales como la depresión, en las que no conocemos totalmente ni su etiología ni su bioquímica.

2. Criterios de Treit (1985)

Para ser utilizado un modelo como criba de fármacos, se precisa que exista una correlación entre lo humano y lo animal. Treit (1985), distingue tres criterios dentro de esa correlación:

1. Sensibilidad: el test ha de ser sensible a fármacos conocidos, teniendo en cuenta la dosis.

2. Potencia relativa: la potencia relativa de un fármaco en el modelo animal tiene que ser comparable con la potencia relativa que tenga en la clínica.

3. Selectividad o especificidad. Deben de cumplir dos requisitos:

- isomorfismo: la respuesta a la variable que se mide, debe ser la misma en el modelo y en el trastorno humano.

- homología: cuando además de darse un isomorfismo, las causas son también las mismas.

3. Criterios de Willner (1984, 1986, 1991)

Willner (1984, 1986, 1991), aumenta el nivel de exigencia de los criterios citados distinguiendo tres tipos de validez:

1. Validez aparente. Hace referencia a la similitud fenomenológica entre el modelo y el trastorno humano. Los criterios de McKinney y Bunney, expuestos arriba, son los que debería cumplir un modelo para tener este tipo de validez. Sin embargo, tanto la etiología como las bases fisiológicas de los desórdenes psiquiátricos, son en general, bastante desconocidas, con lo cual para valorar la validez aparente se basan, principalmente, en la similitud de los síntomas y en el tratamiento clínico.

2. Validez de constructo. Se basa en los fundamentos teóricos del modelo y lo modelado. Se entiende por constructos aquellos procesos cognitivos tales como memoria, percepción o motivación. Para demostrar que un modelo tiene validez de constructo es necesario, primero, que exista homología, es decir que los mismos constructos teóricos puedan ser aplicados a animales y a humanos, no existiendo interpretaciones ambiguas de los cambios cognitivos implicados. Y segundo, se tiene que poner de manifiesto que un cambio en algún nivel de el constructo modelado es un hecho central en el trastorno. Con palabras de Willner (1986): "Estos constructos que describen el procesamiento de la información por el cerebro, son los ladrillos mediante los cuales se construyen los modelos de funcionamiento psicológico". Es la validez más difícil de establecer en un modelo.

2. La Prueba de Natación Forzada

3. Validez predictiva. Se refiere a la capacidad predictiva del modelo. Se prueba la efectividad de sustancias (fármacos) en el modelo animal, y si son efectivos en el modelo, en la clínica también lo deben ser. Desde el modelo debemos predecir acontecimientos en los trastornos humanos. Sin embargo, la presencia de falsos positivos o de falsos negativos dentro de un modelo limita su validez predictiva: "Un modelo puede tener validez predictiva aunque fracase en discriminar eficientemente entre agentes que son efectivos clínicamente y aquellos que no lo son. Es un problema de juicio decidir en la significación de las discrepancias entre el efecto de los fármacos en el modelo y en la clínica" (Willner, 1991, pag 8).

Willner (1991) diferencia entre tres clases de modelos comportamentales: simulaciones, tests de criba de fármacos y bioensayos conductuales. La distinción entre ellos es la siguiente:

- Simulaciones: Son modelos que intentan simular un proceso mental humano en animales, existiendo una similitud conductual entre el comportamiento humano y el animal. La simulación puede ser tanto de comportamientos humanos normales (ej. condicionamiento clásico) como anormales (manía, obesidad...). Es en este modelo animal, donde la valoración resulta más difícil de realizar, y es aquí donde se aplican los tres tipos de validez propuestos por Willner (1984, 1986). Las simulaciones son modelos animales centrados en obtener un mayor conocimiento de los procesos mentales humanos. Un ejemplo serían los modelos de separación, que simularían los estados depresivos humanos en animales (Seay y cols., 1962).

2. La Prueba de Natación Forzada

- Tests de criba: Tests que nos sirven para detectar fármacos potencialmente efectivos y rechazar aquellos que no lo son. Se distinguen dos procedimientos de criba: 1. Identificar fármacos que tengan una determinada acción clínica 2. Identificar acciones bioquímicas específicas para ver así el desarrollo y modo de acción de un tratamiento farmacológico. Para valorar los test de criba, tendríamos que ver si tienen o no validez predictiva. Un ejemplo de test de criba para sustancias con actividad antidepresiva sería la potenciación de la anfetamina ya que en este test la mayoría de los antidepresivos potencian los efectos producidos por la administración de anfetamina (hiperactividad, hipertermia o estereotipias) (Halliwell y cols., 1964).

- Bioensayo conductual: Se estudia el estado funcional de un sistema fisiológico y usan el comportamiento para medir la actividad de un sistema cerebral específico. Un ejemplo de bioensayo conductual sería el empleo de estimulantes psicomotores para inducir un aumento de la actividad locomotora y de los comportamientos estereotipados en animales, y usar estos efectos conductuales para medir la respuesta de los receptores de la dopamina en el núcleo acumbens y en el estriado respectivamente (Kelly y cols., 1975).

Los bioensayos conductuales son usados, también, como test de criba para identificar, en determinados fármacos, acciones bioquímicas específicas. Tanto en los bioensayos conductuales como en los tests de criba no se necesita para su valoración que sean sometidos a los tres criterios de validez.

2. La Prueba de Natación Forzada

Cuando las causas son las mismas y la naturaleza de la respuesta también lo es, entonces podremos hablar de modelo animal (simulación) y lo podremos emplear como test de criba de fármacos, pero no viceversa. Teniendo la visión general del concepto de validez para realizar la valoración de un modelo animal, Willner (1984) realiza una revisión de los diferentes modelos animales de depresión, y evalúa la validez aparente, predictiva y de constructo de la P.N.F., utilizando cinco criterios para cada tipo de validez.

Aplicación de los criterios de Willner (1984) a la P.N.F.

Con la aplicación de estos criterios se pretende comprobar si la P.N.F. posee alguno de los tipos de validez que distingue Willner (1984) y que antes hemos expuesto.

- La validez aparente (Tabla 2.3.1.), no está establecida y no existe una investigación comportamental extensiva, que asemeje la depresión humana a la conducta que aparece en la P.N.F.

Los criterios de Willner (1984) en este tipo de validez son: evolución en el tiempo del trastorno, que es el único criterio que se cumple y es bueno en la P.N.F., el resto, similitud de síntomas, coherencia de síntomas, semejanza y especificidad con la depresión, se desconocen, puesto que no se han comprobado.

- La validez de constructo (Tabla 2.3.1.). Los criterios planteados por Willner (1984) en este tipo de validez son: clara interpretación del

2. La Prueba de Natación Forzada

modelo, clara interpretación de lo modelado, homología y, que exista una relación empírica y teórica con la depresión. Estos criterios se desconocen, puesto que no han sido investigados en la P.N.F. Sin embargo, se pretende que su validez de constructo derive enteramente de su supuesta relación con otro modelo animal de depresión: la "indefensión aprendida" (Learned Helplessness), propuesta por Seligman (1975). Para ver la relación entre un modelo y otro, explicaremos brevemente en que consiste la indefensión aprendida (I.A.)

En el modelo propuesto por Seligman, la situación que se genera no es controlable por el sujeto, se le somete a un estrés incontrolable, de tal modo, que las respuestas emitidas son independientes de los refuerzos que el sujeto recibe. Se crea en el sujeto una conducta con déficits tales como: dificultades en el aprendizaje, pasividad o demora en dar respuestas voluntarias. Este tipo de déficits en el aprendizaje es utilizado para cuantificar la existencia de depresión, puesto que Seligman parte de que en los sujetos depresivos aparecen dificultades en las tareas de aprendizaje.

El paralelismo entre la I.A. y la P.N.F. es señalado por Porsolt (1981), y se refiere a que ambas pruebas someten a los sujetos experimentales a situaciones aversivas, shock en el caso de la I.A. y estrés por inmersión en el agua en el caso de la P.N.F., en las cuales el escape es imposible.

En ambos casos, se da un efecto conductual que puede ser invertido con el tratamiento de antidepresivos y con tratamientos que elevan la transmisión de catecolaminas, pero no por los que realzan la serotonina.

2. La Prueba de Natación Forzada

TIPO DE VALIDEZ	CRITERIOS	EVALUACION
APARENTE	Evolución en el tiempo	BUENA
	Similaridad de síntomas Coherencia de síntomas Semejanza Especificidad para la depresión	
DE CONSTRUCTO	Clara interpretación del modelo Clara interpretación de lo modelado Homología Relación empírica con la depresión Relación teórica con la depresión	SE DESCONOCEN
	Respuesta a los antidepresivos Amplitud del rango probado Correlación de potencias	BUENA
PREDICTIVA	No posee falsos positivos No posee falsos negativos	MALA

Tabla 2.3.1. Evaluación de la P.N.F. siguiendo los criterios de validez propuestos por WILLNER (1984).

2. La Prueba de Natación Forzada

Y puede ser favorecido, en ambos casos, por fármacos que disminuyen el nivel de catecolaminas cerebrales, pero no por los que disminuyen la serotonina.

Sin embargo también existen diferencias claras entre los dos modelos, como son el procedimiento y el grupo control. En el procedimiento seguido en la I.A. se establecen tres grupos y se somete a los animales experimentales a una situación de estrés en la cual los animales están sujetos a una de estas tres condiciones: no recibe shock, recibe shock escapable y recibe shock inescapable. En la P.N.F. el animal está sujeto a una situación estresante inescapable, pero no hay sujetos sometidos a estrés escapable. Son, por tanto, procedimientos distintos. Otra gran diferencia la constituye la existencia de un segundo grupo control. En el caso de la I.A. hay dos grupos control: el grupo que está sujeto a shock escapable y el grupo que no recibe nada. En el caso de la P.N.F., no hay grupos de control de tipo conductual.

Las similitudes y diferencias entre la I.A. y la P.N.F. no dan garantías de que sean dos procesos equivalentes, aunque la P.N.F. intente a través de diferente camino ser una medida de lo mismo. Por tanto, los problemas planteados a la I.A., con respecto a su validez de constructo, no se pueden aplicar a la P.N.F. Con lo cuál, no podemos saber si la P.N.F. posee o no validez de constructo por ella misma y no por su relación con la I.A.

- La validez predictiva (Tabla 2.3.1.), es la más investigada. Dentro de los criterios propuestos por Willner (1984) en cuanto a este tipo de

2. La Prueba de Natación Forzada

validez, aplicados a la P.N.F., podemos decir que la prueba es buena en: su respuesta a los tratamientos con antidepresivos, la amplitud del rango probado y en la correlación de potencias (la correlación entre potencia clínica y potencia de antidepresivos = 0.58, $p < 0.05$). Pero posee falsos positivos y falsos negativos que disminuyen este tipo de validez.

En la Tabla 2.3.2. (al final de este punto) quedan reflejados los efectos de diferentes fármacos en la P.N.F. Los apartados que se estudian son los siguientes: dosis (mg/kg, si son μg se especifica en la tabla), vía de administración (intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracerebroventricular y oral), administración (crónica, subcrónica o aguda), tiempo (administración del fármaco en horas antes de pasar la primera o segunda fase, si son minutos o días se especifica en la tabla), especie (rata o ratón y cepa a la que pertenecen), efecto en el test (aumento o disminución de la inmovilidad o actividad, dependiendo de lo que se mida) y autores.

Aunque la clasificación farmacológica se ha realizado según el sistema de neurotransmisión con el que el fármaco estuviese relacionado, se pueden observar, la presencia de antidepresivos que no son activos en la P.N.F. (falsos negativos) y viceversa fármacos que sin ser antidepresivos son activos en la prueba (falsos positivos). La presencia de estos últimos es bastante numerosa: anfetamina, cafeína, apomorfina, y en general el grupo de nootrópicos y el de anticolinérgicos (para este último ver Tabla 3.3.1.). Los falsos negativos, son menos numerosos, dependiendo de la especie y de la administración; obteniéndose, también, resultados contradictorios según algunos

2. La Prueba de Natación Forzada

autores; dentro de este grupo resultan a veces falsos negativos los siguientes: mianserina, nialamida, iproniacida, iprindol y clomipramina.

Resumiendo lo indicado en la Tabla 2.3.2., se observa que:

a) Los fármacos agonistas noradrenérgicos postsinápticos disminuyen la inmovilidad (clembuterol y fenilefrina) o no tienen efecto (isoprenalina y salbutamol); los agonistas presinápticos aumentan la inmovilidad, excepto la clonidina que tiene, sin embargo, ambos efectos. Los antagonistas noradrérgicos, por el contrario, no tienen efecto en la P.N.F. Todos los inhibidores de la recaptación disminuyen la inmovilidad.

b) Todos los fármacos agonistas dopaminérgicos vistos en la tabla y el inhibidor de la recaptación amineptina, producen una disminución de la inmovilidad, pero en el caso de la bromocriptina, quinpirole y SKF38393, son dependientes de la cepa de ratones en la que son administrados. Los antidopaminérgicos, no afectan a la inmovilidad o bien la incrementan como en el caso de la clorpromacina, pimocida y SCH 23390.

c) Los fármacos inhibidores de la 5-HT reducen la inmovilidad, a excepción de la pirandamina que no tiene efecto. Del resto de fármacos serotoninérgicos solamente la fenfluramina y la quipacina (facilitadores de la 5-HT) reducen la inmovilidad.

d) Entre los fármacos que modifican la transmisión de una o más aminas, los inhibidores de la recaptación producen todos una disminución de la inmovilidad, aunque se observan efectos dependientes

2. La Prueba de Natación Forzada

de la cepa a la que pertenecen, como en el caso de la imipramina. Todos los inhibidores de la MAO, producen una disminución de la inmovilidad. En el caso de los fármacos facilitadores de alguna de las aminas se observa la disminución de la inmovilidad con DOPA y 5-hidroxitriptófano pero no con DOPS, careciendo de efecto los depletos.

e) Los agonistas del GABA, THIP y muscimol (en ratas) producen una disminución de la inmovilidad; el resto o no tiene efecto o bien, como en el caso del baclofen, tiene el efecto contrario (aumenta la inmovilidad). Con antagonistas del GABA, se produce por el contrario un descenso en el tiempo de inmovilidad.

Los inhibidores de la GABA-T (gama-vinil GABA y valproato sódico) producen una disminución de la inmovilidad. El ácido amino-oxi-acético tiene efectos dependientes de la especie; el resto de fármacos de este grupo no tiene efecto. Los agonistas del complejo GABA (receptor benzodiazepínico y receptor sedante-convulsivante), generan todos ellos un aumento de la inmovilidad. En el caso del Ro 4-1284 el efecto es dependiente de la especie y con pentobarbital y picrotoxina los efectos son difusos.

f) Los antagonistas de la histamina, mepiramina y prometacina producen una disminución en el tiempo de inmovilidad, siendo la administración aguda más efectiva que la crónica.

2. La Prueba de Natación Forzada

g) Los agonistas de opiáceos y opioides disminuyen la inmovilidad; la morfina, sin embargo, no tiene efecto, al igual que los antagonistas de este grupo.

h) Los antagonistas del canal de calcio o no tienen efecto, o bien disminuyen la inmovilidad como ocurre con la nifedipina. El agonista BAY K 8644 produce un aumento de la inmovilidad.

i) Dentro del apartado miscelánea, todos los nootrópicos vistos en la tabla producen una disminución de la inmovilidad. El antiglucocorticoide Ru 38486 reduce la inmovilidad y la neurotoxina DSP-4 no tiene efecto en la P.N.F.

j) En otros tratamientos farmacológicos, la adenosina aumenta la inmovilidad, mientras que su antagonista la cafeína la disminuye. El antagonista de la melatonina, luzindol, va a tener un efecto en el test dependiendo de la cepa y de la fase de luz/oscuridad en la que la prueba se realice.

k) El tratamiento no farmacológico produce, en general, una disminución de la respuesta de inmovilidad. Sin embargo el estrés producido por "lucha", con un oponente, antes de la prueba produce un aumento en la inmovilidad.

Borsini y Meli (1988a), realizaron también una revisión del modelo centrándose en la validez predictiva del mismo. Encontraron que en ratones esta prueba parece ser más variable y menos selectiva a nivel

2. La Prueba de Natación Forzada

farmacológico que en las ratas. Estas diferencias parecen ser debidas al diferente procedimiento aplicado en una y otra especie, puesto que la segunda fase que se aplica a las ratas y no a los ratones les ocasiona numerosos cambios cerebrales. Estos cambios son los siguientes (Borsini y cols., 1988a; Borsini y cols., 1989): aumento de la NE en el hipocampo, amígdala basolateral y cortex frontal (Shimazoe y cols., 1985); aumento de 3-metoxi-4-hidroxifeniletiglicol sulfato (Miyachi y cols., 1981); aumento del ácido hidroxindolacético en el núcleo caudado (Ikeda y cols., 1985); incremento en los niveles de DOPAC en el cortex prefrontal (Ikeda y cols., 1985) y una mayor sensibilidad de las ratas a los efectos hipotérmicos de la oxotremorina (Disalver y cols., 1986).

Estos cambios pueden influir modificando los efectos neuronales de varios fármacos, siendo incierta la validez predictiva de la prueba. Así pues, estas diferencias rata/ratón pueden ser atribuibles a la aplicación de un diferente procedimiento metodológico, más que a la existencia de diferencias entre las dos especies (Borsini y cols., 1988a).

En general, la valoración de conjunto realizada de la P.N.F, indica que esta prueba necesita ser sometida a una mayor investigación, antes de ser incluida dentro de los modelos animales de depresión, y de ser utilizada como prueba de criba farmacológica.

2. La Prueba de Natación Forzada

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS 2.3.2 y 3.3.1.

1F: Primera Fase	Inm. desp.: Inmediatamente
2F: Segunda Fase	después
ACh: Acetilcolina	Inm: Inmovilidad
A: Aguda	mA: miliamperios
a.: antes	N.S.: No Significativo
Act : Actividad	p.o.: "per ore", oral
adm: administración	Ra: Rata
ADMON.: Administración	Ro: Ratón
C: Crónica	s: segundos
ChR: Charles River	S: Swiss
F. luz: Fase de luz	SC: Subcrónica
F. osc: Fase de oscuridad	s.c.: subcutánea
h: horas	SD: Sprague Dawley
Hz: Hercios	W: Wistar
i.c.v.: intracerebroventricular	
i.m.: intramuscular	
i.p.: intraperitoneal	

': minutos

(NE/5-HT): indica que inhibe la recaptación de Norepinefrina y Serotonina

(NE/DA): indica que inhibe la recaptación de Norepinefrina y Dopamina

(sistema de neurotrans. no determinado): indica que no está determinado el sistema de neurotransmisión que afecta el fármaco

2. La Prueba de Natación Forzada

Tabla 2.3.2. EFECTOS DE DISTINTOS FARMACOS EN LA P.N.F.

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION NORADRENERGICA						
DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
AGONISTAS PRESINAPTICOS						
B-HT 920						
150	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (W)	> Inm (<0.002)	Parale y cols. (1986)
Clonidina						
0.05	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
0.1	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
0.2	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
150	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (W)	> Inm (<0.002)	Parale y cols. (1986)
Guanfacina						
150	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (W)	> Inm (<0.002)	Parale y cols. (1986)
ANTAGONISTAS PRESINAPTICOS						
Prazosín						
3	s.c.	A	90' a. 2F	Ra (CD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
2	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
Propranolol						
5	i.p.	C (7 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Finnegan y cols. (1987)
5	i.p.	A	2 a. 2F	Rata (CD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
AGONISTAS POSTSINAPTICOS						
Clembuterol						
5	i.p.	C (7 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Finnegan y cols. (1987)
10	i.p.	C (7 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Finnegan y cols. (1987)
35	i.p.	C (7 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Finnegan y cols. (1987)
Fenilefrina						
8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
Isoprenalina						
2.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
	10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
Salbutamol							
	16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	64	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
ANTAGONISTAS POSTSINAPTICOS							
Fenoxibenzamina							
	4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
Pindolol							
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
Yohimbina							
	4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
	16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION							
Desipramina							
	5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	7.5	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
	10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Borsini y cols. (1981)
	10	i.p.	SC (2 adm)	en 2 días a. 1F	Ra (W)	N.S.	Plaznik y cols. (1985b)
	10	i.p.	C (21 adm)	en 21 días a. 1F	Ra (W)	> Act (<0.05)	Plaznik y cols. (1985b)
	10	i.p.	C (21 adm)	en 11 días a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.0001)	Platt y Stone (1982)
	10	i.p.	C (15 adm)	En 15 días a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Araki y cols. (1985)
	10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAI/ SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
	10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	10	i.p.	C (7 adm.)	En 7 días a. 2F	Ra (CD COBS)	< Inm (<0.01)	Esposito y cols. (1987)
	15	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
	15	i.p.	SC (2 adm)	23.45-1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
	15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Armario y cols. (1988)
	15	i.p.	C (7 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Finnegan y cols. (1987)
	15	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
	20	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1990b)
	20	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1990a)
	20	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm.()	Porsolt y cols. (1978a)
	20	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
	20	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
20	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	O'Donnell y cols. (1985)
25	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.0025)	Fernández-T. y cols. (1990a)
25	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1990b)
30	i.p.	SC (2 adm)	23.45-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.05)	Fernández-T. y cols. (1990a)
40	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
40	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
2.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	N.S.	Schmidt (1984)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
7.5	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Devoice y cols. (1984)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
15	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Devoice y cols. (1984)
20	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
20	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
Maprotilina						
8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.05)	Delini-St. y cols. (1988)
16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Malinge y cols. (1988)
Nisoxatina						
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
Nortriptilina						
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
20	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
Talsupram						
2.5	i.p.	SC (2 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	SC (2 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	SC (2 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Tandamina							
	4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
Viloxacina							
	12.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	25	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	50	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	2	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
	4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
	8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
	16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Malinge y cols. (1988)
	15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
	30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
	60	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)

AUMENTAN LA LIBERACION

D-anfetamina							
	0.75	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	1.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	3	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	1	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
	1.25	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
	2.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
	5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
	5	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
	10	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION DOPAMINERGICA

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
AGONISTAS						
Apomorfina						
0.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
1	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
2	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
5	s.c.	SC (2 adm)	24-16 a. 1F	Ro (S CD1)	N.S.	Duterte-B. y cols. (1988)
150 µg	s.c.	A	15' a. 1F	Ro (S CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
Bromocriptina						
1.25	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
2.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CC57Br)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C57BL/6)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C3H/He)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CBA)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (DD)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (BALB/c)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
10	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
10	i.p.	A	3 a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
10	i.p.	A	6 a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
10	i.p.	A	9 a. 1F	Ro (S-CD1)	< Inm (<0.001)	Duterte-B. y cols. (1988)
Mazindol						
5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
Quinpirola						
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CC57Br)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C57BL/6)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C3H/He)	< Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CBA)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (DD)	< Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
2.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (BALB/c)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
SKF 38393						
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (CC57Br)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (C57BL/6)	> Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (C3H/He)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (CBA)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (DD)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
10	s.c.	A	10' a. 1F	Ro (BALB/c)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
ANTAGONISTAS						
Cis-clorprotixeno						
0.1	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
0.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
1.5	i.p.	C (20 adm)	En 11 días a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
2.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
Clorpromacina						
0.75	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
1.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
3	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	> Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
1	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
2	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
4	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	> Inm (<0.05)	Nagatani y cols. (1984)
Haloperidol						
0.025	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
0.05	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
0.1	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	> Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
0.25	i.p.	A	90' a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
0.5	i.p.	A	90' a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1985b)
0.5	i.p.	A	90' a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
4	i.p.	SC (2 adm)	6 y 4 días a. 1F	Ro (S CD1)	N.S.	Duterte-B. y cols. (1988)
Levo-mepromacina						
0.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
1.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.05)	Górka y cols. (1985)
1.5	i.p.	C (20 adm)	En 11 días a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
15	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
Pimocida						
0.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
1	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
2	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	> Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
SCH 23390						
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CC57Br)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C57BL/6)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (C3H/He)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (CBA)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (DD)	< Act (<0.01)	Nikulina y cols. (1991)
0.5	i.p.	A	10' a. 1F	Ro (BALB/c)	< Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Sulpiride						
50	i.p.	A	90'a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
100	i.p.	A	90'a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985b)
100	i.p.	A	90'a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1985a)
100	i.p.	A	5' a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Cervo y cols. (1988)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (CC57Br)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (C57BL/6)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (C3H/He)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (CBA)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (DD)	N.S.	Nikulina y cols. (1991)
20	i.p.	A	10'a. 1F	Ro (BALB/c)	> Act (<0.05)	Nikulina y cols. (1991)
Tioridacina						
0.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
1.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
1.5	i.p.	C (20 adm)	En 11 días a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
15	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION						
Amineptina						
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
20	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
20	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1988c)
20	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1985b)
40	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
Danitraceno						
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION SEROTONINERGICA

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
AGONISTAS						
5-MeODMT						
1	i.p.	A	45' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
8-OH-DPAT						
0.25	s.c.	C (29 adm)	En 15 días a. 2F	Ra (CD COBS)	< Inm (<0.01)	Cervo y cols. (1991) (La última dosis es administrada 5' antes del test)
0.25	s.c.	C (28 adm)	En 14 días a. 2F	Ra (CD COBS)	N.S.	Cervo y cols. (1991) (La última dosis es administrada 24 horas antes del test)
ANTAGONISTAS						
Ciproheptadina						
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
Metergolina						
1.25	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
Metisergida						
2	2-i.p.	A	45' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
Metiotepina						
2	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
FACILITADORES						
Fenfluramina						
1.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
3	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
6	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
12	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
L-Triptófano						
12.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	N.S.	Hilakivi-C. y cols. (1990)
50	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	N.S.	Hilakivi-C. y cols. (1990)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
50	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	< Inm (p<0.05)	Hilakivi-C. y cols. (1990)
75	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	< Inm (p<0.01)	Hilakivi-C. y cols. (1990)
100	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	< Inm (p<0.01)	Hilakivi-C. y cols. (1990)
125	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	N.S.	Hilakivi-C. y cols. (1990)
200	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S NIH)	N.S.	Hilakivi-C. y cols. (1990)

M-clorofenilpiperacina

1.25	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)

Quipacina

7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)

DEPLETORES

p-clorofenilalanina

100	i.p.	SC (2 adm)	48-24 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
250	i.p.	A	24 a. test	Ra (SD)	> Inm (<0.001)	Gil y cols. (1992)
300	i.p.	SC (2 adm)	48-24 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)

INHIBIDORES DE LA RECAPTACION

Citalopram

10	i.p.	C (21 adm)	en 21 días a. 1F	Ra (W)	N.S.	Plaznik y cols. (1985b)
10	i.p.	SC (2 adm)	en 2 días a. 1F	Ra (W)	N.S.	Plaznik y cols. (1985b)
16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
64	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
2	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Malinge y cols. (1988)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.001)	Malinge y cols. (1988)

Clomipramina

5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
15	i.p.	C (13 adm)	13 días a. 1F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	García-M. y cols. (1987)
15	i.p.	C (13 adm)	13 días a. 1F*	Ra (SD)	< Inm (<0.001)	García-M. y cols. (1987)
*(El intervalo entre 1ª y 2ª fase es de 14 días)						
15	i.p.	C (28 adm)	En 14 días	Ra (W)	1F/>Inm(<0.05) 2F/>Inm(<0.001)	Velazquez-M. y cols. (1992)*
*(El trat. es a partir del 8 día de vida postnatal, y el test es realizado a los 6 meses)						
20	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFFECTO test	AUTORES
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
20	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Eschaliér y cols. (1983)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
32	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
Doxepina						
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.05)	Browne (1979)
Femoxetina						
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
60	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
Fluoxetina						
20	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
40	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
80	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
Fluvoxamina						
4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Malinge y cols. (1988)
Ipindol						
15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
20	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1985b)
30	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
40	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
60	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
40	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
64	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
80	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
LM 5008						
16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
64	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
Pirandamina						
8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
16	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
32	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN SIGNIFICATIVAMENTE LA TRANSMISION DE UNA O MAS AMINAS

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION						
AHR-9377 (sistema de neurotrans. no determinado)						
20	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.05)	O'Donell y cols. (1985)
40	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	O'Donell y cols. (1985)
Amitriptilina (NE/5-HT)						
3.75	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
7.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
10	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1985a)
15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
1	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
2	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (S)	N.S.	Czyrak y cols. (1989)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	N.S.	Browne (1979)
32	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
D-met-imipramina (NE/5-HT)						
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
Imipramina (NE/5-HT)						
7.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD IC)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
7.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W I.C)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.05)	Górka y cols. (1985)
10	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD IC)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W I.C)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.1F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1989a)
16	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1988)
(El intervalo entre 1ª y 2ª fase es de 21 días)						
16	i.p.	C (9 adm)	En 9 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1988)
(El intervalo entre 1ª y 2ª fase es de 9 días)						
20	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.025)	Fernández-T. y cols. (1990a)
20	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
20	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
20	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (W ALIN)	> Activ (<0.05)	De Pablo y cols. (1989)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
30	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a) Porsolt (1981)
30	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.025)	Fernández-T. y cols. (1990a)
30	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (W ALIN)	> Activ (<0.05)	De Pablo y cols. (1989)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD IC)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W ChR)	< Inm (p<0.01)	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (W I.C)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Araki y cols. (1984,85)
40	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a. 2F	Ra (W ALIN)	> Activ (<0.01)	De Pablo y cols. (1989)
3.2	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.05)	Browne (1979)
4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b,78b)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (NMRI EC)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (OF1)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	N.S.	Schechter y cols. (1979)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b,78b)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (NMRI EC)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (OF1)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	N.S.	Schechter y cols. (1979)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b,78b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (NMRI EC)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (OF1)	N.S.	Porsolt y cols. (1978b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.05)	Schechter y cols. (1979)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Malinge y cols. (1988)
32	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
Indalfina (sistema de neurotrans. no determinado)						
4	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
Levoprotilina (sistema de neurotrans. no determinado)						
1	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
2.5	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (RAIf SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
5	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (RAIf SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.05)	Delini-St. y cols. (1988)
20	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.05)	Delini-St. y cols. (1988)
Mianserina (sistema de neurotrans. no determinado)						
7.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
10	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1985b)
10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
15	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (W-ALIN)	N.S.	De Pablo y cols. (1989)
15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
20	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RALF SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
30	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (W-ALIN)	>Activ (<0.05)	De Pablo y cols. (1989)
30	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
45	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (W-ALIN)	N.S.	De Pablo y cols. (1989)
60	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
8	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
16	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Malinge y cols. (1988)
32	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.05)	Browne (1979)
56	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols (1977b)
20	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Devoice y cols. (1984)
40	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols (1977b)
80	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols (1977b)

Nomifensina (NE/Da)

2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1981)
2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
2.5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
5	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
5	i.p.	C (7 adm)	En 7 días a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1985b)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1981)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
2.5	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (< 0.05)	Devoice y cols. (1984)
3.2	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	N.S.	Browne (1979)
5	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (< 0.05)	Devoice y cols. (1984)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI Ch R)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
10	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (< 0.05)	Devoice y cols. (1984)

Toloxatona (sistema de neurotrans. no determinado)

25	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
50	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
100	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
200	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
100	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
200	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
400	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)

Trazodona (sistema de neurotrans. no determinado)

10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
----	------	---	---------	--------	---------------	-----------------------

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Trimipramina (NE/5-HT)						
5	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p.	C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAIf SPF)	< Inm (<0.05)	Delini-St. y cols. (1988)
5	i.p.	A	1 a. 2 F	Ro (stemAB)	N.S.	Schmidt (1984)
10	i.p.	A	1 a. 2 F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
20	i.p.	A	1 a. 2 F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
40	i.p.	A	1 a. 2 F	Ro (stemAB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
8-OH-DPAT (sistema de neurotrans. no determinado)						
1	i.p.	A	45' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
INHIBIDORES DE LA MAO						
Clorgilina						
15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
45	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
60	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
60	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
DI-deprenil						
1.87	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
3.75	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
7.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
Iproniacida						
15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
30	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
60	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
120	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
75	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
Lilly 51641						
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
60	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
Nialamida						
40	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
80	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
100	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFFECTO test	AUTORES
32	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
64	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)
150	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
300	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
600	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
Pargilina						
75	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
75	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
150	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
150	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
300	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
300	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
Tranilcipromina						
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1977b)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
FACILITADORES						
DOPA						
50	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	N.S.	Semba y cols. (1988)
100	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	< Inm (<0.05)	Semba y cols. (1988)
200	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	< Inm (<0.05)	Semba y cols. (1988)
DOPS						
150	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	N.S.	Semba y cols. (1988)
300	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	N.S.	Semba y cols. (1988)
600	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	N.S.	Semba y cols. (1988)
5-hidroxitriptófano						
50	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	N.S.	Semba y cols. (1988)
100	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	< Inm (<0.05)	Semba y cols. (1988)
200	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD1 ChR)	< Inm (<0.001)	Semba y cols. (1988)
DEPLETORES						
Alfametilparatirosina						
50	i.p.	C (4 adm)	24-9-6-3 a. 2F	Ra (SD Ch R)	> Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
75	i.p.	C (4 adm)	24-9-6-3 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
100	i.p.	C (4 adm)	24-9-6-3 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
100	i.p.	A	45' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Reserpina							
	2	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1979a)
	150 µg	i.p.	SC (3 adm)	24-5-2 a. 1F	Ro (W)	> Inm (<0.002)	Parale y cols. (1986)
	2	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (SD Ch R)	N.S.	Nagatani y cols (1984)
	2.5	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (S)	N.S.	Malinge y cols. (1988)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION GABERGICA

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
AGONISTAS						
Acido d-aminovalérico						
100	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
200	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
300	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
400	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
Baclofén						
0.5	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-45' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
1	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-45' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
5	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-45' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
2.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
10	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
10	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-45' a.2F	Ra (SD)	> Inm (<0.05)	Fernández-T. y cols. (1989a)
Muscimol						
0.00125	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ro (CD ChR)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
0.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
1	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
1	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
2	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1986b)
2	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1986b)
0.1	i.p.	A	40' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
0.25	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1984)
0.5	i.p.	A	40' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
0.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1984)
1	i.p.	A	40' a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (p<0.05)	Nagatani y cols. (1987)
1	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (p<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
Progabide						
50	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
100	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
150	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1989a)
THIP						
2.5	s.c.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
5	s.c.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1986b)
5	s.c.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Borsini y cols. (1986b)
10	s.c.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.05)	Borsini y cols. (1986b)
10	s.c.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1986b)
ANTAGONISTAS						
Bicuculina						
0.3	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
1	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
3	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Nagatani y cols. (1987)
3	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
Pentilenetetrazol						
15	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-20' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
25	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-20' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
10	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
20	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
40	i.p.	A	15' a. 1F	Po (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
40	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Nagatani y cols. (1984)
Semicarbacida						
125	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
INHIBIDORES DEL METABOLISMO (DE LA GABA-T)						
Acido valproico						
150	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
300	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
600	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
Valproato Sódico						
50	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1988)
100	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1988)
100	i.p.	C (21 adm)	En 21 días a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1988)
200	i.p.	SC (3 adm)	23.45-5-1 a.2F	Ra (SD)	< Inm (<0.05)	Fernández-T. y cols. (1988)
300	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1988)
400	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1988)
100	i.p.	C (21 adm)	En 21 días a. 2F (20 adm de 100 y la última de 400)	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1988)
100	i.p.	C (9 adm)	En 9 días a. 2F (8 adm de 100 y la última de 400)	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Fernández-T. y cols. (1988, 1989a)
Acido amino-oxi-acético						
12.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Borsini y cols. (1986b)
25	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Borsini y cols. (1986b)
10	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
20	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
30	i.p.	A	40' a. 1F	Po (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
30	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
40	i.p.	A	1 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)
Gama-vinil GABA						
200	i.p.	A	5 a. 1F	Po (CD ChR)	N.S.	Semba y cols. (1989)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
400	i.p.	A	5 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Semba y cols. (1989)
800	i.p.	A	5 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	< Inm (<0.01)	Semba y cols. (1989)
AGONISTAS DEL COMPLEJO GABA (RECEPTOR BENZODIACEPINICO)						
Alprazolam						
0.1	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Nishimura y cols. (1992)
0.2	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (SD)	> Inm (<0.001)	Nishimura y cols. (1992)
1	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (SD)	> Inm (<0.001)	Nishimura y cols. (1992)
2	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (SD)	> Inm (<0.001)	Nishimura y cols. (1992)
Clordiazepóxido						
2	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
4	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
8	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
10	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
20	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
Diazepam						
0.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
1	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
2	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
2.5	i.p.	A	23.45' a. 2F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
4	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
7.5	i.p.	A	15' a. 1F	Ra (W)	> Act (<0.01)	De Pablo y cols. (1991)
7.5	i.p.	A	Inm. desp. 1F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
7.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
25	i.p.	A	Inm. desp. 1F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
0.3	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
1	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
1.25	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
2.5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
2.5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
3	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
5	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
5	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)
10	i.p.	A	1 a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
Flurazepam						
1	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
3	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
5	i.p.	A	30'a. 1F	R ₀ (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Ro 4-1284							
	1	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	>Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	2	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	>Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	4	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	>Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	4	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	>Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1979a)
	8	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (SD ChR)	>Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1979a)
	1.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
	3	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
	6	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)

