

La maprotilina anula las diferencias entre ratones machos y hembras en el laberinto de agua de Morris

Concepción Vinader-Caerols, Aránzazu Ferrer-Añó, M. Carmen Arenas, Santiago Monleón y Andrés Parra
Universidad de Valencia

Se estudiaron los efectos de la administración subcrónica de maprotilina (15, 20 y 25 mg/kg) sobre el aprendizaje espacial con el laberinto de agua de Morris, así como sobre la actividad general, en ratones machos y hembras. En la fase de adquisición, la administración de maprotilina (15 y 25 mg/kg) deterioró el aprendizaje en los machos pero no en las hembras, y no se observaron diferencias de sexo en el grupo control. En la fase de retención, la maprotilina, en las tres dosis, anuló las diferencias de sexo. Sobre la actividad general, la maprotilina, en las tres dosis, tuvo un efecto supresor de la misma y anuló las diferencias de sexo. El efecto sexodimórfico del fármaco en la fase de adquisición está en la línea del encontrado en otros experimentos, en los que se han usado otros fármacos, tanto antidepresivos como antipsicóticos, y otras tareas de aprendizaje en ratones. Este sexodimorfismo consiste en que el efecto del fármaco se observa sólo en los machos o, si se observa en los dos sexos, es mayor en los machos que en las hembras. La anulación de las diferencias de sexo en la fase de retención puede ser debida a la acción anticolinérgica de la maprotilina.

Maprotiline removes differences between male and female mice in the Morris water maze. The effects of subchronic administration of maprotiline (15, 20 and 25 mg/kg) on spatial learning, utilising the Morris water maze, and on general activity were assessed in male and female mice. In the acquisition phase, maprotiline (15 and 25 mg/kg) impaired learning in males but not in females. Also in this phase, sex differences were not found in the control group. In the retention phase, all three levels of maprotiline removed the sex differences found in the control group. In the general activity test, all three doses of maprotiline decreased activity and removed the sex differences found in the control group. Sexual dimorphism in the effects of maprotiline on spatial learning agrees with findings in studies of the effects of antidepressants and antipsychotics on different learning tasks in mice. When this dimorphism is present, the drug effect is observed only in males or, if present in males and females, it is stronger in the former. The absence of sex differences in the maprotiline treated groups in the retention phase could be due to the anticholinergic properties of the drug.

La maprotilina es un antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina y en menor grado de serotonina (Nutt y cols., 1999). Se considera que esta acción es la responsable de los efectos terapéuticos observados con este fármaco. La maprotilina también actúa sobre otros receptores cerebrales y bloquea a los receptores histamínicos, muscarínicos y alfa-1-adrenérgicos. La acción sobre estos tres tipos de receptores se ha relacionado con algunos de los efectos secundarios producidos por el fármaco tales como sedación, deterioro motor y cognitivo (Frazer, 1997; Riedel y Van Praag, 1995).

En un estudio previo encontramos que la administración de maprotilina, de manera aguda (treinta minutos antes de la fase de adquisición) y de manera crónica (durante veintidós días, realizando la última administración veinticuatro horas antes de la adquisición) deterioraba el aprendizaje de la evitación inhibitoria en rato-

nes machos. El fármaco no produjo efectos en la fase de adquisición, no modificó las latencias de cruce, pero sí deterioró la ejecución en la fase de retención con las dosis de 5 y 20 mg/kg, no observándose este efecto con la dosis de 10 mg/kg (Parra, Martos, Monleón, Arenas y Vinader-Caerols, 2000). En el mismo estudio sugerimos que el deterioro de la memoria podía ser una cuestión central de la propia terapia antidepresiva. Las razones para tal sugerencia provienen de diversos trabajos realizados en animales experimentales y en seres humanos cuyas conclusiones resumimos a continuación: los tratamientos alternativos para la depresión como la privación de sueño REM (Dujardin, Guerrien y Leconte, 1990) y la terapia electroconvulsiva (Mondadori, Waser y Huston, 1977) tienen efectos deteriorantes sobre el aprendizaje y la memoria; el hipocampo, una importante estructura en la memoria emocional (LeDoux, 1993), parece ser un área relevante en la mediación de los efectos de los antidepresivos (Mongeau, Blier y de Montigny, 1997); el hipocampo participa en la regulación del sistema hipotálamo-pituitario-adrenocortical (McEwen, 1999), cuya alteración juega un importante papel en el desarrollo y en el curso de la depresión (Holsboer, 1999); y se produce una atrofia selectiva y muerte neuronal en el hipocampo de los pacientes deprimidos

