

CAFEÍNA (150 MG/KG) Y APRENDIZAJE ESPACIAL (RETENCIÓN Y ADQUISICIÓN) EN RATONES

María del Pilar Santacruz*, Andrés Alvarado**,
Diana López**, Yolima Rincón**

Resumen

En este trabajo se evaluó el papel que juega la cafeína (150mg/kg) en el aprendizaje espacial (adquisición y retención) en ratones mediante las mediciones de la latencia de salida, velocidad, aciertos, regresos, errores y excretas en un laberinto de 3 x 3 metros. Los sujetos fueron moldeados para una ruta en el laberinto y luego se aleatorizaron 20 machos y 20 hembras para la administración de cafeína (s.c.) y solución salina durante ocho días consecutivos; luego se observó la retención de este aprendizaje y se moldeó otra ruta para evaluar su retención 24 horas después: La cafeína incrementó la retención del aprendizaje 1, donde hubo los mayores aciertos, y en el segundo las hembras con cafeína exhibieron mayor velocidad y aciertos mientras que los machos, presentaron menores aciertos y velocidad que todos los grupos; como vemos, en el segundo caso, la cafeína fortaleció la retención del aprendizaje 2 en las hembras y la debilitó en los machos. Se concluye que la cafeína (150mg/kg) influyó positivamente en la retención del aprendizaje espacial, mas no en la adquisición.

Fecha de recepción: Marzo de 2003

* Magíster en Psicobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Magíster en Psicología Clínica, Universidad Iberoamericana de México. Profesora de la Facultad de Psicología de la Universidad de la Sabana. mpsanta@hotmail.com.

** Estudiantes de la facultad de Psicología de la Universidad de la Sabana.

Este artículo está asociado a la línea de investigación en Cafeína y Cognición de la Universidad de la Sabana.

Palabras claves: Influencia, cafeína, aprendizaje, adquisición, retención, dosis.

Abstract

Caffeine was evaluated (150mg/kg) for its effect on spatial learning (acquisition and retention) in mice, by means of the out latency, speed, successes, returns, errors and excrements in a labyrinth of 3 x 3 meters. Subjects were modeled for a route in the labyrinth, then 20 males and 20 females were randomized for caffeine and saline solution (s.c.) administration during eight days. Then the retention of this learning was observed and a new route was modeled to evaluate their retention 24 hours later: Caffeine incremented retention of learning 1 measured by the largest number of successes; for the second route, females with caffeine exhibited bigger speed and successes; on the other hand males, presented less successes and speed than all the groups; As a result we can say that caffeine strengthened the retention of learning 2 in females and it weakened it in males. As a conclusion then, caffeine (150mg/kg) positively influenced spatial learning retention in females, but not its acquisition.

Key words: influence, caffeine, learning, acquisition, retention, dose.

La cafeína (1,3,7- trimetilxantina), es la droga de mayor consumo en el mundo, y está presente en diversas plantas, las cuales se usan en la preparación de bebidas estimulantes como té, cocoa y café. El porcentaje de cafeína que se encuentra en el café es del 1 al 2%, en el té del 1 al 3%, en las bebidas cola negras del 2 al 2.5%. Su composición química es $C_8H_{10}N_4O_2$. (Babor y Ibarz, 1935); se presenta como un polvo blanco o como agujas blancas resplandecientes, unidas en masas floculentas de sabor amargo. La solubilidad de la cafeína en agua es mucho mayor en presencia de ácido cítrico, benzoatos, salicilatos y bromuros; los compuestos oficiales de este tipo son la cafeína citrada y el benzoato de cafeína y sodio (Tyler, Brady y Robberu, 1979).

La cafeína es un alcaloide del tipo heterocíclico, es decir que es purínico, pues los nucleótidos de la purina, junto a los de la pirimidina, constituyen unidades estructurales vitales de los ácidos nucleicos; funcionan también como coenzimas y como porciones de substratos com-

plejos de moléculas. La adenina y la guanina son las purinas más comúnmente implicadas en estas funciones, pero la xantina e hipoxantina desempeñan un importante papel en su biosíntesis.