AGONISTAS DEL COMPLEJO GABA (RECEPTOR SEDANTE-CONVULSIVANTE)

B-CCP

	3	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
	5	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	10	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	20	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	40	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)

Fenobarbital

	5	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
	10	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	20	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.05)	Nagatani y cols. (1987)
	40	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)

Pentobarbital

	7.5	i.p.	A	Inm. desp. 1F	Ra (W)	> Act (<0.05)	De Pablo y cols. (1991)
	7.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
	15	i.p.	A	Inm. desp. 1F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
	5	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
	10	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	N.S.	Schechter y cols. (1979)
	20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.01)	Schechter y cols. (1979)
	20	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)

Zopiclone

	3	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
	5	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
	10	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
	20	i.p.	A	30'a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)

Picrotoxina

	0.5	i.p.	SC (3 adm)	23 45-5-20' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
	0.5	i.p.	SC (2 adm)	23 45- 20' a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
	1	i.p.	SC (2 adm)	23 45- 20' a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990a)
	1	i.p.	SC (3 adm)	23 45-5-20' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)
	2	i.p.	SC (3 adm)	23 45-5-20' a.2F	Ra (SD)	N.S.	Fernández-T. y cols. (1990b)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFFECTO test	AUTORES
0.1	i.p.	A	15'a. 1F	Rb (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
0.3	i.p.	A	15'a. 1F	Rb (CD ChR)	N.S.	Nagatani y cols. (1987)
1	i.p.	A	15'a. 1F	Rb (CD ChR)	<lnm (<0.01)	Nagatani y cols. (1987)
1	i.p.	A	1 a. 1F	Rb (CD ChR)	<lnm (<0.01)	Nagatani y cols. (1984)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION HISTAMINERGICA

DOSIS (mg/kg)	VIA ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
ANTAGONISTAS					
Mepiramina					
5	i.p. A	1 a. 2F	Ra (RAII SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
5	i.p. C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAII SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p. A	1 a. 2F	Ra (RAII SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p. C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAII SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
Prometacina					
5	i.p. A	1 a. 2F	Ra (RAII SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
5	i.p. C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAII SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p. A	1 a. 2F	Ra (RAII SPF)	< Inm (<0.01)	Delini-St. y cols. (1988)
10	i.p. C (15 adm)	En 8 días a. 2F	Ra (RAII SPF)	N.S.	Delini-St. y cols. (1988)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION DE OPIACEOS Y OPIOIDES

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
AGONISTAS						
Bestatina						
12.5µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Ben Natan y cols. (1984)
25µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Ben Natan y cols. (1984)
50µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
DAME						
0.05µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
0.1µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Ben Natan y cols. (1984)
0.5µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.05)	Ben Natan y cols. (1984)
1µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
5µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
10µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	> Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
0.05µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Ben Natan y cols. (1984)
0.1µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
0.5µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
1µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
5µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
10µg	i.c.v.	A	28' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
Interleukina						
5µl	i.c.v.	A	24 a. 2F	Ra (W CIB)	< Inm (<0.05)	Del Cerro y cols. (1990)
Morfina						
10	s.c.	C (6 adm)	En 2 dias La última administración es realizada	Ro (CD ChR)	N.S.	Eschaliier y cols. (1983)
Tiorfan						
12.5µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Ben Natan y cols. (1984)
25µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.05)	Ben Natan y cols. (1984)
50µg	i.c.v.	A	8' a. 1F	Ro (CD ChR)	< Inm (<0.001)	Ben Natan y cols. (1984)
ANTAGONISTAS						
MRZ2593						
10	i.m.	A	23.45' a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Jefferys y cols. (1984)
Naloxona						
0.1	i.m.	A	23.45' a. 2F	Ra (SD)	N.S.	Jefferys y cols. (1984)
1	i.m.	A	23.45' a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.05)	Jefferys y cols. (1984)
10	i.m.	A	23.45' a. 2F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Jefferys y cols. (1984)
2	i.p.	A	3' a. 1F	Ro (CD ChR)	N.S.	Devoice y cols. (1982,84)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
Naltrexona	1	i.p.	A	a. 1F	Ro (BALB cki)	N.S.	Schechter y cols. (1979)

2. La Prueba de Natación Forzada

FARMACOS QUE MODIFICAN EL CANAL DE CALCIO

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFECTO test	AUTORES
AGONISTAS							
BAY K 8644							
	0.05	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	0.1	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (S)	> Inm (<0.01)	Mogilnicka y cols. (1988)
	0.5	i.p.	A	15'a. 1F	Ro (S)	> Inm (<0.001)	Mogilnicka y cols. (1988)
ANTAGONISTAS							
Diltiacón							
	0.1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	10	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
Nifedipina							
	0.1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Mogilnicka y cols. (1988)
	5	p.o.	A	75'a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Czyrak y cols. (1989)
	10	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.01)	Mogilnicka y cols. (1988)
Nimodipina							
	5	p.o.	A	75'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Czyrak y cols. (1989)
Nitrendipina							
	5	p.o.	A	75'a. 1F	Ro (S)	< Inm (<0.05)	Czyrak y cols. (1989)
Verapamil							
	0.1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	1	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)
	10	p.o.	A	30'a. 1F	Ro (S)	N.S.	Mogilnicka y cols. (1988)

2. La Prueba de Natación Forzada

MISCELANEA

	DOSIS (mg/kg)	VIA ADMN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
<u>ANTI-GLUCOCORTICOIDES</u>						
Ru 38486						
	0.25	s.c.	A	a. 1F	Ra (W)	N.S. Veldhuis y cols. (1985)
	1	s.c.	A	a. 1F	Ra (W)	N.S. Veldhuis y cols. (1985)
	2.5	s.c.	A	a. 1F	Ra (W)	< Inm (<0.05) Veldhuis y cols. (1985)
<u>HORMONAS</u>						
Triiodotironina						
	15	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.05) Schechter y cols. (1979)
	30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.05) Schechter y cols. (1979)
	60	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.01) Schechter y cols. (1979)
<u>NEUROTOXINAS</u>						
DSP-4						
	50	i.p.	A	21 días a. 2F	Ra (CD COBS)	N.S. Esposito y cols. (1987)
<u>NOOTROPICOS</u>						
DH-ergotoximesilato						
	0.1	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	0.3	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
	1	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
	3	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
Meclofenoxato						
	100	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	300	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
MGO						
	112.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	225	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
	500	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
Nicergolina						
	0.3	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	1	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)
Piracetam						
	30	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	100	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S. Schmidt (1984)
	300	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05) Schmidt (1984)

2. La Prueba de Natación Forzada

	DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
	500	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
Piritinol							
	50	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S.	Schmidt (1984)
	100	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
	300	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
	500	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
Vimopocetina							
	10	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	N.S.	Schmidt (1984)
	30	i.p.	A	1 a. 2F	Ro (stem AB)	< Inm (<0.05)	Schmidt (1984)
OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS							
AGONISTAS DE LA ADENOSINA							
Adenosina							
	25	i.p.	A	15' a. 1F	Ro (W)	> Inm (<0.01)	Parale y cols. (1986)
ANTAGONISTAS DE LA ADENOSINA							
Cafeína							
	3.75	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	7.5	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1978a)
	15	i.p.	SC (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
	10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
	15	i.p.	A	a. 1F	Ro (BALB cki)	< Inm (<0.01)	Schechter y cols. (1979)
	20	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	N.S.	Porsolt y cols. (1977b)
	20	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (< 0.05)	Devoice y cols. (1984)
	40	i.p.	A	1 a. 1F	Ro (CD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1977b)
AGONISTAS DE LA MELATONINA							
Melatonina							
	30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (C3H/HeN)	luz/N.S. osc/N.S.	Dubocovich y cols. (1990)
ANTAGONISTAS DE LA MELATONINA							
Luzindole							
	1	i.p.	A	1 a. 1F	Ro(C3H/HeN)	luz/N.S. osc/N.S.	Dubocovich y cols. (1990)
	10	i.p.	A	1 a. 1F	Ro(C3H/HeN)	luz/N.S. osc/<Inm (<0.01)	Dubocovich y cols. (1990)
	30	i.p.	A	1 a. 1F	Ro(C3H/HeN)	luz/N.S. osc/<Inm (<0.01)	Dubocovich y cols. (1990)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFECTO test	AUTORES
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (ND/4)	F. luz/N.S. F. osc/N.S.	Dubocovich y cols. (1990)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro(C3H/HeN)	luz/<lnm (<0.001) osc/<lnm(0.001)	Dubocovich y cols. (1990)
30	i.p.	A	30' a. 1F	Ro(C57BL/6J)	luz/N.S. osc/N.S.	Dubocovich y cols. (1990)
30	i.p.	A	2 a. 1F	Ro(C3H/HeN)	luz/N.S. osc/<lnm(0.001)	Dubocovich y cols. (1990)

2. La Prueba de Natación Forzada

TRATAMIENTOS NO FARMACOLOGICOS

DOSIS VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO	AUTORES
(mg/kg)				test	
AISLAMIENTO					
		24 h a. 2F	Ro (S)	> Inm(<0.001)	Yates y cols. (1991)
		Edad de los ratones en el test: 18 días			
		24 h a. 2F	Ro (S)	N.S.	Yates y cols. (1991)
		Edad de los ratones en el test: 21 días			
		24 h a. 2F	Ro (S)	N.S.	Yates y cols. (1991)
		Edad de los ratones en el test: 26-30 días			
SHOCK ELECTROCONVULSIVO					
30mA, 50Hz,1s	C (3 adm)	24-5-1 a. 2F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.05)	Porsolt y cols. (1978a)
PRIVACION DE SUEÑO REM					
		24 h entre 1 F y 2 F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
PRIVACION DE COMIDA					
		24 h a. de 2F (interv. entre 1F y 2F de 2 días)	Ro (S)	N.S.	Yates y cols. (1991)
AMBIENTE ENRIQUECIDO					
		24 h entre 1 F y 2 F	Ra (SD Ch R)	< Inm (<0.01)	Porsolt y cols. (1978a)
ESTRES (INMOVILIZACION)					
	A	2 h a. de 2 F	Ra (SD)	N.S.	Gil y cols. (1992)
	A	2.5 h a. de 2 F	Ra (SD Ch R)	N.S.	Platt y Stone (1982)
	C (11 días)	2.5 h/día a. 2F	Ra (SD Ch R)	<Inm (<0.0001)	Platt y Stone (1982)
	C (12 días)	2 h/día a. test	Ra (SD)	<Inm (<0.01)	Gil y cols. (1992)
ESTRES (LUCHA)					
		2-3 semanas agrupados con un ratón dominante	Ro (S)	> Inm (<0.001)	Hilakivi-Clarke (1992)
ADRENALECTOMIA					
	7 días a. 1F	24 h entre 1F y 2 F	Ra (L-E Ch R)	< Inm (<0.05)	Mitchell y cols. (1991)
	7 días a. 1F	7 días entre 1F y 2 F	Ra (L-E Ch R)	< Inm (<0.05)	Mitchell y cols. (1991)
	7 días a. 1F	24 h entre 1F y 2 F	Ra (W)	< Inm (<0.05)	Veldhuis y cols. (1985)
	42 días a. 1F	24 h entre 1F y 2 F	Ra (W)	< Inm (<0.05)	Veldhuis y cols. (1985)
	4-6 días a. 2 F	24 h entre 1F y 2 F	Ra (SD)	< Inm (<0.01)	Jefferys y cols. (1983,84,85)

2. La Prueba de Natación Forzada

DOSIS (mg/kg)	VIA ADMIN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
ADRENOMEDULECTOMIA					
7 días a. 1F		24 h entre 1F y 2 F	Ra (W)	< Inm (p<0.05)	Veldhuis y cols. (1985)
42 días a. 1F		24 h entre 1F y 2 F	Ra (W)	N.S.	Veldhuis y cols. (1985)
HIPOFISECTOMIA					
4-6 días a. 2 F		24 h entre 1F y 2 F	Ra (SD)	N.S.	Jellerys y cols. (1983)

2.4. INTERPRETACIONES DE LA P.N.F.

Las interpretaciones que se han dado de la P.N.F., pueden agruparse en dos hipótesis:

1. La hipótesis del "desánimo conductual"

El "desánimo conductual" (desesperación conductual) es la primera interpretación dada a la P.N.F. (Porsolt y cols. 1977a, 1977b, 1978a, 1978b, 1979a, 1979b; Porsolt, 1981). La inmovilidad de la rata o ratón es interpretada de la siguiente manera:

Se induciría en los animales (rata o ratón) un estado de depresión o de caída en el estado de ánimo denominado "desánimo conductual". Al forzarlos a nadar en un espacio limitado (cilindro) en el cual el escape es imposible, después de un periodo de vigorosa actividad adoptan una característica postura de inmovilidad, quedando inmóviles y realizando solamente los movimientos necesarios para mantener la cabeza por encima del agua. El hecho de que la mayoría de los tratamientos antidepresivos reduzcan la inmovilidad, refuerza la hipótesis del "desánimo conductual" afirmándose que guarda cierta similitud con la depresión humana (Porsolt, 1981). La P.N.F. se utiliza, así pues, como un modelo útil para la detección de fármacos con actividad antidepresiva.

A raíz de esta interpretación, recogemos textualmente a Porsolt (1977a): "La rata aprende que el escape es imposible y se resigna por sí misma a la condición experimental". Es necesario matizar, sin embargo,

que el término "se resigna", convierte la interpretación en antropomórfica, ya que la inmovilidad difícilmente puede demostrarse que sea una "resignación".

2. La hipótesis de la P.N.F., como una situación de aprendizaje

Diversos autores se aproximan a la P.N.F. desde diversos puntos de vista pero contando todos ellos con el aprendizaje como elemento explicativo común:

2.1. Hawkins y cols. (1978), interpretan la conducta de inmovilidad como una conducta de supervivencia y adaptación, más que como un comportamiento desesperado. Una familiarización con la prueba es lo que va dando lugar a este tipo de inmovilidad.

2.2. O'Neill y cols. (1982), interpretaron la inmovilidad en animales como un índice de adaptación o fatiga, más que como un "desánimo conductual". Lo argumentaron en base a que animales con la habénula lesionada se mostraban más hábiles que los controles, en una exploración subsecuente a la P.N.F. en campo abierto. Los controles mostraron menor actividad debido a que mostraron mayores intentos de escape en la P.N.F., lo que les ocasionó una mayor fatiga que quedó reflejada en una menor actividad en campo abierto. Tal lesión no produce un daño motor (Thornton y cols., 1990), sino que indica el papel positivo que puede jugar la habénula en el empleo de estrategias comportamentales adaptativas.



2. La Prueba de Natación Forzada

2.3. Prince y cols. (1984), argumentan que la natación vigorosa constituye una respuesta poco adaptativa ante una situación inescapable, puesto que resta energía y por consiguiente disminuye la posibilidad de sobrevivir debido a la fatiga. La adopción de una postura de inmovilidad, por el contrario, incrementa la probabilidad de sobrevivir ante periodos de estrés prolongados. Consideran que este test puede tener implicaciones con la depresión humana, pero estas conductas (natación vigorosa, inmovilidad), pueden ser analizadas desde otros contextos distintos al de la depresión.

2.4. Borsini y cols. (1986a), manifiestan que se trata de un comportamiento que surge del desconocimiento de la situación. Es la respuesta que conlleva enfrentarse a una situación nueva y no familiar, pero no por ello, acaba en un "comportamiento depresivo" sino más bien en una adaptación a la nueva situación. Sin embargo, esta prueba es sensible a los tratamientos con antidepresivos, discriminando entre neurolépticos y ansiolíticos, con lo cual, no descartan la posibilidad de que sea un modelo complementario que nos provea de información adicional para un mejor conocimiento de la neurobiología de la depresión (Borsini y cols., 1988a).

2.5. Nishimura y cols. (1988b), investigan la relación entre hundimiento en el agua e inmovilidad. Realizan su investigación con ratas. Distinguen dos grupos: las que se hunden en el agua y las que flotan. Estas últimas muestran una mayor duración de la inmovilidad que las primeras, siendo reflejo de un bajo nivel de reacción emocional y constituyendo una buena estrategia adaptativa para sobrevivir ante un estresor inescapable. Sin

2. La Prueba de Natación Forzada

embargo, las ratas que se hunden muestran una menor duración de la inmovilidad y por consiguiente una mayor natación, considerada como una respuesta poco adaptativa ante una situación inescapable (Prince y cols., 1984).

2.6. De Pablo y cols. (1989, 1991), consideran que se trata de una "inmovilidad aprendida". La primera fase supone para los animales un aprendizaje de la inmovilidad (flotar), y la segunda fase es en realidad un test de retención de lo aprendido en la primera. La hipótesis del "desánimo conductual" supone, según estos autores, una interpretación que se mueve siguiendo un razonamiento circular: los antidepresivos modifican la respuesta de inmovilidad, tal conducta (inmovilidad) es un síntoma de depresión animal, por tanto todas aquellas sustancias que reduzcan la inmovilidad (como es el caso de los antidepresivos), son antidepresivos (De Pablo y cols., 1991).

2.7. Murua y cols (1990) informan que durante este test, las ratas inicialmente tienen una fase de actividad en la cuál los sujetos intentan escapar de una situación aversiva (estrés por natación forzada) y es seguida por una fase de inmovilidad al fracasar los intentos de escape. Esta inactividad comportamental es interpretada como una respuesta adaptativa y "analgésica" ante una situación aversiva inescapable y es mediada por mecanismos opiáceos. Comparan esta reacción de inmovilidad con la descrita por Anisman y cols (1978), que exponen a ratas a shock de larga duración y de intensidad moderada. Las ratas que son sometidas a shock inescapable muestran durante la primera fase de

2. La Prueba de Natación Forzada

exposición una actividad vigorosa remitiendo esta durante los sucesivos ensayos y quedando inactivas.

2.8. West (1990), realiza una revisión con un enfoque que llama "neurocomportamental" de las implicaciones del aprendizaje y la memoria en la P.N.F. El comportamiento de inmovilidad parece ser una buena adaptación a la natación forzada y no un comportamiento específico de la depresión. La literatura nos muestra que la mayoría de los antidepressivos incrementan la movilidad en la P.N.F., este aumento no es debido a que estos fármacos reduzcan los efectos producidos por el estrés o la depresión, sino más bien, porque producen un incremento del vigor y de los intentos de escape con el que los animales responden al estrés por inmersión en el agua. No parece, pues, que sea un modelo válido de depresión. Sugiere que el locus coeruleus incrementa su actividad cuando el sujeto es expuesto a una situación estresante facilitando la habituación (incremento de la inmovilidad) y el recuerdo de esta cuando el animal es sometido, de nuevo, a la misma situación. La inmovilidad es una habituación a la situación que facilita la adaptación del sujeto ante posteriores exposiciones.

2.9. Mitchell y cols. (1991), consideran la inmovilidad en la P.N.F. como una respuesta comportamental ante situaciones de estrés. Las consecuencias de la adrenalectomía en esta prueba (disminución de la respuesta de inmovilidad en la rata), representan un efecto en la formación de memoria, que los glucocorticoides (corticosterona fundamentalmente) van a minimizar. Sugieren que los glucocorticoides se liberan en respuesta al estrés y son necesarios para la consolidación,

2. La Prueba de Natación Forzada

retención y recuperación de la respuesta comportamental ante el estrés, inmovilidad en el caso de la P.N.F.

2.10. Abel (1990; 1991a, 1991b, 1991c, 1991d; 1992a, 1992b, 1992c), realiza toda una serie de experimentos en los que intenta clarificar en un principio la interpretación de la respuesta de inmovilidad. La inmovilidad se debería a una disminución del miedo del sujeto ante la situación, siendo un reflejo del nivel de estrés o emocionalidad que experimenta el animal. En ningún momento relaciona la inmovilidad con el "desánimo conductual", y aunque no establezca una relación directa entre inmovilidad y aprendizaje incluimos, sin embargo, esta investigación dentro de la segunda hipótesis, puesto que es más fácil interpretar la disminución del miedo como una habituación a la situación que como un "desánimo conductual".

Para este investigador, los sujetos experimentales producen una sustancia, cuando son sometidos a natación, que afecta a la respuesta de inmovilidad de los demás sujetos. Si un animal es introducido en un tanque con agua en la que previamente ha nadado otro sujeto de la misma especie, desciende la inmovilidad. La detección de esta sustancia por el sujeto, le genera un aumento del estrés que hace que se mueva más. Esta sustancia emitida por los sujetos experimentales cuando son sometidos a la P.N.F., es identificada como una feromona de baja volatilidad (Abel, 1991c), y cumple los requisitos para ser identificada como tal:

- Produce un efecto comportamental bien definido: disminución de la inmovilidad.

2. La Prueba de Natación Forzada

- Es específica para cada especie. Si el sujeto que ha nadado previamente no es de la misma especie que el que va a nadar a continuación, la disminución de la inmovilidad no ocurre.

- Hay una influencia mínima de la experiencia del animal, en el efecto que le produce la sustancia.

- La disminución de la inmovilidad, no es debida a un "arousal" inespecífico del sujeto.

En la presente Tesis Doctoral se realiza un trabajo experimental que es desarrollado siguiendo esta segunda interpretación de la P.N.F. La adaptación a la situación, la habituación y en general el aprendizaje parecen ser un nexo de unión para todos aquellos investigadores que se centran en el estudio de esta prueba y dan una explicación de la conducta observada distinta del "desánimo conductual".

3. NEUROTRANSMISION COLINERGICA Y MEMORIA

3. NEUROTRANSMISION COLINERGICA Y MEMORIA

3.1. NEUROTRANSMISION COLINERGICA

Hasta 1921 se mantuvo el supuesto de que el impulso nervioso pasaba de célula a célula, o de célula a músculo a través de transmisión eléctrica. Con Otto Loewi, se implanta la "Teoría química". En un experimento ya clásico dentro de la investigación en Neurobiología, Loewi hizo responsable de la transmisión a una sustancia, que no identificó en su momento, y que llamó sustancia vagal (Vagus-stoff). Cinco años después de su trabajo inicial Loewi demostró que esta sustancia liberada era la acetilcolina (ACh) (Snyder, 1992).

En este apartado se verá la biosíntesis de la ACh y su actividad en una sinapsis, su degradación, los principales receptores colinérgicos, las vías colinérgicas y los principales fármacos que de alguna manera estén implicados en la neurotransmisión colinérgica.

Biosíntesis y actividad de la ACh

La ACh se sintetiza en las terminaciones nerviosas en un solo paso enzimático, en el que se unen dos sustancias químicas: la colina y el acetil-coenzima A. La enzima que cataliza la reacción recibe el nombre de colinacetiltransferasa (CAT), y se encuentra en forma libre en el citoplasma de las terminaciones nerviosas que contienen ACh (ver Fig. 3.1.1.). A esta ACh, se le denomina ACh libre o extravesicular.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

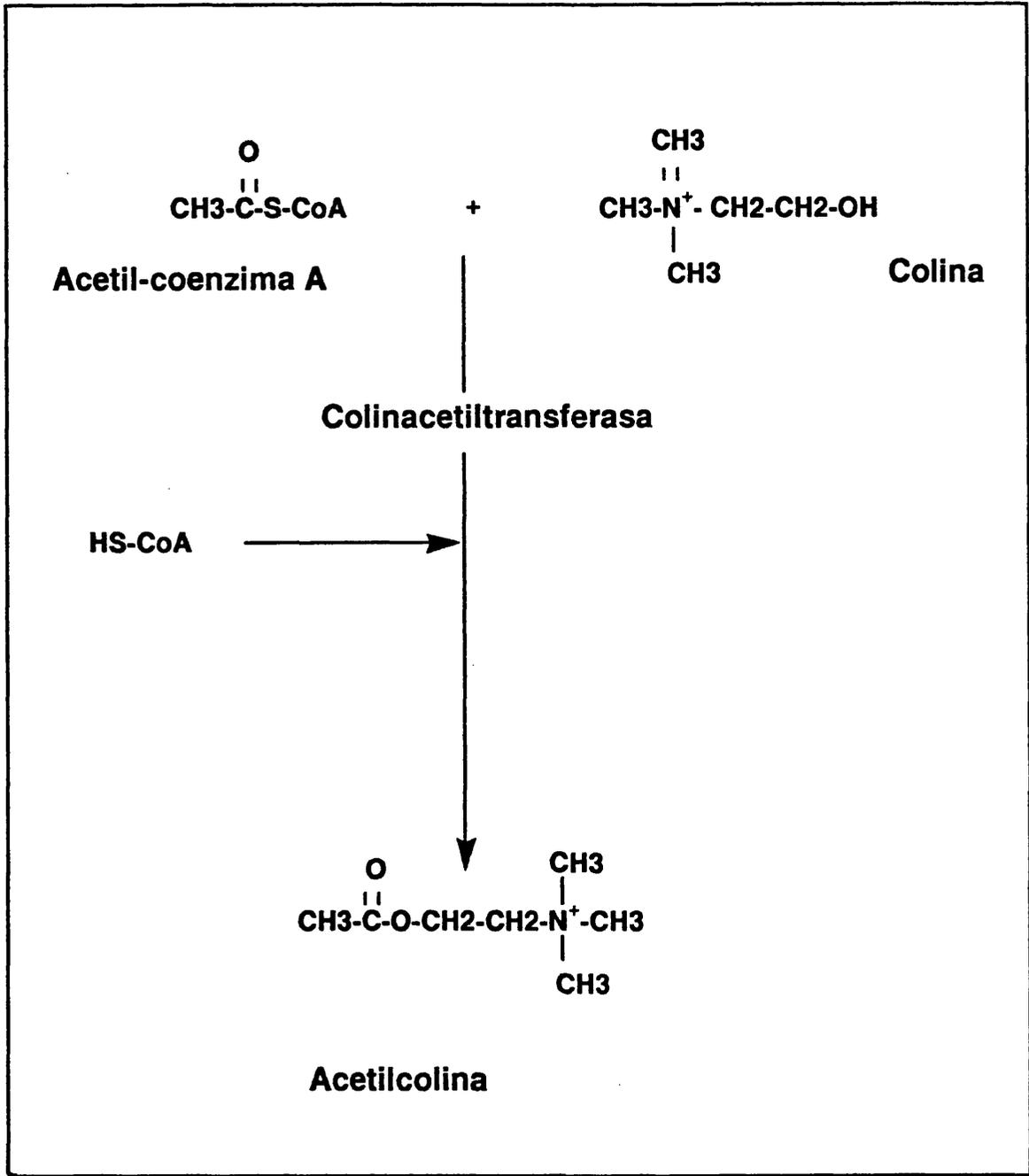


Fig. 3.1.1. Biosíntesis de la ACh a partir de la colina y del acetil-coenzima A

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

Inicialmente se aceptó la "Teoría del neurotransmisor en vesícula", que mantiene que la ACh libre pasa a incorporarse a las vesículas sinápticas hasta que llega un impulso nervioso y provoca su liberación al espacio sináptico. Sin embargo, actualmente existe otra teoría que mantiene que no toda la ACh almacenada en las vesículas es la que se vierte en el espacio sináptico, sino que sería la ACh libre o extraventricular la que se vertería realmente, siendo la ACh vesicular una especie de reserva del neurotransmisor (Simón, 1982). Este proceso queda reflejado en la Fig. 3.1.2.

Degradación

Cuando el neurotransmisor es reconocido por los receptores de la neurona postsináptica, se producen ciertas modificaciones celulares, mediadas por unos agentes conocidos como segundos mensajeros, que traducen el reconocimiento del neurotransmisor por el receptor en un cambio de la frecuencia de disparo y de la actividad metabólica general de la neurona postsináptica. El segundo mensajero más conocido es el AMPc (adenosin-3, 5 monofosfato cíclico), formado a partir de su precursor, el ATP (adenosín trifosfato). Otro sistema de segundo mensajero de parejo interés es el del ciclo fosfoinosítido. Tanto el sistema del AMPc como el del ciclo fosfoinosítido son muy complejos y todavía no se conoce bien su funcionamiento.

En el caso de la ACh (ver Fig. 3.1.3.), una vez ya ha actuado sobre el receptor, se activa una segunda enzima: la acetilcolinesterasa (AChE),

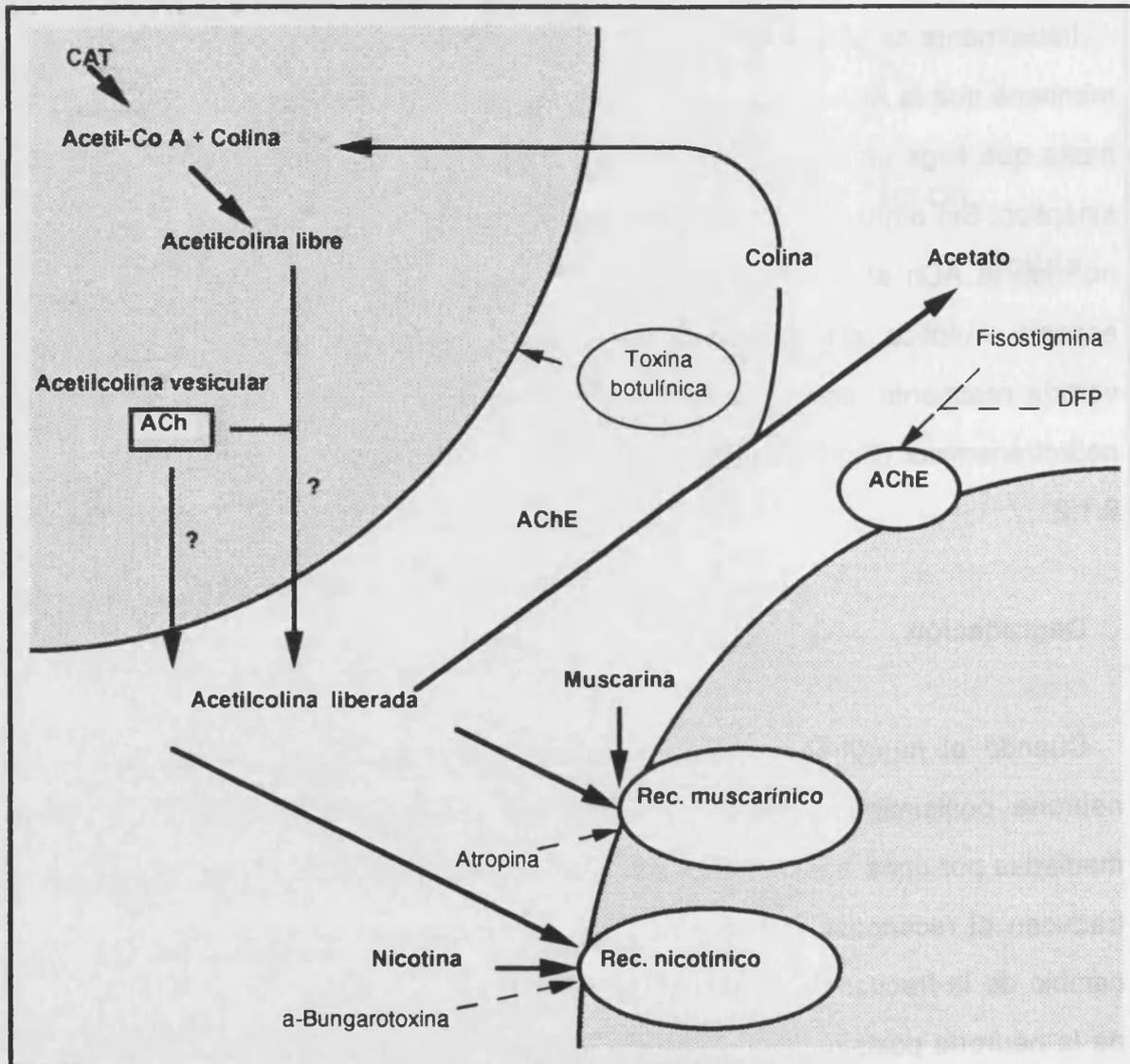


Fig. 3.1.2. Actividad de la ACh en una sinapsis.

CAT: colinacetiltransferasa

AChE: acetilcolinesterasa

DFP: diisopropilfluorofosfato

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

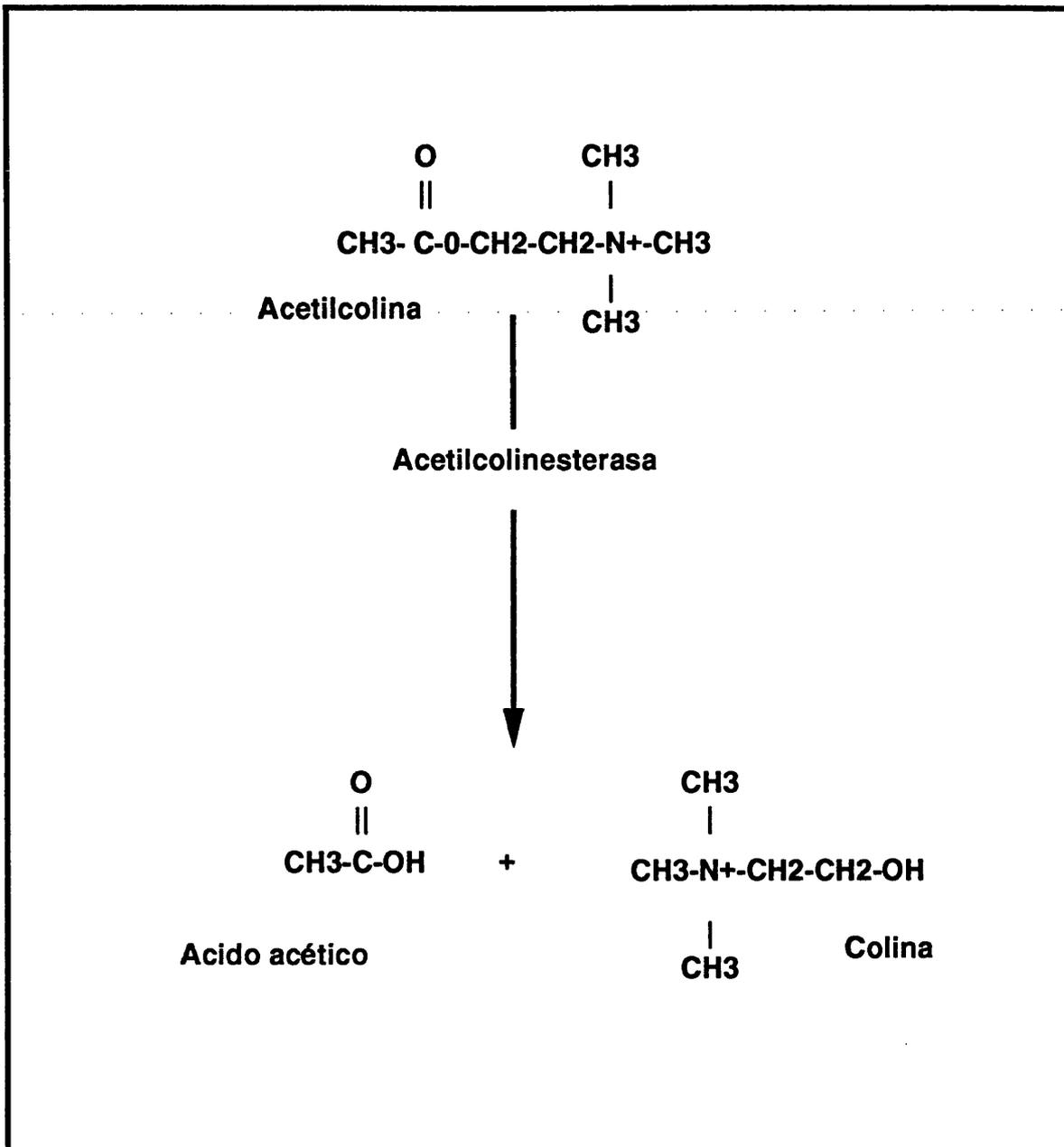


Fig. 3.1.3. Degradación de la ACh por la AChE (acetilcolinesterasa)

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

que rompe el enlace de la colina con el ácido acético. La colina resultante torna al interior de la terminación nerviosa (presináptica), mediante un mecanismo de difusión pasiva.

