



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II**



**EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE
RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE
PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA**

**AUTORES: MATUTE REBECA
OLIVEROS LUIS
ORTEGA JHOCELYS
TUTOR CLÍNICO: EZEQUIEL URIBE
TUTORA METODOLÓGICA: CARLISBETH RAMÍREZ**

VALENCIA, NOVIEMBRE DE 2012



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DPTO. DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Trabajo Especial de Grado titulado:

EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Presentado por los bachilleres:

Matute Rebeca C.I. 18.748.017
Oliveros Luis C.I. 19.021.584
Ortega Jhocelys C.I. 19.231.063

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado la misma, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II



EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE
RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE
PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

AUTORES: MATUTE REBECA
OLIVEROS LUIS
ORTEGA JHOCELYS
TUTOR CLÍNICO: EZEQUIEL URIBE
TUTORA METODOLÓGICA: CARLISBETH RAMÍREZ
Año: 2012

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad cerebral poligénica que ocasiona una gran perturbación en las relaciones sociales, familiares y laborales de las personas que la padecen. **Objetivo General:** evaluar el grado de reversibilidad de las alteraciones conductuales suscitadas en ratas inducidas por Ketamina con la posterior administración de Memantina. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo-longitudinal, de diseño experimental. La muestra estuvo conformada por 40 ratas machos de la cepa Sprague-Dawley con pesos 150 a 200gr, de 8 semanas de edad. El periodo experimental duro 20 días. Se dispuso de un modelo de retraimiento social inducido por Ketamina en ratas que simula los síntomas de la esquizofrenia y evaluamos su reversibilidad con la administración de Memantina empleando el test de interacción social. Los datos obtenidos fueron procesados empleando estadística descriptiva paramétrica, las comparaciones de las variables cuantitativas de cada grupo de tratamiento se realizaron mediante la prueba de t-Student. **Resultados:** La Memantina fue superior al Haloperidol y al placebo en restablecer la interacción entre ratas. **Conclusión:** La Memantina puede ser una opción terapéutica en la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, conducta, memantina, ketamina.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II



EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE
RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE
PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

AUTORES: MATUTE REBECA
OLIVEROS LUIS
ORTEGA JHOCELYS
TUTOR CLÍNICO: EZEQUIEL URIBE
TUTORA METODOLÓGICA: CARLISBETH RAMÍREZ
Año: 2012

ABSTRACT

Schizophrenia is a polygenic cerebral disease that produces a great disturbance in social, familiar and laboral relationship of people who suffer it. **General aim:** The target of this work was to assess the degree of reversibility of the behavior alterations raised in rats induced by ketamine with the subsequent administration of Memantine. **Materials and Methods:** a study of descriptive-longitudinal, experimental type was made with a population constituted by 40 male rats strain Sprague-Dawley with weights 150g to 200g, eight weeks of age. With an experimental period of 20 days. Then, a social withdrawal model in rats was established induced by ketamine simulating the symptoms of schizophrenia, and assessed their reversibility with Memantine administration using social interaction test. The data was processed using parametric descriptive statistics; comparisons of quantitate variables in each treatment group were compared using the Student t-test. **Results:** Memantine was superior to Haloperidol and placebo in restoring the interaction among the rats. **Conclusion:** Memantine might be a treatment option for schizophrenia.

Key Words: schizophrenia, behavior, memantine, ketamine

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente se hace constar que los bachilleres:

Matute Rebeca C.I. 18.748.017
Oliveros Luis C.I. 19.021.584
Ortega Jhocelys C.I. 19.231.063

Autores del Trabajo de investigación titulado:

EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Asistieron a las tutorías clínicas pautadas para la aprobación de la asignatura:
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II, obteniendo una calificación final
de: _____ (calificación en letras) pts.

Constancia que se expide a solicitud de la parte interesada a los _____ días del mes de
_____ de 2012.

Prof. Ezequiel Uribe
C.I.: V-16.501.915
TUTOR CLÍNICO

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente se hace constar que los bachilleres:

Matute Rebeca C.I. 18.748.017
Oliveros Luis C.I. 19.021.584
Ortega Jhocelys C.I. 19.231.063

Autores del Trabajo de investigación titulado:

EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Asistieron a las tutorías metodológicas pautadas para la aprobación de la asignatura: **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II**, obteniendo una calificación final de: _____ (calificación en letras) pts.

Constancia que se expide a solicitud de la parte interesada a los _____ días del mes de _____ de 2012.

