



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Psicofarmacología de la ansiedad

Alumno: Macarena Pérez Villén

Tutor: Prof. D. Carmen Torres Bares
Dpto: Psicología

Junio, 2014



ÍNDICE

1. Resumen, palabras clave.....	3
2. Introducción.....	4
3. Objetivos e hipótesis.....	10
4. Materiales y Método.....	10
4.1. Sujetos.....	10
4.2. Aparatos.....	11
4.3. Procedimiento.....	12
4.4. Variables dependientes.....	12
4.5. Fármacos.....	14
4.6. Análisis estadísticos.....	14
5. Resultados.....	14
6. Discusión.....	15
7. Bibliografía.....	17
8. Apéndices.....	19



1.- Resumen y palabras clave

La Psicobiología es una disciplina caracterizada por su interés en identificar las variables biológicas que determinan el comportamiento, utilizando para ello el método científico. La Psicofarmacología es una ciencia psicobiológica encargada del estudio de los fármacos que modifican el comportamiento a través de su acción sobre el sistema nervioso central. El presente Trabajo de Fin de Grado (TFG) se enmarca en el ámbito de la Farmacología de la Conducta, un enfoque de la Psicofarmacología que estudia la interacción entre la conducta y el fármaco. En concreto, su objetivo fue analizar el efecto del Clordiazepóxido (CDP, sustancia ansiolítica de acción GABAérgica) sobre las conductas de ansiedad registradas en animales (ratas) expuestos a la Tabla de Agujeros y al Laberinto elevado en cruz, dos pruebas conductuales ampliamente utilizadas en el ámbito de la Psicofarmacología de la ansiedad. La mitad de los sujetos fueron inyectados intraperitonealmente con 8 mg/kg de CDP, y la otra mitad con suero salino fisiológico. En la Tabla de Agujeros se registraron como variables dependientes el número de cruces, el número de respuestas de hundimiento de la cabeza en los agujeros, y las veces que el animal se erguía sobre sus patas traseras. En el laberinto elevado se analizaron la frecuencia y tiempo de estancia en los brazos abiertos, así como el número de visitas al extremo del brazo abierto. Aunque se observó una tendencia a que los animales inyectados con el CDP desplegaran menos conductas exploratorias, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables registradas. Los resultados se analizan considerando los posibles factores responsables de los mismos, y planteando algunos experimentos futuros que podrían derivarse de esta discusión.

Palabras clave: ansiedad, Hole Board, Laberinto elevado, psicofarmacología, modelo animal, Clordiazepóxido.



2. Introducción.

La Psicobiología es una ciencia multidisciplinar encuadrada en el ámbito de la Psicología, que centra su interés en el estudio de las bases biológicas del comportamiento, tratando de explicar científicamente cómo la estructura y funciones del sistema neuroendocrino pueden controlar las características manifiestas y subjetivas de la conducta de los organismos (Carlson, 2010).

Uno de los rasgos propios de esta rama de la psicología es la multiplicidad y diversidad de enfoques que la integran, dando lugar a distintas especialidades psicobiológicas que tienen en común su interés por el comportamiento, la identificación de las variables biológicas que lo determinan, la utilización del método científico y el empleo frecuente de animales como sujetos de experimentación. Estas especialidades tienen objetivos, planteamientos y en ocasiones técnicas propias, a pesar de integrarse todas en el área de conocimiento de la Psicobiología. Dentro de ellas destaca la Psicofarmacología, una disciplina que nace a mediados de los años cincuenta del siglo pasado y que es el resultado de la integración entre las ciencias del comportamiento y la farmacología experimental (Torres y Escarabajal, 2004, 2005). A pesar de que sus objetivos son claros y están bien delimitados con respecto a otras disciplinas psicobiológicas, lo cierto es que se ha definido de diferentes modos, dependiendo del autor y del enfoque del mismo. Por ejemplo, D.J. Match la definió en 1920 como una disciplina científica centrada en el estudio de los fármacos que modifican el comportamiento y la función mental a través de su acción sobre el sistema neuroendocrino, enfatizando su carácter multidisciplinar basado en farmacología, bioquímica, psiquiatría y psicología. Por otro lado, algunas definiciones de la psicofarmacología enfatizan sobre todo su carácter básico, mientras que otras se centran más en sus componentes aplicados o clínicos. Aquellas que se centran en lo básico hacen hincapié en la posibilidad que nos brindan los psicofármacos para comprender el funcionamiento del sistema nervioso y su relación con la conducta. Así, por ejemplo, Berger la definió en 1978 como una disciplina científica que utiliza las drogas para aumentar nuestro conocimiento y nuestra comprensión acerca de cómo funciona la mente. Se trata, por tanto una disciplina psicobiológica que estudia las bases biológicas del comportamiento a través del análisis científico del efecto de los fármacos sobre la conducta y el sistema neuroendocrino, arrojando luz sobre los principios básicos que gobiernan las interacciones entre el cerebro y la conducta. Por el contrario, aquellos que



destacan su carácter aplicado utilizan el término psicofarmacología para referirse a la terapéutica de los trastornos mentales y neurológicos (López-Muñoz y Álamo, 2005).

Al margen de estas definiciones, la psicofarmacología presenta tres importantes enfoques que difieren en su objeto de estudio y metodología, como son la Farmacología de la conducta, la Psicofarmacología clínica y la Neuropsicofarmacología (Torres y Escarabajal, 2004). La Farmacología de la conducta se define como una ciencia interdisciplinaria que estudia las relaciones funcionales entre los fármacos y la conducta. Su objetivo fundamental es el estudio de las características estimulares de las drogas y de la influencia que tiene sobre su efecto las variables ambientales. Una delimitación que tiene este enfoque es por la acción del fármaco en el comportamiento y los efectos de las drogas sobre la conducta en animales de experimentación. En este enfoque se trabaja con estudios de laboratorio, condicionamiento operante y otras pruebas experimentales. En definitiva, en Farmacología de la conducta los psicofármacos son utilizados para analizar fenómenos conductuales poco explorados o comprendidos, permitiendo distinguir entre diferentes hipótesis explicativas de los mismos.