Receptores colinérgicos

Los principales receptores colinérgicos son de dos tipos:

1- Nicotínicos. La nicotina mimetiza los efectos de la ACh. Estos receptores se encuentran en el tálamo, corteza cerebral, médula espinal y ganglios del sistema simpático y parasimpático.

2- Muscarínicos. La muscarina también mimetiza los efectos de la ACh. Estos receptores se encuentran en neuronas profundas de la corteza cerebral y en el músculo liso, inervado éste por fibras postganglionares del sistema parasimpático.

Vías colinérgicas

En el Sistema Nervioso Vegetativo la ACh es el neurotransmisor de todos los nervios que actúan en los músculos voluntarios, y de la mayoría de los nervios de las glándulas del cuerpo. A nivel del Sistema Nervioso Central, Dekker y cols. (1991) presentan las vías cerebrales colinérgicas de los mamíferos como sigue:

1. Las proyecciones del núcleo septal medial y de la banda diagonal de Broca al hipocampo vía fimbria-fornix.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

2. Y las proyecciones del núcleo basal magnocelularis (NBM) al neocórtex. También existen proyecciones del NBM a otras estructuras cerebrales, tales como la amígdala y el tálamo.

Fármacos implicados con la neurotransmisión colinérgica

Los efectos de la utilización de ciertos fármacos que bloquean los receptores de la ACh, fueron aprovechados en la práctica médica siglos antes de que nadie hablase de neurotransmisores. Los extractos de belladona, fueron utilizados desde los tiempos de Hipócrates para aliviar los desarreglos intestinales. A mediados del siglo XX se aisló el ingrediente activo de la belladona: la atropina, que junto con la escopolamina constituyen los dos bloqueadores colinérgicos (antagonistas muscarínicos) más conocidos. Dentro de los antagonistas nicotínicos la D-tubocurarina, conocida como "curare" y utilizada por los indios amazónicos hace siglos como veneno en las flechas, el tetraetilamonio, la gallamina y la succinilcolina son algunos de los más comunes.

Entre los inhibidores de la síntesis de ACh, destaca el hemicolinium-3 (HC-3), que interfiere la captura de colina. Y entre los inhibidores de la liberación de ACh, la toxina botulínica es la más conocida.

Los anticolinesterásicos, inhibidores de la AChE, evitan la destrucción de ACh liberada en sinapsis. Se clasifican en dos tipos:

- Reversibles: como la eserina (fisostigmina) y la neostigmina.
- Irreversibles: como el diisopropilfluorofosfato (DFP).

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

Los efectos de los anticolinesterásicos, pueden ser contrarrestados con altas dosis de atropina. Uno de los síntomas más llamativos de la sobredosis de atropina es la pérdida de memoria. La capacidad de la atropina para bloquear los receptores colinérgicos hace suponer, junto con lo dicho anteriormente, que las neuronas colinérgicas intervienen en los procesos mnésicos, pero esta relación la trataremos en el siguiente punto.

3.2. HIPOTESIS COLINERGICA DE LA MEMORIA

Antes de abordar el tema de la "Hipótesis Colinérgica de la Memoria", es necesario realizar una serie aclaraciones que nos permitirán un mayor entendimiento del punto a tratar.

Consideraciones previas

La experimentación animal reúne unas condiciones que deben ser rigurosamente controladas. Concretamente, la metodología comportamental en los experimentos de aprendizaje y memoria debe ser muy rigurosa, puesto que la duración de estos procesos, el efecto de la administración de fármacos, el tiempo de administración, periodos entre test y retest, etc. son variables que pueden dar lugar a resultados e interpretaciones erróneas, debidas a la aplicación de una mala metodología.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

La distinción entre aprendizaje y memoria, es difícil de establecer, por ser procesos que siempre van juntos. Existen numerosas definiciones de aprendizaje que coinciden en señalar que se trata de un cambio relativamente permanente de la conducta que ocurre como resultado de la experiencia, excluyendo a la fatiga y a los factores motivacionales como posibles causas del cambio (Razran, 1971; Tarpy, 1977; Delacour, 1982). Entre las definiciones de memoria, hemos recogido la de Zornetzer (1982, pag. 719): "Aquellos procesos neurobiológicos implicados en el almacenamiento, mantenimiento y reutilización de la información, que tienen lugar cuando ha terminado una situación de aprendizaje"; y la definición de Wickelgren (1977, pag. 6): "Recuerdo de algunas de las experiencias anteriores", Wickelgren matiza señalando que el término se utiliza más generalmente para referirse a los cambios que ocurren en el sistema nervioso como resultado de la experiencia y que pueden afectar al comportamiento.

Como hemos dicho arriba los términos de aprendizaje y memoria se asocian normalmente, pero no podemos decir que se haya producido un aprendizaje hasta que la memoria no lo ha recuperado en algún momento posterior. Y aunque esto ocurra, no se puede garantizar que la memoria de ese aprendizaje se recupere en el futuro.

Se han realizado diferentes clasificaciones de la memoria, entre ellas está la realizada por Restle (1974), que distingue cuatro niveles de memoria: memoria sensorial, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo episódica y memoria a largo plazo semántica.

3. *Neurotransmisión Colinérgica y Memoria*

Otra clasificación es la que distingue entre: memorias implícitas o no declarativas, que no requieren un registro consciente de la información y memorias explícitas o declarativas, que precisan que el registro de la información se realice conscientemente (Kandel y cols., 1992). Son memorias a corto plazo que a través de la consolidación pasan a ser memorias a largo plazo.

A la memoria declarativa a corto plazo se la denomina con frecuencia memoria de trabajo, ambas, consisten en una forma de conducta no observable, en la cuál repetimos la información y pensamos sobre ella (ej. para memorizar un número de teléfono repetiremos, para nosotros mismos, los números que lo forman). Esta forma de memoria (memoria declarativa a corto plazo o memoria de trabajo) puede mantenerse durante largo tiempo y da lugar a la memorias declarativa a largo plazo. La memoria no declarativa es más pasiva, no se piensa en ella y funciona automáticamente. Un ejemplo donde intervendrían ambos tipos de memoria es el siguiente: Recordar dónde aparcamos el coche en el garaje esta mañana (aplicación de la memoria declarativa o de trabajo) y dirigirnos hacia el garaje (aplicación de la memoria no declarativa).

En la memoria a corto se produce actividad neural temporal y en la memoria a largo plazo se producen cambios físicos en las conexiones sinápticas. Pero siempre la actividad neural será la que inicie la memoria a largo plazo (Carlson, 1993) (ver Fig. 3.2.1.). La actividad neural de la memoria a corto plazo implicaría cambios en la conductancia del potasio y activaría la bomba de sodio-potasio (Gibbs y cols., 1977). Los cambios

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

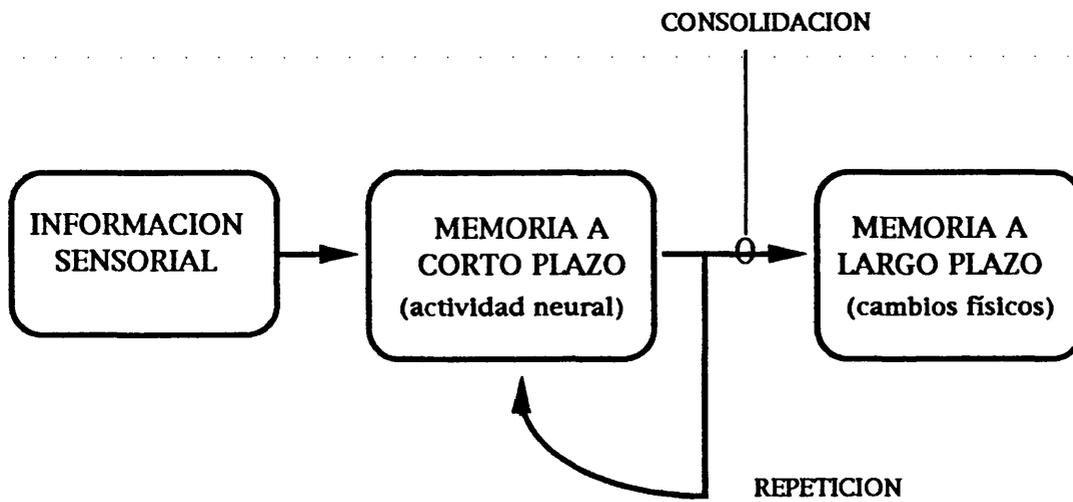


Fig. 3.2.1. Modelo simple del proceso de aprendizaje. (Modificado de Carlson, 1993)

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

físicos en las conexiones sinápticas de la memoria a largo plazo serían producidos por la síntesis de proteínas (Carlson, 1993; Gibbs y cols., 1977). Son necesarias, sin embargo, más investigaciones para determinar los cambios celulares que produce el aprendizaje en el sistema nervioso de los mamíferos.

En general son distinguidas y aceptadas tres tipos o fases temporales de la memoria (Matthies,1980):

1. Memoria a corto plazo: almacenamiento operativo para el procesamiento de la información durante el aprendizaje.

2. Memoria intermedia o a medio plazo: es un almacén de la información transitorio hasta que la memoria a largo plazo sea completada.

3. Memoria a largo plazo: es un almacén permanente de la información.

El almacenamiento de recuerdos implica cambios sinápticos, tanto fisiológicos, como sería el aumento de moléculas de transmisor liberadas por los impulsos nerviosos y que alterarían la respuesta de la célula postsináptica; como estructurales, por ejemplo un aumento en el número de terminales nerviosas producido por el entrenamiento. Así pues, "la formación de la memoria puede verse modulada (facilitada o alterada) por estados neurales y por gran variedad de agentes, como estimulantes,

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

depresores, ciertos neurotransmisores y por la estimulación sensorial (Rosenzweig y cols., 1992).

Heise (1981), realizó un esquema de los procesos implicados en aprendizaje y memoria, y de los momentos en los que estos procesos podrían ser afectados por la administración de un fármaco. Este esquema sirve como diseño para cualquier experimento de aprendizaje y memoria. Y como puede observarse (ver Tabla 3.2.1.), se distinguen tres procesos: aprendizaje, retención y recuperación; estos dos últimos forman parte de la memoria; que pueden ser afectados independientemente, dependiendo del momento de administración del fármaco:

- El aprendizaje se verá afectado si el fármaco es administrado antes de que ocurra.
- Si por el contrario es administrado después del aprendizaje, lo que se verá afectada es la retención.
- Y si es administrado antes de la recuperación será esta la que quede afectada.

Para distinguir correctamente estos procesos y para que el fármaco sea aplicado correctamente, los experimentos de aprendizaje y memoria constan de dos tests separados por un periodo de tiempo, en el que tiene lugar la retención de lo aprendido. Este periodo de tiempo puede variar entre segundos, horas, días e incluso meses; dependiendo de la naturaleza de la tarea a aprender.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

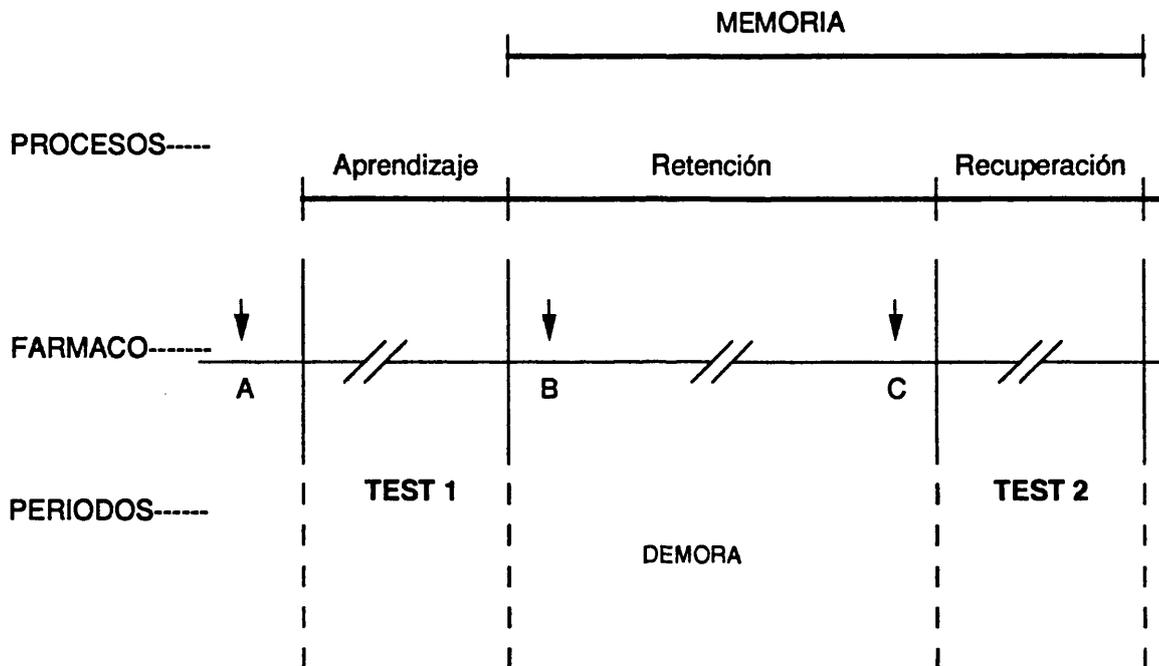


Tabla 3.2.1. Representación esquemática de los diferentes procesos implicados en aprendizaje y memoria, y momentos (A, B, y C) en los que puede administrarse un fármaco en este tipo de experimentos. (Modificado de Heise, 1981).

Hipótesis colinérgica de la memoria

La hipótesis colinérgica de la memoria establece que existe una implicación del sistema colinérgico en los procesos de aprendizaje y que la eficacia en la transmisión de las "sinapsis mnésicas", como las llama Drachman (1982), varían en función del tiempo que ha transcurrido tras el aprendizaje (Deutsch, 1971, 1983). Drachman (1982), entiende que la memoria desde este enfoque sería una ampliación de la conductividad sináptica en el sistema colinérgico. La existencia de un nivel crítico de ACh permitiría su óptimo funcionamiento, un déficit de ACh impediría que las sinapsis mnésicas alcanzasen el umbral necesario para la descarga de impulsos y un exceso de ACh daría lugar a un bloqueo despolarizante.

Tanzi (1893), ya sugirió la intervención en memoria y aprendizaje de algún tipo de cambio sináptico. Deutsch (1983), obtuvo una serie de resultados que fueron decisivos en posteriores interpretaciones del aprendizaje y la memoria, consolidando la "hipótesis colinérgica de la memoria". Sus resultados pueden resumirse en la Fig. 3.2.2. y ponen de manifiesto lo siguiente:

- En primer lugar, que existe una alteración en la transmisión sináptica como resultado del aprendizaje.

- Que las sinapsis colinérgicas son modificadas como resultado del aprendizaje, y es la membrana postsináptica la que comienza a ser más sensible a la ACh, después del aprendizaje y hasta cierto nivel.

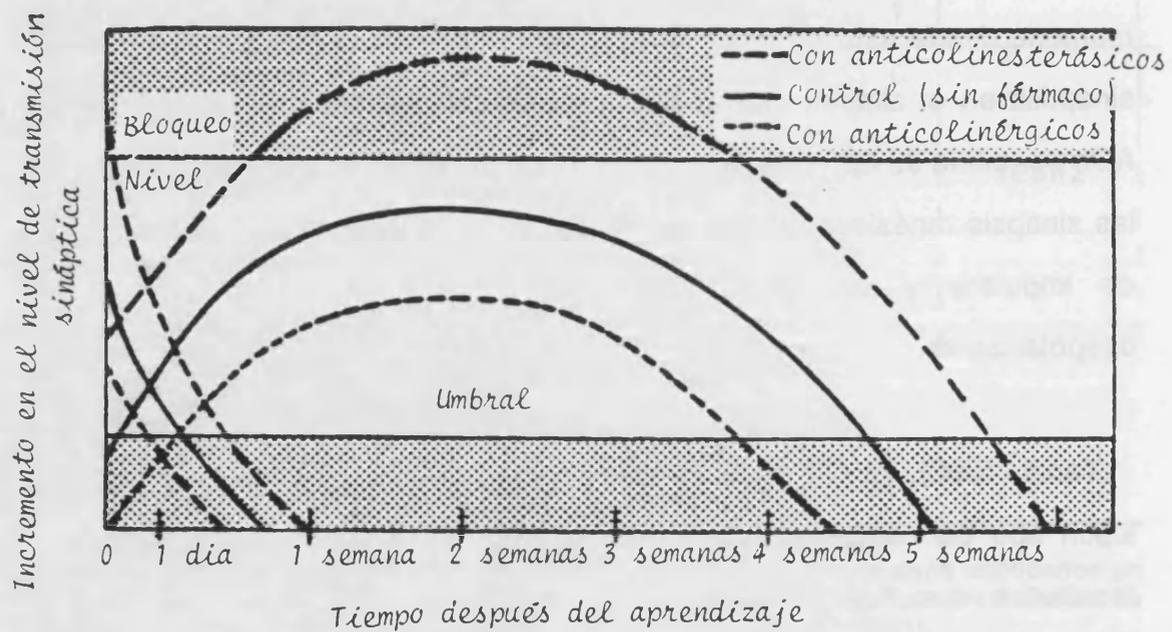


Fig. 3.2.2. Cambios esperables en las sinapsis de la memoria después del entrenamiento y con intervención farmacológica. (Adaptado de Deutsch, 1983)

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

- Sobrepasado este nivel, la sensibilidad declina y va remitiendo hasta el olvido de ese aprendizaje.

- Hay evidencia de que existe una fase inicial en la que disminuye la sensibilidad a la colinesterasa o en la que aumenta la sensibilidad a los anticolinérgicos, reflejando la existencia de un conjunto paralelo de sinapsis que rápidamente decae, sirviendo de almacén a corto plazo.

- Incrementando la cantidad de aprendizaje, se produce un aumento en la conductancia de cada conjunto de sinapsis, sin incrementar su número.

- Y por último, tanto el aprendizaje original como la extinción están "bajo control" de las sinapsis colinérgicas.

Los inhibidores de la AChE (anticolinesterásicos), tendrán diferentes efectos en la conducción sináptica dependiendo de la cantidad de ACh que exista durante la transmisión y de la sensibilidad de la membrana postsináptica. Según la Fig. 3.2.2. encontraremos una facilitación o un bloqueo dependiendo de en qué momento después del aprendizaje, inyectemos la misma dosis de anticolinesterásicos. Dañarán la retención cuando sean dados entre la primera y la tercera semanas después del aprendizaje y mejorarán la retención cuando sean dados antes de la primera semana o a partir de la cuarta semana. Los efectos de fármacos potenciadores o inhibidores de las sinapsis colinérgicas sobre la memoria están en función de la concentración de ACh en el momento de la administración del fármaco.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

Como se vió en el apartado anterior la ACh es destruida por el enzima colinesterasa, y los anticolinesterásicos impiden casi en su totalidad la destrucción de la ACh. Deutsch y cols. (1983), indican que la retención de la discriminación en un laberinto en Y esta afectada por una serie de sustancias tales como la fisostigmina o el diisopropil-fluorofosfato que bloquean la degradación de la enzima AChE, dando lugar a un aumento de la ACh.

Otras investigaciones que han utilizado escopolamina (antagonista muscarínico), fisostigmina (agonista nicotínico) o el agonista muscarínico arecolina, apoyan también a la hipótesis colinérgica del aprendizaje y la memoria (Drachman, 1977; Flood y cols., 1984).

Podríamos prever que la administración de fármacos que favoreciesen las sinapsis colinérgicas, daría lugar a un aumento de la memoria por encima de lo normal. No ocurre ésto, ya que se ha visto que los fármacos administrados que favorecen las sinapsis colinérgicas sólo producen una mejora de la memoria en aquellos individuos en los cuales existe un déficit. El fármaco actuará normalizando los niveles de sustancias químicas cerebrales.

Dekker y cols. (1991) dieron un especial interés al núcleo basal magnocelularis (NBM). Lesiones de esta estructura han sido propuestas como un modelo de la Enfermedad de Alzheimer (Gower, 1986; Wenk y cols., 1987). El descubrimiento de que en esta enfermedad se encuentra una pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal, ha

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

servido de estímulo para expandir la búsqueda en las funciones del sistema colinérgico central (Fibiger, 1991).

Queda confirmado que descensos de ChAT en el córtex y en el hipocampo es una de las irregularidades neuroquímicas más consistentes en la Enfermedad de Alzheimer. Existe sin embargo una fuerte polémica acerca de la similitud de esta enfermedad con los daños en aprendizaje y memoria inducidos farmacológicamente con sustancias tales como la escopolamina (Bartus y cols. 1982), o a través de lesiones en la vía colinérgica del cerebro anterior como el NBM o el area septal medial (Dekker y cols., 1991).

Podemos señalar por tanto, que:

- El sistema colinérgico juega un importante papel en formas de aprendizaje y memoria (Ridley y cols., 1991), implicadas también en la Enfermedad de Alzheimer (daño específico debido a una disfunción colinérgica).

- Sin embargo, existen otros muchos factores que pueden también alterar la formación de la memoria (Rosenzweig, 1992), como el estado emocional que sigue a la situación de aprendizaje y el estado general de activación del organismo, siendo óptimo un estado de activación moderado.

- Aunque los fármacos colinérgicos sean los que más atención han recibido por su implicación con el aprendizaje, fármacos estimulantes (anfetamina y cafeína), depresores (fenobarbital y el hidrato de cloral),

3. *Neurotransmisión Colinérgica y Memoria*

péptidos opiáceos (morfina) y hormonas (ACTH, vasopresina y oxitocina) también modulan la formación de la memoria.

- Es necesario continuar la investigación en la línea de la hipótesis colinérgica de la memoria, pero sin olvidar que sólo es una faceta importante, aunque quizá sea la más importante dentro del aprendizaje y la memoria.

3.3. FARMACOS COLINERGICOS Y P.N.F.

El dedicar un apartado al efecto de estos fármacos en la P.N.F., se debe a que en los Experimentos 5, 6, 7 y 8 se ha utilizado un antagonista de la ACh, el bromhidrato de escopolamina. Los efectos de diferentes fármacos colinérgicos y anticolinérgicos en la P.N.F. aparecen reflejados en la tabla 3.3.1. (al final de este punto). Los apartados que se estudian y las abreviaturas utilizadas son los mismos que en la tabla 2.3.2.

En la tabla aparecen fármacos agonistas y antagonistas de la ACh, administrados en ratas antes de la primera o segunda fase y en ratones siempre antes de la primera fase, puesto que utilizan la P.N.F. siguiendo el procedimiento tradicional (Porsolt y cols., 1977a, 1977b), excepto Bhattacharya y cols (1991), que realizan una sola fase de 15 min utilizando ratas como sujetos experimentales.

Existen pocos trabajos en los que se estudie el efecto de estos fármacos en la P.N.F., y los que hay, generalmente, utilizan la prueba

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

como un test de criba. La utilización de ratones como sujetos experimentales hace que la carencia de este tipo de trabajos sea mayor.

Generalmente estos fármacos son utilizados en pruebas de aprendizaje y memoria (ej. Flood y cols., 1986; Haroutunian y cols., 1985) para interferir con algunos de los procesos implicados en el aprendizaje. El efecto de estos fármacos en la P.N.F. lo resumimos a continuación:

a) Los agonistas de la ACh: arecolina, McN-A-343, oxotremorina, carbachol y fisostigmina; han sido administrados a ratas antes de la primera fase y todos producen un aumento significativo de la conducta de inmovilidad en la segunda fase.

b) Los antagonistas de la ACh: atropina, escopolamina, benztropina, benacticina, danitracina, ciproheptadina, pirenzepina, clozapina y transclorprotixene, producen una disminución significativa de la conducta de inmovilidad en la fase de test, los dos últimos fármacos son más efectivos en ratones que en ratas. El AF-DX 116 y la gallamina producen sin embargo un aumento significativo de la conducta de inmovilidad.

Con respecto al efecto en la P.N.F. del AF-DX 116 y de la gallamina, hay que puntualizar que solamente han sido probados por Bhattacharya y cols. (1991) y el procedimiento utilizado se aleja del estándar, puesto que solamente realizan una única fase de 15 min en la cuál es registrada la inmovilidad los 5 min últimos.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

Interpretando la P.N.F. desde la hipótesis del "desánimo conductual", podemos considerar el grupo de fármacos anticolinérgicos como falsos positivos. Mientras que los facilitadores de la transmisión colinérgica producen un efecto depresor. Ninguno de estos efectos de los fármacos colinérgicos tiene explicación posible desde la óptica de la hipótesis del "desánimo conductual". Sin embargo, desde la hipótesis del "aprendizaje" los resultados son los esperados, puesto que, en general los agonistas colinérgicos estarían mejorando la respuesta de inmovilidad (aprendida) al aumentarla y los antagonistas colinérgicos la estarían dañando al disminuirla.

De entre los fármacos anticolinérgicos citados en la tabla, la escopolamina es utilizada con un rango de dosis que va desde 0.25 hasta 10 mg/kg. La vía de administración en ratas es intraperitoneal y en ratones subcutánea y en ambas especies siempre se administra de forma aguda antes de la primera o segunda fases. El efecto parece ser dependiente de la dosis y del tiempo de administración, factores ambos muy tenidos en cuenta en la hipótesis colinérgica de la memoria y en los experimentos de aprendizaje. Con dosis superiores a 1 mg/kg, tanto en ratas como en ratones, se observa una disminución significativa de la conducta de inmovilidad.

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

Tabla 3.3.1. EFECTOS DE DISTINTOS FARMACOS COLINÉRGICOS EN LA P.N.F.

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFECTO test	AUTORES
AGONISTAS DE LA ACh						
Arecolina						
10	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
25	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.001)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Carbachol						
1 µg	i.c.v.	A	5' a. 2F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
2 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
10 µg	i.c.v.	A	5' a. 2F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
10 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	N.S.	Bhattacharya y cols. (1991)*
20 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Fisostigmina						
0.2	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	< Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
0.25	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
0.5	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
0.5	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
1	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.001)	Bhattacharya y cols. (1991)*
1	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
McN-A-343						
5 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
20 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Nicotina						
1 µg	i.c.v.	A	5' a. 2F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
Oxotremorina						
0.5	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	N.S.	Bhattacharya y cols. (1991)*
1	i.p.	A	30'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
ANTAGONISTAS DE LA ACh						
AF-DX 116						
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	N.S.	Bhattacharya y cols. (1991)*
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Atropina						
1 µg	i.c.v.	A	5' a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
2.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
5	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMÓN.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	< lnm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< lnm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	< lnm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.05)	Mancinelli y cols. (1988)
10	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
10	i.p.	SC (2 adm)	24-1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.01)	Mancinelli y cols. (1988)
20	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.05)	Mancinelli y cols. (1988)
25	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.01)	Mancinelli y cols. (1988)
25	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.05)	Mancinelli y cols. (1988)
10	i.p.	A	30' a. 1F	Ro (CD ChR)	< lnm (<0.05)	Devoice y cols. (1984)
Benacticina						
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.05)	Browne (1979)
Benztropina						
1	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.05)	Browne (1979)
5.6	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
Ciproheptadina						
1	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.05)	Browne (1979)
3.2	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
Clozapina						
2.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< lnm (<0.01)	Górka y cols. (1985)
5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< lnm (<0.01)	Górka y cols. (1985)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
Danitracina						
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< lnm (<0.01)	Browne (1979)
Escopolamina						
0.25	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
0.25	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
0.5	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
0.5	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
0.5	i.p.	A	lnm. desp. 1F	Ra (W)	N.S.	De Pablo y cols. (1991)
1	i.p.	A	lnm. desp. 1F	Ra (W)	> Act (<0.01)	De Pablo y cols. (1991)
1.5	i.p.	A	30' a. 2F	Ra (CD Ch R)	< lnm (<0.05)	Mancinelli y cols. (1988)
1.5	i.p.	A	24 a. 2F	Ra (CD Ch R)	N.S.	Mancinelli y cols. (1988)
5	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	< lnm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
10	i.p.	A	1 a. 1F	Ra (W)	< lnm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
0.1	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	N.S.	Browne (1979)

3. Neurotransmisión Colinérgica y Memoria

DOSIS (mg/kg)	VIA	ADMON.	TIEMPO (h)	ESPECIE	EFEECTO test	AUTORES
1	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< Inm (<0.01)	Browne (1979)
Gallemina						
5 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.05)	Bhattacharya y cols. (1991)*
10 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	> Inm (<0.001)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Pempidina						
1 µg	i.c.v.	A	5' a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Herman y cols. (1981)
Pirncepina						
5 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	< Inm (<0.01)	Bhattacharya y cols. (1991)*
10 µg	i.c.v.	A	15'a. 1F	Ra (W)	< Inm (<0.001)	Bhattacharya y cols. (1991)*
Trans-clorprotixene						
0.1	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
0.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
1.5	p.o.	C (20 adm)	En 11 días a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
2.5	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
10	i.p.	A	1 a. 2F	Ra (W)	N.S.	Górka y cols. (1985)
10	s.c.	A	1 a. 1F	Ro (CDI ChR)	< Inm (<0.05)	Browne (1979)

*Realiza solamente una fase de 15'. Registra la inmovilidad los 5' últimos y todos los sujetos son pretratados 1 h. antes del test con atropina ethiodide

4. HIPOTESIS

4. HIPOTESIS

"La hipótesis de trabajo es un supuesto provisionalmente aceptado, que no nos sirve para la explicación de un hecho sino que es más bien como un hilo conductor para la labor de investigación y un incentivo para el estudio experimental de problemas especiales" (Traxel, 1970).

Esta tesis asume una interpretación alternativa, a la del "desánimo conductual", de la conducta de inmovilidad mostrada por los sujetos experimentales en la P.N.F. Según nuestra hipótesis lo que sucede es que los animales aprenden a mantenerse a flote realizando la cantidad mínima de movimiento, adaptándose de la mejor manera, a la nueva situación. En este trabajo consideramos a la primera fase de la P.N.F. como una sesión de aprendizaje y a la segunda como una fase de recuperación de lo aprendido.

Dos tipos de hipótesis son presentadas para verificar la interpretación que hemos dado de la P.N.F.:

4. Hipótesis

1. Hipótesis conductual.

En general esta hipótesis surge a raíz de todos aquellos investigadores que han dado una interpretación de la conducta de inmovilidad de la P.N.F. relacionada con el aprendizaje (Hawkins y cols., 1978; De Pablo y cols., 1989, 1991; West, 1990; Mitchell y cols., 1991). Pensamos, por tanto, que si el aprendizaje está implicado en la P.N.F., dos procesos de aprendizaje como son el olvido y la habituación se manifestarán también.

La habituación se define como un descenso de la respuesta a un estímulo como resultado de la repetición del mismo (Thompson y cols., 1988). En relación con esta definición suponemos que:

1.1. Si la repetición de la P.N.F. en los mismos sujetos experimentales produce una habituación de la respuesta de movilidad entonces la actividad natatoria de los sujetos disminuirá progresivamente conforme se vaya repitiendo la prueba (entre fases) y a lo largo de cada prueba (intra fase).

La diferencia entre lo que aprendemos y retenemos es lo que se denomina olvido. La causa más frecuente del olvido es el paso del tiempo (Ebbinghaus, 1885) y en la P.N.F. suponemos que:

1.2. Si el descenso en la actividad natatoria que típicamente se observa en la segunda fase de la P.N.F. se debe al recuerdo de lo aprendido en la primera, entonces aumentando el intervalo entre las

fases se favorecerá el "olvido", y se observará un incremento en la actividad conforme este intervalo sea mayor. Se considerará que se ha producido olvido cuando en la segunda fase los sujetos presenten el mismo nivel de actividad que habían presentado en la primera.

2. Hipótesis farmacológica.

La administración de fármacos que dañen los procesos de aprendizaje y memoria tendrán un efecto en la P.N.F. si estos procesos, realmente, están implicados en la prueba. La escopolamina es un antagonista muscarínico comúnmente utilizado en la literatura en pruebas de aprendizaje y memoria (Platel y cols., 1982; Buresová y cols., 1986; Flood y cols., 1986; Bartus y cols., 1987; Porsolt y cols., 1987; Laborit y cols., 1987, 1989; Spangler y cols., 1988; Quatermain y cols., 1988; Rush, 1988; Izquierdo, 1989; Nakahara y cols., 1990; Decker y cols., 1990; Itoh y cols., 1990; Pitsikas y cols., 1992) y es el fármaco elegido en la presente investigación.

En la memoria participan varios procesos (Heise, 1981; Izquierdo, 1989). Entre ellos la adquisición, la consolidación y la recuperación han sido interferidos por la escopolamina en pruebas de aprendizaje y memoria (Flood y cols. 1986; Spangler y cols., 1988; Rush, 1988; Decker y cols., 1990). Por tanto, en la P.N.F.:

2.1. Si la escopolamina, administrada después de la primera fase, afectase al proceso de consolidación de lo aprendido se observaría, en la segunda fase, un aumento de la actividad natatoria de los sujetos

4. Hipótesis

experimentales. Estos sujetos mostrarían, además, una actividad constante a lo largo de la segunda fase.

2.2. Si la escopolamina, administrada antes de la primera fase, dañase la adquisición y la consolidación de lo aprendido en esta fase; se observaría, entonces, un aumento de la actividad natatoria tanto en la primera como en la segunda fase. Los sujetos experimentales mostrarían, además, una actividad constante dentro de cada una de las fases.

2.3. Si la escopolamina, administrada antes de la primera y de la segunda fases, deteriorase la adquisición y la consolidación de la primera fase y la retención de la segunda, se produciría un deterioro completo del aprendizaje, observándose en la segunda fase la misma actividad que en la primera. La actividad de los sujetos se mantendría, además, constante dentro de cada una de las fases.

En la introducción de cada experimento se retomarán las hipótesis apropiadas y se explirán con más detalle.