Fecha recepción: 19-5-02 • Fecha aceptación: 20-6-02

Correspondencia: Andrés Parra
Facultad de Psicología
Universidad de Valencia
46010 Valencia (Spain)
E-mail: andres.parra@uv.es

(Sheline y cols., 1999). Estas consideraciones nos conducen a la necesidad de tener un mejor conocimiento de los efectos de los antidepresivos en experimentos de memoria bien controlados.

En esta investigación estudiamos el efecto de la maprotilina sobre el aprendizaje espacial, que es un tipo de aprendizaje relacional que implica aprender a reconocer cada uno de los objetos presentes en el contexto y la localización relativa de esos objetos entre sí y respecto al observador. De hecho, el déficit en el aprendizaje espacial producido por lesiones hipocampales en ratones es debido a una incapacidad para aprender relaciones complejas entre estímulos (Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe, 1982). La capacidad de los sujetos para resolver tareas espaciales parece depender de su edad (Begega y cols., 2001) y también del sexo (Cimadevilla y cols., 1999). No se ha encontrado ninguna investigación previa que estudie el efecto de la maprotilina sobre este tipo de aprendizaje en ratones machos y hembras.

Así en el Experimento 1 de este estudio se evaluó el efecto de la maprotilina en una tarea de aprendizaje espacial, utilizando el laberinto de agua de Morris (Morris, 1984), que requiere el uso de estrategias aloécnicas. Estas estrategias implican al sistema visual y permiten realizar asociaciones entre señales extralaberinto o distales, estableciendo una configuración de los diferentes estímulos que forman parte del contexto experimental (Chapillon, 1999). El fármaco fue administrado a ratones machos y hembras antes de cada una de las cuatro sesiones de la fase de adquisición del aprendizaje del laberinto de agua, y en una quinta sesión en la cual la plataforma fue retirada. En el Experimento 2, el estudio incluye la evaluación de los efectos de la maprotilina en la actividad general.

Método

Sujetos

En el Experimento 1 se utilizaron 48 ratones machos y 49 hembras de la cepa CD1 de 5 semanas de edad procedentes de CRIF-FA (Charles River, Lyon, Francia). A su llegada al laboratorio fueron alojados en grupos de 5 en jaulas de plástico traslúcidas. El período de adaptación al animalario fue de 12 días, durante el cual permanecieron en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida «ad libitum», con una temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y con un ciclo invertido de luz-oscuridad (luz, 19:30-07:30 h).

En el Experimento 2 se utilizaron 47 ratones machos y 48 hembras de las mismas características que los usados en el Experimento 1. El período de adaptación fue de 7 días, permaneciendo en las mismas condiciones que en el experimento anterior.

Fármacos

Se empleó clorhidrato de maprotilina (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid) que fue disuelto en suero salino e inyectado intraperitonealmente (i.p.) en un volumen fijo de 0.01 ml/g de peso corporal. A los animales del grupo de control se les administró el mismo volumen de suero salino.

Aparatos

Se empleó una piscina circular similar a la descrita por Morris (1984), adaptada para ratones (Lamberty y Gower, 1990), con las siguientes dimensiones: 1 m de diámetro y 30 cm de altura. El fondo está dividido en cuatro cuadrantes, correspondientes a las áreas

NO, SO, NE y SE. A 1 cm bajo la superficie del agua, cuya temperatura se mantuvo constante (24 ± 1 °C), se situó una plataforma transparente (6 x 6 cm²).

Se utilizó el programa «Raton Time» que es una adaptación para PC del programa «Mouse-time» (Brain, McAllister y Walmsley, 1989), que permite la asignación de valores a los patrones conductuales que exhiben los animales. En nuestro caso los patrones eran sustituidos por la permanencia en cada cuadrante.