Las metilxantinas como la teobromina extraída del chocolate, la teofilina proveniente del té y la cafeína proveniente del café se agrupan por su estructura química, y son sustancias distribuidas ampliamente. Las bebidas preparadas con ellas representan probablemente las drogas más usadas por el hombre; debido a que estas bebidas tienen efectos estimulantes, antisoporíficos, elevan el estado de ánimo y aumentan de la capacidad de trabajo (Chalarca, 1976, 1987, 1998).

Los efectos estimulantes de las metilxantinas provienen de su interacción con receptores de la adenosina, molécula activa de la membrana celular y componente esencial del "combustible" principal de la célula: el adenosín trifosfato (ATP). Cuando la célula requiere efectuar algún trabajo, se activa una enzima que convierte el ATP en ADP (adenosín difosfato). La liberación del fósforo del ATP, produce gran cantidad de energía, esta reacción ocurre intracelularmente donde también actúan las metilxantinas. Dichas sustancias inhiben la destrucción del AMPC (adenosín monofosfato cíclico), por bloqueo de la fosfo-diesterasa, prolongando la acción de este MPC, uno de los principales "segundos mensajeros" de las células del cuerpo (Thease y Evans, 1991).

La cafeína es un antagonista de los receptores de adenosina, neurotransmisor inhibitorio, al antagonizarse sus efectos, se produce una estimulación en red de los sistemas involucrados, de tal forma, que la inhibición de adenosina sumada a la liberación de noradrenalina en el Sistema Nervioso Simpático pueden provocar un estado de estimulación en el que las reservas corporales se movilizan para luchar o huir, aumentando la tasa de activación de las neuronas noradrenérgicas y produciendo efectos como estimulación cardíaca, aumento de la tensión arterial y reducción de la movilidad intestinal. (Holzman, Mante y Minneman, 1991; y Mester, Toren, Mizrachi, Wolmer, Karni y Weizman, 1995; Kruger, 1998)

Otro mecanismo por medio del cual la adenosina tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema nervioso central es a través de la inhibi-

ción presináptica de la liberación de dopamina de los sinaptosomas (Michaelis, Michaelis y Myers, 1979), lo que produce un aumento en la liberación de dopamina por el consumo habitual de cafeína (Waldeck, 1971).

Teniendo en cuenta el amplio uso de la cafeína en todos los rangos de edad, es importante revisar sus efectos y su influencia en diferentes sistemas del organismo.

En la actualidad la cafeína, se encuentra incluida en numerosos medicamentos; sola o combinada con otros agentes terapéuticos; con analgésicos debido a que la cafeína intensifica la eficacia de éstos como con la aspirina y el acetaminofen. (Dalessio, 1994). Los medicamentos que contienen únicamente cafeína están indicados para casos de astenia, es decir cansancio de origen intelectual o físico; aunque también se recurre a ellos en situaciones en las que hay que mantener la vigilia y en combinación con algunas drogas es utilizada para producir un efecto reanimante (Blacow, 1973). Adicionalmente se incluye en medicamentos para tratar el acné, las migrañas, el asma y el alivio de las alergias (Barone y Roberts, 1984).

Kuribara (1995) halló que la combinación de cafeína con metanfetamina o cocaína, potenciaba los efectos agudos estimulantes de ambas sustancias. La cafeína es útil para los asmáticos; muchas personas han encontrado que el consumo regular de café ayuda en ataques moderados, el consumo de tres o más tazas de café por día demuestra una reducida prevalencia del asma, pareciendo ser ésta la dosis óptima relacionada. (Schwartz, 1992; Pagano 1998). Esta droga mejora la función de ventilación en la broncoconstricción inducida por ejercicio, para lo cual la cantidad óptima es aproximadamente seis tazas de café, donde se hacía muy evidente esta mejoría; en esta cantidad no se encontraron problemas de tolerancia. (Kivity, 1990). Por esta razón se recomienda el consumo habitual de café, para minimizar la frecuencia y la intensidad de los ataques de asma bronquial, y por esto se pide suspender el consumo de cafeína, por lo menos cuatro horas antes de pruebas bronquiales (Henderson, 1993).