Prof. Carlisbeth Ramírez
C.I.: V-16.582.458

TUTORA METODOLÓGICA



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DPTO. DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Trabajo de Investigación titulado:

**EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE
RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE
PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA**

Presentado por los bachilleres:

Matute Rebeca C.I. 18.748.017

Oliveros Luis C.I. 19.021.584

Ortega Jhocelys C.I. 19.231.063

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico. De igual forma se da constancia de que los integrantes antes señalados asistieron a las tutorías pautadas para la aprobación de la asignatura: **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II**, por lo que todos ellos tienen el derecho de hacer la presentación final de su trabajo de investigación. Sin más a que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los ____ días del mes de Octubre del año 2012.

Nombre del tutor: Carlisbeth Ramírez

C. I. N°: V-16.582.458

Firma



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DPTO. DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Trabajo de Investigación titulado:

**EFFECTOS DE LA MEMANTINA EN ALTERACIONES CONDUCTUALES DE
RATAS INDUCIDOS POR KETAMINA: UNA VÍA CIENTÍFICA DE
PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA**

Presentado por los bachilleres:

Matute Rebeca C.I. 18.748.017
Oliveros Luis C.I. 19.021.584
Ortega Jhocelys C.I. 19.231.063

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista clínico. De igual forma se da constancia de que los integrantes antes señalados asistieron a las tutorías, por lo que todos ellos tienen el derecho de hacer la presentación final de su trabajo de grado.

Sin más a que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los ____ días del mes de Octubre del año 2012.

Nombre del tutor: Ezequiel Uribe
C. I. N°: V-16.501.915

Firma

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más serias que ocasionan una gran perturbación en las relaciones sociales, familiares y laborales de las personas que la sufren, que se inicia generalmente en la adolescencia y tiene tendencia a evolucionar hacia la cronicidad. Ésta, como trastorno psiquiátrico pese a los incontables avances en su tratamiento, no se ha encontrado aquel que garantice su curación, pues a pesar del paciente ser sometido a un tratamiento óptimo, genera síntomas negativos (alogia, abulia) y pérdida de las facultades cognitivas a largo plazo. Es así como la administración aguda y crónica de antagonistas del receptor glutabatérgico *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) en humanos adultos generó la hipótesis glutabatérgica del origen de la esquizofrenia (1,2); la cual presume que el antagonismo de dicho receptor afecta el sistema dopaminérgico generando los síntomas psicóticos. El antagonismo del NMDA también genera un estado desinhibitorio en la corteza prefrontal y la pérdida de la sincronidad de descarga de las interneuronas (3).

La Ketamina fue introducida en el mercado como agente anestésico (4), produce despersonalización, desrealización y cambios emocionales, una complicación frecuente de la anestesia con ketamina (5). La Ketamina es un antagonista competitivo de los receptores NMDA capaz de producir en personas sanas los síntomas psicóticos esquizofreniformes y exacerbar la psicopatología en pacientes esquizofrénicos durante su administración. En ratas, la Ketamina produce retraimiento social y conductas agresivas, que rememoran las suscitadas en humanos con diagnóstico de esquizofrenia (6).

La Memantina por su parte, es utilizada en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer y depresión mayor (7,8). Está descrita como un antagonista no competitivo del NMDA con una baja afinidad para este receptor y cinética más rápida que la ejercida sobre el NMDA por la Ketamina. La Memantina ha sido utilizada efectivamente en el tratamiento de la esquizofrenia a pesar de ser un antagonista del NMDA (9,10), lo que sugiere que quizá su rol farmacológico no sea exactamente el de un antagonista sino un modulador de dicho receptor.

De estas observaciones surgen las preguntas: ¿Cuál es el efecto de la Memantina sobre los cambios conductuales en ratas inducidos por Ketamina?, ¿Habrán diferencias entre el efecto de la Memantina administrada a 10 mg.Kg^{-1} diarios con respecto a la administración de la misma a dosis de 15 mg.Kg^{-1} diarios en alteraciones conductuales de ratas inducidos por Ketamina?, ¿Existe diferencia en el efecto de la Memantina con respecto al Haloperidol en las alteraciones conductuales de ratas inducidas por Ketamina?, ¿Existe diferencia en el efecto de la Memantina con respecto al placebo en alteraciones conductuales de ratas inducidas con Ketamina?.

El propósito de la investigación fue evaluar el grado de reversibilidad de las alteraciones conductuales suscitadas en ratas inducidas por Ketamina con la posterior administración de Memantina.