La actividad motora espontánea de los sujetos fue registrada con un actímetro (Actisystem Panlab, S.A. Barcelona) consistente en: cuatro placas sensoras, una unidad de interconexión de 16 canales (de los cuales sólo utilizamos 4, uno para cada placa), una tarjeta «interface» para PC y un programa para la adquisición y presentación de datos (D.A.S. 16 v. 1.0). En el centro de cada placa sensora se colocó una caja de plástico de 25 x 25 x 14 cm³, en cuyo interior se encontraba el ratón. Cualquier movimiento que ocurriese dentro del campo magnético de cada placa producía una caída de tensión eléctrica que llegaba como impulso eléctrico a la unidad de interconexión, la cual enviaba información procedente de las cuatro placas al ordenador. Esta información se transformaba en cuentas, cuyo número es directamente proporcional al nivel de actividad locomotora presentada por el ratón.

Procedimiento

En el Experimento 1, los ratones fueron aleatoriamente distribuidos en cuatro grupos de cada sexo. Todos los animales recibieron un tratamiento diario, durante cinco días, con suero fisiológico o con 15, 20 o 25 mg/kg de maprotilina (S, M15, M20 y M25, respectivamente). Cada animal pasaba por cuatro ensayos diarios durante cuatro días, en la fase de adquisición; y por una fase de retención, que tenía lugar en el quinto día, recibiendo el tratamiento 30 min antes de cada sesión experimental.

Se instalaron dibujos de figuras geométricas en las paredes para incrementar las claves extralaberinto que proporcionaban las luces y el equipo de laboratorio.

Fase de adquisición: los ensayos comenzaban situando al animal encima de la plataforma durante 30 s, tras los cuales era situado en el agua de la piscina mirando hacia la pared del tanque. El cuadrante de salida del ratón en los cuatro ensayos era asignado de manera pseudoaleatoria al comienzo de cada día entre los cuadrantes: NE, SE y SO. De esta manera, todos los ratones tenían el mismo orden de salida de los cuadrantes cada día. Durante cada ensayo al animal se le permitía nadar libremente por la piscina durante 60 s o hasta que subiese a la plataforma. Si subía él solo antes de los 60 s, se le mantenía 30 s sobre ella para un mejor aprendizaje de las claves espaciales. Si al cabo de 60 s, el ratón no había subido a la plataforma por sí solo, el experimentador lo subía y lo mantenía en ella durante 30 s. El siguiente ensayo comenzaba inmediatamente después de un intervalo entre-ensayos de 30 s, en el que el animal era situado bajo la luz de una bombilla roja de calor permitiéndole descansar. El tiempo de latencia en subir a la plataforma era cronometrado por el experimentador.

Fase de retención: en el quinto día la plataforma era retirada de la piscina y se situaba al ratón en el cuadrante SE, opuesto al que contenía la plataforma en la fase de adquisición, permitiéndole nadar libremente durante 100 s. Esta fase fue grabada en vídeo, registrándose el tiempo que cada ratón pasaba en los distintos cuadrantes con el programa «Raton Time». Posteriormente los segundos se transformaron en porcentajes.

En el Experimento 2 los ratones fueron aleatoriamente distribuidos en cuatro grupos de cada sexo y recibieron el mismo tratamiento farmacológico que en el Experimento 1 (S, M15, M20 y M25, respectivamente). Durante cinco días consecutivos cada animal recibió i.p. el tratamiento correspondiente, 30 minutos antes de la sesión experimental, permaneciendo a continuación durante 10 minutos en la caja situada sobre la placa sensora, registrándose la actividad en cada minuto.