En el sistema cardio-respiratorio, el consumo de café, no es un factor de riesgo de enfermedad arterioesclerótica cardiovascular ya que no se ha encontrado que el consumo habitual de café se relacione con un incremento de la misma; tampoco se ha encontrado asociación entre el consumo de café y un posterior primer infarto de miocardio, de tal forma que el uso regular de cafeína “no aumenta de manera apreciable el riesgo de enfermedades coronarias o apoplejías”.(Dawber,1974; Wilson ,1989; Klatskt,1990). Si bien es cierto que la cafeína eleva temporalmente la presión sanguínea en los no consumidores, este incremento es mucho menor que la ocasionada por las actividades normales diarias (Myers, 1988). Por otra parte se ha demostrado reiteradamente que el sistema orgánico se adapta rápidamente al alza de presión relacionada con la cafeína y el consumo regular de café no mostró ninguna relación con la presión arterial alta”. (Martin y Heydem, 1986)

Popularmente se cree que el café y la cafeína pueden causar indigestión, aunque no hay evidencia definitiva de esto. Salmon (1981) sugiere que la acidez asociada con el consumo de café está probablemente más relacionada con la procedencia y componentes especiales de la comida previa más que con un efecto del café. Experimentalmente la cafeína puede incrementar la secreción de ácidos gástricos, pero los resultados de los estudios sobre los efectos del café cafeinado no son concluyentes y aún no han proporcionado evidencia definitiva para un efecto causal del café sobre la acidez.

Algunas investigaciones sugieren que el café tibio estimula la secreción gástrica (Salmon y Barton, 1986), mientras estudios posteriores muestran que la producción gástrica se incrementa después de consumir dos tazas de café regular o descafeinado (Acquaviva y Clin, 1986). aunque otras bebidas como refrescos carbonatados, té, leche y cerveza también estimulan la secreción gástrica (Mc Arthur, 1982). Además las personas sensibles al café secretan menos ácido gástrico que los individuos no sintomáticos, sugiriendo que la acidez inducida por café no se debe a la producción excesiva de ácido gástrico. (Cohen,1980)

Respecto a la osteoporosis, no se encontró ninguna asociación entre el consumo de cafeína en mujeres saludables en menopausia. (Lloyd,

1991). Los estudios dedicados a la relación osteoporosis-consumo de café han obtenido resultados variados, pero en general se puede concluir que el consumo moderado de cafeína, no es un factor de riesgo importante para la osteoporosis (Paganini-Hill, 1991).

También se ha hablado mucho de la relación cafeína y disminución de la fertilidad, Caan, Quesenberry y Coates (1998) encontraron que la cafeína no se asoció con la variación de la fertilidad, de igual forma en otros estudios (Leviton, 1988) no se encontró evidencia respecto del consumo de cafeína en niveles moderados por parte de mujeres embarazadas, y la presencia de algún efecto adverso discernible sobre sus fetos. Joeseof (1990) y Olsen (1991) tampoco encontraron relación entre el consumo de bebidas cafeinadas y el tiempo para concebir.

Con respecto al sistema muscular Jacobson (1989) sostiene que la cafeína se relaciona positivamente con el incremento del ejercicio, ya que aumenta la estimulación del Sistema Nervioso Central, disminuye el umbral contráctil de los músculos, e incrementa la movilización de ácidos grasos de la sangre. Esta sustancia interviene benéficamente en el ejercicio, porque tiene la propiedad de aumentar la movilización de grasas a través del uso de glicógeno que el cuerpo tiene de reserva. Dodd (1993) encontró que la cafeína a largo plazo puede aumentar la resistencia física, debido a que disminuye la fatiga en la fibra muscular en el ejercicio de alta intensidad y de corta duración. La cafeína entonces, puede aumentar la capacidad de contracción muscular, no teniendo efectos ergogénicos directos en el ejercicio intenso de poca duración, sino indirectos ya que retardan el agotamiento. Además mejora el rendimiento y la resistencia durante una actividad prolongada de intensidad sub-máxima porque la cafeína ayuda a preservar glucógeno, que se cree es el mecanismo por el cual logra retardar el agotamiento.