Si bien es cierto, existen una cantidad variable de trabajos que emplean la Memantina en pacientes esquizofrénicos evidenciándose mejoría, dichos trabajos contemplan en su mayoría a pacientes manejados además con el tratamiento antipsicótico convencional, generando dificultades a la hora de la interpretación de resultados. En otro orden de ideas, no resultaría ético emplear Memantina como monoterapia a pacientes esquizofrénicos debido a que sus consecuencias son todavía inciertas. Por dicho motivo se recurre a la búsqueda de modelos de psicosis esquizofreniforme inducidos en ratas para evaluar su grado de reversibilidad empleando a la Memantina como monoterapia. Uno de los modelos de psicosis en ratas más ampliamente utilizados es el inducido por Ketamina, el cual representa una aproximación relativa a los síntomas cardinales de la esquizofrenia en humanos (6). Sin embargo, no existen estudios en ratas con psicosis inducida por Ketamina en el que se haya aplicado Memantina para evaluar su reversibilidad.

Por largos años se ha estudiado la esquizofrenia en busca de un tratamiento restaurador, o más bien eficaz, capaz de revertir las consecuencias mentales y conductuales que esta produce. Sin embargo pese a ser una de las enfermedades psiquiátricas más desconcertante y con frecuencia de inicio temprano, la cual perturba la vida familiar y la independencia del paciente, esto aún sigue siendo una meta latente.

Se trata de una enfermedad crónica de etiología incierta y costoso tratamiento, el cual debe ser continuo y combinado, actualmente desprovisto de garantía de curación, con períodos de recaída, remisión, y tendencia a la cronicidad; la cual, a pesar de los innumerables avances en la procura de descifrar sus orígenes moleculares, aún no se han propuestos tratamientos que evidencien su completo restablecimiento, aunque los antipsicóticos convencionales y atípicos mejoran sustancialmente los síntomas positivos tales como: alucinaciones, delirios y agitación psicomotriz; generan síntomas negativos como alogia y abulia, con pérdida de facultades cognitivas a largo plazo.

El tratamiento de elección ha consistido, desde los años 60 hasta la actualidad en el bloqueo del sistema dopaminérgico, sin embargo, hipótesis actuales sugieren que la hipofunción del sistema glutabatérgico es la causa del estado hiperdopaminérgico tradicionalmente considerado como el origen molecular de la enfermedad.

La disfunción glutabaérgica en la esquizofrenia es solo uno de la totalidad de los neurotransmisores afectados en la enfermedad, la evidencia científica actual sugiere que la gran variedad de alteraciones clínicas entre un paciente esquizofrénico y otro puede deberse a la alteración de diferentes endofenotipos (11), justificando las diferencias en la respuesta al tratamiento antipsicótico. Por ejemplo, del 10 al 30% de los pacientes que presentan diagnóstico de esquizofrenia se hacen resistentes al tratamiento antipsicótico convencional (12), respondiendo en su mayoría a la Clozapina, el cual es el antipsicótico atípico con mayor incidencia sobre la modulación del receptor NMDA (13), sugiriendo que dichos pacientes podrían presentar un endofenotipo diferente, requiriendo intervenciones farmacológicas alternativas. Por dicho motivo se emplea un modelo de psicosis esquizofreniforme en ratas inducido por Ketamina para generar un estado de hipofunción del receptor NMDA, un estado ampliamente vinculado con la enfermedad que supone un endofenotipo específico, para probar opciones terapéuticas diferentes a los antagonistas dopaminérgicos, en la procura de identificar nuevos blancos de abordaje farmacológico en la esquizofrenia.

La Memantina, al ser empleada con éxito en el tratamiento de la esquizofrenia, pudiera abordar la enfermedad a través de la modulación de los receptores NMDA.

El éxito del empleo de la Memantina en el tratamiento de la esquizofrenia producirá un gran impacto socioeconómico; puesto que, permitirá que los pacientes esquizofrénicos alcancen un nivel profesional elevado, puedan retornar al mundo laboral y así dejar de depender de sus familiares o instituciones del estado. Logrando así participar con mayor frecuencia y naturalidad en reuniones familiares y conversaciones habituales.

Se tuvo como antecedentes a esta investigación un reporte de caso presentado por **Carpenter et al en el año 2006**, donde presentan a un hombre mayor de 68 años de edad con esquizofrenia catatónica manifestada con comportamiento extraño y catatónico revelado por el mutismo, flexibilidad cérica, mirada inmóvil, sin respuesta a órdenes verbales, muecas, rigidez y postura. Durante el curso de su hospitalización, fue tratado con memantina superior a 10 mg/día. La catatonía respondió rápida y significativamente a la memantina. Ellos concluyeron que mientras este mecanismo de acción es desconocido, se ha creído que los antagonistas del glutamato como la memantina, puede ser beneficioso en la esquizofrenia catatónica, debido a una disfunción glutamatérgica en pacientes catatónicos (14).