Resultados

Experimento 1: Laberinto de agua de Morris

Con los datos de la fase de adquisición, incluyendo todos los animales, se realizó un ANOVA que mostró, en la variable Tratamiento, sólo una tendencia a la significación estadística [F (3,89)= 2.36, p<0.08]. Como en nuestro laboratorio hemos encontrado en múltiples experimentos un efecto de los fármacos mayor en los ratones machos que en las hembras (e.g. Parra, Arenas, Monleón, Vinader-Caerols y Simón, 1999) se realizaron dos ANOVAs, uno para machos y otro para hembras. En los machos sí resultó significativa la variable Tratamiento [F (3,44)= 4.42, p<0.01] pero no en las hembras [F (3,45)= 0.446, p>0.05] (ver Fig. 1a y b).

En la prueba final resultó altamente significativa la variable Cuadrante [F (3,264)= 54.75, p<0.000001], los animales pasaban más tiempo en el cuadrante NO que en el resto de cuadrantes (p<0.01). También resultó significativa la interacción Sexo x Cuadrante [F (3,264)= 3.5, p<0.05], encontrándose que los machos pasaron más tiempo en el cuadrante NO que las hembras (p<0.01), mientras que en el resto de cuadrantes pasaron el mismo tiempo. Para conocer en qué grupos de tratamiento se repetía el resultado encontrado en el conjunto de los animales se realizaron cuatro análisis separados (efectos simples). Únicamente se encontraron las mencionadas diferencias de sexo en el grupo de los controles [F (1,22)= 4.55, p<0.05], siendo los machos los que pasaron más tiempo que las hembras en el cuadrante NO, en el resto de los tratamientos no se alcanzó la significación estadística (ver Fig. 2).

Experimento 2: Actividad locomotora

Resultaron estadísticamente significativas las variables Tratamiento [F (3,87)= 45.57, p<0.000001], los ratones que recibieron maprotilina disminuyeron significativamente su actividad frente a los salinos (ps<0.01); Sexo [F (1,87)= 23.40, p<0.00001], presentando los machos mayor actividad locomotora que las hembras, y la interacción Sexo x Tratamiento [F (3,87)= 6.67, p<0.001] (ver Fig. 3).

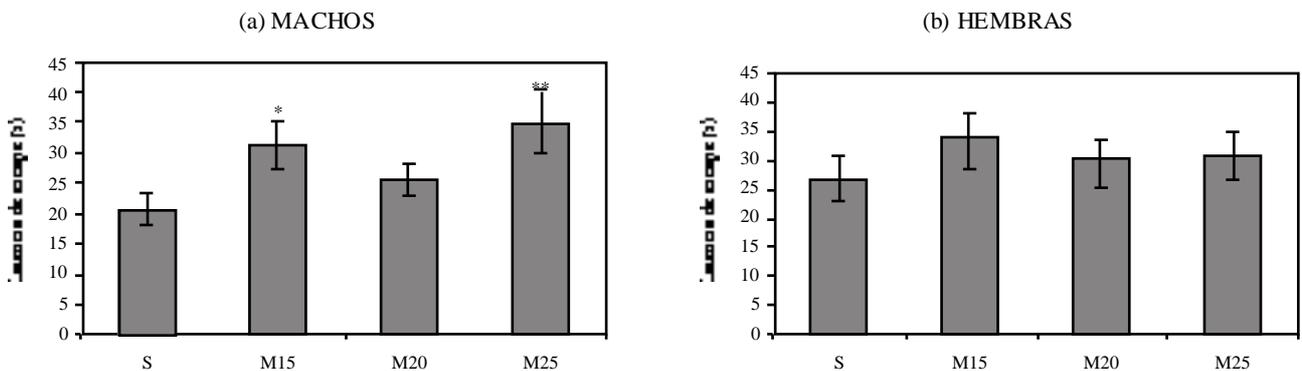


Fig. 1. Medias (± ETM) de las latencias de escape de los ratones en función del tratamiento recibido. S: salino, M15: maprotilina 15 mg/kg, M20: maprotilina 20 mg/kg, M25: maprotilina 25 mg/kg. (a) machos, (b) hembras. *p<0.05 vs. salino. **p<0.01 vs. salino, utilizando Newman-Keuls para los análisis post-hoc