Un segundo enfoque corresponde a la Psicofarmacología clínica, que se dedica a analizar de forma detallada los efectos conductuales y neurales de los fármacos, tratando de identificar aquellos que pueden ser de utilidad en el tratamiento de los trastornos psicopatológicos y de las afecciones neurológicas. En estos estudios se emplea seres humanos, tanto voluntarios sanos como pacientes aquejados de diversas alteraciones psicopatológicas. Este enfoque tiene varias limitaciones o inconvenientes que son la ética, la práctica y el método de estudio (Stahl, 2010).

Por último, la Neuropsicofarmacología se interesa por esclarecer los mecanismos neuroquímicos que subyacen a una determinada conducta. Su objetivo fundamental radica en la identificación de los sistemas neurales que subyacen a la acción de los fármacos sobre la conducta. Por lo tanto, este enfoque adopta una perspectiva integradora que utiliza los psicofármacos para aumentar nuestro conocimiento sobre las bases biológicas de la emoción, la cognición, la adicción y alteraciones psiquiátricas (Torres y Escarabajal, 2004).

Estos tres enfoques de la Psicofarmacología comparten en común: la utilización del método científico; el análisis de las sustancias químicas que actúan en el sistema



neuroendocrino y modifican el comportamiento; la manipulación (directa o indirecta) del SN; el interés prioritario en el estudio del comportamiento; y el empleo de modelos animales. En relación con este último aspecto, en la actualidad la Psicobiología en general y la Psicofarmacología en particular cuentan con numerosos modelos animales de comportamiento humano con los que se pueden descubrir nuevas sustancias con potencial terapéutico, y explorar al mismo tiempo las bases biológicas del comportamiento humano normal y patológico.

Los modelos animales son preparaciones experimentales que se desarrollan en una especie dada con el objetivo de estudiar fenómenos que tienen lugar en la misma u otras especies. Estos modelos parten de planteamientos claramente evolucionistas, considerando que los determinantes farmacológicos de la conducta animal son comparables a los que controlan el comportamiento humano. Los modelos animales empleados en Psicofarmacología suelen ser modelos conocidos como predictivos o correlacionistas, dado que su objetivo fundamental radica en identificar compuestos que puedan ser eficaces en el tratamiento de una determinada patología. En este sentido no siempre se logra que los modelos sean isomorfos, es decir, que reproduzcan con fidelidad los síntomas del trastorno en estudio, ni tampoco que presenten homología, dado que a menudo desconocemos las causas precisas de los trastornos que queremos estudiar. Por tanto, el rasgo común que caracteriza a los modelos animales empleados en Psicofarmacología es su validez predictiva, que se refiere a la capacidad del modelo para responder en la misma dirección (de un modo dosis-dependiente) ante sustancias que tengan indicaciones clínicas similares; ser insensibles ante fármacos pertenecientes a otras familias farmacológicas; presentar similitudes entre el orden de rango de las potencias de aquellos agentes activos en el test y el orden de potencia terapéutica de dichos agentes; mostrar fiabilidad, etc. (Fernández-Teruel, 2008).

En el presente TFG se utilizaron dos modelos animales ampliamente empleados para el estudio farmacológico de la ansiedad: la Tabla de Agujeros (Hole-Board) y el Laberinto Elevado, con el objetivo de analizar el efecto de una sustancia ansiolítica (el Clordiazepóxido) sobre las conductas registradas en ambos tests. Se trata, así, de un estudio que puede encuadrarse en el ámbito de la Farmacología de la Conducta, cuya realización permitió conocer los principios básicos de la metodología experimental, aprender cuestiones relativas a farmacocinética y farmacodinamia, identificar cuestiones relevantes relativas al uso, manejo y bienestar de los animales de laboratorio, manejar



paquetes informáticos de análisis estadístico, y aprender a elaborar un informe científico.

Por su especial relevancia para el presente TFG, a continuación se revisan los modelos animales de ansiedad.

Modelos animales de ansiedad

La ansiedad ha sido conceptualizada como “*un estado emocional complejo, difuso y aversivo, que puede tener serias repercusiones físicas y psicológicas para el sujeto*” (Sandford, Argyropoulos y Nutt, 2000). Es decir, la ansiedad se caracteriza por la aprensión excesiva irracional y preocupación no especificada sobre una persona o situación del pasado, presente o futuro. Además se caracteriza por los síntomas de tensión, hipervigilancia y miedo que interfiere en su vida diaria. La investigación animal constituye una aproximación muy útil para estudiar farmacológicamente el miedo y la ansiedad a través de sus fenómenos conductuales asociados, permitiendo una manipulación ambiental precisa y una medición controlada de las respuestas inducidas por dicha manipulación. La mayoría de los modelos animales de miedo/ansiedad consisten en situaciones experimentales controladas en las que el repertorio de conductas mostradas por el animal, indicativas de un estado de ansiedad, son empleadas para estudiar esta emoción en el ser humano (Sabariego, 2013). En este contexto, se ha establecido una distinción entre los distintos tipos de modelos animales con base en la respuesta condicionada o incondicionada que se genera tras la presentación del estímulo aversivo (véase para una revisión, Cárdenas y Navarro, 2002). Los modelos de ansiedad condicionada implican el emparejamiento de una respuesta aprendida con un estímulo aversivo (incondicionado o condicionado), modelando así reacciones a acontecimientos específicos negativos o a estímulos emparejados con éstos. La etiología de la ansiedad bajo estas condiciones sería comparable a la ansiedad patológica en humanos, que implicaría una sobrerreacción a acontecimientos que, en condiciones normales, no tendría lugar. Por otro lado, los modelos animales de ansiedad incondicionada abarcan toda una serie de observaciones sobre conductas espontáneas (no aprendidas) de los animales ante distintas situaciones potencialmente amenazantes. Así, por ejemplo, ambientes en los que existe novedad provocan en el animal miedo y curiosidad, considerándose más o menos ansiogénicos en función de la exploración que el animal realice de los mismos (Kumar, Ali Bhat y Kumar, 2013; Wall y Messier, 2001).



Una aproximación diferente aunque complementaria a la anterior se basa en clasificar a los modelos en función del tipo de estímulos capaces de desencadenar reacciones de ansiedad en el sujeto experimental. Muchos de estos estímulos tienen la capacidad para generar un conflicto entre tendencias motivacionales y conductuales opuestas. Los modelos de conflicto más elementales implican la exposición del animal a una situación en la que tiene lugar la presentación simultánea de un estímulo apetitivo – agua o comida– y uno aversivo –una descarga eléctrica– tras la ejecución de una misma respuesta, bien sea operante o consumatoria. Tras una experiencia de este tipo, aparece un estado de conflicto en el animal, que oscila entre dar la respuesta de aproximación o la de evitación. Este conflicto se traduce finalmente en la inhibición de la conducta en curso, lo que a su vez se utiliza como evidencia de un estado de ansiedad, que es atenuado por la administración de sustancias ansiolíticas (Gray y McNaughton, 2000).