En adición a lo anterior, **Krivoy et al en el año 2008** han comprobado la eficacia de la memantina en sujetos con esquizofrenia residual. Valoraron siete pacientes esquizofrénicos, quienes fueron incluidos en 6 semanas de estudio abierto, incrementando cada semana la dosis (5, 10, 15, 20 mg) de memantina en el transcurso del tratamiento antipsicótico. Ellos concluyeron que la mejora de los síntomas residuales no se acompañó con una mejoría significativa del deterioro cognitivo (15).

Así mismo, **Swerdlow et al en el año 2009** también han probado los efectos de memantina en Inhibición Prepulso (PPI) medido en ratas Sprague-Dawley macho, después del tratamiento con memantina, en dosis (0, 10 ó 20 mg/kg, s.c.). La línea de base PPI fue luego medida en 37 hombres adultos saludables. Encontraron que la memantina tenía efectos dependientes de la dosis e intervalos en PPI en ratas: comparado al vehículo, 10 mg/kg incrementó pequeño intervalo (10-20 ms) de PPI, y 20 mg/kg decreció intervalo largo (120 ms) PPI. En humanos, la memantina causó efectos dependientes de la dosis en medidas psicológicas y somáticas: 20 mg fueron asociados con tasas de aumento de felicidad, y 30 mg fueron asociados con tasas de aumento de mareos/vértigos.

La PPI al intervalo de prepulso 120 ms fue incrementado por 20 mg pero no por 30 mg de memantina. Los subgrupos más sensitivos a los efectos de mejora de PPI de memantina fueron aquellos con línea de base baja de la PPI, o con puntajes de escala de personalidad sugestivos de búsqueda de elevada innovación, elevada sensación de búsqueda, o elevada desinhibición (16).

El modelo de psicosis en ratas inducido por Ketamina reproduce una aproximación a los síntomas de la psicosis esquizofreniforme en humanos (6) además de las alteraciones fisiopatológicas principales suscitadas por la enfermedad (17). Al ser bloqueado el receptor NMDA localizado en la membrana celular de las interneuronas GABA a través de la ketamina, las interneuronas dejan de interpretar correctamente el grado de excitación de las neuronas piramidales, generando un estado desinhibitorio que promueve una excesiva producción de glutamato, generando consecuentemente una sobre estimulación del área tegmento ventral y finalmente el clásico estado hiperdopaminérgico descrito en la esquizofrenia (3). La Memantina por su parte, es conocida como un antagonista del NMDA empleado en la demencia tipo Alzheimer, al cual además se le ha hallado utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia (9,10).

En la actualidad, la memantina se encuentra en fase II por la FDA para su futura aprobación en la mejoría del deterioro cognitivo de pacientes esquizofrénicos, sin embargo, el mecanismo de acción a través del cual es mediado dicho efecto es poco conocido. La psiquiatría biológica actual plantea que existen diferentes endofenotipos en la esquizofrenia y que éstos determinan el gran número de variables clínicas y moleculares, así como las diferencias en respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Para la realización de este estudio se presentaron algunas limitaciones, entre las cuales:

1. Las ratas de la cepa Sprague-Dawley criadas en el bioterio de la UC parecen ser más susceptibles a dosis terapéuticas de memantina, ocasionando muertes que obligaron a usar dosis más bajas.

2. El modelo de psicosis inducida por ketamina en ratas representa sólo una aproximación a la psicosis humana y los resultados tenderán a ser objeto de cuestionamientos fenomenológicos.
3. El estudio no cuantifica el grado de iniciativa a la interacción social sino la distancia entre pares de ratas, desestimando cual de ellas (rata ketaminizada y rata control) es la causante del distanciamiento entre ellas.
4. No se planificó un grupo sin ketamina que recibiera posteriormente memantina, lo que limitó la interpretación de los resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se enmarca dentro de una investigación tipo descriptiva y longitudinal, de diseño experimental.

El estudio tuvo lugar en el laboratorio del Edificio de Ciencias Biomédicas perteneciente a la Facultad de Ciencias de la Salud (FCS) de la Universidad de Carabobo. Consistió en la administración de ketamina a un grupo de ratas para inducir síntomas esquizofreniformes y posteriormente evaluar los efectos que sobre ella produce la memantina.

La población y muestra estuvo conformada por 40 ratas machos de la cepa Sprague-Dawley con pesos 150 a 200 gr, de 8 semanas de edad.