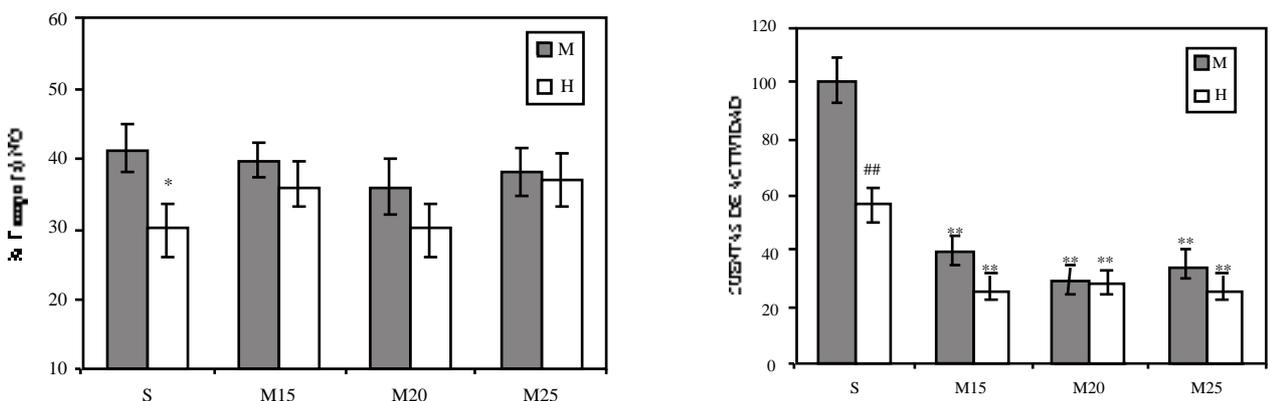


Fig. 2. Medias (± ETM) del porcentaje de tiempo que los ratones pasan en el cuadrante NO en función del tratamiento recibido y del sexo. S: salino, M15: maprotilina 15 mg/kg, M20: maprotilina 20 mg/kg, M25: maprotilina 25 mg/kg. M: machos, H: hembras. *p<0.05 vs. machos salinos, utilizando ANOVAS de efectos simples

Fig. 3. Medias (± ETM) de la actividad de los ratones de los distintos grupos, diferenciando su sexo. S: salino, M15: maprotilina 15 mg/kg, M20: maprotilina 20 mg/kg, M25: maprotilina 25 mg/kg. M: machos, H: hembras. ##p<0.01 vs. machos salinos. **p<0.01 machos y hembras tratados vs. su respectivo salino, utilizando Newman-Keuls para los análisis post-hoc

Discusión

La presencia de efecto del tratamiento farmacológico en la adquisición del aprendizaje espacial en los machos y la ausencia en las hembras es un ejemplo más de lo que en otros experimentos, con otros fármacos y otras tareas, hemos encontrado en repetidas ocasiones en nuestro grupo de investigación (e.g. Everss, Arenas, Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 1999; Parra y cols., 1999). La razón de que el efecto de fármacos diferentes sobre conductas distintas suela ser mayor en los ratones machos que en los ratones hembras es desconocida. Podría ser debido a una mayor actividad enzimática del hígado de las hembras (Shapiro, Agrawal y Pampori, 1995) que implicaría que quedara una menor cantidad de fármaco disponible para actuar sobre el cerebro. Asimismo, el efecto bifásico observado con la maprotilina, las dosis efectivas fueron la baja y la alta, también se ha observado en otros estudios de este grupo de investigación (Parra y cols., 2000) sin que tengamos todavía una explicación para este fenómeno.

En la fase de retención no se observaron diferencias en función del tratamiento recibido, pero éste anuló en todos los grupos las diferencias de sexo, diferencias que sí se encontraron en los animales tratados con suero salino. Los machos de este grupo permanecieron significativamente más tiempo en este cuadrante que las hembras del grupo salino. Con muy pocas excepciones, los estudios que han observado diferencias de sexo en el aprendizaje de laberintos han encontrado que los machos son superiores en la realización de estas tareas (e.g. Cimadevilla y cols., 1999, en ratas; Maguire, Burgess y O'Keefe, 1999, en humanos).