Los efectos benéficos de la cafeína en diferentes aspectos de la cognición, están mediados principalmente por el incremento de la atención/vigilancia; el consumo habitual de cafeína, en dosis equivalentes a la cantidad encontrada en dos tazas de café señalan que mejora la atención e incrementa la concentración. Hasenfratz y Batting (1991) encontraron que la cafeína puede incrementar la velocidad de procesa-

miento de la información en un 10% y, Smith (1990) observó que una taza de café regular (cafeinado) después del almuerzo ayuda a contrarrestar la normal “depresión post-almuerzo”, ayudando a mantener la atención. Inclusive con dosis mínimas como un par de tazas de café mejoran la concentración y atención durante los turnos nocturnos de trabajo (Arnaud, 1993). Fernstrom (2001) encontró que la cafeína mejora la actuación mental a través de un efecto específico en la cognición, optimizando la atención, Estudios adicionales señalan que la cafeína mejora el rendimiento en la concentración (independientemente del grado de fatiga) y el desempeño de participantes sometidos a pruebas estándar de vigilancia/atención y de igual forma sucede con los tiempos de reacción, lo que se traduce en un incremento en el vigor, alerta y eficacia y una disminución en los niveles de depresión y ansiedad. (Bating, 1985). De esta forma se observa como la cafeína, (la xantina más potente) provoca un estímulo cortical y medular, pudiendo incrementar el estado de alerta, aumentando la capacidad para realizar un trabajo agotador, y produciendo euforia retrasando la actitud negativa frente a un evento. (Barone y Roberts, 1984) Jarvis, (1993) halló mejoría en el rendimiento intelectual con el consumo de cafeína, incremento que no declina con el consumo regular, pues en lugar de desarrollar tolerancia a estos efectos, los bebedores habituales de café, al administrarse cafeína realizan mejor una variedad de pruebas de rendimiento cognoscitivo, comparado con los no consumidores.

Los cambios generalmente positivos en la cognición debidos al consumo de cafeína podrían relacionarse con alteraciones morfológicas de las neuronas, pues la liberación de calcio inducida por la cafeína, provoca una rápida y significativa multiplicación de las espinas dendríticas del hipocampo, región del cerebro clave para el aprendizaje y la memoria. No sólo la cafeína provoca un incremento de hasta el 33% en el tamaño de las espinas dendríticas, sino que lleva consigo la creación de nuevas espinas, aumenta la densidad de las ya existentes y también el grosor de las dendritas. Pese a que no se puede asegurar en un 100% que los efectos de la cafeína en el aprendizaje estén directamente ligados a los cambios morfológicos de las espinas dendríticas, sí se observa que la cafeína incrementa la atención, lo que favorece, a su vez, la memoria y el aprendizaje. (Segal, 1999). Además, los efectos conduc-

tuales de la cafeína están mediados por la adenosina, y se ha encontrado alta densidad de receptores para adenosina (A), de dos subclases, A1 y A2 en el hipocampo y en la amígdala, las cuales son estructuras relacionadas básicamente con el aprendizaje y la memoria. Este hallazgo ha llevado a la exploración del papel de la cafeína en estos dos aspectos básicos de la cognición: el aprendizaje y la memoria en la adquisición, fijación y retención. (Angelucci, Vital, Cesario, Zadusky, Rosalen, Da Cunha, 1999). El aprendizaje no es permanente, se disipa y decae con el tiempo; así la retención se ve como la porción de aprendizaje que se conserva, y el olvido es la porción que no se conserva, así aprendizaje menos olvido, igual a retención (Munn, 1931).

ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A pesar de los numerosos estudios acerca del papel de la cafeína en el aprendizaje/memoria, no se tiene un conocimiento concluyente debido en gran parte a que los resultados varían de acuerdo a las diferentes manipulaciones experimentales, donde se explora el aprendizaje en diversos paradigmas: en gran variedad de laberintos, de nado forzado, campo abierto entre los más comunes, con dosis variadas, de igual forma en sujetos, ratones, ratas monos etc. La clase de aprendizaje, de evitación, inhibitorio por castigo, de refuerzo, entre otros, y variaciones en la administración de la droga ya sea en forma aguda o crónica (muchas veces se encuentran efectos opuestos entre la administración aguda/crónica de una sustancia); por todas estas consideraciones, aún no se cuenta con un cuerpo de conocimientos coherente y sólido debido a algunas de las discrepancias encontradas.