Continuando con los modelos basados en situaciones de conflicto, se sabe que la exposición de un animal a una situación estimular novedosa provoca temor, y al mismo tiempo una tendencia natural a la exploración del ambiente, activando conductas dirigidas a la familiarización con el mismo. Basándose en esta tendencia exploratoria, los modelos relacionados con la exposición a estímulos novedosos utilizan, además, la presentación simultánea de estímulos aversivos (por ejemplo una luz intensa, un espacio abierto, una descarga eléctrica de la que no es posible escapar, la presencia o señales de un predador, etc.) para generar en el animal un estado de miedo que entra en conflicto con la respuesta exploratoria y acaba inhibiéndola, aumentando al mismo tiempo algunas conductas indicativas de miedo o ansiedad (como por ejemplo el número de defecaciones, la inmovilización, la huida o la evitación). Partiendo de estas observaciones se han desarrollado diferentes modelos animales, como la prueba de campo abierto, la tabla de agujeros, los tests de interacción social, o el laberinto elevado, entre otros (Sabariego, 2013).

Dos de estos modelos tienen una especial relevancia para el presente TFG: la tabla de agujeros y el laberinto elevado. En su versión original, la Tabla de Agujeros o Hole-Board (HB) consistía en una plataforma cuadrada de 40 cm cada lado, con 16 hoyos equidistantes de 3 cm de diámetro cada uno. En las versiones más recientes se ha modificado el test, utilizando 4 hoyos localizados en la zona central. En un ensayo típico, a los animales se les permite la exploración libre del aparato durante 5 o 10 min,



registrando como variables dependientes la respuesta de hundimiento de la cabeza en los hoyos (*head-dipping*), la de levantarse apoyándose con las patas traseras (*head-dipping*), las conductas de acicalamiento (*grooming*) o el número de cruces entre las diferentes secciones en que suele dividirse el suelo del aparato. Esta prueba permite evaluar las propiedades ansiolíticas de diversos compuestos, dado que los mismos aumentan la frecuencia y duración de estas conductas exploratorias, que basculan entre la neofobia (miedo a la novedad) y la neofilia (curiosidad o necesidad de exploración) (Cárdenas y Navarro, 2002).

Otra prueba que se utiliza como modelo animal de ansiedad es el Test del laberinto elevado en cruz (Elevated-plus maze Test) que constituye una prueba conductual ampliamente utilizada para identificar compuestos con propiedades ansiolíticas, así como explorar las bases neurobiológicas del miedo y la ansiedad. Consta de 2 brazos abiertos y 2 cerrados dispuestos en forma de cruz, y se encuentra elevado a una altura aproximadamente de 50 cm del suelo. Los sujetos muestran una clara aversión hacia los brazos abiertos y una marcada preferencia por los cerrados, una preferencia que se ve atenuada cuando se administran sustancias con efectos ansiolíticos. Se trata de una prueba que tiene como ventajas el tratarse de un procedimiento rápido, simple y fácil de usar, y que no se requiere de un entrenamiento previo de los animales. Y la desventaja radica en que se produce un fenómeno llamado tolerancia al primer ensayo, es decir, los animales tienden a permanecer en el segundo ensayo en el brazo cerrado, sin responder a la medicación ansiolítica (Torres, Escarabajal y de la Torre, 2007).

En definitiva, el empleo de modelos animales de ansiedad en el ámbito de la Psicofarmacología permite el estudio científico de esta emoción desde una perspectiva conductual y farmacológica, un estudio que constituye el objetivo fundamental del presente TFG.



3.- Objetivos e hipótesis

El objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto del Clordiacepóxido (CDP, sustancia ansiolítica de acción GABAérgica) sobre las conductas de ansiedad registradas en la Tabla de Agujeros y el Laberinto elevado. Se parte de la hipótesis de que ambas pruebas constituyen situaciones ansiogénicas en las que los animales despliegan respuestas de ansiedad, las cuales pueden ser atenuadas con la administración de sustancias ansiolíticas, como el Clordiacepóxido, pero no con sustancias inocuas, como suero salino fisiológico (vehículo). Así, se plantea como predicción que, comparados con el grupo control inyectado con vehículo, los sujetos inyectados con CDP mostrarán más conductas exploratorias en la Tabla de Agujeros (head-dipping, rearings y cruces), así como una mayor exploración de los brazos abiertos del Laberinto Elevado (número de entradas y tiempo de estancia en los mismos).

4. Materiales y Método

4.1. Sujetos.

Se utilizaron 12 ratas Wistar macho (Harlan Laboratories, San Feliu de Codines, Barcelona) de unos 120 días de edad, con un peso aproximado de entre 314gr y 358gr. Los animales fueron alojados en cajas individuales, teniendo acceso libre a agua y comida a lo largo de todo el experimento. El día de la prueba experimental, fueron trasladados del Centro de Producción y Experimentación Animal de la Universidad de Jaén hasta el Laboratorio Docente de Psicología Animal, donde permanecieron hasta finalizar el test conductual. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a la normativa legal vigente: Ley 32/2007, de 7 de Noviembre, para el cuidado de los animales en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio; Ley 6/2013, de 11 de Junio, de modificación de la Ley 32/2007; y Real Decreto 53/2013, de 1 de Febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos.



4.2. Aparatos.

Laberinto elevado. El laberinto elevado es un aparato construido en plexiglás negro que consta de dos brazos abiertos y dos cerrados, cada uno de los cuales mide 49.5 cm de largo x 10 cm de ancho. Los brazos abiertos tienen unos bordes de 1 cm de largo a cada lado, pero no en el extremo final. Los brazos cerrados tienen paredes transparentes de 39.5 cm. El laberinto está elevado a 50 cm del suelo (**Apéndice 1**).