Las teorías propuestas para explicar el mejor rendimiento de los machos son variadas: a) en ratas, la mayor actividad locomotora (mayor actividad exploratoria) de las hembras se traduce en un mayor número de errores en los laberintos (Beatty, 1979); b) Berger-Sweeney, Arnold, Gabeau y Mills (1995) sugieren que estas diferencias son producidas por un dimorfismo sexual del sistema colinérgico en roedores, que provoca un dimorfismo sexual en las respuestas conductuales espaciales; y c) la utilización de distintos tipos de estrategias para resolver tareas espaciales (Roof y Stein, 1999). La primera posibilidad no coincide con nuestros resultados porque es el mismo sexo, los machos, el que presenta más actividad y mejor aprendizaje. Los ratones machos de la cepa CD1 se muestran generalmente más activos que las hembras. Con respecto a la segunda explicación, es posible que la acción anticolinérgica de la maprotilina modifique el funcionamiento de los sistemas colinérgicos, que diversos autores sitúan como responsables

fundamentales del aprendizaje espacial. Sin embargo, esta explicación no está exenta de problemas porque, dentro de la neurotransmisión colinérgica, no se ha encontrado ningún parámetro que correlacione con la memoria espacial de la misma manera en machos y hembras (Frick, Burlingame, Delaney y Berger-Sweeney, 2002).

La administración del fármaco antes del entrenamiento en el laberinto de agua de Morris, con el objetivo de estudiar su efecto en la adquisición de la tarea, hace difícil determinar si actúa sobre la memoria y/o sobre otros procesos que afectan indirectamente al aprendizaje y a la memoria (e.g. actividad locomotora) (McGaugh e Izquierdo, 2000). Para esclarecer la interpretación de los resultados obtenidos en el Experimento 1 evaluamos el efecto del fármaco sobre la actividad espontánea en el Experimento 2.

La administración de maprotilina disminuyó la actividad tanto de los machos como de las hembras, corroborando los resultados obtenidos en otros estudios (e.g. Korzebiewska-Rybicka y Plaznik, 1998). El hecho de que todas las dosis de maprotilina disminuyan la actividad de machos y hembras significativamente, mientras que sólo en los machos que recibieron las dosis de 15 y 25 mg/kg se observe un deterioro en la ejecución del laberinto de Morris sugiere que este deterioro observado en machos es debido a un efecto del fármaco diferente al que supone la inhibición motora que sí se produce en el conjunto de los sujetos. Las diferencias observadas entre la actividad de ambos sexos en el grupo control (mayor actividad de los machos) desaparecían tras la administración de cualquiera de las dosis de maprotilina.

En otros aprendizajes, los resultados obtenidos con la maprotilina son contradictorios. Kameyama, Nagasaka y Yamada (1985) no obtuvieron un deterioro en la supresión condicionada de la actividad espontánea en ratones tras la administración aguda de maprotilina, aunque sí tras la administración crónica. Parra y cols. (2000) observaron que tanto la administración aguda como la crónica de maprotilina en ratones machos producía un deterioro en la adquisición de la evitación inhibitoria. En sujetos humanos, Liljequist, Mattila y Linnoila (1981) encontraron que la administración aguda de maprotilina a voluntarios sanos deterioró la memoria verbal.

En resumen, podemos decir que basándonos en los resultados obtenidos en los Experimentos 1 y 2, la maprotilina deteriora la adquisición del aprendizaje espacial en los machos pero no en las hembras con las dosis de 15 y 25 mg/kg, anulando con todas las dosis las diferencias sexodimórficas de los grupos controles observadas tanto durante la retención del aprendizaje espacial como en la actividad locomotora.