El test de interacción social (TIS) se realizó en una jaula de acero inoxidable con un área de 52cm x 42cm. El piso de la jaula consistió en concha de arroz uniformemente distribuida. Se dispuso una cámara (PCwebCam, genius^{MR}) en la parte alta del escenario acoplada a un computador portátil con la que se filmó la conducta de las ratas a 30 cuadros por segundo. La iluminación del lugar fue de aproximadamente 30 lux homogéneamente distribuido. Las ratas fueron mantenidas en jaulas separadas con agua y alimento ad libitum, con una temperatura ambiente de 20°C y esquema de luz-oscuridad de 12h:12h y permaneciendo solo en contacto auditivo y olfatorio entre sí.

Durante la realización de las pruebas, el laboratorio se mantuvo en silencio. Al tercer día de habituación, las ratas fueron familiarizadas con el escenario del TIS sin realizarse registro alguno. El día siguiente se iniciaron los registros colocando a las ratas en pares y filmadas durante 7 minutos. Inicialmente se realizaron tests en parejas de ratas sin medicación. Luego se conformaron dos grupos de animales: un grupo recibió Ketamina 30mg.Kg⁻¹ i.p. (n=20) durante 5 días, el otro grupo (n=20) recibió solución salina al 0,9% i.p. durante 5 días, al cabo de los cuales se practicó el TIS con parejas formadas con ratas aleatoriamente seleccionadas, una de cada grupo de tratamiento. Luego, a ambos grupos de animales se les suspendió todo tratamiento por 5 días, al final de los cuales se repitió el TIS bajo las mismas condiciones de parejas. Concluida esta etapa del

protocolo, el grupo de animales que recibieron Ketamina (n=20) fueron subdivididas en cuatro grupos de 5 ratas cada uno, recibiendo Memantina (10 mg.Kg⁻¹), Memantina (15 mg.Kg⁻¹), Haloperidol (0,25 mg.Kg⁻¹) ó sol ClNa 0,9%, todos diluidos en 1mL de solución salina al 0,9% y administrados vía intraperitoneal diariamente durante 5 días, al cabo de los cuales se realizó nuevamente el TIS.

Los archivos de video tomados en cada test de 7min cada uno fueron procesados con el software Tracker Ver. 4.05, el cual es un programa que genera registros estadísticos de los elementos que se encuentren en archivos de video. Con el Tracker se midió la distancia en centímetros entre ambas ratas y la distancia total recorrida en centímetros por cada rata durante el test. Estas determinaciones se calibraron rigurosamente en forma bidimensional, ordenadas y abscisas. Las mediciones de distancias se realizaron en cuadros de imágenes con una frecuencia de 1Hz generando un total de 420 mediciones de la distancia entre ratas (8.400 mediciones por grupo) y de la distancia total recorrida por cada rata para cada test. Al obtener la distancia y el tiempo de los recorridos se calculó la velocidad con que cada rata se desplazó durante la TIS, esta se expresó como cm.s⁻¹, esta variable fue adicionada al estudio con la finalidad de evaluar el impacto de los medicamentos sobre la actividad motora.

Los datos obtenidos fueron procesados empleando estadística descriptiva paramétrica, las comparaciones de las variables cuantitativas de cada grupo de tratamiento se realizaron mediante la prueba de t-Student. Las correlaciones bivariadas se realizaron según Pearson. En todos los análisis se asignó la significación para niveles de P<0,05.

RESULTADOS

Modelo de psicosis experimental:

La ketamina, como se esperaba, produjo una reducción de la interacción social en las ratas expresado en un aumento de la distancia entre ellas en el TIS (Tabla 1), mostrando una diferencia estadísticamente significativa al ser comparada con el control, cambios que se mantuvieron luego de pasados cinco días posterior a la última dosis de Ketamina.

Tabla 1.

Distancia entre ratas ($X \pm DE$ en cm) en los grupos tratados con solución salina (control) o Ketamina diaria durante los primeros 5 días de este tratamiento y luego de 5 días de su suspensión.