Hole-Board. La Tabla de agujeros (Hole-Board, HB) consiste en una caja de plexiglás negro de 66 x 66 x 47 cm (largo x ancho x alto), que tiene 4 agujeros en el suelo de 3.7 cm de diámetro, y que se encuentran equidistantes entre ellos. Justo debajo de éstos se colocaron contenedores de plástico que contenían pequeños objetos metálicos o bolas de cristal parcialmente ocultos en arena o serrín. El suelo de la caja se encontraba dividido en 16 cuadrados iguales dibujados con líneas blancas, que definían dos espacios distintos, uno periférico compuesto por los doce cuadrados que pegaban con las paredes de la caja, y el otro central, compuesto por los cuatro cuadrados centrales (**Apéndice 2**).

Otros aparatos:

- La conducta de los animales en el laberinto elevado y en el HB fue registrada y grabada utilizando una webcam Creative modelo Socialize HDAFy un ordenador modelo HP 630 (**Apéndice 3**).
- **Caja de transporte:** construida con plexiglás, con unas dimensiones de 32 cm de largo, 15 cm de alto y 30 cm de ancho. El suelo de cada caja estuvo cubierto con serrín, y como techo se dispuso una rejilla metálica. Los animales fueron trasladados en esta caja desde el estabulario hasta la sala experimental, y también permanecieron en la misma durante el intervalo entre pruebas conductuales (5 minutos).
- **Báscula:** para controlar el peso del animal se utilizó una báscula modelo Baxtran BS3 (Gerona, España) (**Apéndice 4**).



- **Balanza de precisión:** para preparar el fármaco se utilizó una balanza de precisión Precisa 125A modelo Swiss Quality (Suiza). Una vez preparada la solución, esta se disolvió utilizando un agitador magnético de sobremesa modelo Stuart Scientific SM4 (Reino Unido) (**Apéndice 5**).

4.3. Procedimiento.

El día del experimento, los animales que iban a usarse ese día fueron trasladados desde el Centro de Producción y Experimentación Animal hasta el Laboratorio de Psicología Animal, donde fueron alojados individualmente en jaulas-hogar. Treinta minutos antes de exponer al animal a la primera de las pruebas conductuales (Laberinto Elevado), fue pesado, colocado en una caja de transporte, llevado a la sala central del laboratorio, manipulado suavemente e inyectado intraperitonealmente con el fármaco o el vehículo, dependiendo del grupo al que hubiera sido asignado. Todos los animales pasaron por las dos pruebas en el mismo orden (Laberinto Elevado, Tabla de Agujeros), con dos minutos de intervalo entre ellas. Estas pruebas fueron realizadas en la misma sala experimental, en presencia de los alumnos de Psicofarmacología (que realizaron la actividad en grupos de entre 15 y 20 personas). La conducta de cada rata fue grabada y asignada a grupos de estudiantes para su registro posterior. Las condiciones estímulares de la sala (sonido, iluminación y claves visuales) fueron mantenidas constantes durante todo el estudio.

Los animales fueron colocados en primer lugar en el Laberinto Elevado, en la zona de confluencia entre los cuatro brazos, mirando hacia uno de los brazos abiertos. Se le permitió la exploración libre del aparato durante 5 minutos, transcurridos los cuales volvió a ser colocado en la caja de transporte. Dos minutos después, fue colocado en la Tabla de Agujeros, en la esquina más cercana a la puerta del laboratorio con la cabeza situada hacía el centro de la caja. Transcurridos 5 minutos en los que se le permitió la exploración libre del aparato, el animal fue devuelto a su jaula-hogar y al estabulario, y se procedió a la limpieza de los aparatos con una solución de alcohol al 70%.

Las variables dependientes correspondientes a cada test fueron grabadas para su registro posterior. Se explicó a los estudiantes de qué modo debían proceder para



registrar las conductas de cada test, una actividad que realizaron en grupos de entre 7 y 9 estudiantes. A cada grupo le fue asignado un animal, y los alumnos no tuvieron información alguna acerca de la condición experimental (con droga, con vehículo) del sujeto que debían evaluar.

Los animales fueron aleatoriamente asignados a dos grupos: experimental (inyectados con 8 mg/kg de Clordiazepóxido, CDP) o control (inyectados con vehículo, suero salino fisiológico; Véase Tabla 1). Se realizaron tres sesiones, correspondiendo las mismas a las clases de teoría y práctica de Psicofarmacología: miércoles de 16:30 a 18:30; jueves de 8:30 a 11:30, y jueves de 13:30 a 14:30). En cada sesión del estudio se utilizó un número similar de sujetos correspondientes a cada grupo (CDP, V). **(Apéndice 6).**

4.4. Variables dependientes.

En el laberinto elevado, se registraron como variables dependientes las siguientes: número de entradas a brazos abiertos; número de entradas a brazos cerrados; tiempo de estancia en brazos abiertos; tiempo de estancia en brazos cerrados; número de entradas total (entradas brazos abiertos + entradas brazos cerrados); número de entradas en el extremo de los brazos abiertos. La entrada y tiempo de permanencia en cada brazo se registró en el momento en que el animal introdujo sus cuatro patas en el brazo correspondiente.

En la Tabla de Agujeros, las conductas registradas fueron las siguientes: número de *head-dippings*, o conducta de hundimiento de la cabeza en los agujeros; número de *rearings*, o conductas de alzamiento del animal sobre sus patas delanteras; número de cruces, contabilizando la frecuencia con la que el animal pasaba de un cuadrado a otro de los dibujados en el suelo del aparato (un total de 16 cuadrados), siempre que introdujera sus cuatro patas en los mismos.



4.5. *Fármaco*

El fármaco ansiolítico (clorhidrato de Clordiazepóxido; Sigma Aldrich, Madrid, España) fue disuelto en suero salino fisiológico (utilizado como vehículo en el grupo control). El fármaco fue administrado intraperitonealmente, 30 minutos antes del comienzo de la primera prueba conductual, en dosis de 8 mg/kg, siendo el volumen de administración de 10 ml/kg.

4.6. *Análisis estadísticos*

Para cada variable dependiente se realizó un ANOVA con dos factores: droga (CDP) o vehículo. Para realizar estos análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21. Para todos los análisis se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

5. Resultados

Las figuras 1 a 6 muestran la ejecución de los grupos tratados con CDP o con vehículo, respectivamente, en el laberinto elevado, para cada una de las variables dependientes registradas. Las figuras 7 a 9 muestran los resultados obtenidos para cada una de las variables registradas en la prueba de la Tabla de Agujeros. Si bien todas las figuras parecen indicar que el grupo inyectado con CDP mostró valores inferiores en las variables dependientes registradas en comparación con el grupo control, estas observaciones no se vieron confirmadas por el análisis estadístico realizado.