5. HABITUACION Y OLVIDO EN LA PRUEBA DE NATACION FORZADA

5. HABITUACION Y OLVIDO EN LA PRUEBA DE NATACION FORZADA

La hipótesis conductual enunciada parte de que tanto la habitación como el olvido son fenómenos del aprendizaje, que se pueden dar en la P.N.F.

Habitación

Se entiende por habitación, la disminución de la respuesta a un estímulo como resultado de la repetición del mismo, esta disminución no puede ser atribuida a adaptación sensorial o fatiga motora (Thompson y cols., 1986, 1988). Los estudios conductuales sobre la habitación muestran que tiene una serie de propiedades (Thompson y cols., 1988):

- La habitación es específica de un estímulo. La respuesta disminuye ante un estímulo específico; y alterando las características del estímulo habitado la respuesta aumenta.
- La disminución de la respuesta es mayor ante un estímulo intenso que ante un estímulo débil.

La habitación es un tipo de aprendizaje no asociativo (Thompson, 1986). Este tipo de aprendizaje implica experiencia con uno o dos estímulos que no tienen, necesariamente, una relación temporal. Sin embargo, la habitación puede ir acompañada de asociación, y viceversa, el aprendizaje asociativo (condicionamiento clásico e instrumental) también puede acompañarse de habitación.

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

La habituación a corto plazo ha sido estudiada en *aplysia* y parece ser un mecanismo que se produce por un descenso de la transmisión sináptica, conocido como depresión homosináptica en el cual la disponibilidad del calcio disminuye en la neurotransmisión (Thompson, 1986).

Olvido

En el proceso del aprendizaje el recuerdo y el olvido son fenómenos opuestos. La diferencia entre lo que retenemos y lo que aprendemos es a lo que denominamos olvido, generalmente en este proceso la cantidad de lo retenido desciende al principio muy rápidamente y con el tiempo este descenso se hace más gradual y lento. La incapacidad para recordar algo de lo retenido en la memoria, puede deberse a deficiencias de almacenaje y/o de los mecanismos de recuperación. Se le atribuyen varios tipos de causas, que han dado lugar a diferentes teorías del olvido. Baddeley (1983) resume las tres teorías más destacadas, de la siguiente forma:

1 - Teoría del desvanecimiento de la huella, según la cual la huella de memoria se desvanece espontáneamente con el tiempo. La longitud del intervalo de tiempo entre aprendizaje y recuerdo es el único factor del que depende el olvido.

2 - La teoría de la interferencia, todo aprendizaje va a dejar una huella en la memoria que se ve enmascarada o borrada por otros sucesos. La actividad interfiere generando mucho más olvido que el descanso. El

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

tiempo, en cuanto tal, no tiene importancia y si pudiera impedirse la actividad interpuesta no habría olvido.

3 -Teoría de la represión, de corte psicoanalítico, según la cual lo que una persona desea recordar u olvidar va a constituir un factor que puede ayudar a esclarecer el fallo de la memoria. El olvido se produce por el bloqueo inconsciente de la información asociada a situaciones dolorosas o provocadoras de ansiedad.

Estas teorías explicativas del olvido, son sin embargo insuficientes para explicar cada una de ellas el olvido en su totalidad, por lo que podemos considerarlo como un fenómeno multifactorial. El olvido, en investigación animal, únicamente se puede explicar a partir de las dos primeras teorías, puesto que la tercera carece de aplicabilidad en la investigación animal.

En este apartado presentamos datos experimentales sobre:

- El efecto que puede tener la repetición de la prueba sobre la actividad de los sujetos (ratones) en la P.N.F. (Experimento 1).

-Y la influencia que pueden tener distintos intervalos de tiempo sobre la actividad, comparando la ejecución en las dos fases (Experimentos 2, 3 y 4).

5.1. EFECTO DE LA REPETICION DE LA PRUEBA (EXPERIMENTO 1)

5.1.1- Introducción

El objetivo del presente experimento es comprobar si aparece habitación, realizando el experimento en base a la siguiente hipótesis:

"Si la repetición de la P.N.F. en los mismos sujetos experimentales produce una habitación de la respuesta de movilidad entonces la actividad natatoria de los sujetos disminuirá progresivamente conforme se vaya repitiendo la prueba (entre fases) y a lo largo de cada prueba (intrafase)".

En este experimento además del estudio de la habitación se exploraron los bolos fecales. En investigaciones previas se obtienen tanto diferencias significativas en el análisis de los bolos (Armario y cols., 1988): aumento de bolos fecales en sucesivas exposiciones a la P.N.F., como una ausencia de significación (Hawkins y cols., 1980; Velazquez-Moctezuma y cols., 1992). Algunos investigadores consideran el incremento en el número de bolos fecales como una medida de reactividad emocional (Armario y cols., 1988; Gray, 1971) o como un índice de estrés ante una situación (Hawkins y cols., 1980).

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

5.1.2- Material y Métodos:

- *Sujetos*

Se utilizó un único grupo de 15 ratones machos OF 1 (IFFA Credo, Lyon, Francia) con un peso comprendido entre 19 - 21 g a su llegada al laboratorio. Antes de pasarles la prueba los animales permanecieron en condiciones estándar: la comida y la bebida estuvieron continuamente accesibles, la temperatura del animalario se mantuvo constante entre 21 ± 2 °C, al igual que el ciclo de luz-oscuridad, siendo de 12 horas la duración de cada fase (oscuridad: 8.00-20.00, luz: 20.00-8.00). Los ratones permanecieron cuatro días desde su llegada al laboratorio, antes del experimento, agrupados en jaulas de plástico de 27 X 27 cm, en número de 5 sujetos experimentales por caja.

- *Aparatos*

Utilizamos un actímetro consistente en una placa sensora y un contador digital (Panlab, S.A. Barcelona); y un tanque cilíndrico de plexiglás de 20 cm de diámetro por 60 cm de alto que era situado encima y en el centro de la placa sensora. Una descripción de este aparato se realiza más minuciosamente en el punto 2.2. (ver Fig. 2.2.1. y 5.1.1.)

En la utilización del actímetro, la medida de la actividad se tomó directamente del contador digital en una hoja de datos, al no disponerse de impresora en donde quedasen registrados. Al inicio de cada sesión experimental individual, se regulaba manualmente el indicador de

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

sintonización poniéndose a cero el contador digital de tiempo y el de impulsos (medición de la actividad). La sensibilidad de la placa se mantuvo al máximo (nivel 7).



Fig. 5.1.1. Sistema de actimetría

- Procedimiento

Como puede observarse en la Fig. 5.1.2. (esquema del diseño del Experimento 1), el grupo de 15 ratones pasó por la prueba cinco veces consecutivas. Una primera vez, y a los 1, 3, 5 y 7 días. Los ratones se introdujeron dentro del tanque cilíndrico de plexiglás que contenía 10 cm de agua a una temperatura de 25 °C. Cada vez que los animales se introducían en el agua permanecían allí durante 6 minutos y su actividad

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

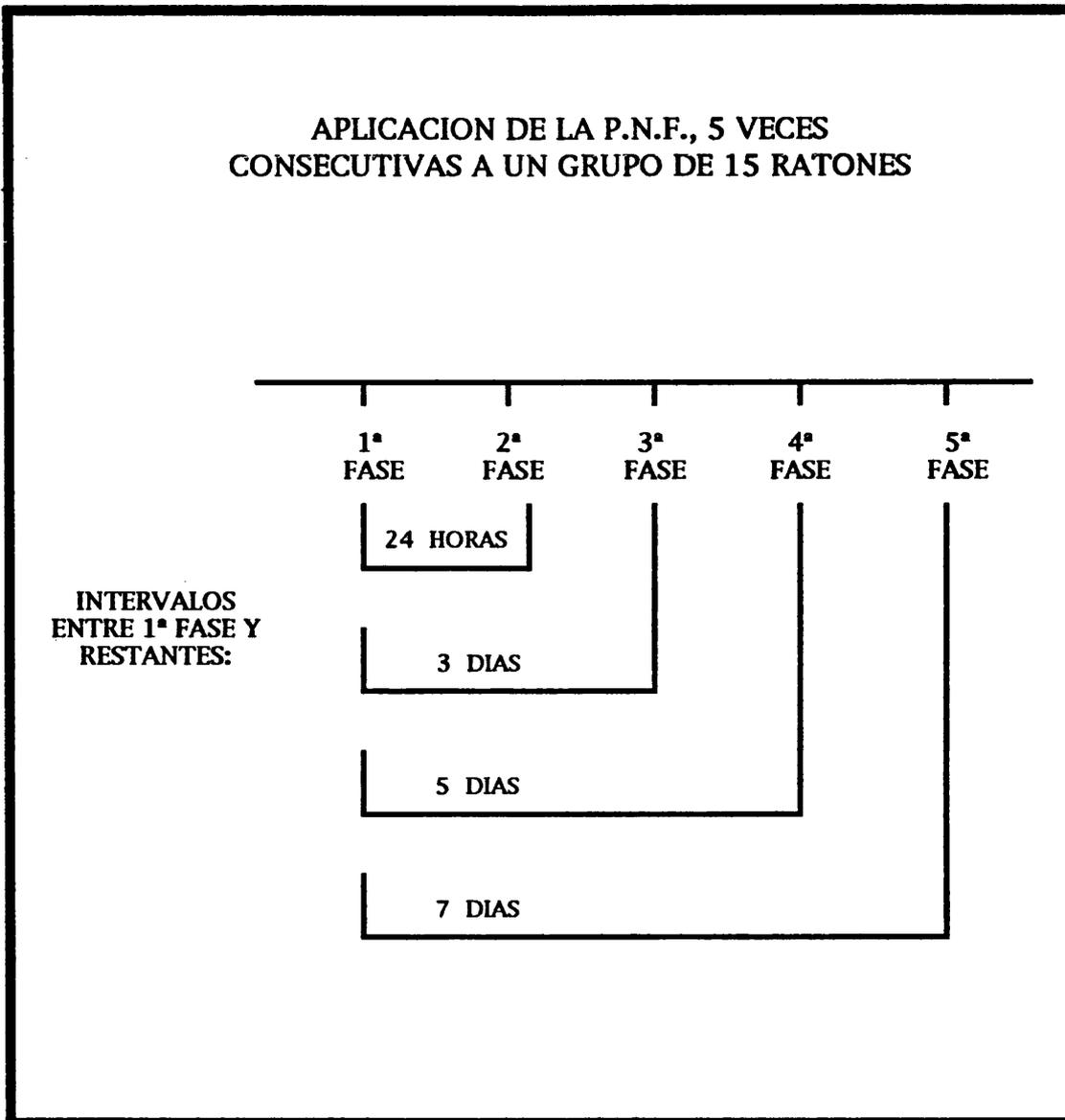


Fig. 5.1.2. Esquema del diseño del Experimento 1

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

natatoria era automáticamente registrada cada minuto. Así pues, tenemos siete medidas: una por minuto y la suma. El agua era renovada de sujeto a sujeto experimental y eran registrados los bolos fecales al final de cada sesión de P.N.F.

5.1.3- Resultados

Se realizó un análisis de varianza con el siguiente diseño: dos variables intra, Días (con cinco niveles: día 0, día 1, día 3, día 5 y día 7) y Minutos (con 6 niveles, uno por min). La interacción Días X Minutos fue estadísticamente significativa [$F(20, 280) = 7.67, p < 0.001$] (ver Fig 5.1.3). La actividad disminuyó significativamente minuto a minuto dentro de cada fase [$F(5, 70) = 25.59, p < 0.001$] (ver Fig. 5.1.4.) a la vez que progresivamente de fase a fase [$F(4, 56) = 20.67, p < 0.001$] (ver Fig. 5.1.5.).

Para el análisis estadístico de los bolos fecales se realizó un análisis de varianza con una sola variable intra, los Días (con cinco niveles: día 0, día 1, día 3, día 5 y día 7). No resultaron significativos los bolos fecales entre las sucesivas fases [$F(4, 56) = 1.132, p < 0.3507, n.s.$] (ver Fig. 5.1.6.).

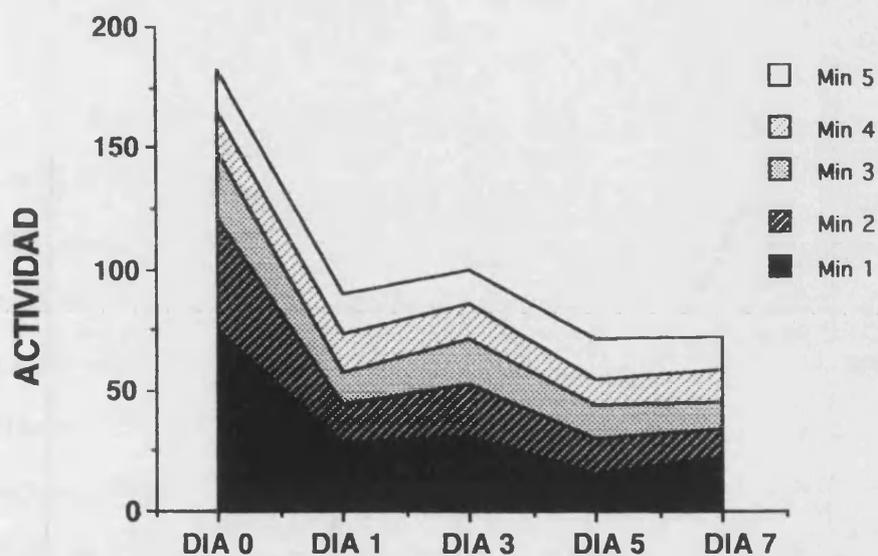


Fig. 5.1.3. Medias de la actividad de un grupo de 15 ratones en cada uno de los minutos y en las sucesivas fases o días de la P.N.F. [$F(20, 280) = 7.67, p < 0.001$]

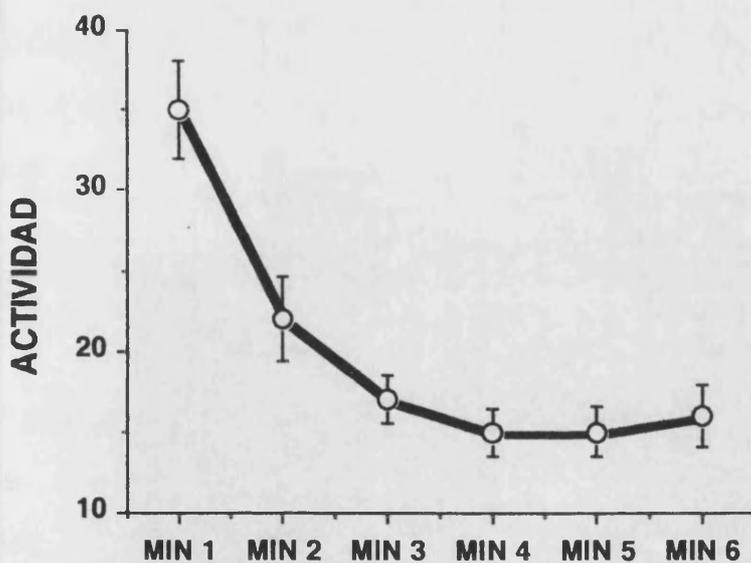


Fig. 5.1.4. Medias (\pm error típico de la media, ETM) de la actividad de un grupo de 15 ratones en cada uno de los minutos de la P.N.F. [$F(5, 70) = 25.59, p < 0.001$]

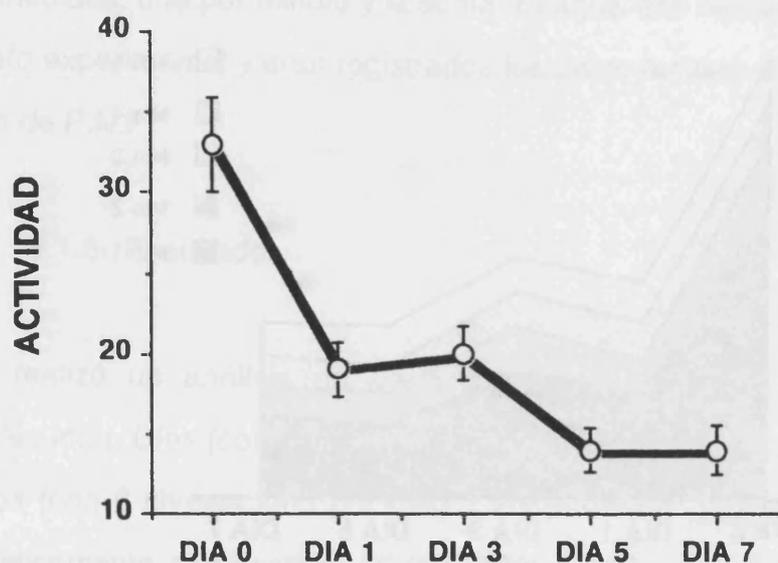


Fig. 5.1.5. Medias (\pm ETM) de la actividad de un grupo de 15 ratones al pasar repetidamente por la P.N.F. [$F(4,56) = 20.67, p < 0.001$]

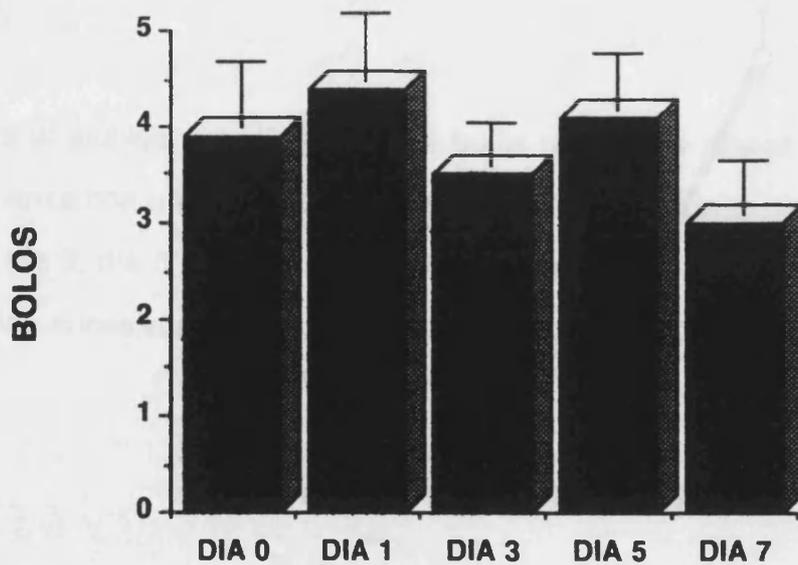


Fig. 5.1.6. Medias (\pm ETM) de los bolos fecales de un grupo de 15 ratones al pasar repetidamente por la P.N.F.

5. Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada

5.1.4- Discusión

Considerando la habitación como una forma de aprendizaje no asociativo (Thompson, 1986), en el Experimento 1 observamos una curva de aprendizaje que se acopla a la definición dada de habitación. La actividad de los sujetos va disminuyendo de forma progresiva con el pase repetido de la prueba. El mismo efecto se observa minuto a minuto dentro de cada fase. Después de unos primeros minutos de gran actividad esta disminuye de forma brusca para, después, ir haciendolo más lentamente. Hawkins y cols. (1980) miden inmovilidad en ratas en la P.N.F. e informan que el incremento de esta ante tests repetidos de natación refleja una adaptación aprendida ante el estrés.

Podemos considerar, por tanto, que lo que se observa en la conducta de los animales de este experimento se ajusta con lo que anteriormente hemos definido como habitación. Esta habitación se observa considerando el conjunto de las cinco sesiones, dentro de cada una de ellas, y a lo largo de los 6 min de test.

El análisis de los bolos fecales no es estadísticamente significativo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Velázquez-Moctezuma y cols. (1992) y Hawkins y cols. (1980) con ratas y difieren de los obtenidos por Armario y cols. (1988) que indican que la cantidad de bolos fecales va aumentando gradualmente ante sucesivas exposiciones a la P.N.F., constituyendo un índice de reactividad emocional ante una situación estresante, relacionado con miedo o ansiedad (Nishimura y cols., 1988b; Gray, 1971). Abel y cols. (1992), por el contrario, a pesar de

5. Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada

obtener diferencias significativas en el análisis de los bolos en ratas Maudsley reactivas, defecan más que las Maudsley no reactivas, no apoyan la hipótesis de que un aumento en los bolos refleje una diferencia básica en la respuesta emocional ante la P.N.F. entre una raza y otra.

Hacemos notar, finalmente, que aunque sea aceptado el número de bolos fecales como una medida de reactividad emocional ante una situación estresante (Gray, 1971) y en este Experimento no ocurra tal relación, no descartamos que se pueda dar, puesto que anteriores investigaciones nos lo demuestran (Armario y cols., 1988), y por tanto en los Experimentos 2, 3 y 4 realizaremos, de nuevo, el análisis estadístico de los bolos fecales.

5.2. EFECTO DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LAS FASES EN LA PRUEBA DE NATACION FORZADA (EXPERIMENTOS 2, 3 Y 4)

5.2.1- Introducción

Nuestro objetivo en los siguientes experimentos fue ver si se produce olvido variando el intervalo de tiempo existente entre las dos fases en los grupos de sujetos a los que se les pasa dos veces por la P.N.F.

Una segunda tarea es ver si los bolos fecales, que en el Experimento 1 no variaron estadísticamente, reflejan en estos experimentos, un índice de reactividad emocional.

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

Recordando la hipótesis que da lugar a estos experimentos: "Si el descenso en la actividad natatoria que típicamente se observa en la segunda fase de la P.N.F. se debe al recuerdo de lo aprendido en la primera, entonces aumentando el intervalo entre las fases se favorecerá el "olvido", y se observará un incremento en la actividad conforme este intervalo sea mayor. Se considerará que se ha producido olvido cuando en la segunda fase los sujetos presenten el mismo nivel de actividad que habían presentado en la primera". Exponemos a continuación los Experimentos 2, 3 y 4.

5.2.2- Material y Métodos:

- *Sujetos*

En cada uno de los experimentos se utilizaron 60 ratones machos de las mismas características que las del Experimento 1 y permanecieron en el animalario 4 días, antes de la fase experimental en condiciones estándar de laboratorio. Se formaron 4 grupos de 15 ratones y fueron asignados al azar a cada uno de ellos (A, B, C y D).

- *Aparatos*

Se emplearon los mismos que en el Experimento 1.

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

- Procedimiento

EXPERIMENTO 2: En este experimento los sujetos pasaron dos veces por la prueba (dos fases), ambas de una duración de 6 minutos. La segunda fase, dependiendo del grupo, se llevó a cabo a las 24 horas (grupo A), o a los 3 (grupo B), 5 (grupo C) o 7 días (grupo D) de la primera. Los datos de los sujetos del grupo A fueron utilizados, también, como parte del Experimento 1.

EXPERIMENTO 3: Al igual que los sujetos del anterior experimento, pasaron dos veces por la P.N.F. Se siguió el mismo procedimiento, salvo en lo relativo al intervalo de tiempo entre las fases. Aquí la segunda fase se llevó a cabo, dependiendo del grupo, a los 3 días (grupo A), 7 días (grupo B), 14 días (grupo C) ó 21 días (grupo D).

EXPERIMENTO 4: Siguiendo el mismo procedimiento que en los Experimentos 2 y 3, los ratones pasaron 2 veces por la P.N.F. La segunda fase se llevó a cabo, dependiendo del grupo al que habían sido asignados, a los 15 días (grupo A), 18 días (grupo B), 21 días (grupo C) ó 24 días (grupo D).

En la Fig. 5.2.1., aparecen los esquemas del diseño experimental de los Experimentos 2, 3 y 4.

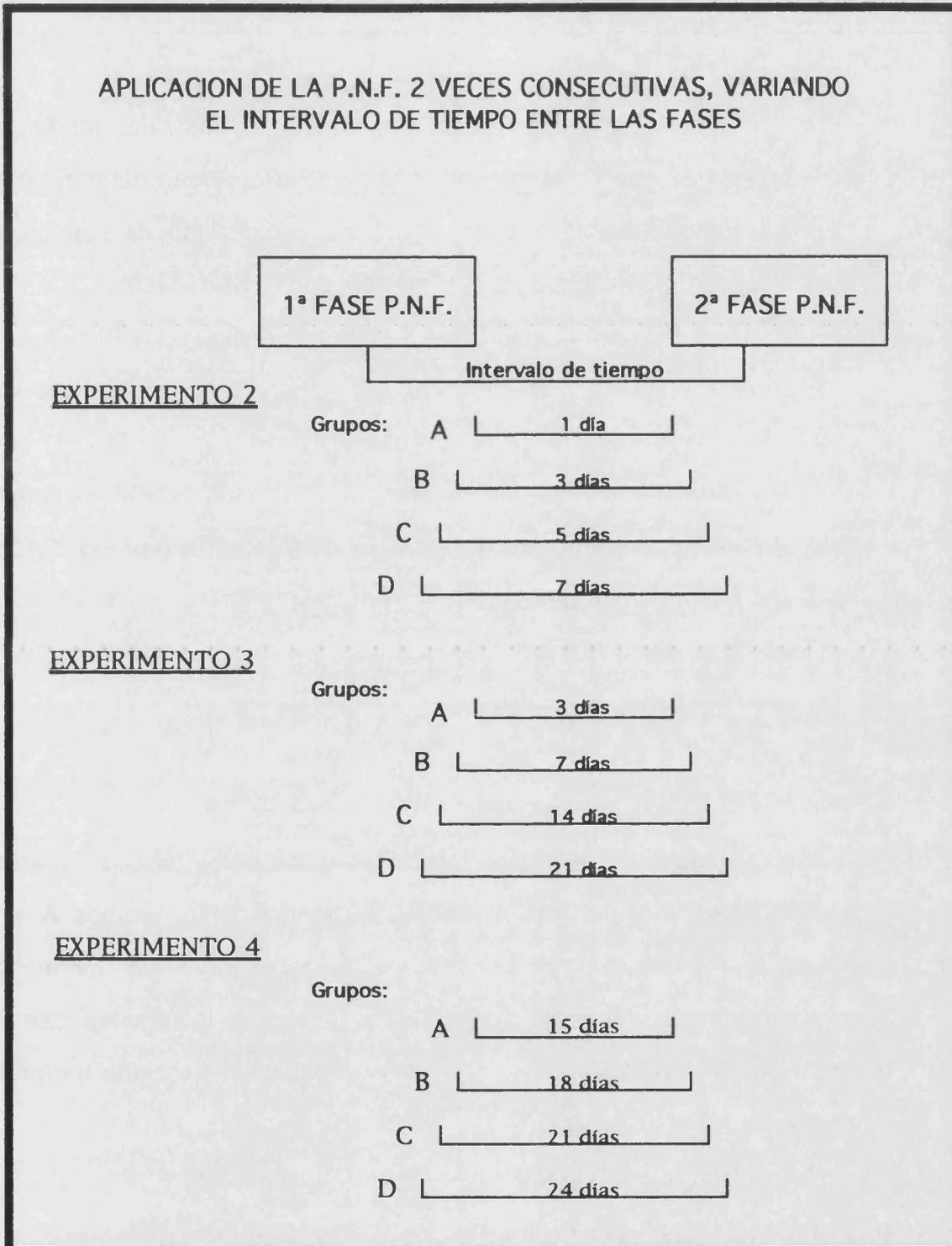


Fig. 5.2.1. Esquemas de los diseños de los Experimentos 2, 3 y 4.

5.2.3- Resultados

Se aplicó la prueba "t" de Student, para muestras relacionadas, en cada uno de los experimentos para comparar la actividad natatoria entre la primera y la segunda fases, dentro de cada grupo de sujetos. La misma prueba fue aplicada para el análisis de los bolos fecales.

EXPERIMENTO 2. Se observó un descenso de la actividad estadísticamente significativo para todos los grupos (A, B, C y D) en la segunda fase con respecto a la primera. Los valores del estadístico aplicado y la probabilidad asociada fueron los siguientes (ver Fig. 5.2.2.):

Grupo A [$t(14) = 5.7, p < 0.001$]

Grupo B [$t(14) = 3.9, p < 0.002$]

Grupo C [$t(14) = 2.2, p < 0.046$] y

Grupo D [$t(14) = 4.2, p < 0.001$]

Los resultados de los datos referentes a los bolos fecales muestran que no existen diferencias significativas dentro de los grupos A y D, mientras que en los grupos B y C se observó un incremento estadísticamente significativo de los bolos fecales de la segunda fase con respecto a su primera. Los valores y la probabilidad asociada fueron los siguientes (ver Fig. 5.2.3.):

Grupo A [$t(14) = 0.6, p < 0.54, n.s.$]

Grupo B [$t(14) = 2.2, p < 0.048$]

Grupo C [$t(14) = 2.6, p < 0.019$] y

Grupo D [$t(14) = 0.1, p < 0.90, n.s.$]

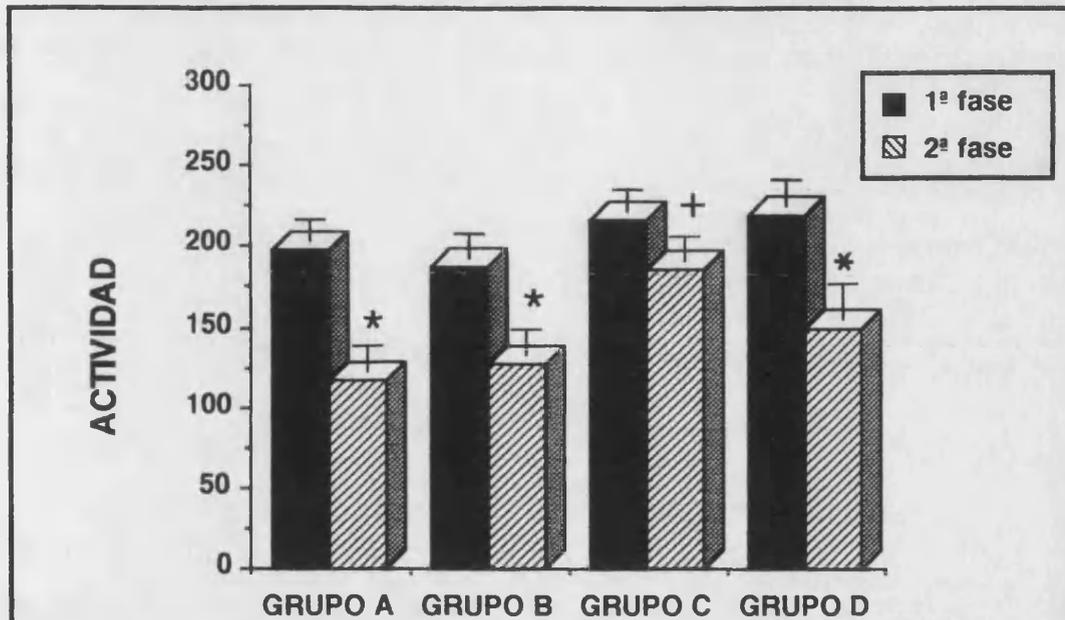


Fig. 5.2.2. Medias (\pm ETM) de la actividad de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre la 1ª y la 2ª fase fueron: A: 24horas, B: 3 días, C: 5 días y D: 7 días. * $p < 0.01$ de 2ª fase vs. 1ª fase. + $p < 0.05$ de 2ª fase vs. 1ª fase

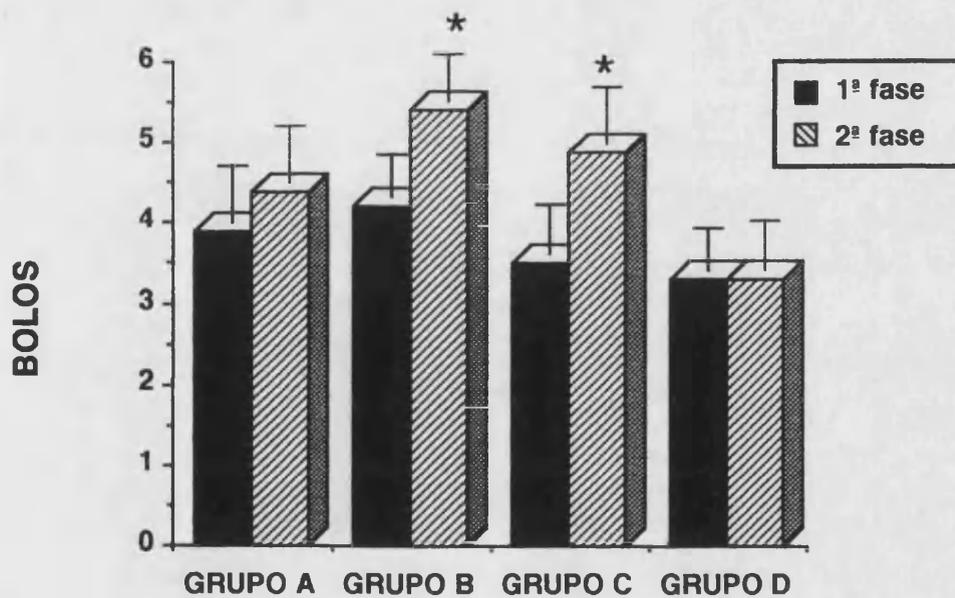


Fig. 5.2.3. Medias (\pm ETM) de los bolos fecales de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre 1ª y 2ª fase son los mismos que en la Fig. 5.2.2. * $p < 0.05$ de 2ª fase vs. 1ª fase

EXPERIMENTO 3. Los datos mostraron:

a) Un descenso de la actividad estadísticamente significativo entre la primera y la segunda fase para los grupos A, B y C (3, 7 y 14 días de intervalo respectivamente). Los análisis estadísticos dieron los siguientes resultados (ver Fig. 5.2.4.):

Grupo A [$t(14) = 4.10, p < 0.001$]

Grupo B [$t(14) = 5.66, p < 0.001$] y

Grupo C [$t(14) = 6.63, p < 0.001$]

b) No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda fase en el grupo D (21 días de intervalo) [$t(14) = 1.1, p < 0.27, n.s.$] (ver Fig. 5.2.4.).

c) Con respecto al análisis estadístico de los bolos fecales, los resultados mostraron que no existen diferencias significativas entre las dos fases, excepto para el grupo B, en el que se produce un aumento de los bolos fecales en la segunda fase con respecto a su primera (ver Fig. 5.2.5.):

Grupo A [$t(13) = 0.4, p < 0.68, n.s.$]

Grupo B [$t(14) = 2.8, p < 0.014$]

Grupo C [$t(12) = 0.2, p < 0.82, n.s.$] y

Grupo D [$t(9) = 1.0, p < 0.36, n.s.$]

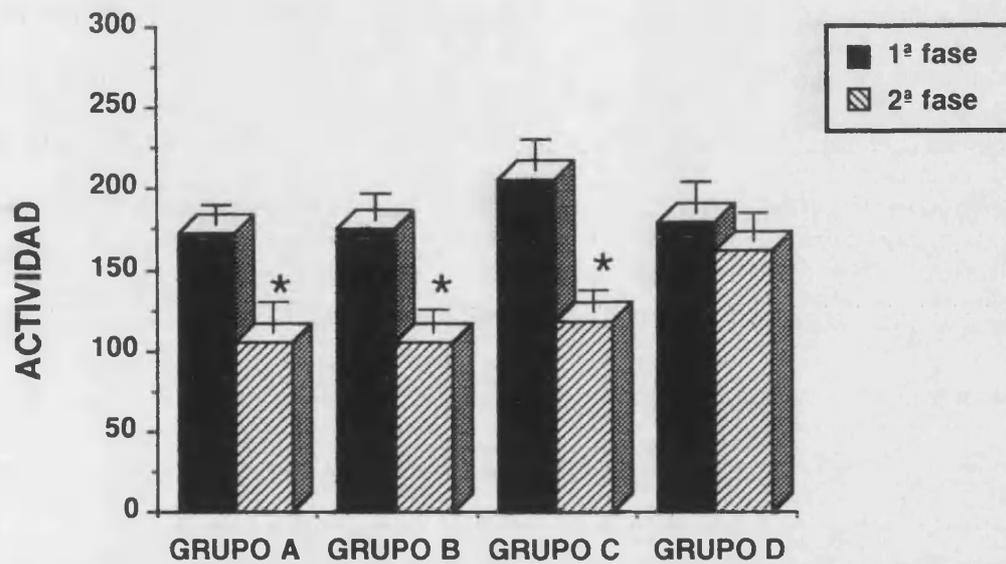


Fig. 5.2.4. Medias (\pm ETM) de la actividad de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre la 1ª y la 2ª fase fueron: A: 3 días, B: 7 días, C: 14 días y D: 21 días. * $p < 0.01$ de 2ª fase vs. 1ª fase.