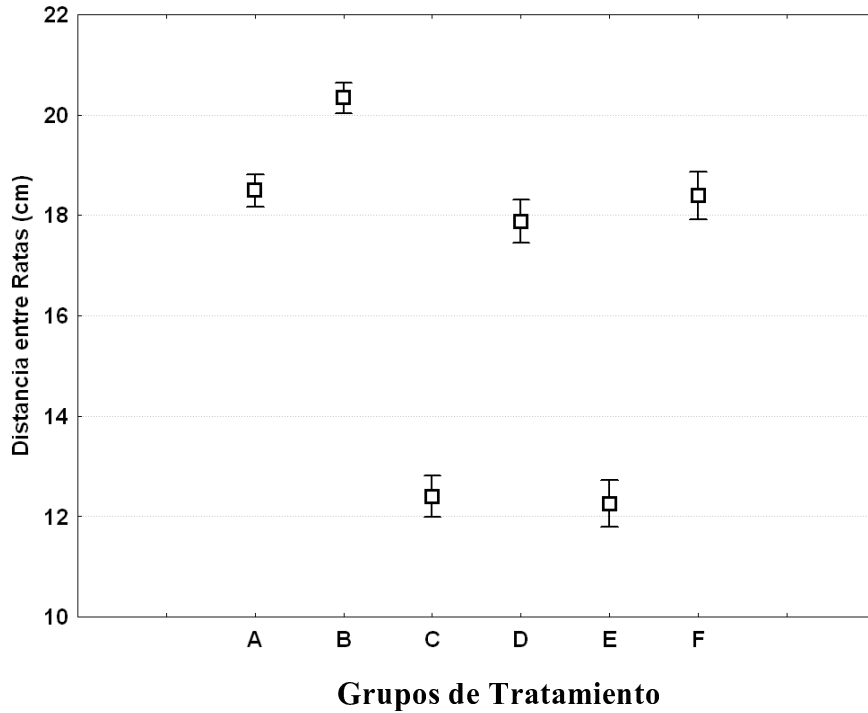
	Control (n=20)	Ketamina (n=20)	P
Tratamiento 5 días	18,49 (35,5%)	19,88 (38,2%)	0,0001
Pos tratamiento 5 días	18,28 (35,1%)	20,34 (39,1%)	0,0001

Efecto de la Memantina y del Haloperidol:

La Memantina, a dosis de 10 mg.Kg^{-1} , indujo un aumento de la interacción social expresada en una reducción significativamente estadística de la distancia entre una rata y otra, durante el test de interacción social posterior a la administración de Ketamina, siendo superior al placebo. No se observaron diferencias significativas sobre la distancia entre ratas posterior a la aplicación de Memantina a dosis de 10 mg.Kg^{-1} y 15 mg.Kg^{-1} . La Memantina a 10 mg.Kg^{-1} mostró una reducción significativamente mayor en la distancia entre ratas que la producida por el Haloperidol (Fig. 1).

Figura 1.

Distancia entre ratas (cm) en cada grupo tratado en la TIS



Valores de distancia $X \pm (1,96 * EE)$ expresados en cm en las fases de: A: ratas sin intervención farmacológica; B: cinco días después de la administración de ketamina; C: memantina 10mg.Kg^{-1} posterior a la administración de ketamina; D: grupo que recibió placebo posterior a la administración de ketamina; E: memantina 15mg.Kg^{-1} posterior a la administración de ketamina; F: Haloperidol $0,25 \text{mg.Kg}^{-1}$ posterior a la administración de ketamina.

La Ketamina produjo además, una reducción en la distancia promedio recorrida por segundo (Fig. 2) comparada con el control, efecto que se mantiene 5 días después de la última dosis de Ketamina, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre las distancias promedio de ambos grupos. La Memantina a 10mg.Kg^{-1} indujo una reducción aún mayor de la distancia promedio recorrida por segundo, siendo inferior al placebo y mostrando una acentuación de la reducción de la distancia recorrida al

administrar 15 mg.Kg⁻¹ de Memantina (Tabla 2). La reducción de la distancia promedio recorrida fue más acentuada para la Memantina que para el Haloperidol.

Tabla 2.

Distancia entre ratas ($X \pm DE$ en cm) y velocidad ($X \pm DE$ en cm.s⁻¹) medida en los grupos y/o fases experimentales.

<i>Medicamento</i>	<i>DER</i>	<i>VP</i>
Controles	18,49	4,37
Ketamina sin postratamiento	19,88	3,58
Memantina 10 mg.Kg ⁻¹	12,39 */**/**	1,87*/**/ ***
Memantina 15 mg.Kg ⁻¹	12,25	1,26
Haloperidol	18,39	2,55
Placebo	17,88	4,07