Los ANOVAS realizados con cada una de las variables dependientes registradas en el laberinto elevado indicaron que con ninguna de ellas aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CDP y vehículo: número de entradas en brazos abiertos, $F(1, 10) = 1,558$, $p < ,240$; número de entradas en brazos cerrados, $F(1,10) = 3,627$, $p < ,086$; número total de entradas, $F(1,10) = 2,470$, $p < ,147$; número de entradas en el extremo del brazo abierto $F(1,10) = 11,838$, $p < ,382$; tiempo de estancia en el brazo abierto $F(1,10) = ,102$, $p < ,756$; y tiempo de estancia en el brazo cerrado $F(1,10) = 1,811$, $p < ,208$.



Con respecto a la Tabla de Agujeros, los ANOVAS realizados con cada una de las variables dependientes tampoco arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: número de *head-dippings*, $F(1,10) = 2,289$, $p < ,161$; número de *rearings*, $F(1,10) = ,303$, $p < ,594$; y número de cruces, $F(1,10) = ,771$; $p < ,401$.

6.- Discusión.

El presente estudio se realizó con el objetivo de analizar el efecto de una sustancia ansiolítica (CDP) sobre las respuestas exploratorias registradas en dos pruebas conductuales: el Laberinto Elevado y la Tabla de Agujeros. Se esperaba encontrar un efecto significativo de esta sustancia sobre conductas indicativas de un estado de ansiedad, cuando los animales inyectados con la misma fueran comparados con un grupo de animales inyectados con suero salino fisiológico (vehículo). Aunque los resultados mostraron una tendencia general a que los sujetos que recibieron el ansiolítico desplegaran menos respuestas exploratorias en ambas pruebas, la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos impide llegar a una conclusión definitiva al respecto.

La ausencia de resultados significativos en este estudio podría deberse a varios factores.

En primer lugar, es posible que se haya empleado un número demasiado bajo de sujetos por condición experimental (6), una circunstancia que se debió a la adecuación de este estudio a las prácticas de la asignatura de Psicofarmacología. En este sentido, numerosos estudios farmacológicos demuestran que éste y otros fármacos GABAérgicos tienen un claro efecto ansiolítico en estas pruebas, aumentando la actividad exploratoria registrada en las mismas (Torres, Escarabajal y de la Torre, 2007; Cárdenas y Navarro, 2002).

En segundo lugar, la dosis utilizada (8 mg/kg) pudo no haber sido la adecuada, si bien su elección se basó en estudios previos realizados en nuestro laboratorio (Escarabajal, Torres y Flaherty, 2003). No obstante, dado que la tendencia observada fue que los animales inyectados mostraran menos conductas exploratorias en ambas pruebas, la elección de una dosis superior probablemente hubiera producido un efecto sedante, más que ansiolítico, interfiriendo con la ejecución de respuestas motoras de forma inespecífica.



Por otro lado, algunas cuestiones metodológicas y de procedimiento también pudieron afectar a los resultados obtenidos en el presente estudio. Por ejemplo, la presencia de alumnos en la sala en la que se llevó a cabo la prueba pudo tener una incidencia negativa en la respuesta del animal, aumentando su nivel de ansiedad y reduciendo así el efecto del ansiolítico. Igualmente, en este estudio no se contrabalanceó el orden de exposición a las pruebas, que siempre comenzaba con el Laberinto Elevado y finalizaba con la Tabla de Agujeros. Es posible que los animales desarrollaran tolerancia y que la conducta registrada en la segunda de las pruebas pudiera estar influida por la experiencia previa con el laberinto, tal y como se observa en otros estudios que utilizan pruebas de novedad (por ej., Manzo et al., 2014). Finalmente, el cumplimiento de la normativa legal vigente relativa al manejo de animales de experimentación impidió que los mismos pudieran permanecer varios días en el Laboratorio de Psicología Animal, aclimatándose al mismo y habituándose a los experimentadores, que en otros experimentos suelen manipularlos diariamente antes de comenzar la prueba conductual. Por tanto, deberán tenerse en cuenta todas estas consideraciones en futuros estudios de farmacología conductual.

No obstante, a pesar de la ausencia de resultados concluyentes sobre el efecto del CDP en el Laberinto Elevado y la Tabla de Agujeros, la realización de este trabajo me ha permitido familiarizarme con procedimientos experimentales propios de la Psicofarmacología, conocer algunas cuestiones básicas de farmacología de la conducta, aprender principios elementales de farmacocinética y farmacodinamia, manejar herramientas de análisis estadístico, revisar numerosa bibliografía y trabajar en la redacción de un informe científico, cuestiones todas ellas que enriquecen mi formación como futura psicóloga.



7.-Bibliografía

- Cárdenas, J. y Navarro, J.F. (2002) Modelos animales de ansiedad incondicionada. *Psiquiatr Biol* 9, 18-31.
- Carlson, N.R. (2010) *Fisiología de la conducta*. España, Madrid: Pearson.
- Escarabajal, M.D., Torres, C. y Flaherty, C.F. (2003). The phenomenon of one-trial tolerance to the anxiolytic effect of chlordiazepoxide in the elevated plus-maze test is abolished by previous administration of chlordiazepoxide or buspirone. *Life Sciences*, 73, 1063-1074.
- Fernandez- Teruel, A. (2008) *Farmacología de la conducta: De los psicofármacos a las terapias psicológicas*. España, Barcelona: Bellaterra.
- Kumar, V. Ali Bhat, Z. Kumar, D. (2013) Animal models of anxiety: A comprehensive review. *Journal of Pharmacological and Toxicological Method*, 68, 175-183.
- López-Muñoz, F. y Álamo, C. (2005). *Historia de la psicofarmacología*. España, Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Manzo, L. (2012). *Factores de riesgo asociados con el consumo de alcohol en ratas romanas de alta y baja evitación*. Tesis doctoral. Jaén: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén.
- Ohl, F. (2003). Testing for anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 233-238.
- Sabariego, M. (2013). *Correlatos genéticos y conductuales de la frustración*. Tesis Doctoral. Jaén: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén.
- Sandford, J.J., Argyropoulos, S.V. y Nutt, D.J. (2000). The Psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacology and Therapy*, 88 (3), 197-212.
- Stahl, S.M. (2010). *Psicofarmacología esencial de Stahl: bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. España, Madrid: Aula Médica: Formación en Salud D.L.
- Torres, C. y Escarabajal, M.D. (2004). Psicofarmacología: un enfoque psicobiológico. *Psiquiatría Biológica*, 11, 186-195.
- Torres, C. y Escarabajal, M.D. (2005). Una aproximación a la historia de la Psicofarmacología. *Anales de Psicología*, 21, 199-212.
- Torres, C., Escarabajal, M.D. y de la Torre, M.L. (2007). El laberinto elevado como modelo animal de ansiedad. En M.M. Ramos y M.P. Berrios (Eds.),