Referencias

- Beatty, W.W. (1979). Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. *Hormones and Behavior*, *12*, 112-163.
- Begega, A., Cienfuegos, S., Rubio, S., Santín, J.L., Miranda, R. y Arias, J.L. (2001). Effects of ageing on allocentric and egocentric spatial strategies in the wistar rat. *Behavioural Processes*, *53*, 75-85.
- Berger-Sweeney, J., Arnold, A., Gabeau, D. y Mills, J. (1995). Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behavioral Neuroscience*, *5*, 859-873.
- Brain, P.F., McAllister, K.H. y Walmsley (1989). Drug effects on social behavior: methods in ethopharmacology. En: A.A. Boulton, G.B. Baker y Greenshaw, A. J. (eds.), *Neuromethods*, *13*, Psychopharmacology (pp. 687-739). The Human Press Inc., Clifton, N. J.
- Chapillon, P. (1999). Very brief exposure to visual distal cues is sufficient for young mice to navigate in the Morris water maze. *Behavioural Processes*, *46*, 15-24.
- Cimadevilla, J., González-Pardo, H., López, L., Díaz, F., Cueto, E.G., García Moreno, L.M. y Arias, J.L. (1999). Sex-related differences in spatial learning during the early postnatal development of the rat. *Behavioural Processes*, *46*, 159-171.
- Dujardin, K., Guernien, A. y Leconte, P. (1990). Sleep, brain activation and cognition. *Physiology and Behavior*, *47*, 1.271-1.278.

- Evers, E., Arenas, M.C., Vinader-Caerols, C., Monleón, S. y Parra, A. (1999). Effects of amitriptyline on memory consolidation in male and female mice. *Medical Science Research*, 27, 237-239.
- Frazer, A. (1997). Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (suppl 6), 9-25.
- Frick, K.M., Burlingame, L.A., Delaney, S.S. y Berger-Sweeney, J. (2002). Sex differences in neurochemical markers that correlate with behavior in aging mice. *Neurobiology of Aging*, 23, 145-158.
- Holsboer, F. (1999). The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatry Research*, 33, 181-214.
- Kameyama, T., Nagasaka, M. y Yamada, K. (1985). Effects of antidepressant drugs on a quickly-learned conditioned-suppression response in mice. *Behavioural Brain Research*, 109, 1-7.
- Korzeniewska-Rybicka, I. y Plaznik, A. (1998). Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59, 331-338.
- Lamberty, Y. y Gower, A.J. (1990). Aged-related changes in spontaneous behavior and learning in NMRI mice from maturity to middle age. *Physiology and Behavior*, 47, 1.137-1.144.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behavioural Brain Research*, 58, 69-79.
- Liljequist, R., Mattila, M.J. y Linnoila, M. (1981). Alterations in human memory following acute maprotiline, diazepam and codeine administration. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 48, 190-192.
- Maguire, E.A., Burgess, N. y O'Keefe, J. (1999). Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 171-177.
- McEwen, B.S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review Neuroscience*, 22, 105-122.
- McGaugh, J.L. e Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21, 208-210.
- Mondadori, C., Waser, P.G. y Huston, J.P. (1977). Time-dependent effects of post-trial reinforcement, punishment or ECS on passive avoidance learning. *Physiology and Behavior*, 18, 1.103-1.109.
- Mongeau, R., Blier, P. y de Montigny, C. (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Review*, 23, 145-195.
- Morris, R.G.M. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11, 47-60.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P. y O'Keefe, J. (1982). Place-navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature (London)*, 297, 681-683.
- Nutt, D.J., Forshall, S., Bell, C., Rich, A., Sandford, J. Nash, J. y Argyropoulos, S. (1999). Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (Suppl 3), S81-S86.
- Parra, A., Arenas, M.C., Monleón, S., Vinader-Caerols, C. y Simón, V. (1999). Sex differences in the effects of neuroleptics on escape-avoidance behavior in mice: a review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64, 813-820.
- Parra, A., Martos, A., Monleón, S., Arenas, M.C. y Vinader-Caerols, C. (2000). Effects of acute and chronic maprotiline administration on inhibitory avoidance in male mice. *Behavioural Brain Research*, 109, 1-7.
- Riedel, W.J. y van Praag, H.M. (1995). Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs*, 3, 245-259.
- Roof, R.L. y Stein, D.G. (1999). Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiology and Behavior*, 68, 81-86.
- Shapiro, B.H., Agrawal, A.K. y Pampori, N.A. (1995). Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone. *International Journal of Biochemistry and Cellular Biology*, 27, 9-20.
- Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A. y Gado, M.H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 19, 5.034-5.043.