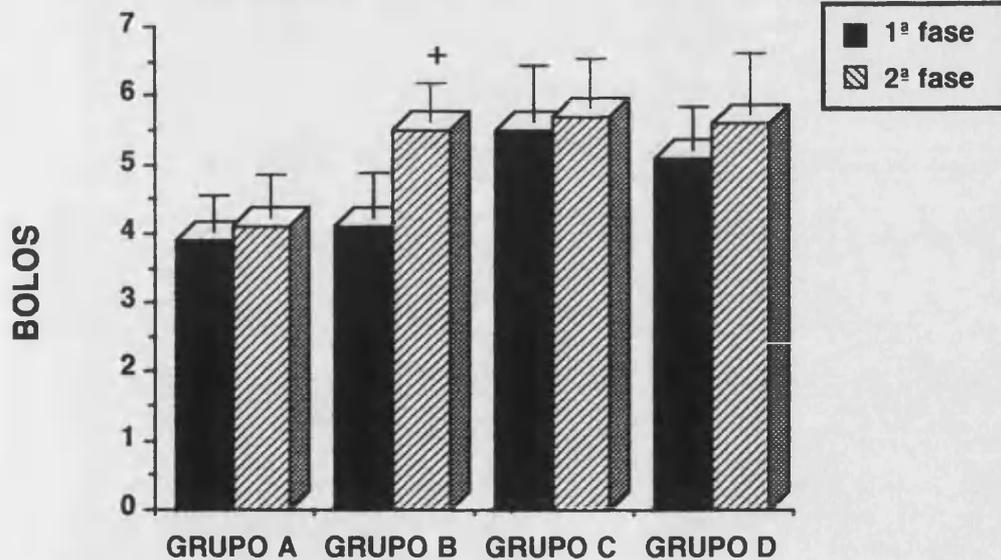


Fig. 5.2.5. Medias (\pm ETM) de los bolos fecales de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre 1ª y 2ª fase son los mismos que en la Fig. 5.2.4. + $p < 0.05$ de 2ª fase vs. 1ª fase

5. *Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada*

EXPERIMENTO 4. Se produce un descenso en la actividad natatoria estadísticamente significativo entre la primera y segunda fases en los grupos A (15 días de intervalo) y B (18 días de intervalo), mientras que para los grupos C (21 días de intervalo) y D (24 días de intervalo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda fases. Obteniéndose los siguientes resultados estadísticos (ver Fig. 5.2.6.):

Para el grupo A [$t(14) = 5.49, p < 0.001$]

Para el grupo B [$t(14) = 5.42, p < 0.001$]

Para el grupo C [$t(14) = 2.04, p < 0.061, n.s.$]

Y para el grupo D [$t(14) = 1.63, p < 0.12, n.s.$]

El análisis estadístico de los bolos fecales, no mostró diferencias significativas entre las fases dentro de cada grupo (ver Fig. 5.2.7.):

Grupo A [$t(11) = 0.8, p < 0.43, n.s.$]

Grupo B [$t(12) = 0.1, p < 0.92, n.s.$]

Grupo C [$t(12) = 0.5, p < 0.62, n.s.$] y

Grupo D [$t(13) = 0.4, p < 0.72, n.s.$]

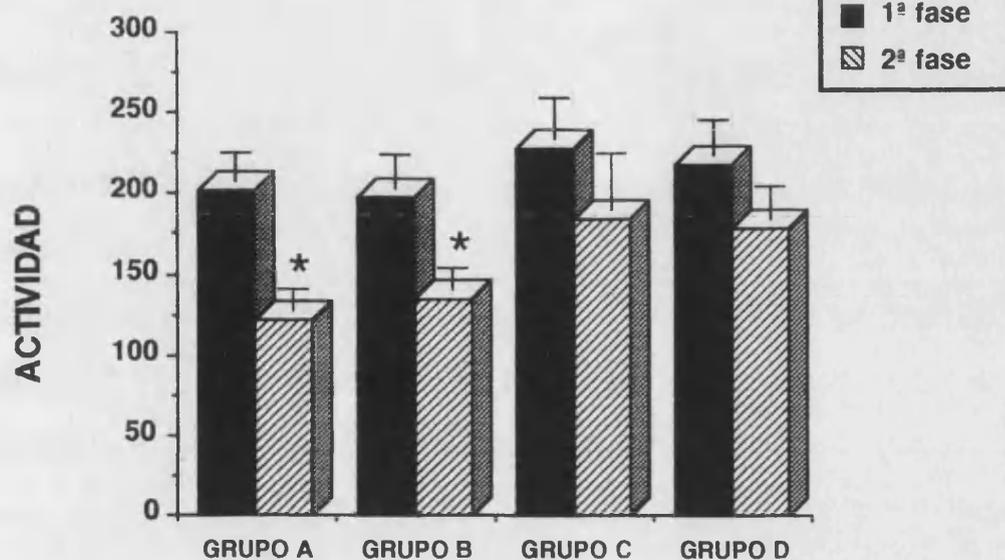


Fig. 5.2.6. Medias (\pm ETM) de la actividad de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre la 1ª y la 2ª fase fueron: A: 15 días, B: 18 días, C: 21 días y D: 24 días. * $p < 0.01$ de 2ª fase vs. 1ª fase.

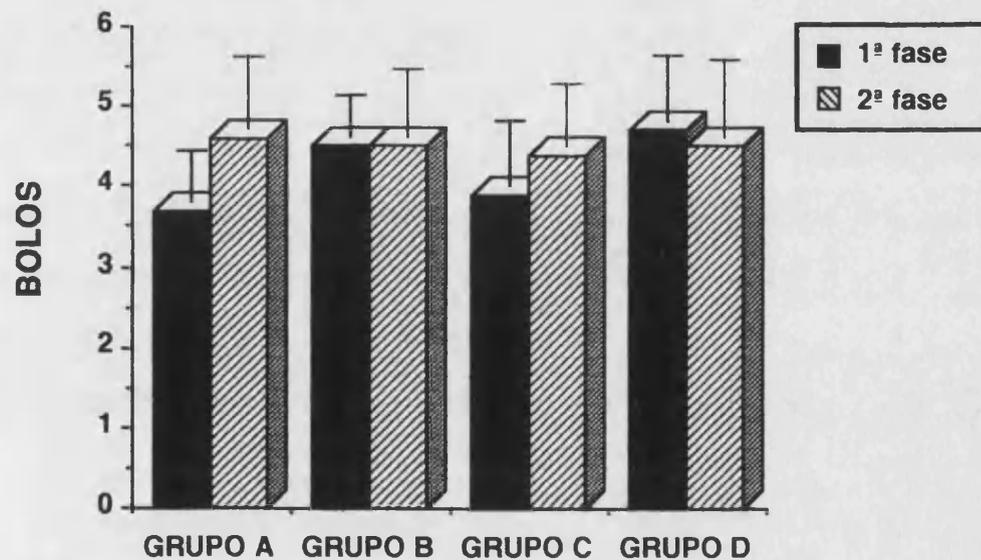


Fig. 5.2.7. Medias (\pm ETM) de los bolos fecales de diferentes grupos de ratones al pasar por la 1ª y la 2ª fase de la P.N.F. Los intervalos entre 1ª y 2ª fase son los mismos que en la Fig. 5.2.6.

5. Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada

5.2.4- Discusión

En general en los Experimentos 2, 3 y 4 se observa un descenso de la actividad natatoria cuando el intervalo entre las dos fases es de 18 días ó menor, y no se observa este descenso cuando es de 21 ó 24 días. Con intervalos de 3 y 7 días se replican los resultados (Experimentos 2 y 3), observándose un descenso significativo de la actividad en la segunda fase con respecto a su primera. Con 21 días de intervalo este descenso de la actividad no es observado ni en el Experimento 3 ni en el Experimento 4.

Al tratar en el Experimento 1 del fenómeno de la habitación como un tipo de aprendizaje no asociativo (Thompson, 1986) hemos de ocuparnos, también, del olvido. Como hemos dicho en la introducción de estos experimentos uno de los procesos responsables del olvido es el paso del tiempo, así pues, y siguiendo la hipótesis que ha dado lugar a estos experimentos, hemos ido aumentando los intervalos entre la primera y segunda fase, mostrando los resultados que, con un intervalo de 21 días o mayor, la actividad natatoria se igualaba en la segunda fase con respecto a la primera. El olvido de la inmovilidad aprendida durante la primera fase explicaría este resultado que es replicado (Experimentos 3 y 4).

Habitación y olvido son dos elementos implicados en el aprendizaje y por tanto su ocurrencia en la P.N.F. da soporte a la idea de la inmovilidad aprendida (De Pablo y cols., 1989, 1991), como una forma de aprendizaje adaptativo ante la prueba (Hawkins y cols., 1978; O'Neill y

5. Habitación y Olvido en la Prueba de Natación Forzada

cols., 1982; Prince y cols., 1984; Abel 1990, 1991a, 1991b, 1991c, 1991d, 1992a, 1992b, 1992c; West, 1990). Esta adaptación queda reflejada en la segunda fase.

Con respecto a los bolos fecales, los resultados no nos confirman que exista una relación entre defecación y respuesta emocional (Velazquez-Moctezuma y cols., 1992) como otros investigadores afirman (Armario y cols., 1988; Gray, 1971). Al igual que en el Experimento 1, en el Experimento 4 no aparecen significaciones, sin embargo, en los Experimentos 2 y 3 determinados grupos (grupo B y C del Experimento 2 y grupo B del Experimento 3) muestran esta significación. En los pocos casos en los que aparecen diferencias significativas entre las dos fases, siempre, se deben a un mayor número de bolos en la segunda fase, confirmando parcialmente los resultados de Armario y cols. (1988). Como este efecto se da en determinados grupos y de una manera heterogénea, pensamos que establecer tal relación sería poco fiable.

6. ESCOPOLAMINA Y PRUEBA DE NATACION FORZADA

6. ESCOPOLAMINA Y PRUEBA DE NATACION FORZADA

Hasta ahora, los experimentos se han realizado siguiendo una estrategia puramente conductual, investigando los procesos de aprendizaje que se dan en la P.N.F. En este punto se seguirá una estrategia farmacológica, estudiando el efecto que tiene un fármaco, el bromhidrato de escopolamina, sobre la conducta de los sujetos experimentales al realizar la P.N.F.

El fármaco utilizado en estos experimentos (bromhidrato de escopolamina) es un antagonista de los receptores muscarínicos M1 (Bhattacharya y cols., 1991) y M2 (Laborit y cols., 1989), citado comúnmente en la literatura por sus efectos amnésicos (Flood y cols., 1986; Bartus y cols., 1987; Izquierdo, 1989) y utilizado junto con la morfina como pseudoanestésico durante los partos. Generalmente este fármaco es utilizado en pruebas de aprendizaje y memoria, tales como la evitación activa (Laborit y cols., 1987, 1989; Quartermain y cols., 1988), evitación pasiva (Porsolt y cols., 1987; Rush, 1988; Nakahara y cols., 1990; Decker y cols., 1990), laberinto en T (Flood y cols., 1986), laberinto radial (Itoh y cols., 1990), laberinto acuático de Morris (Pitsikas y cols., 1992), tanque de navegación de agua (Burešová y cols., 1986) y habituación de la actividad exploratoria (Platel y cols., 1982).

La escopolamina ha sido utilizada en la P.N.F., al igual que otros fármacos como los antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estimulantes, etc., para ver su efecto en la conducta de inmovilidad en

ratones (Browne, 1979) y en ratas (Mancinelli y cols., 1988; Bhattacharya y cols., 1991), resultando ser, junto con el resto de anticolinérgicos, uno de los falsos positivos de la P.N.F. cuando es utilizada como una prueba de criba de sustancias con actividad antidepresiva.

La escopolamina produce una disminución de la inmovilidad en la P.N.F. (Browne, 1979; Mancinelli y cols., 1988; Bhattacharya y cols., 1991; De Pablo y cols., 1991). Este efecto sería el esperado reinterpretando la P.N.F. como una situación de aprendizaje. Sin embargo el procedimiento seguido por Porsolt y cols. (1977a, 1977b, 1978a, 1978b) en la P.N.F., como prueba de criba, no se ajusta al procedimiento seguido en las pruebas de aprendizaje y memoria. En concreto si es la intervención farmacológica de tales procesos lo que se pretende estudiar, primero, hay que ajustar mediante unas pequeñas variaciones, el diseño de la P.N.F. al comúnmente utilizado en los tests de aprendizaje y memoria. Este diseño es el aplicado en los Experimentos 6, 7 y 8.

Las hipótesis presentadas para realizar los experimentos dentro de este punto parten de que el aprendizaje y la memoria son procesos implicados en la P.N.F. y por tanto los fármacos que dañan estos procesos deteriorarán igualmente el rendimiento en la prueba. Se concibe la memoria como una serie de procesos que pueden interferirse separadamente (Heise, 1981; Izquierdo, 1989). Siguiendo este razonamiento se han programado una serie de experimentos en los cuáles se realizan dos fases de P.N.F. con un intervalo entre ellas de tres días, siendo la primera fase el test de aprendizaje y la segunda fase el test de retención de lo aprendido. La escopolamina se administrará en

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

diferentes momentos de la prueba, dependiendo del proceso de memoria que pretendamos dañar. Así pués:

"Si la escopolamina, administrada después de la primera fase, afectase al proceso de consolidación de lo aprendido se observaría, en la segunda fase, un aumento de la actividad natatoria de los sujetos experimentales. Estos sujetos mostrarían, además, una actividad constante a lo largo de la segunda fase". El Experimento 6 se realizará para comprobar esta hipótesis.

"Si la escopolamina, administrada antes de la primera fase, dañase la adquisición y la consolidación de lo aprendido en esta fase; se observaría, entonces, un aumento de la actividad natatoria tanto en la primera como en la segunda fase. Los sujetos experimentales mostrarían, además, una actividad constante dentro de cada una de las fases". El Experimento 7 se realizará para comprobar esta hipótesis.

"Si la escopolamina, administrada antes de la primera y de la segunda fases, deteriorase la adquisición y la consolidación de la primera fase y la retención de la segunda; se produciría un deterioro completo del aprendizaje, observándose en la segunda fase la misma actividad que en la primera. La actividad de los sujetos se mantendría, además, constante dentro de cada una de las fases". El Experimento 8 se realizará para comprobar esta hipótesis. En este experimento se estarán afectando todos los posibles procesos de aprendizaje implicados en la prueba.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

Previamente se realizó un experimento (Experimento 5) en el que se pretendía probar si el fármaco administrado con anterioridad (dos o tres días) al pase de la P.N.F. tenía algún efecto sobre el nivel de actividad natatoria de los sujetos experimentales. Este experimento servirá de base a los siguientes experimentos.

6.1. EFECTO DE LA ESCOPOLAMINA, ADMINISTRADA DOS O TRES DIAS ANTES DE UNA UNICA SESION DE P.N.F. (EXPERIMENTO 5)

6.1.1- Introducción

El objetivo de este experimento fue asegurarnos de que, pasados dos o tres días desde la administración de la escopolamina, este fármaco no ejerce efecto alguno sobre la actividad natatoria de los sujetos experimentales en la P.N.F. En los siguientes experimentos la escopolamina es administrada en diferentes momentos de la primera fase de la P.N.F. y el efecto del fármaco sobre la actividad natatoria de los sujetos se observa, además de en la primera fase, también en la segunda, que tiene lugar tres días después de la primera. Por esta razón creemos que es necesario asegurarnos que el fármaco administrado dos o tres días antes de una sesión de P.N.F. no produce efecto alguno en la actividad natatoria de los sujetos.

Existen algunos estudios que obtienen un incremento de la actividad locomotora con la administración de escopolamina (Bushnell, 1987; Sanberg y cols., 1987), mientras que otros obtienen un descenso de esta

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

actividad (Renner y cols., 1992). Los efectos colaterales que muchos fármacos tienen sobre la conducta de un sujeto experimental: catalepsia, estereotipias, aumento de la actividad locomotora, sedación..., deben ser tenidos en cuenta cuando se realiza un experimento que trata de facilitar o bloquear unos determinados procesos farmacológicamente.

6.1.2. Material y Métodos:

- Sujetos

Se utilizaron un total de 48 ratones machos de las mismas características que los de los experimentos anteriores. Permanecieron cinco días en el animalario desde su llegada hasta el comienzo del experimento en condiciones normales de bioterio, ya descritas en el Experimento 1, salvo en lo relativo al ciclo luz-oscuridad del animalario, que se mantuvo de 2:00-14:00 horas en ciclo luz y de 14:00-2:00 horas en ciclo oscuridad.

- Fármacos

Escopolamina (N-butil-bromuro de hioscina) que se adquirió comercialmente (Buscapina[®], Boehringer Ingelheim, S.A. Pablo Alcover, 33; 08017 Barcelona) en ampollas de 20 mg en 1 ml de excipiente y suero fisiológico (ClNa 0.9%) que fue utilizado como vehículo del fármaco usado .

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

El procedimiento seguido para la preparación de una dosis de 2 mg/kg fue el siguiente:

Una ampolla de N-butil-bromuro de hioscina (20 mg en 1 ml de excipiente) se disolvió en 99 mls de suero fisiológico. De esta forma obtenemos una disolución del fármaco en la que para que un animal reciba 2 mg/kg hay que inyectarle un número de mls equivalente a su peso en gramos partido por 100 (ej. a un ratón de 25 g se le inyectan 0.25 mls).

- Aparatos

Se emplearon los mismos que para el Experimento 1.

- Procedimiento

Los sujetos experimentales pasaron por la P.N.F. dos o tres días después de una única administración de escopolamina (2 mg/kg) o suero fisiológico. Se formaron cuatro grupos de doce ratones cada uno y fueron asignados al azar a cada uno de ellos:

- Los grupos 1 y 2 recibieron suero fisiológico y escopolamina, respectivamente, y pasaron la P.N.F. dos días después de su administración.

- Y los grupos 3 y 4 recibieron suero fisiológico y escopolamina, respectivamente, y se les pasó la P.N.F. tres días después de su administración.

La administración del fármaco se realizó a partir de las 15:25 horas hasta las 18:50 horas, aleatorizando a los sujetos de los cuatro grupos

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

creados, y siendo pasada la prueba dos o tres días después de la hora de la inyección, según el grupo. Un esquema del diseño de este experimento puede verse en la Fig. 6.1.1.

6.1.3- Resultados

Para el análisis estadístico de los resultados se realizó un análisis de varianza con dos variables entre: Días de intervalo (con dos niveles: 2 días y 3 días de intervalo entre inyección y pase de la prueba) y Fármaco (con dos niveles: salino y escopolamina).

El análisis de varianza mostró que la interacción Días de intervalo X Fármaco no era estadísticamente significativa [$F(1, 44) = 0.81, p < 0.37$] (ver Fig. 6.1.2.)

Tampoco resultaron significativas las variables Fármaco [$F(1, 44) = 0.005, p < 0.943$] y Días de intervalo [$F(1, 44) = 1.88, p < 0.176$].

6.1.4- Discusión

Los resultados del Experimento 5, indican que el fármaco es inactivo cuando es administrado dos o tres días antes del pase de la prueba y no ejerce ningún efecto en la actividad natatoria del animal.

Los datos de que disponemos en relación con la farmacocinética del bromhidrato de escopolamina indican que se absorbe fácilmente desde el tracto gastro-intestinal y es metabolizado casi en su totalidad en el

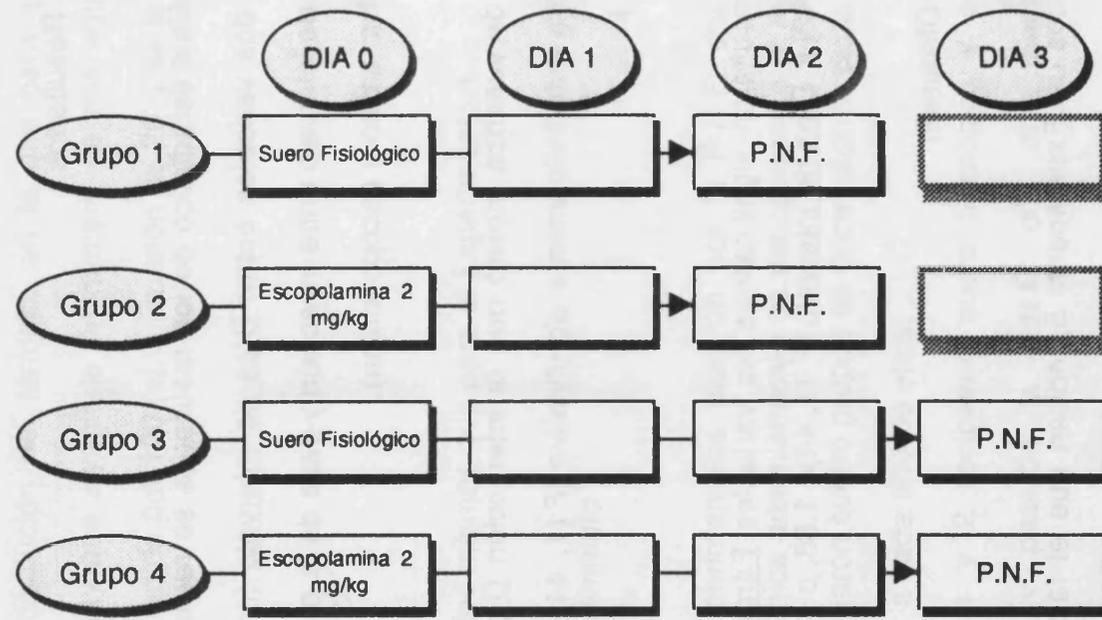


Fig. 6.1.1. Esquema del diseño del Experimento 5

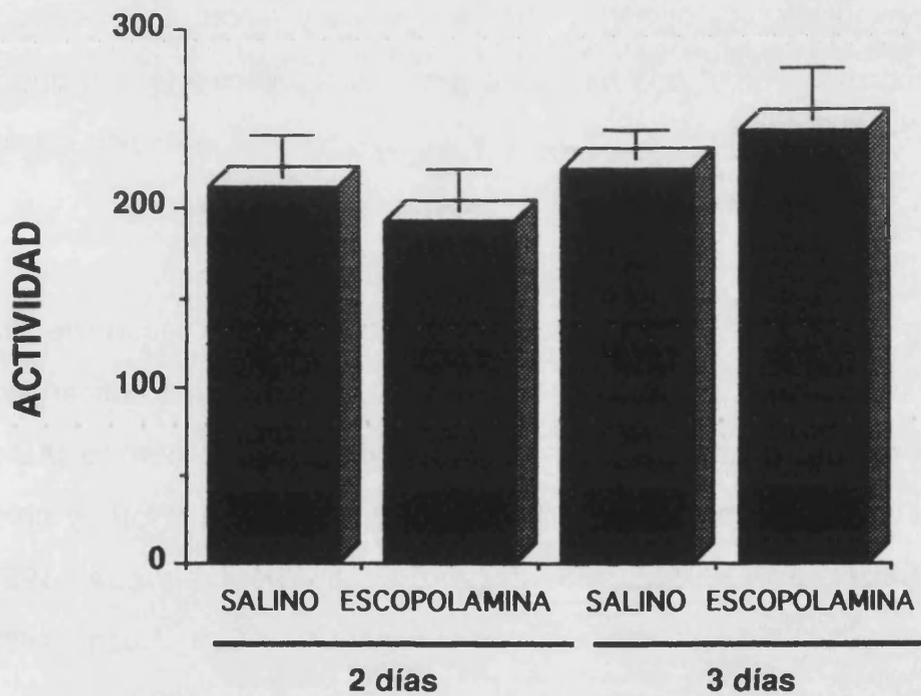


Fig.6.1.2. Medias (\pm ETM) de la actividad de 4 grupos de ratones que han recibido suero fisiológico o escopolamina 2 ó 3 días antes de una única sesión de P.N.F.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

cuerpo (Reynolds, 1982). Tiene acciones a nivel central y periférico, produciendo depresión del córtex cerebral y en especial de la áreas motoras. En humanos, es usado como anestésico por inducir amnesia con una dosis de 600 μ g; observandose la máxima incidencia de la amnesia a los 50-80 min de su administración. El bromhidrato de escopolamina cruza la barrera hematoencefálica y afecta a la retención del aprendizaje a diferencia del metilbromhidrato de escopolamina que al cruzarla muy débilmente no tiene ese efecto sobre la retención (Rush, 1988).

El bromhidrato de escopolamina es un antagonista muscarínico que por sus propiedades produce un bloqueo de los receptores colinérgicos post-sinápticos (Fibiger, 1991) dando lugar a un déficit colinérgico (ACh), y produciendo generalmente un déficit en el aprendizaje (Platel y cols., 1982; Flood y cols., 1986; Burešová y cols., 1986; Porsolt y cols., 1987; Laborit y cols., 1987, 1989; Quartermain y cols., 1988; Rush, 1988; Nakahara y cols., 1990; Decker y cols., 1990; Itoh y cols., 1990; Pitsikas y cols., 1992).

Generalmente, este fármaco es administrado en ratones 1 hora antes de la P.N.F. (Browne, 1979), y en ratas de 30 min a 24 horas antes de la segunda fase (Mancinelli y cols., 1988; De Pablo y cols., 1991) y 15 min antes de una única sesión de P.N.F. (Bhattacharya y cols., 1991). El efecto que este fármaco ejerce, como puede observarse en la Tabla 3.3.1., es dependiente de la dosis y del tiempo de administración. Tiene mayor efectividad cuando es administrado cerca de la P.N.F. y a partir de dosis agudas de 1 mg/kg. Aunque De Pablo y cols. (1991) con una dosis aguda

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

de 1 mg/kg administrada 24 horas antes de la segunda fase, obtiene un aumento en la actividad de los sujetos (ratas) en dicha fase. Este efecto de la escopolamina, obtenido por De Pablo y cols. (1991), no es directamente comparable con los datos del presente experimento, entre otras razones, porque nuestros sujetos (ratones) pasaron una sola vez por la prueba y el efecto obtenido con ratas por De Pablo y cols. (1991) puede deberse a que los sujetos experimentales ya han estado sujetos a una sesión de test (primera fase).

Los resultados del Experimento 5 nos permiten asegurarnos de que la escopolamina, administrada dos o tres días antes de pasar por primera vez por la P.N.F., no tiene efecto alguno en la conducta de los ratones.

6.2. EFECTO DE LA ESCOPOLAMINA, ADMINISTRADA EN DIFERENTES MOMENTOS DE LA P.N.F. (EXPERIMENTOS 6, 7 Y 8)

6.2.1- Introducción

En las pruebas de aprendizaje y memoria, el fármaco se puede administrar en tres momentos diferentes: 1. antes del entrenamiento, para dañar la adquisición, 2. después del entrenamiento, para dañar la consolidación y 3. antes del test para dañar la recuperación (Izquierdo, 1989). Con escopolamina y utilizando ratones, este fármaco se ha administrado antes del entrenamiento y después del entrenamiento en tests de aprendizaje como la evitación pasiva (Rush, 1988) y el laberinto en T (Flood y cols., 1986, Spangler y cols., 1988). En los experimentos 6,

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

7, y 8 de esta tesis la primera fase de la P.N.F. se asemejará al entrenamiento, en la cuál los sujetos experimentales aprenderán la conducta de inmovilidad; y la segunda fase de la P.N.F. constituirá un test de retención de lo aprendido en la primera.

Siguiendo la lógica de estos tests de aprendizaje, la escopolamina es administrada después de la primera fase (Experimento 6), antes de la primera fase (Experimento 7) y antes de la primera y de la segunda fase (Experimento 8). La segunda fase se realizó a los tres días de la primera. Este intervalo de tiempo asegura que no existirá un efecto directo del fármaco administrado después de la primera fase sobre la segunda, puesto que, el Experimento 5 mostró que la escopolamina no tenía efecto al ser administrada dos o tres días antes de una sesión de P.N.F.

Se pretende, por tanto, estudiar si la escopolamina en la P.N.F. interactúa con los procesos de memoria: consolidación, adquisición y retención.

La escopolamina tiene un efecto amnésico en los tests de retención dependiente de la dosis y del momento de administración (Flood y cols., 1986; Rush, 1988). Flood y cols. (1986) obtienen unos resultados en los que con una dosis baja de escopolamina, 0.1 mg/kg subcutánea, administrada inmediatamente o 30 min después del entrenamiento se mejoraba la retención en un laberinto en T y con una dosis de 1 mg/kg se producía un daño en la ejecución. El momento de administración del fármaco también influye en la ejecución, puesto que 0.1 mg/kg administrada antes del entrenamiento daña la ejecución mientras que

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

0.01 mg/kg la mejora, no teniendo efecto esta dosis cuando es administrada después del entrenamiento. Flood y cols. (1986), también informaban que los mecanismos de acción para que este fármaco mejorase el aprendizaje no estaban claros.

Platel y cols. (1982) para interferir en la consolidación de la habituación de la actividad exploratoria administraron escopolamina en tres momentos temporales distintos después del test de aprendizaje (primera fase): inmediatamente, 30 min o 120 min después. Los resultados obtenidos por Platel y cols. (1982) en el test de retención de lo aprendido (segunda fase), que se realizó tres días después al igual que en estos experimentos, indican que la consolidación del aprendizaje se ve más afectada cuando el fármaco es administrado inmediatamente o 30 min después pero no 120 min después. Parece ser que cuanto más alejada de la primera fase se realice la administración del fármaco más difícilmente se puede dañar la consolidación de la habituación de la actividad exploratoria. En el Experimento 6, para dañar la consolidación en la P.N.F., el fármaco es administrado inmediatamente después de la primera fase o 24 horas después.

Izquierdo (1989), señala refiriéndose a tests de aprendizaje y memoria que la fase de adquisición es más sensible a la escopolamina que la fase de consolidación. Esta opinión es reforzada con los resultados obtenidos por Beatty y cols. (1986) que obtienen, utilizando ratas, que la escopolamina daña la adquisición y la retención, pero no la consolidación en un laberinto de ocho brazos. En el Experimento 7 de esta tesis la escopolamina, para intentar dañar la fase de adquisición, se

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

administra 30 min antes de la primera fase de la P.N.F. También se intentarán replicar los resultados del Experimento 6, y por ello, se incluirán dos grupos en los cuáles la escopolamina es administrada después de la primera fase. Se podrá realizar una comparación del efecto de la administración de escopolamina antes y después de la primera fase. Creemos que la administración de la escopolamina antes de la primera fase afectará al proceso de adquisición y también al de consolidación.

Finalmente, en el Experimento 8 se pretende interferir con los tres procesos de aprendizaje: adquisición, consolidación y retención, reforzando los resultados obtenidos en los dos experimentos previos.

6.2.2- Material y Métodos:

- Sujetos

EXPERIMENTO 6: Se utilizaron 60 ratones machos de las mismas características que los de los experimentos anteriores. Su peso a la llegada al laboratorio estaba comprendido entre 14-16 g. Permanecieron cinco días en el animalario en condiciones normales de bioterio descritas en el Experimento 1. El ciclo luz- oscuridad del animalario se mantuvo como en el Experimento 5.

EXPERIMENTO 7: Se utilizaron un total de 75 ratones machos de las mismas características que los de los experimentos anteriores. Permanecieron cinco días en el animalario desde su llegada hasta el

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

comienzo del experimento en las condiciones ya descritas en el Experimento 1, excepto el ciclo luz-oscuridad que se mantuvo de 12:00-24:00 horas en fase de oscuridad y de 24:00-12:00 horas en fase de luz.

EXPERIMENTO 8: Se utilizaron un total de 45 ratones machos de las mismas características que los de los experimentos anteriores. Permanecieron seis días en el animalario desde su llegada hasta el comienzo del experimento en condiciones normales de bioterio ya descritas en el Experimento 1, excepto el ciclo luz-oscuridad que se mantuvo de 8:00-20:00 horas, en fase de oscuridad y 20:00-8:00 horas, en fase de luz.

- Fármacos

Bromhidrato de escopolamina (SIGMA-ALDRICH QUIMICA S.A., Avda. Valdelaparra 53, 28100 Alcobendas; Madrid) y suero fisiológico (CINa 0.9%), que fue utilizado como vehículo del fármaco.

Las dosis utilizadas de bromhidrato de escopolamina (escopolamina) fueron de 1 ó 2 mg/kg, según el experimento, y el procedimiento seguido para su preparación fue el siguiente:

- Dosis de 1 mg/kg de escopolamina. En 100 mls de suero fisiológico se disolvieron 10 mg de escopolamina.
- Dosis de 2 mg/kg de escopolamina. En 100 mls de suero fisiológico se disolvieron 20 mg de escopolamina.

Las disoluciones obtenidas fueron administradas en función del peso del animal como en el Experimento 5.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

- Aparatos

Se emplearon los mismos que para el Experimento 1.

- Procedimiento

Todos animales pasaron dos veces por la P.N.F. (primera y segunda fases) existiendo un intervalo de tiempo entre las fases de tres días. Los animales fueron asignados al azar a cada uno de los grupos y se les administró escopolamina intraperitoneal (1 ó 2 mg/kg) o suero fisiológico. La administración del fármaco se realizó de la siguiente forma:

EXPERIMENTO 6: Para interferir con el periodo de consolidación de la conducta aprendida, se formaron cuatro grupos de sujetos que recibieron una única dosis de escopolamina (2 mg/kg) o suero fisiológico inmediatamente o 24 horas después de la primera fase.

- Al grupo 1 se le administró suero fisiológico inmediatamente después de la primera fase. N= 14 sujetos.

- Al grupo 2 se le administró escopolamina inmediatamente después de la primera fase. N=14 sujetos.

- Al grupo 3 se le administró suero fisiológico 24 horas después de la primera fase. N= 15 sujetos.

- Al grupo 4 se le administró escopolamina 24 horas después de la primera fase. N=13 sujetos.