DER: distancia entre ratas

VP: velocidad promedio

*P<0,0001 comparado con el grupo control

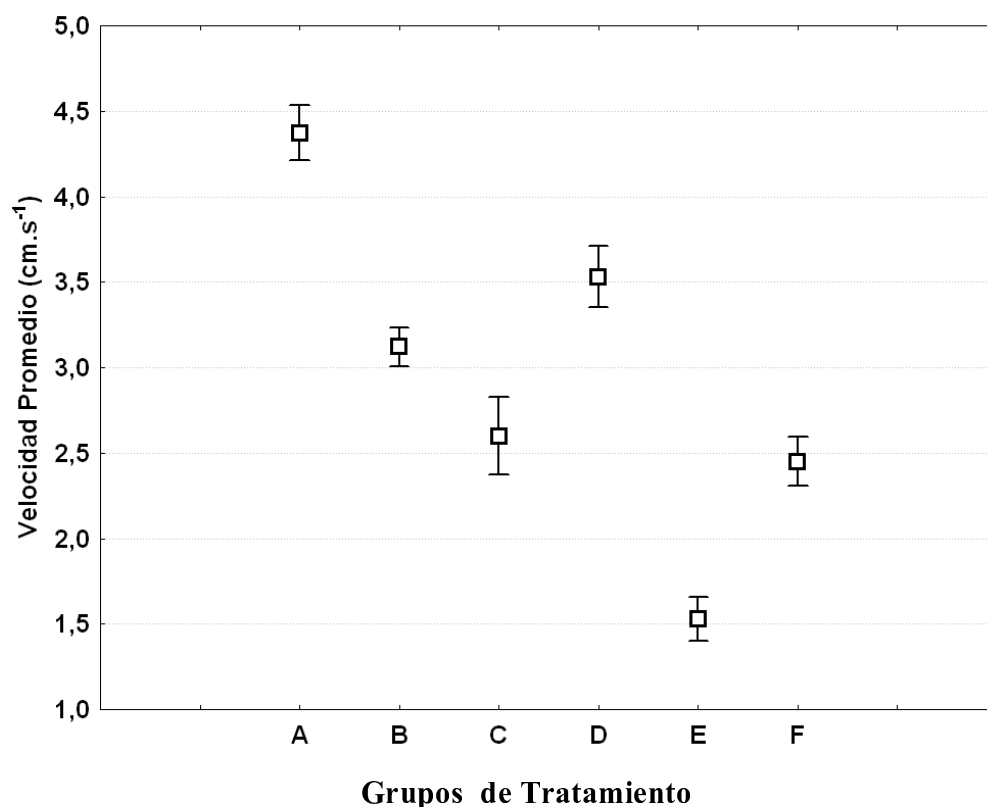
**P<0,0001 comparado con el grupo placebo

***P<0,0001 comparado con el grupo Haloperidol

Las diferencias entre los valores de los grupos tratados con memantina 10 y 15 mg.Kg⁻¹ no fueron significativas.

Figura 2.

Velocidad promedio (cm.s⁻¹) de las ratas en cada fase de la TIS



Valores de velocidad $X \pm (1,96 * EE)$ expresados en cm.s^{-1} en las fases de: A: ratas sin intervención farmacológica; B: cinco días después de la administración de ketamina; C: memantina 10mg.Kg^{-1} posterior a la administración de ketamina; D: grupo que recibió placebo posterior a la administración de ketamina; E: memantina 15mg.Kg^{-1} posterior a la administración de ketamina; F: Haloperidol $0,25\text{ mg.Kg}^{-1}$ posterior a la administración de ketamina.

Al realizar el análisis de correlación entre los valores de las distancias entre las ratas y las velocidades de cada rata durante la TIS, no se detectaron correlaciones estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

El modelo de psicosis en ratas inducido por Ketamina reproduce una aproximación a los síntomas de la psicosis esquizofreniforme en humanos (6) además de las alteraciones fisiopatológicas principales suscitadas por la enfermedad (17). Al ser bloqueado el receptor NMDA localizado en la membrana celular de las interneuronas GABAérgicas a través de la ketamina, las interneuronas dejan de interpretar correctamente el grado de excitación de las neuronas piramidales, generando un estado deshinibitorio que promueve una excesiva producción de glutamato, generando consecuentemente una sobre estimulación del área tegmento ventral y finalmente el clásico estado hiperdopaminérgico descrito en la esquizofrenia (3).

La Ketamina presenta una depuración hepática de $19,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{Kg}^{-1}$, lo que garantiza la excreción de sus ocho metabolitos activos al máximo de 24 horas posterior a su administración (18), y generando una persistencia de los cambios moleculares cerebrales relativos al bloqueo del NMDA hasta 14 días posterior a su completa eliminación (17).

En el presente estudio se evidenció que la Memantina a dosis de 10 y 15 $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ indujo un aumento de la interacción social expresada en una reducción en la distancia promedio recorrida. A pesar de que en estudios previos se había descrito dosis mayores de memantina (19,20), en una fase piloto del presente trabajo todas las ratas murieron al aplicar dosis superiores a 30 mgr/Kgr , y una rata murió al recibir 15 mgr/kgr durante 4 días.