Investigación sobre procesos psicológicos, Vol.1 (pp.315- 346). Jaén: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén.

Torres, C (2002). Definición de la Psicofarmacología. *Proyecto del temario de la Psicofarmacología. Vol. 1* (pp.75-90). Jaén: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén.

Wall, P.M. & Messier, C. (2001). Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 25, 275-286.



8.- Apéndices.

Figura 1

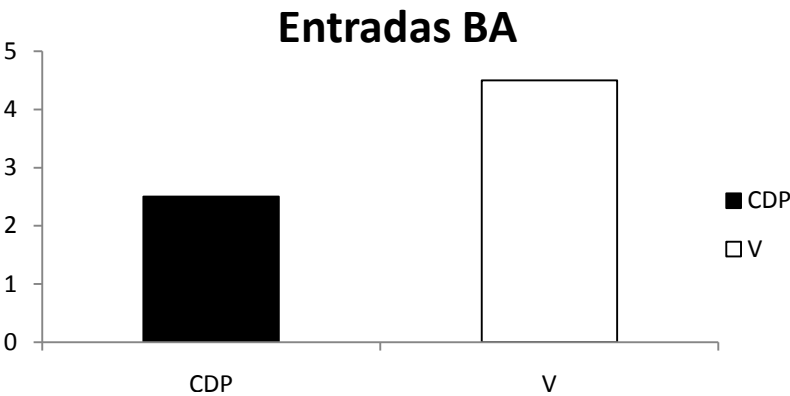


Figura 2

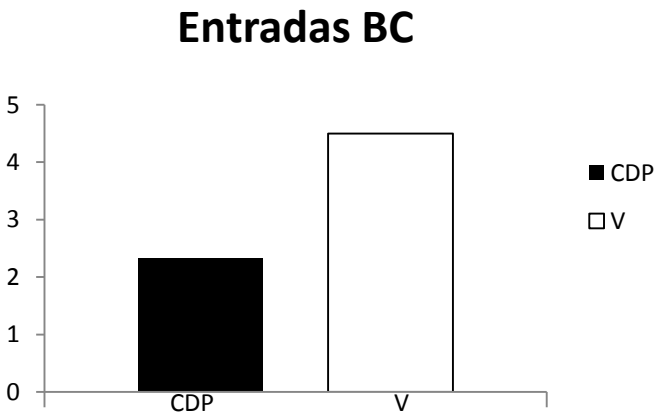


Figura 3

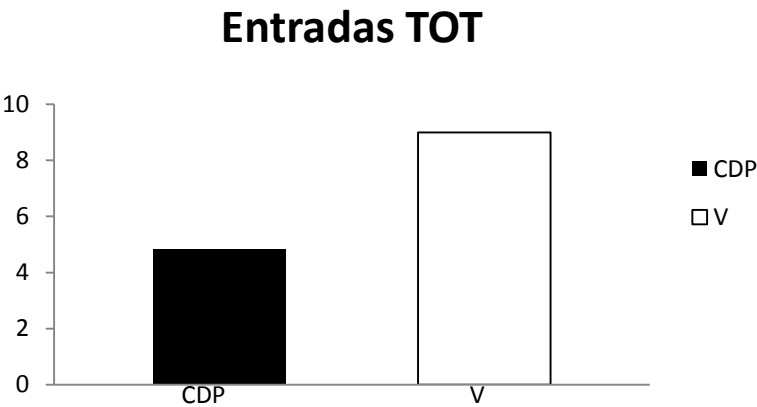




Figura 4

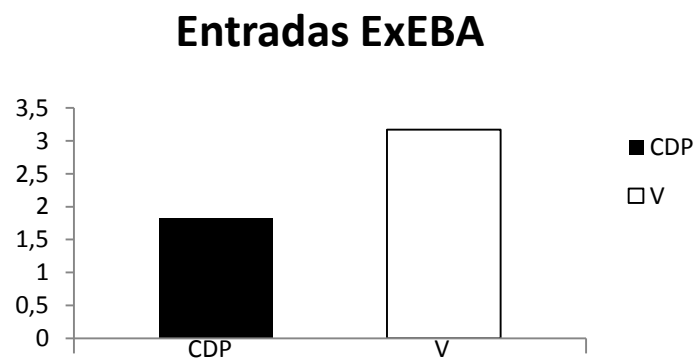


Figura 5

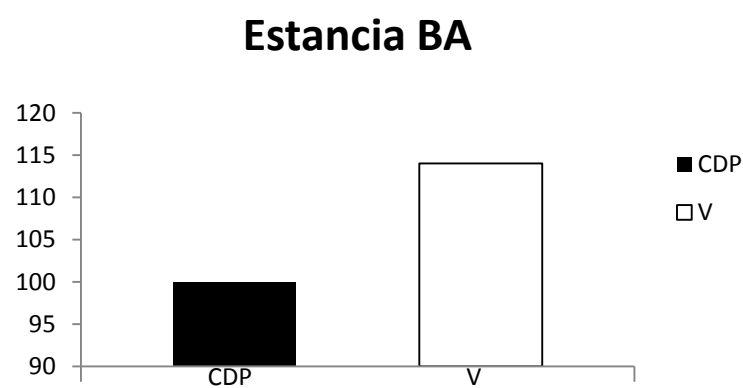


Figura 6

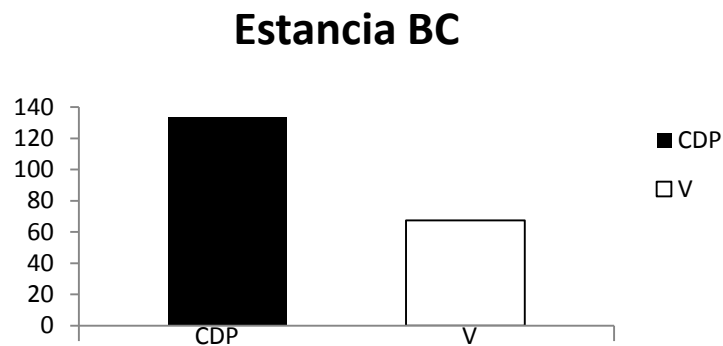




Figura 7

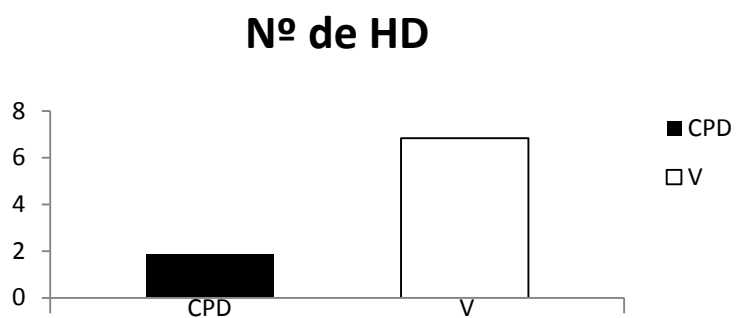