El esquema del diseño del Experimento 6 aparece en la Fig. 6.2.1. La prueba, en todos los experimentos se realizó entre las 15:30 horas y las

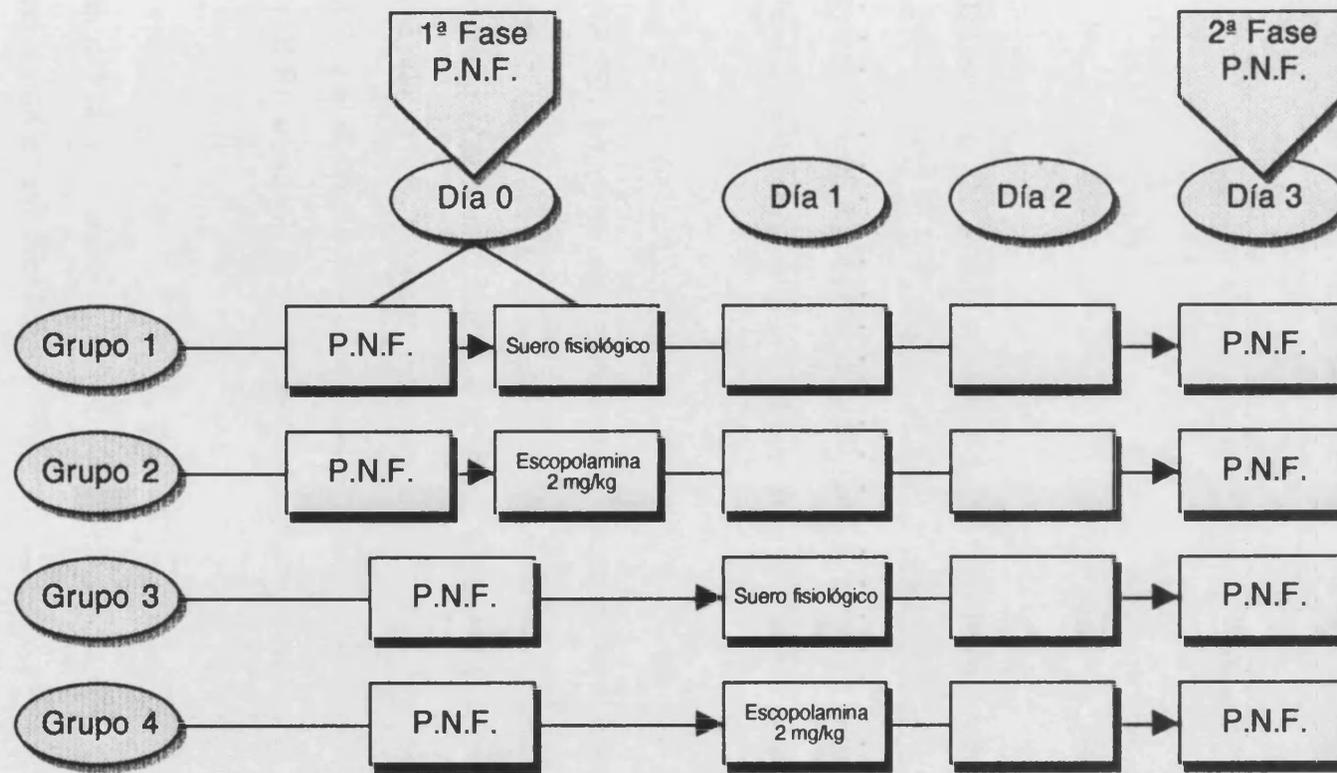


Fig. 6.2.1. Esquema del diseño del Experimento 6

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

21:50 horas, aleatorizando el orden en el cual debían de pasar la prueba los sujetos de los diferentes grupos.

EXPERIMENTO 7: para interferir con los procesos de adquisición y consolidación se formaron cinco grupos de sujetos que recibieron una única dosis de escopolamina (1 ó 2 mg/kg) y otra de suero fisiológico 30 min antes o inmediatamente después de la primera fase.

Dependiendo del grupo al que fueron asignados, el diseño experimental quedó de la siguiente manera:

- Grupo 1, recibieron suero fisiológico 30 min antes e inmediatamente después de la primera fase (S-S). N=14 sujetos.

- Grupo 2, recibieron 1 mg/kg de escopolamina 30 min antes de la primera fase y suero fisiológico inmediatamente después (E1-S). N=15 sujetos.

- Grupo 3, recibieron 2 mg/kg de escopolamina 30 min antes de la primera fase y suero fisiológico inmediatamente después (E2-S). N= 14 sujetos.

- Grupo 4, recibieron suero fisiológico 30 min antes de la primera fase y 1 mg/kg de escopolamina inmediatamente después (S-E1). N=15 sujetos.

- Y grupo 5, recibieron suero fisiológico 30 min antes de la primera fase y 2 mg/kg de escopolamina inmediatamente después (S-E2). N=15 sujetos.

El esquema del diseño del Experimento 7 aparece en la Fig. 6.2.2. El pase de la prueba se realizó a partir de las 14:00 horas hasta las 18:30

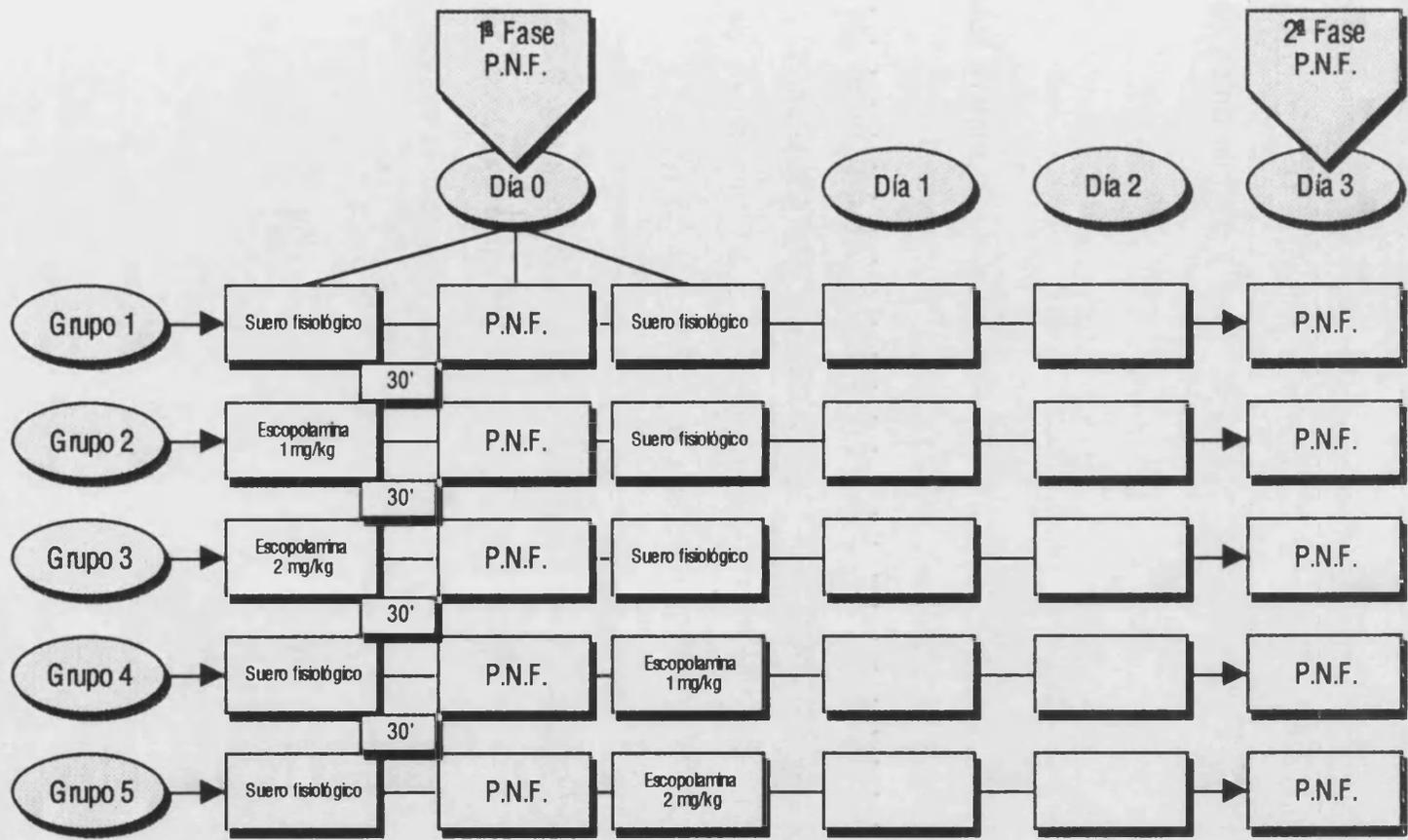


Fig. 6.2.2. Esquema del diseño del Experimento 7

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

horas, aleatorizando el orden en el cual debían de pasar la prueba los sujetos de los diferentes grupos.

EXPERIMENTO 8: para interferir la adquisición, consolidación y retención se formaron 3 grupos de sujetos que recibieron dos administraciones de una misma dosis de escopolamina (1 ó 2 mg/kg) o suero fisiológico, 30 min antes de la primera fase y 30 min antes de la segunda.

El diseño experimental fue el siguiente:

- Grupo 1, reciben suero fisiológico 30 min antes de la primera fase y 30 min antes de la segunda (S-S). N=14 sujetos.
- Grupo 2, reciben 1 mg/kg de escopolamina 30 min antes de la primera fase y 30 min antes de la segunda (E1-E1). N=14 sujetos.
- Grupo 3, reciben 2 mg/kg de escopolamina 30 min antes de la primera fase y 30 min antes de la segunda (E2-E2). N=15 sujetos.

El esquema del diseño del Experimento 8 aparece en la Fig. 6.2.3. El pase de la prueba se realizó a partir de las 9:25 horas hasta las 13:59 horas, aleatorizando el orden en el cual debían de pasar la prueba los sujetos de los diferentes grupos.

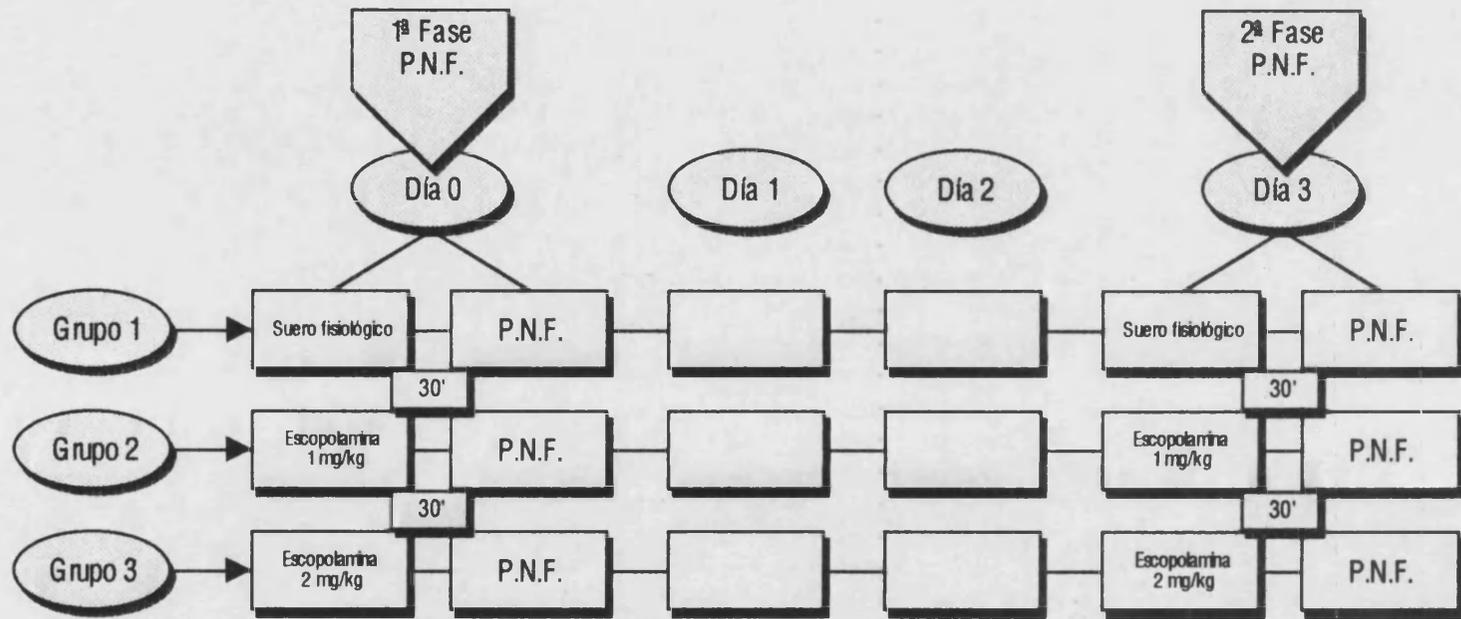


Fig. 6.2.3. Esquema del diseño del Experimento 8

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

6.2.3- Resultados

EXPERIMENTO 6: Efecto de la escopolamina administrada después de la primera fase.

Se aplicó la prueba "t" de Student para muestras relacionadas y se comparó la actividad natatoria entre la primera y segunda fases dentro de cada grupo de sujetos. Los datos utilizados son el total de la actividad de cada sujeto, al cabo de los 6 min de prueba. Los resultados indican un descenso estadísticamente significativo, en todos los grupos, de la actividad natatoria de la segunda fase con respecto a la primera. Los análisis estadísticos dieron los siguientes resultados (ver Fig. 6.2.4.):

Grupo 1 [$t(13) = 6.0, p < 0.001$]

Grupo 2 [$t(13) = 4.1, p < 0.001$]

Grupo 3 [$t(14) = 4.1, p < 0.001$] y

Grupo 4 [$t(12) = 6.6, p < 0.001$]

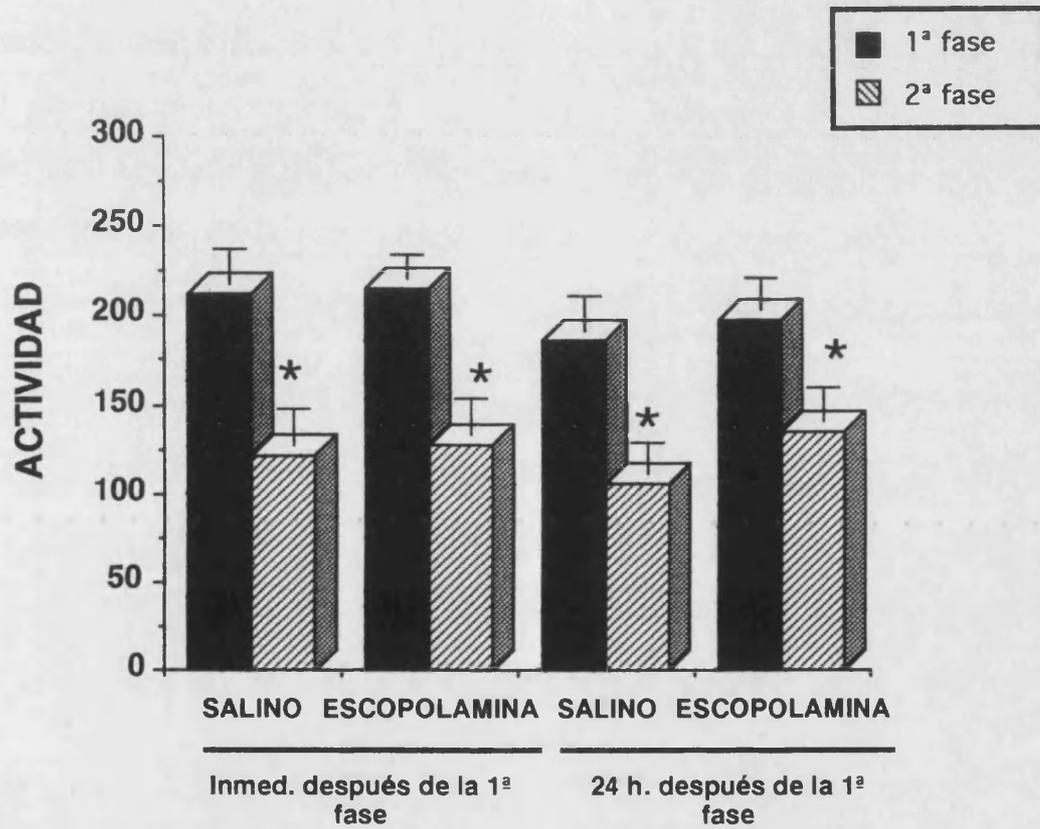


Fig. 6.2.4. Medias (\pm ETM) de la actividad de 4 grupos de ratones que recibieron suero fisiológico o escopolamina inmediatamente después o 24 horas después de la 1ª fase de la P.N.F. * $p < 0.01$ 1ª fase vs. 2ª fase

EXPERIMENTO 7: Efectos de la escopolamina administrada antes o después de la primera fase.

Para el análisis estadístico de los resultados, los datos utilizados fueron el total de la actividad de cada sujeto, al cabo de los 6 min de prueba. Se aplicó, en primer lugar, la prueba "t" de Student para muestras relacionadas. Se observó en todos los grupos un descenso de la actividad natatoria, estadísticamente significativo, de la segunda fase con respecto a la primera. Los análisis estadísticos dieron los siguientes resultados (ver Fig. 6.2.5.):

Grupo 1 (S-S) [$t(13) = 5.0, p < 0.001$]

Grupo 2 (E1-S) [$t(14) = 7.1, p < 0.001$]

Grupo 3 (E2-S) [$t(13) = 5.0, p < 0.001$]

Grupo 4 (S-E1) [$t(14) = 6.6, p < 0.001$] y

Grupo 5 (S-E2) [$t(14) = 5.6, p < 0.001$]

En segundo lugar, se realizó un análisis de varianza de la primera fase entre los grupos que recibieron salino antes de esta fase. El diseño es de una sola variable entre: Salino con 3 niveles: 1. el grupo que recibe siempre salino, 2. el grupo que recibe salino y después de la primera fase escopolamina 1 mg/kg 3. y el grupo que recibe salino y después de la primera fase escopolamina 2 mg/kg. El análisis de varianza mostró que no existen diferencias, en la primera fase, entre los tres grupos que reciben salino antes de la prueba y pueden considerarse, por tanto, como el grupo control de la primera fase [$F(2, 41) = 0.199, p < 0.82$] (ver Fig. 6.2.6.).

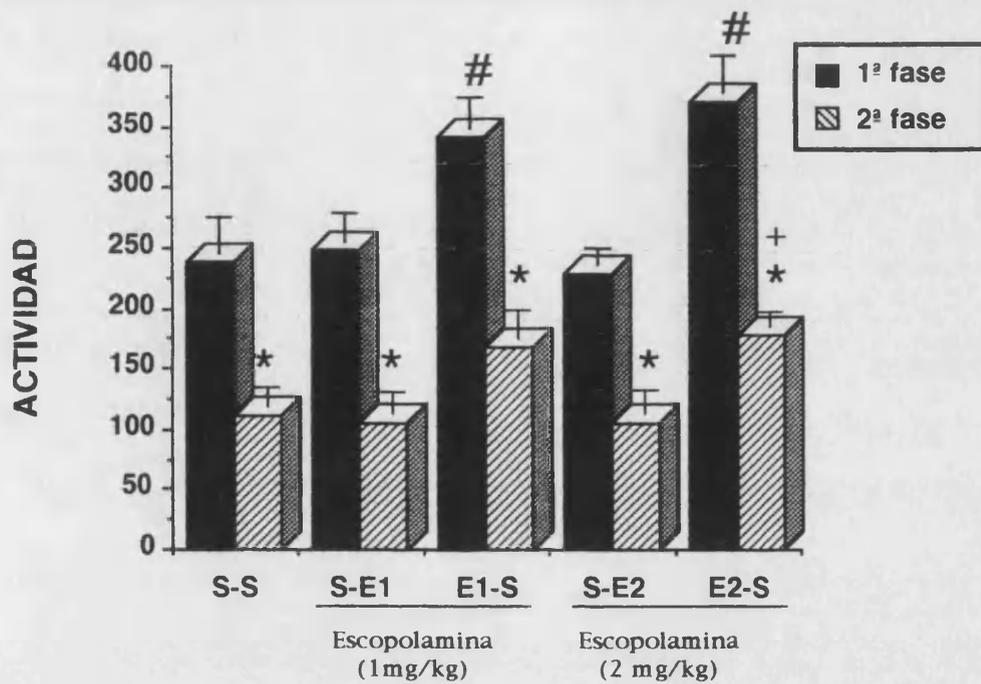


Fig. 6.2.5. Medias (\pm ETM) de la actividad de 5 grupos de ratones al pasar 2 veces por la P.N.F. y que recibieron suero fisiológico y escopolamina, o viceversa, antes y después de la 1ª fase de la P.N.F. * $ps < 0.01$ 2ª fase vs. 1ª fase # $ps < 0.01$ E1-S (1ª fase) y E2-S (1ª fase) vs. S-S (1ª fase) + $p < 0.01$ E2-S (2ª fase) vs. S-S (2ª fase)

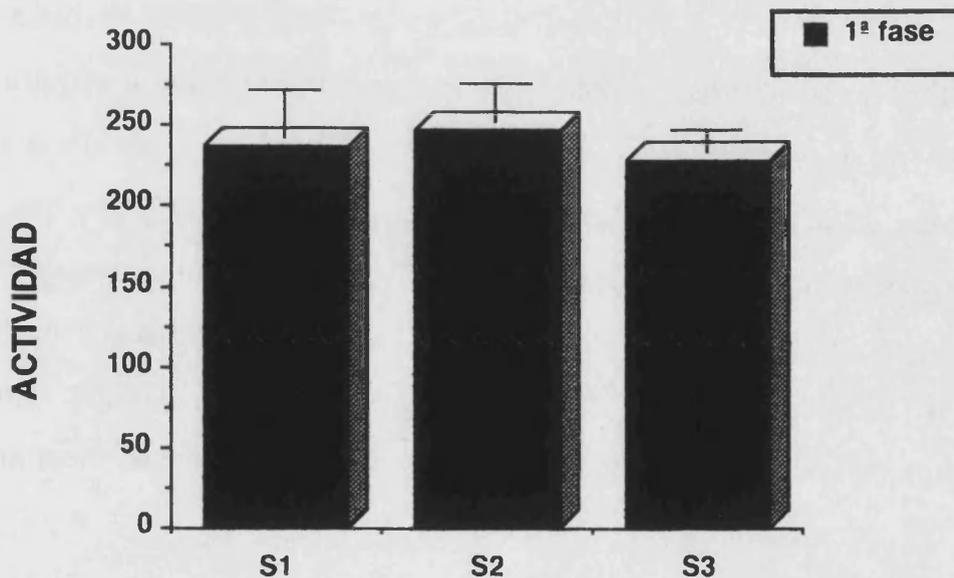


Fig. 6.2.6. Medias (\pm ETM) de la actividad de 3 grupos de ratones que recibieron salino antes de la 1ª fase de la P.N.F.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

En tercer lugar se realizó un análisis de varianza de la primera fase de un solo factor entre: Fármaco, con tres niveles: 1. los tres grupos que reciben salino antes de la primera fase (S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase (E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase (E2). El análisis de varianza mostró que si existen diferencias significativas en la variable Fármaco: [$F(2, 70) = 11.137, p < 0.0001$]. Para las comparaciones post-hoc se aplicó la "t de Bonferroni" mostrando las siguientes significaciones (ver Fig. 6.2.7.):

S vs E 1, $p < 0.01$

S vs E 2, $p < 0.01$ y

En cuarto lugar se realizó un análisis de varianza de la segunda fase de un solo factor entre: Fármaco, con cinco niveles: 1. el grupo que recibe salino antes y después de la primera fase (S-S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase y salino después (E1-S) 3. el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase y salino después (E2-S) 4. el grupo que recibe salino antes de la primera fase y escopolamina 1 mg/kg después (S-E1) 5. y el grupo que recibe salino antes de la primera fase y escopolamina 2 mg/kg después (S-E2). El análisis de varianza mostró que sí existen diferencias significativas en la variable Fármaco: [$F(4, 68) = 3.970, p < 0.0059$]. Para las comparaciones post-hoc se aplicó la "t de Bonferroni" mostrando las siguientes significaciones (ver Fig. 6.2.8.):

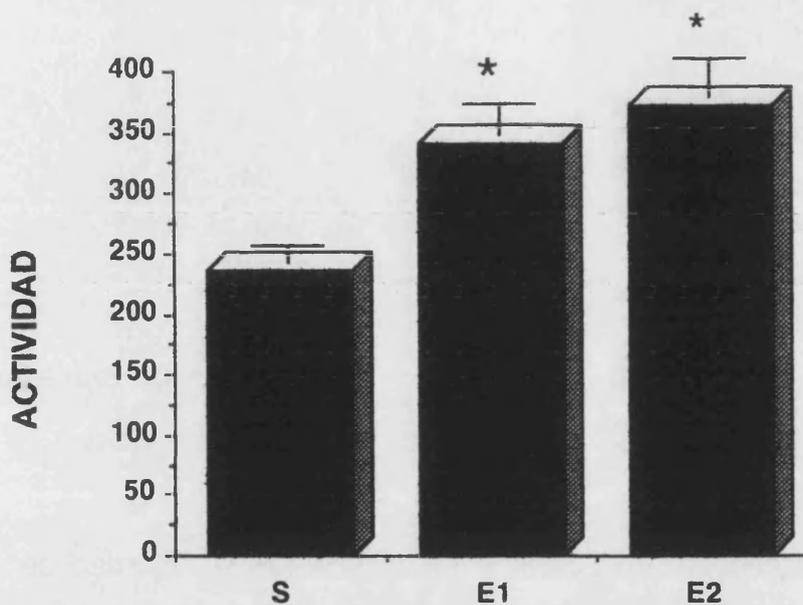


Fig. 6.2.7. Medias (\pm ETM) de la actividad en la 1ª fase de la P.N.F. de 3 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes de la 1ª fase de la P.N.F. * $p_s < 0.01$ E1 y E2 vs. S

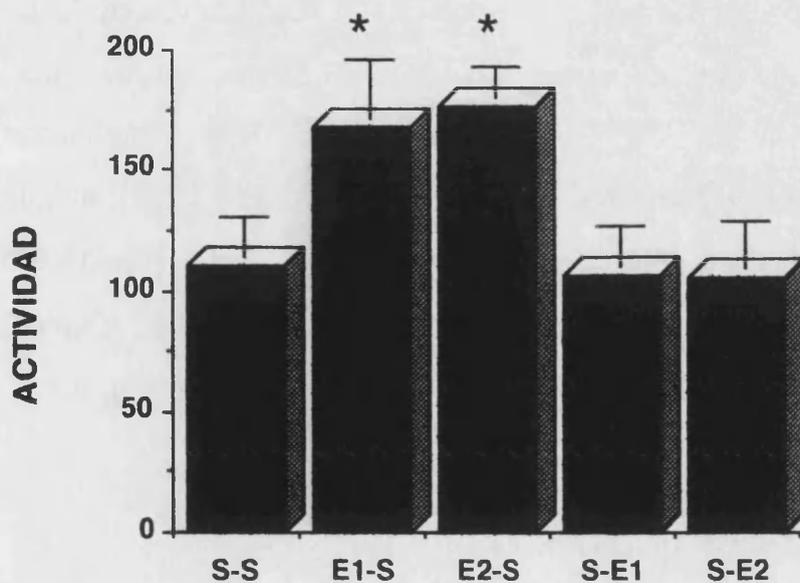


Fig. 6.2.8. Medias (\pm ETM) de la actividad en la 2ª fase de la P.N.F. de 5 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes o después de la 1ª fase de la P.N.F. * $p_s < 0.01$ E1-S y E2-S vs. S-S

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

E1-S vs S-S, $p < 0.01$

E1-S vs S-E1, $p < 0.01$

E1-S vs S-E2, $p < 0.01$

E2-S vs S-S, $p < 0.01$

E2-S vs S-E1, $p < 0.01$

E2-S vs S-E2, $p < 0.01$

Se realizaron dos análisis de varianza más y los datos utilizados fueron la actividad de cada sujeto en cada uno de los minutos de prueba .

- Un análisis de varianza de la primera fase con la actividad de cada sujeto en cada minuto. El diseño consta de una variable entre, Fármaco, con 3 niveles: 1. los grupos que reciben salino antes de la primera fase (S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase (E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase (E2); y una variable intra, Minutos, con 6 niveles, un nivel por cada minuto. La interacción Fármaco X Minutos fue estadísticamente significativa [$F(10, 350) = 4.275, p < 0.0001$] (ver Fig 6.2.9.), al igual que cada una de las variables por separado Fármaco [$F(2, 70) = 11.511, p < 0.0001$] y Minutos [$F(5, 350) = 197.051, p < 0.0001$]. El error típico de la media de cada una de las muestras representadas en la Fig. 6.2.9. es el siguiente:

ERRORES TIPICOS DE LA MEDIA

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
S	5.38	4.33	2.69	3.89	2.75	1.94
E1	8.71	8.09	8	5.09	4.49	3.87
E2	6.57	7.81	7.93	9.84	4.92	5.12

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

- Un análisis de varianza de la segunda fase con la actividad de cada sujeto en cada minuto. El diseño consta de una variable entre, Fármaco, con cinco niveles: 1. el grupo que recibe salino antes y después de la primera fase (S-S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase y salino después (E1-S) 3. el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase y salino después (E2-S) 4. el grupo que recibe salino antes de la primera fase y escopolamina 1 mg/kg después (S-E1) 5. y el grupo que recibe salino antes de la primera fase y escopolamina 2 mg/kg después (S-E2); y una variable intra Minutos, con 6 niveles, un nivel por cada minuto. La interacción Fármaco X Minutos fue estadísticamente significativa [$F(20,340) = 2.022, p < 0.0063$] (ver Fig 6.2.10.). También, cada una de las variables por separado fueron significativas, Fármaco [$F(4,68) = 3.939, p < 0.0062$] y Minutos [$F(5,340) = 47.135, p < 0.0001$]. El error típico de la media de cada una de las muestras representadas en la Fig. 6.2.10. es el siguiente:

ERRORES TIPICOS DE LA MEDIA

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
S-S	7.51	4.03	2.80	3.22	2.73	3.18
E1-S	9.85	7.49	4.96	3.24	4.48	3.43
E2-S	7.94	3.29	2.85	4.80	3.90	1.94
S-E1	6.53	4.22	3.16	3.81	2.47	3.07
S-E2	7.43	3.5	1.80	3.15	7.19	5.34

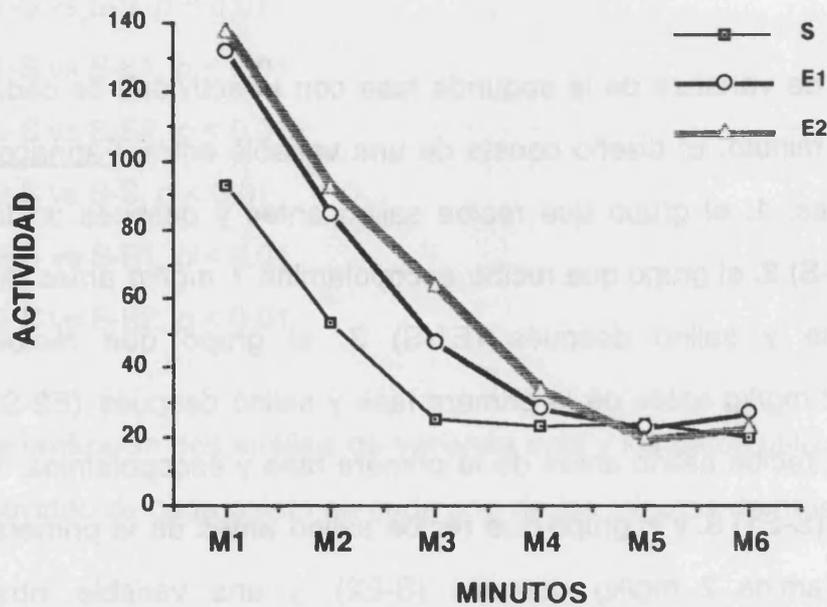


Fig. 6.2.9. Medias de la actividad en la 1ª fase y en cada minuto de 3 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes de la 1ª fase de la P.N.F. [$F(10, 200) = 4.40, p < 0.0001$]

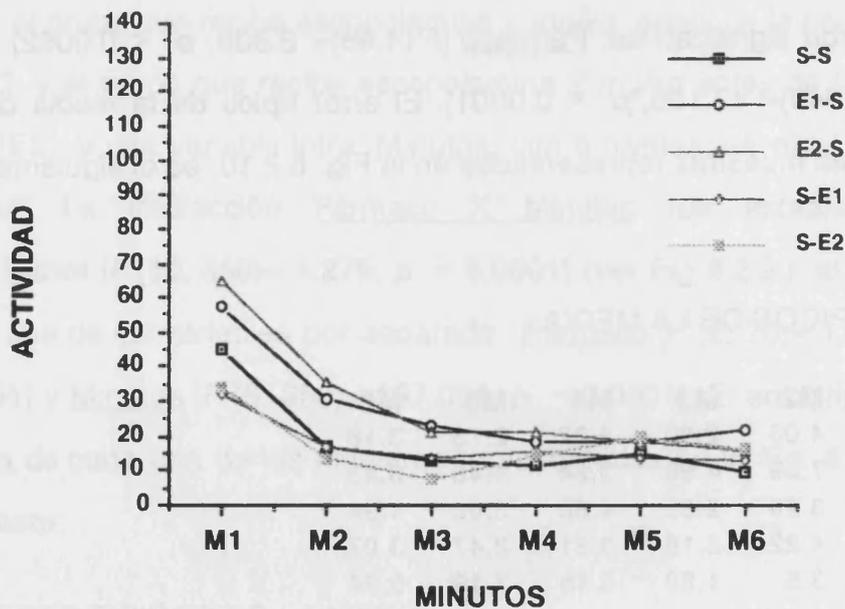


Fig. 6.2.10. Medias de la actividad en la 2ª fase y en cada minuto de 5 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes o después de la 1ª fase de la P.N.F. [$F(20, 340) = 2.022, p < 0.0063$]

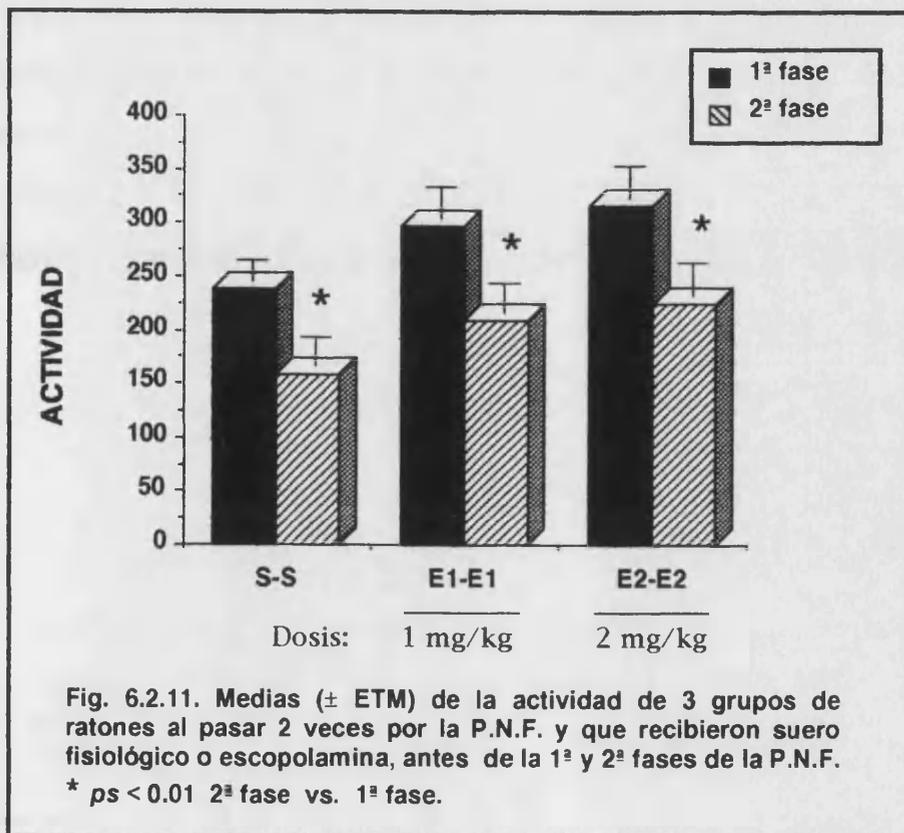
EXPERIMENTO 8: Efectos de la escopolamina administrada antes de la primera y segunda fases.