No hubo correlación estadística entre la distancia recorrida por segundo (velocidad) y la distancia entre ratas (aislamiento social), lo cual sugiere que el efecto de la memantina en los síntomas de psicosis inducidos por ketamina no son debidos a un efecto de la memantina sobre la motricidad de la rata. Dicho hallazgo sugiere que la Memantina no es realmente un antagonista del receptor NMDA, pues de ser así el aislamiento inducido por Ketamina debió haberse mantenido e incluso empeorado. Los resultados obtenidos, evidenciaron la gran eficacia de la Memantina en la reversibilidad de las alteraciones conductuales en ratas producidas por ketamina, lo que sugiere que podría arrojar buenos

resultados al ser empleada como monoterapia en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

Se puede concluir que la Memantina podría ser una opción terapéutica en la esquizofrenia.

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad cerebral poligénica cuya etiología permanece desconocida. Desde hace más de 15 años se emplean modelos de psicosis experimentales en ratas inducidos por antagonistas de los receptores NMDA. Estas sustancias son las únicas capaces de inducir los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, reproduciendo los cambios conductuales y neurobioquímicos propios de la enfermedad (6,17). La Memantina es un fármaco al que se le ha hallado utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia (9,10), lo cual supone una contradicción puesto que, la Memantina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA y es sabido que a pacientes esquizofrénicos a quienes se les administra fármacos con este mecanismo de acción, exacerban la psicopatología.

Es bien conocido que diversos investigadores han empleado Memantina como coadyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia, obteniendo resultados favorables (14, 15,16). Sin embargo no existe un estudio en el que se evidencie la eficacia de la Memantina al ser utilizada como monoterapia.

En el proyecto, posterior a la aplicación de Ketamina y a su completa excreción, fue aplicada una dosis de Memantina de 10mg.Kg^{-1} , generando una reversión del aislamiento social estadísticamente significativa, siendo dicho efecto superior al placebo y al Haloperidol.

La Memantina indujo una reducción en la distancia promedio recorrida observándose un efecto dosis dependiente en las dosis evaluadas de 10 y 15 mg.Kg^{-1} , que pudiera deberse a su efecto sedativo, considerando que no se acompañó de un efecto también dosis dependiente en la reversión del aislamiento.

No hubo correlación estadística entre la distancia recorrida por segundo y la distancia entre ratas, lo cual sugiere que la Memantina no es realmente un antagonista del receptor NMDA. Además, entendiendo que los modelos de retraimiento social en ratas inducidos por Ketamina son una aproximación a los cambios conductuales suscitados por la esquizofrenia en humanos, entonces los datos obtenidos sugieren claramente el potencial uso terapéutico de la Memantina en esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

1. Planificar un grupo sin ketamina que reciba posteriormente memantina.
2. Cuantificar el grado de iniciativa a la interacción social entre pares de ratas, para establecer cuál de ellas (rata ketaminizada y rata control) es la causante del distanciamiento entre ellas.
3. Continuar con esta línea de investigación, sugiriendo que el estudio se aplique en células humanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1991;148: 1301–1308.
2. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001;41: 237–260.
3. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 2007;27: 11496–11500.
4. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982;56: 119–136.
5. Coppel DL, Bovill JG, Dundee JW. The taming of ketamine. *Anaesthesia.* 1973;28: 293–296.
6. Becker A, Peters B, Schroeder H, Mann T, Huether G, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Jun;27(4):687-700.
7. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease drugs. 2006;66: 151–1534.
8. Zarate Jr, Singh JB, Quiroz et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163 (1): 153–155.
9. Thomas C, Carroll BT, Maley RT, Jayanti K, Koduri A. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005 Mar;162(3):626.
10. Pondé MP, Novaes CM. Aripiprazole worsening positive symptoms and memantin reducing negative symptoms in a patient with paranoid schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007 Mar;29(1):92.
11. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J. Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636-45.
12. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56.

13. Olney JW, Farber NB. Efficacy of clozapine compared with other antipsychotics in preventing NMDA-antagonist neurotoxicity. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep;55 (Suppl B):43-6.
14. Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):344-6. Epub 2005 Dec 27.
15. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia in patients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Feb;18(2):117-21. Epub 2007 Aug 28.
16. Swerdlow NR, van Bergeijk DP, Bergsma F, Weber E, Talledo J. The effects of memantine on prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jun;34(7):1854-64. Epub 2009 Feb 25
17. Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, Wolf G, Bernstein HG. Repeated application of ketamine to rats induces changes in the hippocampal expression of parvalbumin, neuronal nitric oxide synthase and cFOS similar to those found in human schizophrenia. *Neuroscience*. 2004;126(3):591-8.
18. Evers A and Crowder M. General Anesthetics. In: Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. 2001.
19. Lagrèze WA, Knörle R, Bach M, Feuerstein TJ. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 May;39(6):1063-6.
20. Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW. Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J Neurosci*. 2006 Apr 12;26(15):3923-32.