Figura 8

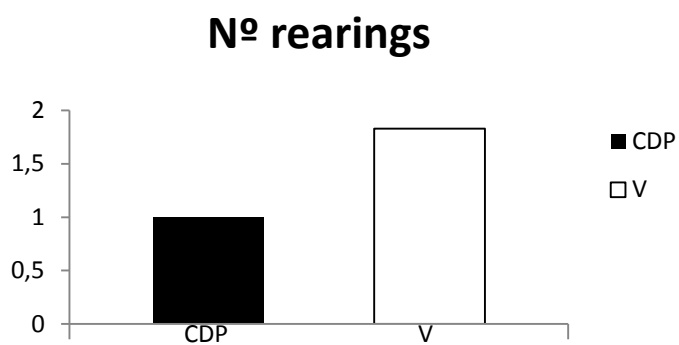
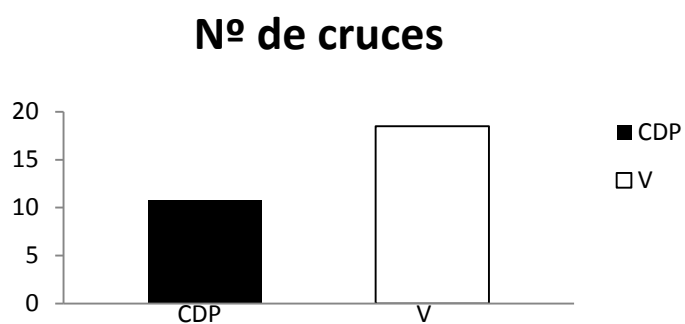


Figura 9



Apéndice 6

Diseño del Experimento

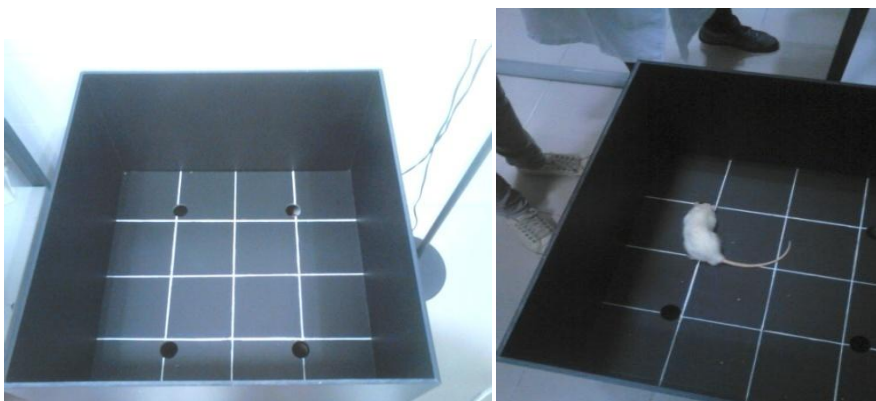
GRUPO	N	TEST 1	TEST 2
CDP	6	LABERINTO	HOLE-BOARD
VEHÍCULO	6	ELEVADO	

Apéndice 1



Las imágenes se ven el laberinto elevado y la rata pasando el brazo abierto.

Apéndice 2



Las imágenes se ven la prueba del Hole Board y la rata haciendo head-dipping.

Apéndice 3



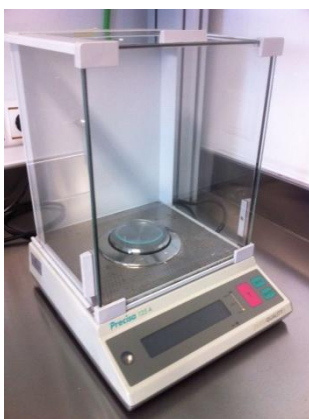
Esta es la videocámara que se utilizo para grabar las pruebas.

Apéndice 4



Esta es la báscula donde se peso a las ratas.

Apéndice 5



Esta es la báscula de precisión que se utilizo para medir el fármaco.



Este es el agitador que se usa para mezclar la droga con el vehículo.