Para el análisis estadístico de los resultados los datos utilizados fueron el total de la actividad de cada sujeto en los 6 min de prueba. Se aplicó, en primer lugar, la prueba "t" de Student para muestras relacionadas, resultando significativa en todos los grupos. Se observó un descenso de la actividad natatoria, estadísticamente significativo en todos los grupos, de la segunda fase con respecto a la primera. Los análisis estadísticos dieron los siguientes resultados (ver Fig. 6.2.11.):

Grupo S-S [$t(13) = 4.2, p < 0.001$]

Grupo E1-E1 [$t(13) = 4.6, p < 0.001$] y

Grupo E2-E2 [$t(14) = 5.8, p < 0.001$]



6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

Se realizó, en segundo lugar, un análisis de varianza de la primera fase de un solo factor entre: Fármaco, con tres niveles: 1. el grupo que recibe salino antes de la primera fase (S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase (E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase (E2). El análisis de varianza mostró que no existen diferencias significativas en la variable Fármaco: [$F(2, 40) = 2.298, p < 0.1135$]. Sin embargo se aplicó la "t de Bonferroni" mostrando la siguiente significación E2 vs S, $p < 0.05$ (ver Fig. 6.2.12.).

En tercer lugar se realizó un análisis de varianza de la segunda fase de un solo factor entre: Fármaco, con tres niveles: 1. el grupo que recibe salino antes de la primera y segunda fases (S-S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera y segunda fases (E1-E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera y segunda fases (E2-E2). El análisis de varianza mostró que no existen diferencias significativas en la variable Fármaco: [$F(2, 40) = 1.501, p < 0.2352$]. La aplicación de la "t de Bonferroni" no mostró, tampoco, ninguna significación (ver Fig. 6.2.13.).

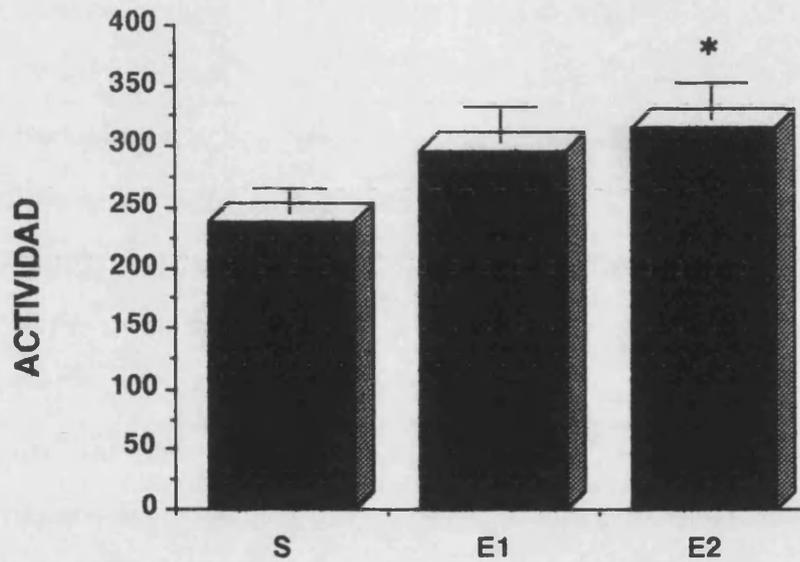


Fig. 6.2.12. Medias (\pm ETM) de la actividad en la 1ª fase de la P.N.F. de 3 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes de la 1ª fase de la P.N.F. * $p_s < 0.01$ E2 vs. S

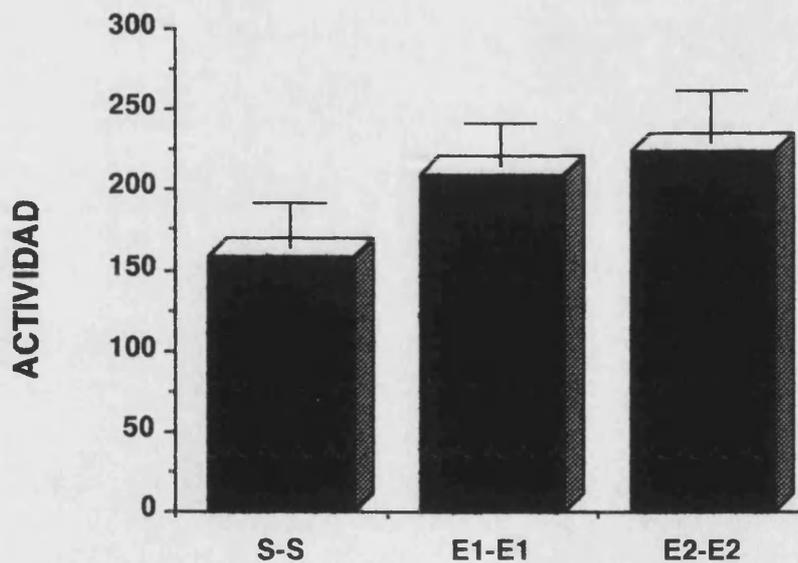


Fig. 6.2.13. Medias (\pm ETM) de la actividad en la 2ª fase de la P.N.F. de 3 grupos de ratones que recibieron salino o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes de la 1ª y 2ª fases de la P.N.F.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

Se realizaron dos análisis de varianza más y los datos utilizados fueron la actividad de los sujetos en cada uno de los minutos de la prueba:

- Un análisis de varianza de la primera fase con la actividad de cada sujeto en cada minuto. El diseño consta de una variable entre, Fármaco, con 3 niveles: 1. el grupo que recibe salino antes de la primera fase (S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera fase (E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera fase (E2); y una variable intra, Minutos, con 6 niveles, un nivel por cada minuto. La interacción Fármaco X Minutos fue estadísticamente significativa [$F(10, 200) = 3.026, p < 0.0014$] (ver Fig 6.2.14). Por separado fue significativa la variable Minutos [$F(5, 200) = 96.791, p < 0.0001$] pero no la variable Fármaco [$F(2, 40) = 2.373, p < 0.1062$]. El error típico de la media de cada una de las muestras representadas en la Fig. 6.2.14. es el siguiente:

ERRORES TIPICOS DE LA MEDIA

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
S	6.59	8.75	5.91	6.05	5.49	5.49
E1	6.67	12.31	9.98	5.41	3.68	3.43
E2	10.35	12.05	8.22	4.03	3.27	6.40

- Un análisis de varianza de la segunda fase con la actividad de cada sujeto en cada minuto. El diseño consta de una variable entre, Fármaco, con 3 niveles: 1. el grupo que recibe salino antes de la primera y segunda

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

fases (S-S) 2. el grupo que recibe escopolamina 1 mg/kg antes de la primera y segunda fases (E1-E1) 3. y el grupo que recibe escopolamina 2 mg/kg antes de la primera y segunda fases (E2-E2) y una variable intra, Minutos, con 6 niveles, un nivel por cada minuto. La interacción Fármaco X Minutos no fue estadísticamente significativa [$F(10, 200) = 1.528, p < 0.1315$] (ver Fig. 6.2.15.) y la variable Fármaco, por separado, tampoco [$F(2, 40) = 1.495, p < 0.2365$]. Solamente resultó significativa la variable Minutos [$F(5, 200) = 16.853, p < 0.0001$]. El error típico de la media de cada una de las muestras representadas en la Fig. 6.2.15. es el siguiente:

ERRORES TIPICOS DE LA MEDIA

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
S-S	5.86	8.22	5.08	6.9	6.41	3.62
E1-E1	7.67	8.52	4.56	4.81	3.69	4.51
E2-E2	11	6.78	3.81	6.35	7.87	9.79

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

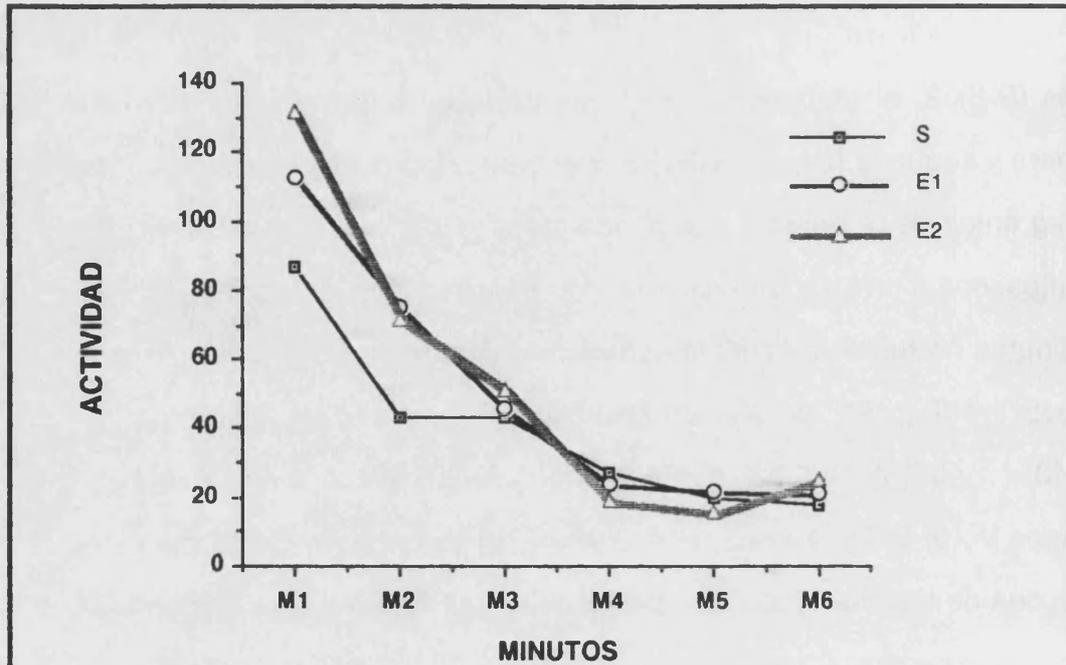


Fig. 6.2.14. Medias de la actividad en la 1ª fase y en cada minuto de 3 grupos de ratones que recibieron salino (S) o escopolamina 1 mg/kg (E1) o 2 mg/kg (E2) antes de la 1ª fase de la P.N.F. [$F(10, 200) = 3.026, p < 0.0014$]

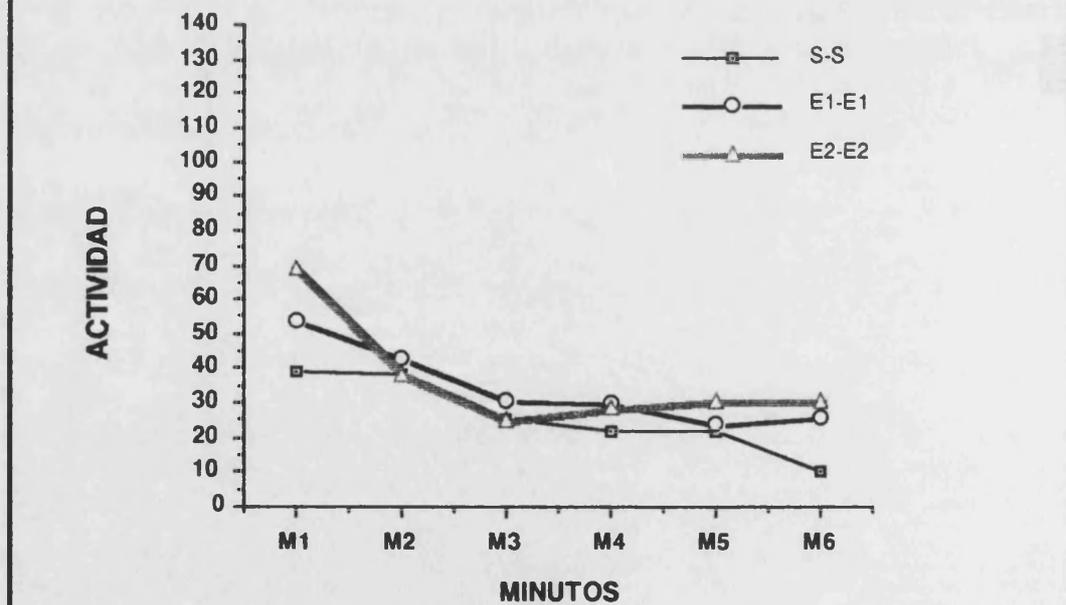


Fig. 6.2.15. Medias de la actividad en la 2ª fase y en cada minuto de 3 grupos de ratones que recibieron salino (S-S) o escopolamina 1 mg/kg (E1-E1) o 2 mg/kg (E2-E2) antes de la 1ª y de la 2ª fases de la P.N.F. [$F(20, 340) = 2.022, p < 0.0063$]

6.2.4- Discusión

Los resultados de estos tres últimos experimentos nos indican que la escopolamina, a las dosis utilizadas, no afecta a los posibles procesos de aprendizaje que pueden estar implicados en la P.N.F.

En el Experimento 6 la administración de 2 mg/kg de escopolamina inmediatamente después de la primera fase o bien 24 horas después de la misma, no ejerce ningún efecto sobre la actividad natatoria en la segunda fase de la P.N.F., llevada a cabo tres días después de la primera. Como la escopolamina, al menos en las circunstancias del presente experimento, no afectó la actividad de los sujetos en la segunda fase, no podemos concluir que haya habido un deterioro en la consolidación del hipotético aprendizaje implicado en la P.N.F.

La administración de escopolamina inmediatamente después de la primera fase de la P.N.F. fue estudiada en ratas, por De Pablo y cols. (1991) quienes encontraron un aumento de la actividad con una dosis aguda de 1 mg/kg, no observando tal efecto con 0.5 mg/kg. Mancinelli y cols. (1988), en un experimento similar al anterior, utilizando dosis agudas de 0.25, 0.5 y 1.5 mg/kg no obtienen variaciones significativas en la inmovilidad. Nuestros resultados difícilmente pueden ser contrastados con los obtenidos en ratas, ya que el intervalo de tiempo entre las fases que nosotros aplicamos es de tres días, mientras que el intervalo entre fases cuando se usan ratas es generalmente de 24 horas.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

En otros tests de aprendizaje, los resultados obtenidos cuando se administra escopolamina después del entrenamiento también son confusos. Mientras Flood y cols. (1986) obtienen un daño en la ejecución en un laberinto en T con una dosis de 1 mg/kg. Rush (1988) informa que para obtener un daño en un test de evitación pasiva son necesarias dosis muy altas (10-30 mg/kg) y que el gran efecto amnésico de la escopolamina se consigue cuando es administrada antes del entrenamiento y a dosis muy bajas. Los resultados de Spangler y cols. (1988) van en la misma dirección. Utilizando un test de laberinto en T, obtienen un deterioro de la ejecución cuando la escopolamina es administrada antes del entrenamiento y no obtienen efecto cuando es administrada antes de la retención.

En el Experimento 7, los resultados muestran que con la administración de 1 ó 2 mg/kg de escopolamina antes o después de la primera fase se sigue observando un descenso de la actividad natatoria de la segunda fase con respecto a la primera, estadísticamente significativo, en todos los grupos. No existen antecedentes de experimentos similares realizados con la P.N.F. para poder comparar los resultados de este experimento, ya que, aunque con ratas se realicen dos fases, con un intervalo de 24 horas, solamente en la segunda fase se registra la conducta de inmovilidad o movilidad. De nuestros resultados concluimos, por tanto, que la escopolamina, en las dosis utilizadas y administrada antes o después de la primera fase, no daña a los hipotéticos procesos de adquisición y consolidación de lo aprendido en la primera fase de la P.N.F.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

Un argumento más, que apoyaría la conclusión dada, son los resultados obtenidos de los análisis realizados, en cada una de las fases, para ver la variación de la actividad a lo largo de la prueba. Estos resultados muestran un descenso progresivo de la actividad, minuto a minuto, en cada una de las fases y en todos los grupos. Si la disminución de la actividad a lo largo de la prueba se interpreta como una curva de aprendizaje (habitación), es evidente que este proceso no es afectado por la dosis de escopolamina utilizada. De haberla afectado, el aumento de la actividad no se daría únicamente en los primeros minutos, sino que, se mantendría constante durante toda la prueba.

Nuestros resultados difieren de los obtenidos por Rush (1988) en tests de aprendizaje, con respecto a que dosis bajas de escopolamina (a partir de 0.3 mg/kg) tengan un mayor efecto en la adquisición que en la consolidación, afectando a este último proceso las dosis más altas de escopolamina (10-30 mg/kg). En este experimento, 1 y 2 mg/kg de escopolamina serían dosis intermedias-bajas y no afectaron a ninguno de estos procesos.

En este mismo experimento, cuando la escopolamina es administrada después de la primera fase se replican los resultados del Experimento 6, ya que no se observaron diferencias con el grupo salino en la segunda fase.

La escopolamina administrada antes de la primera fase aumenta la actividad de los sujetos, significativamente, tanto en la primera como en la segunda fases. Estos resultados confirman los obtenidos en la P.N.F. por

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

Bhattacharya y cols. (1991) utilizando ratas como sujetos experimentales, y por Browne (1979) utilizando ratones. Bhattacharya y cols. (1991) administran 5 ó 10 mg/kg de escopolamina una hora antes de la primera fase y obtienen una disminución de la inmovilidad en dicha fase. Browne (1979) con 1 mg/kg de escopolamina, pero no con 0.1 mg/kg, administrada antes de la primera fase obtiene variaciones en la inmovilidad. Estos resultados indican que la escopolamina administrada antes de la P.N.F. aumenta la actividad y apoyan los resultados obtenidos en nuestro experimento en la primera fase de P.N.F.

Tanto Bhattacharya y cols. (1991) como Browne (1979) aplican una única fase de P.N.F., y no podemos saber si en una segunda fase de P.N.F. obtendrían una disminución de la actividad natatoria o por el contrario este aumento de la actividad se mantendría, como en nuestro experimento.

Una posible explicación del aumento de la actividad durante la segunda fase, en ausencia de fármaco, podría ser el condicionamiento farmacológico (Siegel, 1989): el fármaco produce un aumento de la actividad natatoria que es asociado por el animal con la situación. Tres días después este aumento de la actividad es evocado en ausencia de fármaco pero en la misma situación. La escopolamina sería el estímulo incondicionado y la situación de la prueba el estímulo condicionado, siendo la respuesta condicionada el aumento de la actividad natatoria en la P.N.F.

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

En el Experimento 8, la escopolamina administrada antes de la primera y segunda fases no produce efectos significativos en la segunda fase de la P.N.F. De los grupos que reciben escopolamina antes de la primera fase, solamente el que recibe 2 mg/kg de escopolamina obtiene un aumento de la actividad significativo en la primera fase, replicando este grupo los resultados obtenidos en el Experimento 7. En el resto de los grupos se tiende a aumentar la actividad, tanto en la primera como en la segunda fases, pero este aumento no llega a ser significativo.

Con este experimento se pretendía interferir los procesos de adquisición, consolidación y retención y reforzar de alguna manera los resultados obtenidos en los experimentos previos. Los análisis realizados muestran, al igual que en el Experimento 7, un descenso de la actividad estadísticamente significativo de la segunda fase con respecto a la primera y un descenso progresivo de la actividad natatoria dentro de cada fase y en todos los grupos. Al igual que en el experimento anterior, interpretando la caída de la actividad intrafase como una curva de aprendizaje (habitación) esta no ha sido interferida, en ninguna de las dos fases. Así pues, en estos experimentos, con las dosis utilizadas de escopolamina, la implicación del aprendizaje en la P.N.F. no ha quedado demostrada.

Parece ser que una segunda administración de escopolamina antes de la segunda fase disminuye el efecto del fármaco durante esta fase. Una explicación de este efecto podría ser el fenómeno de tolerancia. Se necesitaría una dosis mayor de este fármaco para que produjese un

6. Escopolamina y Prueba de Natación Forzada

aumento significativo de la actividad durante la segunda fase, ya que, la tendencia hacia un aumento de la actividad se produce en los dos grupos.

7. DISCUSSION GENERAL

7. DISCUSION GENERAL

El origen y la posterior evolución que tiene la P.N.F., hace que sea ampliamente utilizada hasta la fecha como prueba de criba de sustancias antidepresivas. Desde su origen, la validez que pueda tener como modelo animal de depresión es prácticamente desconocida, puesto que solamente su validez predictiva es evaluada en su totalidad (Willner, 1984). Mientras tanto, la explicación dada de la conducta mostrada por los sujetos experimentales como "desánimo conductual" (Porsolt y cols., 1977a, 1977b, 1978a, 1978b, 1979a, 1979b; Porsolt, 1981), es la ampliamente aceptada por todos aquellos investigadores cuyo objetivo es la criba farmacológica de sustancias con actividad antidepresiva.

El objetivo fundamental de la presente tesis no ha sido el estudio de la P.N.F. como modelo animal de depresión, sino demostrar la implicación de procesos de aprendizaje, tales como la habituación y el olvido y, por tanto, dar una interpretación de la conducta de inmovilidad en base a estos procesos y no en base al "desánimo conductual". Aunque si bien la mayoría de antidepresivos reducen la inmovilidad, existen otros fármacos que también lo hacen (falsos positivos) y no podemos utilizar siempre la justificación dada en estos casos de que todo fármaco no antidepresivo que reduce la inmovilidad, tiene este efecto en la prueba porque tiene propiedades antidepresivas.

Para el estudio tanto de la habituación y el olvido en la P.N.F. como del efecto de la escopolamina en la actividad natatoria de los ratones, fue necesario utilizar la P.N.F. con la metodología y el procedimiento

7. *Discusión General*

llevados a cabo en experimentos de aprendizaje y memoria. Observamos que no eran grandes cambios los que había que realizar en la prueba. En realidad la única modificación fue someter a los sujetos experimentales a dos fases, variando el intervalo de tiempo entre las fases en los experimentos realizados desde la estrategia conductual (Experimentos 1, 2, 3 y 4) y con un intervalo de tres días en los experimentos realizados con escopolamina (Experimentos 5, 6, 7 y 8). De esta forma, hemos eliminado los inconvenientes descritos por Borsini y cols. (1988a, 1989) (ver el punto 2.2.) En la primera fase el animal aprende a quedarse inmóvil, siendo la segunda fase un test de retención de lo aprendido en la primera (De Pablo y cols., 1989).

La P.N.F. es considerada por algunos investigadores una técnica estresante (Plaznick y cols., 1985b; Thierry y cols., 1986). El estrés puede ser generado porque el animal aprende que el escape es imposible (Porsolt y cols., 1977a, 1977b, 1978a, 1978b, 1979a, 1979b) induciendo en el animal un "desánimo conductual", o porque la situación es desconocida para el sujeto. En este último caso, conforme el sujeto se va familiarizando (adaptando o habituando) a la nueva situación, el estrés o miedo producidos van desapareciendo (Prince y cols., 1984; Murua y cols., 1990; Mitchell y cols., 1991; Abel y cols., 1991a, 1991b, 1991c, 1992a, 1992b, 1992c). Por ello, la utilización de dos fases en ratas, con un intervalo de veinticuatro horas, se caracteriza por una caída de la movilidad durante la segunda fase con respecto a la primera, que es igualmente observable en ratones con intervalos de veinticuatro horas y uno, tres, cinco, siete, catorce, quince y dieciocho días (Experimentos 1, 2, 3 y 4). Los sujetos han aprendido que la respuesta más adaptativa

ante esa situación parece ser la inmovilidad (Hawkins y cols., 1978; West, 1990; De Pablo y cols., 1991) y nuestros resultados dan apoyo a esta conclusión.

Otro argumento que confirmaría que lo que ocurre es una habituación a la situación, es que, conforme al sujeto se le pasa repetidamente por la prueba (Experimento 1), la actividad disminuye gradualmente. Este efecto es definido como habituación (Thompson y cols., 1986, 1988) y en ratas no ha sido investigado.

La inmovilidad obtenida, en la segunda fase de P.N.F. de nuestros experimentos, es un comportamiento adaptativo, que en términos de supervivencia representa para el animal una forma exitosa de comportamiento para conservar energía (West, 1990). Esta interpretación confirmaría en parte la interpretación de Nishimura y cols. (1988b) que mantienen que además de que la inmovilidad, en ratas, sea adaptativa, otros comportamientos como los hundimientos, que nosotros no hemos observado en ratones, son una conducta maladaptativa. La inmovilidad parece, por tanto, un comportamiento aprendido, en el que el animal se habitúa a la P.N.F., además de ser adaptativo.

Como cualquier aprendizaje, la inmovilidad también está sujeta al olvido, siendo el paso del tiempo una de las causas que lo producen. Este olvido ha sido estudiado en esta tesis y se produce cuando la actividad natatoria se iguala en la primera y segunda fases, esto ocurre cuando la segunda fase se realiza a partir de los veintiún días de la primera (Experimentos 3 y 4). No se han realizado estudios sobre el

7. *Discusión General*

olvido en la P.N.F. con los cuáles contrastar nuestros resultados. Sin embargo como la habituación y el olvido son elementos del aprendizaje, la aparición de estos en la P.N.F. (Experimentos 1, 2, 3 y 4) refuerza la interpretación de la inmovilidad aprendida (De Pablo y cols., 1989, 1991) y apoya nuestra hipótesis conductual.

Por otro lado, se acepta que el número de bolos fecales en la técnica conocida como campo abierto es una medida de emocionalidad (miedo) (Broadhurst, 1969; Gray, 1971). El miedo ante una situación desconocida se refleja en un aumento de bolos fecales que va disminuyendo conforme el sujeto se va familiarizando (habituando) con la situación. En la P.N.F. el análisis de los bolos fecales en los Experimentos 1, 2, 3 y 4, mostró en la mayoría de las fases una falta de relación entre defecación y P.N.F. llegando a similares resultados otros investigadores (Hawkins y cols., 1987; Velazquez-Moctezuma, 1992; Abel y cols., 1992a), utilizando ratas. Contrariamente a estos resultados, esta relación sí fue observada (Armario y cols., 1988), incrementándose el número de bolos fecales durante sucesivas exposiciones a la P.N.F. Para Armario y cols. (1988), la prueba cada vez sería más estresante y no habría una habituación del sujeto a la situación experimental.

Nishimura y cols. (1988b) muestran que las ratas que adoptan antes la postura de inmovilidad en la primera fase del test, son las que mejor se adaptan a la situación y muestran, además, un menor número de bolos fecales. Con la información aquí reunida, no se puede señalar que un aumento en el número de bolos fecales en fases sucesivas refleje un mayor miedo a la situación, ni que una disminución progresiva de los

bolos muestre una mayor familiarización ante la situación. La ausencia de relación obtenida entre bolos fecales y P.N.F. en nuestros experimentos y la falta de resultados concluyentes en el resto de investigadores no permite sacar conclusiones a favor o en contra de la existencia de cambios en la emocionalidad durante la prueba y que estos cambios se reflejen en el número de bolos fecales en la P.N.F.

Desde la estrategia conductual podemos concluir que los procesos de aprendizaje: habituación y olvido, están implicados en la P.N.F. y esto nos permite interpretar la inmovilidad de la P.N.F. como una situación de aprendizaje más que como un desánimo conductual. Por otro lado la falta de especificidad de la prueba como test de criba para sustancias con actividad antidepressiva (Browne, 1979; Schechter y cols., 1979; O'Neill y cols., 1982; Nomura y cols., 1982; Schmidt, 1984) resta validez a la interpretación del desánimo conductual.

En los experimentos realizados desde la estrategia farmacológica se utilizó escopolamina, un fármaco anticolinérgico utilizado en tests de aprendizaje y memoria para dañar estos procesos (Platel y cols., 1982; Buresová y cols., 1986; Flood y cols., 1986; Beatty y cols., 1986; Laborit y cols., 1987, 1989; Porsolt y cols., 1987; Quartermain y cols., 1988; Rush, 1988; Elrod y cols., 1988; Spangler y cols., 1988; Nakahara y cols., 1990; Decker y cols., 1990; Itoh y cols., 1990; Pitsikas y cols., 1992).

En esta tesis, la escopolamina, fue administrada en diferentes momentos de la P.N.F. para interferir con los procesos de consolidación (Experimento 6), adquisición y consolidación (Experimento 7), y

7. Discusión General

adquisición, consolidación y retención (Experimento 8) de la inmovilidad aprendida durante la primera fase. Si la interferencia con esos procesos hubiese tenido lugar, la actividad natatoria de la segunda fase, hubiera sido equivalente (en duración) a la actividad de la primera. Este efecto no se observó en ninguno de los experimentos realizados con escopolamina. Por tanto, al no haberse afectado la inmovilidad "aprendida" no podemos verificar, por los resultados de las pruebas farmacológicas, la implicación del aprendizaje en la P.N.F. Creemos que la falta de efecto, en estos experimentos, podría deberse a las dosis utilizadas de escopolamina (1 y 2 mg/kg). Es posible que utilizando un rango más amplio de dosis, comprendidas entre los 0.5 y los 10 mg/kg, de escopolamina y realizando todas las combinaciones posibles para su administración, se encontrase la dosis efectiva que alterase los hipotéticos procesos de aprendizaje implicados en la P.N.F., ya que en los experimentos de esta tesis, el sujeto recibía una única administración de escopolamina y solamente en el Experimento 8 el sujeto recibió dos administraciones (antes de la primera y segunda fases). Otra estrategia a seguir, desde esta línea, sería el empleo de otros fármacos (fisostigmina, piracetam...), que mejorasen el proceso de memoria, y que no tuviesen efectos secundarios como es el aumento de la actividad producido por la escopolamina. Queda abierto, por tanto, el campo de investigación desde la estrategia farmacológica, puesto que los experimentos realizados a nivel conductual sí parecen confirmar que el aprendizaje es un proceso implicado en la P.N.F.

Por otro lado, nos resta dar una explicación de otros resultados obtenidos en los experimentos realizados con escopolamina:

7. *Discusión General*

Los resultados obtenidos en la P.N.F. muestran que la escopolamina no tiene efecto al cabo de los dos o tres días de su administración (Experimento 5), pero cuando es administrada treinta minutos antes de la primera fase sí que se observa un aumento de la actividad con 1 y 2 mg/kg de escopolamina (Experimento 7). Este aumento de la actividad en la primera fase también fue obtenido por Browne (1979) con la administración subcutánea de 1 mg/kg de escopolamina, pero no con 0.1 mg/kg. Con dosis más altas (5 y 10 mg/kg) también se observa este efecto en ratas (Bhattacharya y cols., 1991). La administración de otros fármacos anticolinérgicos, antes de la primera fase de la P.N.F. (ver Tabla 3.3.1.), tanto en ratas como en ratones, también produce un aumento de la actividad natatoria en esta fase (Bhattacharya y cols., 1991; Browne, 1979; Devoice, 1984). La literatura nos informa de que la escopolamina y, en general, los anticolinérgicos generan un aumento en la actividad locomotora (Sanberg y cols., 1987; Bushnell, 1987; Buhot y cols., 1989) dependiente de la dosis. Con 1 mg/kg de escopolamina puede observarse ese aumento en la actividad locomotora (Sanberg y cols., 1987), obteniéndose un mayor aumento cuanto mayor sea la dosis (Bushnell, 1987). Así pues, el aumento de la actividad natatoria producido en la primera fase del Experimento 7 parece ser debido al aumento de la actividad que genera la escopolamina.

Otro aspecto interesante de los resultados es que durante la segunda fase, a pesar de que han transcurrido tres días desde la última administración del fármaco, también se encuentra un aumento de la actividad similar al producido en la primera fase del Experimento 7. La escopolamina generó, pues, un aumento de la actividad tanto en la

7. *Discusión General*

primera como en la segunda fase, aunque sólo fue administrada antes de la primera (ver Experimento 7). Una interpretación del por qué se sigue observando ese aumento de la actividad en la segunda fase, en ausencia de fármaco, la daría el fenómeno del condicionamiento farmacológico (Siegel, 1989). Este fenómeno es explicado a través del condicionamiento clásico: se aparean dos estímulos, uno incondicionado, que elicitaba una respuesta por sí mismo (respuesta incondicionada) y un estímulo condicionado que se apareaba con el anterior. Después de varias asociaciones entre ambos estímulos la sola presencia del estímulo condicionado elicitaba la respuesta incondicionada (que pasa, por tanto, a ser respuesta condicionada). Este fenómeno ha sido descrito con gran variedad de fármacos, entre ellos están la cocaína, que tiene efectos estimulantes motores (Hinson y cols., 1982) y el fenobarbital que produce polidipsia (Poulos y cols., 1984). En nuestro caso, la administración de escopolamina (estímulo incondicionado) antes de la primera fase, produciría en los sujetos un aumento de la actividad natatoria (respuesta incondicionada) que es asociada con la situación de la primera fase de P.N.F. (estímulo condicionado). Durante la segunda fase, al someter a los sujetos a la misma situación de P.N.F. (estímulo condicionado), volvería a producirse ese aumento de la actividad natatoria (respuesta condicionada).

En el Experimento 8, los resultados obtenidos en la primera fase de P.N.F. (aumento de la actividad natatoria), cuando el fármaco es administrado antes de esta fase replican, con la dosis más alta, los resultados obtenidos en la primera fase del Experimento 7. Sin embargo, el aumento de la actividad que sería esperable encontrar en la segunda

7. *Discusión General*

fase del Experimento 8 (al haber inyectado también escopolamina antes de la misma) no llegó a ser significativo, aunque sí que se observó. Parece pues, que una segunda administración de escopolamina disminuye el efecto del fármaco en la segunda fase de P.N.F. Este efecto podría ser interpretado como un fenómeno de tolerancia. Aunque, estrictamente hablando, el diseño utilizado no nos permite afirmar que se trate de tolerancia y sería necesaria una mayor investigación a este respecto.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Conductuales:

1. Con la aplicación de dos fases (primera y segunda fases) de P.N.F., se produce, en ratones al igual que en ratas, una disminución de la actividad natatoria de la segunda fase con respecto a la primera.

2. En el Experimento 1 se observa un descenso gradual de la actividad natatoria, durante las sucesivas fases de P.N.F. y a lo largo de los 6 minutos de prueba, que puede ser interpretado como una habituación.

3. En los Experimentos 3 y 4, cuando la segunda fase se realiza a los 21 días o más de la primera, la actividad natatoria de los sujetos experimentales se iguala en ambas fases y estos resultados pueden explicarse mediante el fenómeno del olvido.

4. Los resultados y la interpretación dada de los experimentos 1, 3 y 4 nos permiten considerar la P.N.F. como una prueba en la intervienen procesos de aprendizaje (como podrían ser la habituación y el olvido).

5. En los Experimentos 1, 2, 3 y 4 los bolos fecales no mostraron cambios consistentes entre las fases, lo cuál no permite sacar conclusiones a favor o en contra de cambios en la emocionalidad durante la prueba.

8. Conclusiones

Farmacológicas:

6. La administración de 2 mg/kg de escopolamina dos o tres días antes de una única sesión de P.N.F. no produce ninguna variación en la conducta natatoria de los sujetos experimentales durante la sesión.

7. La administración de 2 mg/kg de escopolamina inmediatamente o 24 horas después de la primera fase de la P.N.F. no afecta a la actividad natatoria de la segunda fase (realizada a los tres días de la primera), observándose el característico descenso de la actividad.

8. La administración de 1 ó 2 mg/kg de escopolamina treinta minutos antes de la primera fase de la P.N.F. produce en los sujetos experimentales un aumento de la actividad natatoria, durante los primeros minutos tanto en la primera como en la segunda fases. Se sigue observando el descenso de la actividad natatoria de la segunda fase con respecto a la primera.

9. La administración de 1 ó 2 mg/kg de escopolamina treinta minutos antes de la primera fase y treinta minutos antes de la segunda fase produce un aumento de la actividad natatoria en los primeros minutos de la primera fase, significativo solamente con la dosis mas alta. Durante la segunda fase no se producen variaciones en la actividad natatoria de los ratones, observándose el característico descenso de la actividad natatoria de la segunda fase con respecto a la primera.

8. Conclusiones

10. Los experimentos realizados con escopolamina (conclusiones 4-7) no nos permiten afirmar que este fármaco, con las dosis utilizadas en esta tesis, interfiera la adquisición, consolidación y retención de un hipotético proceso de aprendizaje implicado en la P.N.F.