Informe del Tutor/a del Trabajo Fin de Grado/Máster

Autor (Apellido1-Apellido2, Nombre)			
Pérez Villén Macarena			
Título del Trabajo			
Psicofarmacología de la ansiedad			
Titulación	Psicología	Especialidad/ Mención	
Centro	Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación	Departamento	Psicología
Tutor/a del TFG/TFM			Universidad/Institución
María del Carmen Torres Bares			Universidad de Jaén
Resumen Castellano (máx. 150 palabras)			
El presente Trabajo de Fin de Grado tuvo como objetivo analizar el efecto del clordiazepóxido (CDP, sustancia ansiolítica de acción GABAérgica, 8 mg/kg) sobre las conductas de ansiedad en ratas expuestas a la Tabla de Agujeros y al Laberinto elevado en cruz. En la Tabla de Agujeros se registraron como variables dependientes el número de cruces y de respuestas de hundimiento de la cabeza en los agujeros, y las veces que el animal se erguía sobre sus patas traseras. En el laberinto elevado se analizaron la frecuencia y tiempo de estancia en los brazos abiertos y cerrados, y el número de visitas al extremo del brazo abierto. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de estas variables. Los resultados se analizan considerando los posibles factores responsables de los mismos, y planteando experimentos que podrían derivarse de esta discusión en el contexto de la Psicofarmacología.			
Resumen Inglés (máx. 150 palabras)			
The main aim of this study was to analyze the effect of chlordiazepoxide (CDP, GABAergic anxiolytic drug, 8 mg/kg) on the anxiogenic responses registered in rats exposed to the Hole-Board (HB) and the Elevated Plus Maze (EPM) tests of anxiety. Number of crossing, head-dipping and rearing, respectively, were used as dependent variables in the HB; time and frequency in open and closed arms, and number of visits to the extreme of the open arms were registered in the EPM. Statistically significant differences were not obtained between injected and control animals. Some factors responsible for these results and future experiments are discussed, within the context of Psychopharmacology.			
Nomenclatura Internacional de Unesco para la Ciencia y Tecnología(http://skos.um.es/unesco6/)			
Códigos UNESCO	Descriptor castellano	Descriptor Inglés	
3209.09	Psicofarmacología	Psychopharmacology	
6113	Psicofarmacología	Psychopharmacology	



Observaciones y Comentarios:

El presente TFG se enmarca en el ámbito de la Psicofarmacología, asignatura de carácter obligatorio que se imparte en el tercer curso del grado de Psicología. La realización del mismo ha permitido a la alumna Macarena Pérez Villén familiarizarse con procedimientos experimentales propios de esta disciplina, conocer algunas cuestiones básicas de farmacología de la conducta, aprender principios elementales de farmacocinética y farmacodinamia, manejar herramientas de análisis estadístico, revisar numerosa bibliografía y trabajar en la redacción de un informe científico, cuestiones todas ellas que enriquecen su formación como futura psicóloga. Mi valoración de su trabajo es excelente.

Los/as Tutores/as dan el Visto Bueno para entregar y defender su Trabajo Fin de Grado/Máster

Jaén, Miércoles a 25 de Junio de 2014

Fdo.: María del Carmen Torres

SR. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL EVALUADOR



Trabajos Académicos
de la Universidad de Jaén
REPOSITORIO

Autorización para la publicación de Trabajos Fin de
Grado/Máster en TAUJA, Repositorio de Trabajos Académicos
de la Universidad de Jaén

Datos personales							
DNI	Primer Apellido	Segundo Apellido	Nombre				
26047584-s	Pérez	Villén	Macarena				
Datos Académicos							
Titulación que ha cursado (Grado o Máster)							
Grado de Psicología							
Centro	Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación						
Título del trabajo							
Psicofarmacología de la ansiedad							
Tutor/a del TFG/TFM			Universidad/Institución				
María del Carmen Torres Bares			Universidad de Jaén				
Propiedad intelectual compartida (artículo 17.2 del RRAEA - <i>márquese lo que corresponda</i>):			<table border="1"> <tr> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td></td> </tr> </table>	Sí	No	X	
Sí	No						
X							
EL AUTOR MANIFIESTA Que es el autor de la obra y por tanto titular de los derechos de explotación, o en su caso, cuenta con el consentimiento del resto de los autores. Igualmente declara que es autor original del trabajo, en el sentido de que no ha utilizado fuentes sin citarlas debidamente.							
AMBOS AUTORIZAN A la Universidad de Jaén (UJA) para publicar el citado Trabajo Fin de Grado/Máster en TAUJA con fines docentes y de investigación, en el formato que se considere necesario para su libre acceso, permitiendo solamente la visualización del mismo. Esta autorización viene refrendada por la firma del director/a o tutor/a del trabajo. La UJA, en virtud del presente documento, adquiere el derecho de poder difundir el Trabajo Fin de Grado/Máster a través de Internet o de otros medios.			<table border="1"> <tr> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>X</td> </tr> <tr> <td>No</td> </tr> </table>	Si	X	No	
Si							
X							
No							

En Jaén, a 25 de Junio de 2014

Firma del autor /a

Firma del Tutor/a



De interés:

La Universidad de Jaén expone que:

- Los derechos de autor quedan protegidos mediante la autorización de cesión no exclusiva de derechos entre la Universidad y el autor, o en su caso, autores, que se reserva/n el derecho de publicar sus trabajos en otras editoriales y soportes. Por su parte, la Universidad garantiza la visibilidad y acceso a la producción científica y docente que genera.
- Los Trabajos Fin de Grado/Máster estarán protegidos por licencias CreativeCommons del tipo "Reconocimiento -no comercial - sin obra derivada" de modo que los usuarios estarán obligados a citar y reconocer los créditos de los trabajos de la manera que especifique el autor, no se podrán utilizar para fines comerciales y no se podrán alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de los mismos.
- La integridad del contenido del Trabajo queda garantizada por las opciones de seguridad del formato de almacenamiento utilizado que será PDF u otros de similares características que en el futuro pudieran determinarse.
- La autorización tiene, en principio, una vigencia indefinida, si bien se podrá, en cualquier momento, revocar la autorización que ha prestado, siempre y cuando el autor o autores manifiesten dicha voluntad por escrito ante la Universidad de Jaén.

Circunstancias excepcionales

Se contempla como **circunstancia excepcional** la no autorización de acceso abierto a los trabajos depositados en TAUJA, como puede ser, la existencia de convenios de confidencialidad con empresas o la posibilidad de generación de patentes que recaigan sobre el contenido del trabajo, o cualquier otro motivo estimado, se establece el siguiente procedimiento para asegurar la no publicidad de estos trabajos:

- **Informe motivado.** Se adjuntará un Informe motivado del director/a del TFG/TFM, exponiendo la razón por la cual no considera oportuno la difusión en abierto de dicho trabajo.
- **Fecha fin de embargo.** En este informe se indicará la fecha a partir de la cual, vencen los motivos del embargo. A partir de la fecha indicada se podrá visualizar el documento a texto completo.

Motivación de la **NO** aceptación de publicación en abierto del TFG/TFM en TAUJA

Fecha de embargo (en su caso): _____