11. Los efectos producidos por la escopolamina en el Experimento 7 (aumento de la actividad en la primera fase y en la segunda fase en ausencia de fármaco) pueden ser concebidos como un ejemplo de condicionamiento farmacológico.



9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

ABEL, E.L. (1991a): Gradient of alarm substance in the forced swimming test. Physiology and Behavior, **49**: 321-323.

ABEL, E.L. y BILITZKE, P.J. (1990): A possible alarm substance in the forced swimming test. Physiology and Behavior, **48**: 233-239.

ABEL, E.L. y SUBRAMANIAN, M.G. (1991d): Corticosterone and prolactin do not mediate alarm pheromone effect in the rat. Journal of Chemical Ecology, **17**: 2155- 2161.

ABEL, E.L. y HANNIGAN, J.H. (1992b): Effects of chronic forced swimming and exposure to alarm substance: physiological and behavioral consequences. Physiology and Behavior, **52**: 781-785.

ABEL, E.L., ALTMAN, H.J. y COMMISSARIS, R.L. (1992c): Maudsley reactive and nonreactive rats in the forced swim test: comparison in fresh water and soiled water. Physiology and Behavior, **52**: 1117-1119.

ABEL, E.L. (1991b): Behavior and corticosteroid response of maudsley reactive and nonreactive rats in the open field and forces swimming test. Physiology and Behavior, **50**: 151-153.

9. Bibliografía

ABEL, E.L. (1991c): Alarm substance emitted by rats in the forced swimming test is low volatile pheromone. Physiology and Behavior, 50: 723-727.

ABEL, E.L. (1992a): Response to alarm substance in different rat strains. Physiology and Behavior, 51: 345-347.

ALONSO, S. J., AREVALO, R., AFONSO, D. y RODRIGUEZ M. (1991): Effects of maternal stress during pregnancy on forced swimming test behavior of the offspring. Physiology and Behavior, 50:511-517.

ANISMAN, H.; DE CATANZARO, D. y REMINGTON, G. (1978): Escape performance following exposure to inescapable shock: deficits in motor response maintenance. Journal of Experimental Psychology (Animal Behavior), 4: 197-218. Citado por Murua y cols. (1990).

ARAKI, H., KAWASHIMA, K. y AIHARA, H. (1984): The difference in the site of actions of tricyclic antidepressants and methamphetamine on the duration of the immobility in the behavioral despair test. Japanese Journal of Pharmacology, 35: 67.

ARAKI, H., KAWASHIMA, K., UCHIYAMA, Y. y AIHARA, H. (1985): Involvement of amygdaloid catecholaminergic mechanism in suppressive effects of desipramine and imipramine on duration of immobility in rats forced to swim. European Journal of Pharmacology, 113: 313-318.

9. Bibliografía

ARMARIO, A., GAVALDA, A. y MARTI, O. (1988): Forced swimming test in rats: effect of desipramine administration and the period of exposure to the test on struggling behavior, swimming, immobility and defecation rate. European Journal of Pharmacology, 158: 207-212.

BADDELEY, A. (1983): La psicología de la memoria. Ed. Debate, Madrid, 1983.

BARTUS, R.T., DEAN, R.L. y FLICKER, CH. (1987): Cholinergic psychopharmacology: an integration of human and animal research on memory. En: Psychopharmacology: the third generation of progress. Meltzer, H.Y. (Ed.), Raven Press, New York. 219-232.

BARTUS, R.T., DEAN, R.L., BEER, B. y LIPPA, A.S. (1982): Science, 217: 408-417.

BEATTY, W. y BIERLEY, R.A. (1986): Scopolamine impairs encoding and retrieval of spatial working memory in rats. Physiological Psychology, 14: 82-86.

BEN NATAN, L., CHAILLET, P., LECOMTE, J.M., MARCAIS, H., UCHIDA, G. y COSTENTIN, J. (1984): Involvement of endogenous enkephalins in the mouse 'behavioral despair' test. European Journal of Pharmacology, 97: 301-304.

9. Bibliografía

BETIN, C., DE- FEUDIS, F.V., BLAVET, N. y CLOSTRE F. (1982): Further characterization of the behavioral despair test in mice: positive effects of convulsants. Physiology and Behavior, **28**: 307-311.

BHATTACHARYA, S.K. y SEN, A.P. (1991): Effects of muscarinic receptor agonists and antagonists on swim-stress-induced "behavioural despair" in rats. Journal of Psychopharmacology, **5**: 77-81.

BORSINI F., LESSI, A., SESSAREGO, A., FRASSINE, R. y MELI, A. (1989): Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to a stressful situation. Psychopharmacology, **97**: 183-188.

BORSINI, F., BENDOTTI, C., VELKOV, V., RECH. R. y SAMANIN, R.(1981): Immobility test: effects of 5-hydroxytryptaminergic drugs and role of catecholamines in the activity of some antidepressants. Journal of Pharmacy and Pharmacology, **33**: 33-37.

BORSINI, F., EVANGELISTA, S. y MELI, A. (1986b): Effect of gabaergic drugs in the behavioral 'despair' test in rats. European Journal of Pharmacology, **121**: 265-268.

BORSINI, F., LECCI, A., MANCINELLI, A., D'ARANNO, V. y MELI, A. (1988c): Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces

9. Bibliografía

immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. European Journal of Pharmacology, **148**: 301-307.

BORSINI, F., MANCINELLI, A., D' ARANNO, V., EVANGELISTA, S. y MELI, A. (1988b): On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **29**: 275-279.

BORSINI, F., NOWAKOWSKA, E., PULVIRENTI, L. y SAMANIN, R. (1985a): Repeated treatment with amitriptyline reduces immobility in the behavioural 'despair' test in rats by activating dopaminergic and b-adrenergic mechanisms. Journal of Pharmacy and Pharmacology, **37**: 137-138.

BORSINI, F., PULVIRENTI, L. y SAMANIN, R. (1985b): Evidence of dopamine involvement in the effect of repeated treatment with various antidepressants in the behavioural "despair" test in rats. European Journal of Pharmacology, **110**: 253-256.

BORSINI, F., VOLTERRA, G. y MELI, A. (1986a): Does the behavioral "despair" test measure "despair". Physiology and Behavior, **38**: 385-386.

BORSINI, F., y MELI, M. (1988a): Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. Psychopharmacology, **94**: 147-160.

9. *Bibliografía*

BORSINI, F., y MELI, M. (1990): The forced swimming tests: Its contribution to the understanding of the mechanisms of action of antidepressants. Advances in the Biosciences, 77: 63- 76.

BROADHURST, P.L. (1969): Psychogenetics of emotionality in the rat. Annals of the New York Academy of Sciences, 159: 806-824.

BROWNE, R.G. (1979): Effects of antidepressants and anticholinergics in a mouse "behavioral despair". European Journal of Pharmacology, 58: 331-334.

BUHOT, M.C., SOFFIE, M. y POU CET, B. (1989): Scopolamine affects the cognitive processes involved in selective object exploration more than locomotor activity. Psychobiology, 17: 409-417.

BURESOVA, O., BOLHUIS, J.J. y BURES J. (1986): Differential effects of cholinergic blockade on performance of rats in the water tank navigation task and in a radial water maze. Behavioral Neuroscience, 100: 476-482.

BUSHNELL, P.J. (1987): Effects of scopolamine on locomotor activity and metabolic rate in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 26: 195-198.

CARLSON, N.R. (1993): Fisiología de la Conducta. Ed. Ariel, S.A. Barcelona.

9. Bibliografía

CERVO, L. y SAMANIN, R. (1991): Effect of chronic treatment with 8-OH-DPAT in the forced swimming test requires the integrity of presynaptic serotonergic mechanisms. Psychopharmacology, **103**: 524-528.

CERVO, L., GRIGNASCHI, G. y SAMANIN, R. (1988): 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a selective serotonin $1A$ receptor agonist, reduces the immobility of rats in the forced swimming test by acting on the nucleus raphe dorsalis. European Journal of Pharmacology, **158**: 53-59.

CZYRAK, A., MOGILNICKA, E. y MAJ, J. (1989): Dihydropyridine calcium channel antagonists as antidepressant drugs in mice and rats. Neuropharmacology, **28**: 229-233.

DE PABLO, J.M., ORTIZ-CARO, J., SANCHEZ-SANTED, F. y GUILLAMON, A. (1991): Effects of diazepam, pentobarbital, scopolamine and the timing of saline injection on learned immobility. Physiology and Behavior, **50**: 895-899.

DE PABLO, J.M., PARRA, A., SEGOVIA, S., y GUILLAMON, A. (1989): Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. Physiology and Behavior, **46**: 229-237.

9. Bibliografía

DE PABLO, J.M., (1988): Utilización de la Prueba de Natación Forzada como modelo animal de depresión. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Educación a Distancia.

DECKER, M.W., TRAN, T. y McGAUGH, J.L. (1990): A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on acquisition and retention of inhibitory avoidance in mice. Psychopharmacology, **100**: 515-521.

DEKKER. J. A. M., CONNOR D. J. y THAL L. J. (1991): The role of cholinergic projections from the nucleus basalis in memory. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, **15**: 299-317.

DEL CERRO, S. y BORRELL, J. (1990): Interleukin-1 affects the behavioral despair response in rats by an indirect mechanism which requires endogenous CRF. Brain Research, **528**: 162-164.

DELACOUR, J. (1982). Neurobiología del aprendizaje. Ed. Alhambra Universidad, Madrid.

DELINI-STULA, A., RADEKE, E y VAN RIEZEN, H. (1988): Enhanced functional responsiveness of the dopaminergic system-the mechanism of anti-immobility effects of antidepressants in the behavioural despair test in the rat. Neuropharmacology, **27**: 943-947.

9. Bibliografía

DEUTSCH, J.A. (1971): The cholinergic sinapse and the site of memory. Science, 174: 788-794.

DEUTSCH, J.A. (1983): The cholinergic sinapse and the site of memory. En: The physiological basis of memory. Deutsch, J. A. (Ed.), New York: Academic Press. 367-386.

DEVOICE, J.L., RIGAL, F., ESCHALIER, A. y TROLESE, J.F. (1982): Naloxone inhibits clomipramine in mouse forced swimming test. European Journal of Pharmacology, 78: 229-231.

DEVOICE, J.L., RIGAL, F., ESCHALIER, A., TROLESE, J. F. y RENOUX, M. (1984): Influence of naloxone on antidepressant drug effects in the forced swimming test in mice. Psychopharmacology, 84: 71-75.

DISALVER, S.C. (1986): Cholinergic mechanisms in depression. Brain Research Review, 11: 285-316.

DISALVER, S.C., SNIDER, R.M. y ALESSI, N.E. (1986): Stress induces supersensitivity of a cholinergic system in rats. Biological Psychiatry, 21: 1093-1096

DRACHMAN, D.A. (1977): Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role. Neurology, 27: 783-790.

9. Bibliografía

DRACHMAN, D.A. (1982): Sistema colinérgico central y memoria. En: Psicofarmacología. M. A. Lipton; A. DiMascio; K.F. Killam (Eds.); Espaxs, Barcelona.

DUBOCOVICH, M., MOGILNICKA, E. y ARESO, P. (1990): Antidepressant-like activity of the melatonin receptor antagonist, luzindole (N-0774), in the mouse behavioral despair test. European Journal of Pharmacology, **182**: 313-325.

DUNN, A.J. y FILE, S.E. (1983): Cold restraint alters dopamine metabolism in frontal cortex, nucleus accumbens and neostriatum. Physiology and Behavior, **31**: 511-513.

DUTERTE-BOUCHER, D., LECLERE, J.F., PANISSAUD, CH. y COSTENTIN, J. (1988): Acute effects of direct dopamine agonists in the mouse behavioral despair test. European Journal of Pharmacology, **154**: 185-190.

EBBINGHAUS, H. (1885): Über das Gedächtnis. Leipzig. Ruyter, D.H. y Bussenius, C.E. (trad.). Memory. Nueva York : Teachers College Press, 1913. Citado por Baddeley, A. (1983).

ELROD, K. y BUCCAFUSCO, J.J. (1988): An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **29**: 15-21.

ESCHALIER, A., RIGAL, F., DEVOIZE, J.L., TROLESE, J.F. y GRILLON, C. (1983): Morphine pretreatment reduces clomipramine effect in mouse forced-swimming test. European Journal of Pharmacology, **91**: 505-507.

ESPOSITO, E., OSSOWSKA, G. y SAMANIN, R. (1987): Further evidence that noradrenaline is not involved in the anti-immobility activity of chronic desipramine in the rat. European Journal of Pharmacology, **136**: 429-432.

FADDA, F., ARGIOLAS, A., MELIS, M.R., TISSARI, A.H., ONALI, P.L. y GESSA, G.L. (1978): Stress-induced increase in 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in n. accumbens: reversal by diazepam. Life Sciences, **23**: 2219-2224.

FERNANDEZ-TERUEL, A., BOIX, F., ESCORIHUELA, R.M., YAÑEZ, P. y TOBEÑA, A. (1988): Sodium valproate reduces immobility in the behavioral 'despair' test in rats. European Journal of Pharmacology, **152**: 1-7.

FERNANDEZ-TERUEL, A., ESCORIHUELA, R.M., BOIX, F. y TOBEÑA, A. (1990a): Picrotoxin changes the effects of imipramine and desipramine in rats in the forced swimming test. European Journal of Pharmacology, **181**: 35-41.

FERNANDEZ-TERUEL, A., ESCORIHUELA, R.M., BOIX, F., LONGONI, B., CORDA, M.G. y TOBEÑA, A. (1990b): Imipramine and desipramine

9. *Bibliografía*

decrease the GABA-stimulated chloride uptake, and antigabaergic agents enhance their action in the forced swimming test in rats. Neuropsychobiology, **23**: 147-152.

FERNANDEZ-TERUEL, A., LONGONI, B. y CORDA, M.G. (1989b): Imipramine and GABA-stimulated chloride uptake in rat cortex. Biological Psychiatry, **25**: 971-974.

FERNANDEZ-TERUEL, A., BOIX, F., ESCORIHUELA, R.M., GUIX, T. y TOBEÑA, A. (1989a): Activity of several GABAergic agents on the behavioral "despair" test in rats. Psychiatry and Psychobiology, **4**: 167-173.

FERNANDEZ-TRESPALACIOS, J.L. (1984). Psicología General II (UNED), Vo.1.

FIBIGER, H.C. (1991): Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. Trends in Neurosciences, **14**: 220-223.

FINNEGAN, K.T., TERWILLIGER, M.M., BERGER, P.A., HOLLISTER, L. E. y CSERNANSKY, J.G. (1987): A comparison of the neurochemical and behavioral effects of clenbuterol and desipramine. European Journal of Pharmacology, **134**: 131-136.

9. Bibliografía

FLOOD, J.F. y CHERKIN, A. (1986): Scopolamine effects on memory retention in mice: A model of dementia?. Behavioral and Neural Biology, **45**, 169-184.

FLOOD, J.F., SMITH, G.E. y CHERKIN, A. (1984): Memory retention: effect of prolonged cholinergic stimulation in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **20**: 161-163.

GARCIA-MARQUEZ, C., GIRALT, M. y ARMARIO, A. (1987): Long-lasting effects of chronic chlorimipramine treatment of rats on exploratory activity on a hole-board, and on immobility in the forced swimming test. European Journal of Pharmacology, **142**: 385-389.

GIBBS, M.E. y NG, K.T. (1977): Psychobiology of memory: towards a model of memory formation. Biobehavioral Reviews, **1**: 113-136. Citado por Rosenzweig y cols. (1992).

GIL, M., MARTI, J. y ARMARIO, A. (1992): Inhibition of catecholamine synthesis depresses behavior of rats in the holeboard and forced swim tests: influence of previous chronic stress. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, **43**: 597-601.

GLICK, S.D. y ZIMMERBERG, B. (1972): Amnesic effects of scopolamine. Behavioral Biology, **7**: 245-254.

9. Bibliografía

GORKA, Z. y JANUS, K. (1985): Effects of neuroleptics displaying antidepressant activity on behavior of rats in the forced swimming test. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, **23**: 203-206.

GOWER, A.J. (1986): Lesioning of the nucleus basalis in the rat as a model of Alzheimer's disease. Trends in Pharmacological Sciences, **7**: 432-434.

GRAY, J.A. (1987): The psychology of fear and stress. (Segunda edición), Cambridge University Press.

HALLIWELL, G., QUINTON, R.M. y WILLIAMS, F.E. (1964): A comparison of imipramine, chlorpromazine and related drugs in various tests involving autonomic functions and antagonism of reserpine. British Journal of Pharmacology, **23**: 330-350.

HAROUTUNIAN, V., BARNES, E. y DAVIS, K. (1985): Cholinergic modulation of memory in rats. Psychopharmacology, **87**: 266-271.

HAWKINS, J. (1987): Rat strain comparisons on drug and sleep sensitive behaviors. Physiology and Behavior, **40**: 725-729.

HAWKINS, J., HICKS, R. A., PHILLIPS N., y MOORE, J. D. (1978): Swimming rats and human depression. Nature, **274**: 512.

9. Bibliografía

HAWKINS, J., PHILLIPS, N., MOORE, J.D., GILLILAND, M.A. DUNBAR, S. y HICKS, R.A. (1980): Emotionality and REMD: a rat swimming model. Physiology and Behavior, **25**: 167-171.

HEISE, G.A. (1981): Learning and memory facilitators: experimental definition and current status. Trends in Pharmacological Sciences, **2**: 158-160.

HERMAN, Z.S., PLECH, A., BIEN, E., WIELOCH-DE PTA, L. y JEZ, W. (1981): Effects of cholinomimetics, cholinolytics and atypical antidepressants in the behavioral despair test in the rat. Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, **33**: 485-489.

HILAKIVI-CLARKE, L.A. (1992): Injection of vehicle is not a stressor in Porsolt's swim test. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **42**: 193-196.

HILAKIVI-CLARKE, L.A., DURCAN, M.J., LISTER, R.G. y LINNOILA, M. (1990): Effect of tryptophan on the behavior of nonstressed and stressed mice in Porsolt's swim test. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, **37**: 273-276.

HINSON, R.E. y SIEGEL, S. (1982): Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. Journal of Psychosomatic Research, **26**: 495-503.

9. *Bibliografía*

IKEDA, M. y NAGATSU, T. (1985): Effect of short-term swimming stress and diazepam on 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) levels in the caudate nucleus: an in vivo voltammetric study. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, **331**: 23-26.

ITOH, J., NABESHIMA, T. y KAMEYAMA, T. (1990): Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock. Psychopharmacology, **101**: 27-33.

IZQUIERDO, I. (1989): Mechanism of action of scopolamine as an amnestic. Trends in Pharmacological Sciences, **10**: 175-177.

JEFFERYS, D. y FUNDER, J.W. (1991): The forced swimming test: effects of glucose administration on the response to food deprivation and adrenalectomy. European Journal of Pharmacology. EJP 52162

JEFFERYS, D., BOUBLIK, J. y FUNDER, J.W. (1985): A κ -selective opiodergic pathway is involved in the reversal of a behavioural effect of adrenalectomy. European Journal of Pharmacology, **107**: 331-335.

JEFFERYS, D., COPOLOV, D. y FUNDER, J.W. (1984): Naloxone inhibits both glucocorticoid and [D-Ala², Met⁵ enkephalinamide reversal of

behavioural effect of adrenalectomy. European Journal of Pharmacology, **103**: 205-210.

JEFFERYS, D., COPOLOV, D., IRBY, D. y FUNDER, J.W. (1983): Behavioural effect of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or [D-Ala², Met⁵] enkephalinamide. European Journal of Pharmacology, **92**: 99-103.

KANDEL, E.R. y HAWKINS, R.D. (1992): The biological basis of learning and individuality. Scientific American, **267**: 79-86.

KELLY, P.H., SEVIOUR, P.W. e IVERSEN, S.D. (1975): Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. Brain Research, **94**: 507-522.

LABORIT, H. y ZERBIB, R. (1987): Phorbol esters antagonize scopolamine-induced amnesia of a passive avoidance. Research Communications in Psychology Psychiatry and Behavior, **12**: 105-117.

LABORIT, H. y ZERBIB, R. (1989): Action du PMA (phorbol-myristate-acétate), de la scopolamine, du propranolol, et de l'oxotrémorine sur la mémorisation d'un test d'évitement passif ou actif. L'Encéphale, **15**: 29-35.

9. Bibliografía

LUTTINGER, D., FREEDMAN, M., HAMEL, L., WARD, S.J. y PERRONE, M. (1985): The effects of serotonin antagonists in a behavioral despair procedure in mice. European Journal of Pharmacology, **107**: 53-58.

MALINGE, M., BOURIN, M., COLOMBEL, M.C. y LAROUSSE, C. (1988): Additive effects of clonidine and antidepressant drugs in the mouse forced-swimming test. Psychopharmacology, **96**: 104-109.

MANCINELLI, A., BORSINI, F., ARANNO, V., LECCI, A. y MELI, A. (1988): Cholinergic drug effects on antidepressant-induced behaviour in the forced swimming test. European Journal of Pharmacology, **158**: 199-205.

MATTHIES, H. (1980): Pharmacology of learning and memory. Trends in Pharmacological Sciences, **333-336**.

MCKINNEY, W.T. y BUNNEY, W.E. (1969): Animal model of depression: Review of evidence and implications for research. Archives of General Psychiatry, **21**: 240-248.

MITCHELL, J.B. y MEANEY, M.J. (1991): Effects of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. Behavioral Neuroscience, **105**: 798-803.

MIYAUCHI, T., KITADA, Y. y SATOH, S. (1981): Effects of acutely and chronically administered antidepressants on the brain regional 3-methoxy-

9. Bibliografía

4-hydroxyphenylethyleneglycol sulphate in the forced swimming rat. Life Science, **29**: 1921-1928.

MOGILNICKA, E., CZYRAK, A. y MAJ, J. (1988): BAY K 8644 enhances immobility in the mouse behavioral despair test, an effect blocked by nifedipine. European Journal of Pharmacology, **151**: 307-311.

MURUA, V. S. y MOLINA, V. A. (1990): An opiate mechanism involved in conditioned analgesia influences forced swim-induced immobility. Physiology and Behavior, **48**: 641-645.

NAGATANI, T., SUGIHARA, T. y KODAIRA, R. (1984): The effect of diazepam and agents which change GABAergic functions in immobility in mice. European Journal of Pharmacology, **97**: 271-275.

NAGATANI, T., YAMAMOTO, T., SUGIHARA, T. y UEKI, S. (1987): The effect of agonists at the GABA-benzodiazepine receptor complex on the duration of immobility of mice in the forced swimming test. European Journal of Pharmacology, **142**: 17-22.

NAKAHARA, N., FUJISE, N., KAWANISHI, G. y MIZOBE, F. (1990): Central muscarinic activities of an M1-selective agonist: preferential effect on reversal of amnesia. Brain Research, **507**: 172-175.

9. Bibliografía

NIKULINA, E.M., SKRINSKAYA, J.A. y POPOVA, N.K. (1991): Role of genotype and dopamine receptors in behaviour of inbred mice in a forced swimming test. Psychopharmacology, **105**: 525-529.

NISHIMURA, H. y TANAKA, M. (1992): Effects of alprazolam on anxiety-related behavior of rats in a modified forced-swim test employing straw suspension. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **41**: 425-427.

NISHIMURA, H., TSUDA, A., IDA, Y. y TANAKA, M. (1988a): The modified forced-swim test in rats: influence of rope- or straw-suspension on climbing behavior. Physiology and Behavior, **43**: 665-668.

NISHIMURA, H., TSUDA, A., OGUCHI, M., IDA, Y. y TANAKA, M. (1988b): Is immobility of rats in the forced swim test "behavioral despair". Physiology and Behavior, **42**: 93-95.

NOMURA, S., SHIMIZU, J., KINJO, M., KAMETANI, H. y NAKAZAWA, T.A. (1982): New behavioral test for antidepressant drugs. European Journal of Pharmacology, **83**: 171-175.

O'DONNELL, J.M. y SEIDEN, L.S. (1985): Effect of the experimental antidepressant AHR-9377 on performance during differential reinforcement of low response rate. Psychopharmacology, **87**: 283-285.

O'NEILL, K.A. y GERTNER, S.B. (1986): Effects of centrally administered H₂ antagonists in the behavioral despair test. Psychopharmacology, **90**: 190-192.

O'NEILL, K.A. y VALENTINO, D. (1982): Escapability and generalization: effects on behavioral despair. European Journal of Pharmacology, **78**: 379-380.

PARALE, M. P. y KULKARNI, S. K. (1986): Clonidine-induced behavioural despair in mice: reversal by antidepressants. Psychopharmacology, **89**: 171-174.

PARRA, A. (1984): Estudio de los efectos de los esteroides sexuales sobre la adquisición de la indefensión aprendida. Tesis Doctoral. Universidad autónoma de Madrid.

PEETERS, B.W.M.M., SMETS, R.J.M. y BROEKKAMP, C.L.E. (1991): The involvement of glucocorticoids in the acquired immobility response is dependent on the water temperature. Physiology and Behavior, **51**: 127-129.

PITSIKAS, N. y ALGERI, S. (1992): Effect of oxiracetam on scopolamine-induced amnesia in the rat in a spatial learning task. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **43**: 949-951.

9. *Bibliografía*

PLATEL, A., y PORSOLT, R.D. (1982): Habituation of exploratory activity in mice: A screening test for memory enhancing drugs. Psychopharmacology, **78**: 346-352.

PLATT, J.E. y STONE, E.A. (1982): Chronic restraint stress elicits a positive antidepressant response on the forced-swim test. European Journal of Pharmacology, **82**: 179-181.

PLAZNIK, A. y KOSTOWSKY, W. (1985b): Modification of behavioral response to intra-hippocampal injections of noradrenaline and adrenoceptor agonists by chronic treatment with desipramine and citalopram: functional aspects of adaptive receptor changes. European Journal Pharmacology, **117**: 245-252.

PLAZNIK, A., DANYSZ, W. y KOSTOWSKY, W. (1985a): A stimulatory effect of intraaccumbens injections of noradrenaline on the behavior of rats in the forced swim test. Psychopharmacology, **87**: 119-123.

PORSOLT, R. D. (1981): Behavioral despair. En: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. Enna. S.J., Malick, J.B. y Richelson, E. (Eds.) Raven, New York, pp. 121-139.

PORSOLT, R.D., ANTON, G., BLAVET, N. y JALFRE, N. (1978a): Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. European Journal of Pharmacology, **47**: 379-391.

9. Bibliografía

PORSOLT, R.D., BERTIN, A. y JALFRE, M . (1977b): Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Archives internationales de Pharmacodynamie, 229: 327-336.

PORSOLT, R.D., BERTIN, A. y JALFRE, M . (1978b): "Behavioral despair" in rats and mice: strain differences and the effect of imipramine. European Journal of Pharmacology, 51: 291-294.

PORSOLT, R.D., BERTIN, A., BLAVET, N. y JALFRE, M . (1979a): Immobility induced by forced swimming in rats: effect of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. European Journal of Pharmacology, 57: 201-210.

PORSOLT, R.D., DENIEL M. and JALFRE, M. (1979b): Forced swimming in rats: Hypothermia, immobility and the effects of imipramine. European Journal of Pharmacology, 57: 431-436.

PORSOLT, R.D., LE PICHON, M., y JALFRE, M. (1977a): Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature, 266: 730-732.

PORSOLT, R.D., LENEGRE, A., AVRIL, I., STERU, L. y DOUMONT, G. (1987): The effects of exifone, a new agent for senile memory disorder, on

9. Bibliografía

two models of memory in the mouse. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **27**: 253-256.

POULOS, C.X. y HINSON, R.E. (1984): A homeostatic model of Pavlovian conditioning: tolerance to scopolamine- induced adipsia. Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes, **10**: 75-89.

PRINCE, C.R. y ANISMAN, H. (1984): Acute and chronic stress effects on performance in a forced-swim task. Behavioral and Neural Biology, **42**: 99-119.

QUATERMAIN, D. y LEO, P. (1988): Strength of scopolamine-induced amnesia as a function of time between training and testing. Behavioral and Neural Biology, **50**: 300-310.

RAZRAN, G. (1971). *Mind in evolution (an east-west synthesis of learned behavior and cognition)*. Houghton Mifflin Company, Boston.

RENNER, M.J., DODSON, D.L. y LEDUC, P.A. (1992): Scopolamine suppresses both locomotion and object contact in a free-exploration situation. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **41**: 625-636.

RESTLE, F. (1974): Critique of puse memory. En: *Theories in cognitive psychology: The Loyola Symposium*. Solso, R.L. (Ed). Erlbanm, Hillsdale, N.J. Citado por Fernández Trespacios (1984), pag.23.

REYNOLDS, J.E.F. (1982): Martindale. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press. London.

RIDLEY, R.M. y BAKER, H.F. (1991): A critical evaluation of monkey models of amnesia and dementia. Brain Research Reviews, 16: 15-37.

ROSENTHAL, R. (1967): Covert communication in the psychological experiment. Psychological Bulletin, 67: 356-367.

ROSENZWEIG, M.R. y LEIMAN, A.L. (1992). *Psicología Fisiológica*. McGraw-Hill/Interamericana de España.

RUSH, D.K. (1986): Reversal of scopolamine-induced amnesia of passive avoidance by pre- and post-training naloxone. Psychopharmacology, 89: 296-300.

RUSH, D. K. (1988): Scopolamine amnesia of passive avoidance: a deficit of information acquisition. Behavioral and Neural Biology, 50: 255-274.

SANBERG, P.R., HENAULT, M.A., HAGENMEYER-HOUSER, S.H., y RUSSELL, K.H. (1987): The topography of amphetamine and scopolamine-induced hyperactivity: toward an activity print. Behavioral Neuroscience, 101: 131-133.

9. Bibliografía

SCHECHTER, M.D. y CHANCE W.T. (1979): Non-specificity of "behavioral despair" as an animal model of depression. European Journal of Pharmacology, **60**: 139-142.

SCHMIDT, J. (1984): Nootropic drug reduce immobility in behavioural despair test in mice. Biomedica Biochimica Acta, **43**: 1295-1299.

SEAY, B., HANSEN, E. y HARLOW, H. (1962): Mother infant separation in monkeys. Journal of Child Psychology and Psychiatry, **3**: 123-132.

SELIGMAN, M.E.P. (1975): Helplessness: On depression, Development, and Death. Freeman, San Francisco.

SEMBA, J. y TAKAHASHI, R. (1988): Effect of monoamine precursors on the forced-swimming test in mice. Psychopharmacology, **95**: 222-225.

SEMBA, J., KURODA, Y. y TAKAHASHI, R. (1989): Potential antidepressant properties of subchronic GABA transaminase inhibitors in the forced swimming test in mice. Neuropsychobiology, **21**: 152-156.

SHIMAZOE, T., SHIBATA, S. y UEKI, S. (1987): A new forced swimming test for the evaluation of antidepressants in rats by recording vibration of water tank. Journal of Pharmacobio-Dynamics, **10**: 639-643.

9. Bibliografía

SHIMAZOE, T., SHIBATA, S., IWASAKI, K. y UEKI, S. (1985): Changes in brain catecholamines of the rat subjected to forced swimming in a tank with a water wheel. Japanese Journal of Pharmacology, **32**: 187P.

SIEGEL, S. (1989): Pharmacological conditioning and drugs effects. En: Psychoactive drugs. Tolerance and sensitization. Goudie, A.J. y Emmett-Oglesby (Eds.), Humana Press, Clifton, New Jersey. 115-180.

SIMON, V.M. (1982): Neurotransmisores. Ed. Nau LLibres, Valencia.

SNYDER, S.H. (1992): Drogas y cerebro. Prensa Científica. Barcelona

SPANGLER, E.L., CHACHICH, M.E. y INGRAM, D.K. (1988): Scopolamine in rats impairs acquisition but not retention in a 14-unit T-maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior, **30**: 949-955.

TANZI, E. (1893): I fatti e le induzioni nella odierna istologia del sistema nervoso. Rivista Sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentali, **19**: 419-472. Citado por DEUTSCH, J. A. (1983).

TARPY, R.M. (1977). Principios básicos del aprendizaje. Ed. Debate, Madrid.

THIERRY, B., STERU, L. y PORSOLT, R.D. (1986): The tail suspension test: ethical considerations. Psychopharmacology, **90**: 284-285.

9. Bibliografía

THOMPSON, R.F. (1986): The neurobiology of learning and memory. Science, 233: 941-947.

THOMPSON. R.F., DONEGAN, N.H. y LAVOND, D.G. (1988): The psychobiology of learning and memory. En: Stevens' handbook of experimental psychology. (Segunda edición), Vol. 2: Learning and Cognition. Atkinson, R.C., Herrnstein, R.J., Lindzey, G. y Luce, R.D. (Eds.). New York.

THORNTON, E. W., BRADBURY G. E. y DAVIS, C. (1990): Increased immobility in an automated forced swimming test following lesion of the habenula in rats: absence of evidence for a contribution from motor impairment. Behavioral Neuroscience, 104: 37-43.

THORNTON, E.W., EVANS, J.A.C. y HARRIS, C. (1985): Attenuated response to nomifensine in rats during a swim test following lesion of the habenula complex. Psychopharmacology, 87: 81-85.

TRAXEL, W. (1970). La Psicología y sus métodos. Ed. Herder, Barcelona.

TREIT, D. (1985): Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. Neuroscience and Behavioral Reviews, 9: 203-222.

9. Bibliografía

VACCHERI, A. y cols. (1984): Antidepressant versus neuroleptic activities of sulpiride isomers on four animal models of depression. Psychopharmacology, **83**: 28-33.

VELAZQUEZ-MOCTEZUMA, J. y DIAZ-RUIZ, O. (1992): Neonatal treatment with clomipramine increased immobility in the forced swim test: an attribute of animal models of depression. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, **42**: 737-739.

VELDHUIS, H.D., DE KORTE, C.C.M.M. y DE KLOET, E. R. (1985): Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. European Journal of Pharmacology, **115**: 211-217.

WEISS, J.M., BAILEY, W.H., GOODMAN, P.A., HOFFMAN, L.J., AMBROSE, M.J., SALMAN, S. y CHARRY, J.M. (1982): A model for neurochemical study of depression. En: Behavioral models and the analysis of drug action. Spiegelstein, M.Y., Levy, A. (Eds.). Elsevier, Amsterdam.

WENK, G. L. y OLTON, D . S. (1987): Basal forebrain cholinergic neurons and Alzheimer's disease. En: Experimental models of dementing disorders: A synaptic neurochemical perspective. Coyle, J.T. (Ed.), Alan Liss, New York.

9. *Bibliografía*

WEST, A. P. (1990): Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swimming test. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 14: 863-877.

WICKELGREN, W.A. (1977). Learning and memory. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey.

WILLNER, P. (1983): Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. Brain Research Reviews, 6: 225-236.

WILLNER, P. (1984): The validity of animal models of depression. Psychopharmacology, 83: 1-16.

WILLNER, P. (1986): Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 10: 677-690.

WILLNER, P. (1991). Behavioural Models in Psychopharmacology. Willner, P. (Ed.). Cambridge University Press. London, England.

YATES, G., PANKSEPP, J., IKEMOTO, S., NELSON, E. y CONNER, R. (1991): Social isolation effects on the "Behavioral despair" forced swimming test: effect of age and duration of testing. Physiology and Behavior, 49: 347-353.

9. Bibliografía

YU, J., THOMPSON, R., HUESTIS, P.W., BJELAJAC, V.M. y CRINELLA, M. (1989): Learning ability in young rats with single and double lesions to the "general learning system". Physiology and Behavior, 45: 133-144.

ZORNETZER, S.F. (1982): Modulación de los neurotransmisores y memoria ¿una nueva frenología neurofarmacológica?. En: *Psicofarmacología*. Lipton, M. A., DiMascio, A. , Killam, K.F. (Eds.); Espaxs, Barcelona.