Corodimas, Pruitt y Stieg, (2000) evaluaron la influencia de la cafeína en el aprendizaje de evitación. Se evaluaba el tiempo de congelamiento o inmovilidad del sujeto. La cafeína aplicada de forma aguda dañó el miedo condicionado por el contexto, donde el estímulo discriminatorio provenía del ambiente-hogar, y si se aplicaba en forma crónica produjo una leve (no significativa) alteración de este aprendizaje, debido posiblemente a los cambios en el número de receptores para la adenosina por la exposición crónica a esta sustancia. La administración crónica de cafeína se relaciona (reiteradamente) con grandes cam-

bios en la densidad de los receptores en una gran variedad de regiones cerebrales como el hipocampo y el núcleo lateral de la amígdala, dos áreas de gran importancia en la adquisición del miedo condicionado (Corodimas, Pruitt y Stieg, 2000)

Silva y Frussa-Filho(1999) utilizaron el laberinto en cruz para aprendizaje de evitación con discriminación, este paradigma cumple con una doble función porque además de utilizarlo en el aprendizaje, es un paradigma que se ha utilizado exitosamente para medir la ansiedad. El ratón se condicionó a escoger entre dos de los brazos cerrados, (con paredes altas), en uno de ellos se presentaba luz y sonido como estímulo aversivo, mientras se evitaban los dos brazos abiertos del laberinto en cruz. El aprendizaje y memoria, en este laberinto se evalúa por el tiempo que gasta el sujeto en el brazo aversivo y la ansiedad se mide por el tiempo que permanece en los brazos abiertos. Se probó el clordiazepóxido (una benzodiacepina) en dosis de 5 mg/kg , lo cual incrementó significativamente el tiempo en los brazos abiertos mientras que la cafeína (20 mg/kg) disminuyó significativamente el tiempo en los brazos abiertos durante las sesiones del entrenamiento sugiriendo un efecto ansiolítico del clordiazepoxido y ansiogénico de la cafeína. Cuando se probaron los sujetos tratados con la cafeína o con el clordiazepoxido permanecieron más tiempo en los aversivos brazos cerrados, lo que podría interpretarse como efectos amnésicos de cada una de estas sustancias. Si se daban juntas no alteraban el tiempo en los brazos abiertos y no se presentaron los efectos amnésicos de estas drogas aplicadas de manera individual. Estas observaciones permiten concluir que el aprendizaje/memoria depende de un óptimo nivel emocional.

Angelucci, Cesario, Hiroi, Rosalen, Da Cunha (1983) estudiaron los efectos de la cafeína (0.3-30mg/kg), en el aprendizaje en ratas Wistar. La cafeína se les aplicaba intraperitonealmente (i.p.) 30 minutos antes del entrenamiento, inmediatamente antes del entrenamiento y 30 minutos después de la sesión de prueba, la cual se realizaba en el laberinto de agua de Morriz. La administración pos- entrenamiento de la cafeína (0.3,-10 mg/kg) mejoró la retención en la memoria, (las ratas nadaron 600 cm menos para encontrar la plataforma en la sesión de prueba, pero no en la dosis de 30 mg/kg; la administración de cafeína

pretest, causa un pequeño incremento en el recobro de la memoria (la vía de escape de la rata fue 500 cm mas corta): En cambio la administración pre-entrenamiento de la cafeína no alteró la ejecución de los animales ni en el entrenamiento ni en la sesión de prueba. Estos datos evidencian que la cafeína mejora la retención de memoria pero no la adquisición, lo que explica algunas discrepancias en la literatura.

Yonkov y Roussinov (1992) entrenaron ratas albinas y probaron la memoria en un laberinto multicámara (caja) donde se evaluaban varias tareas motoras, relacionadas con la administración de estimulantes, como la eserina, las anfetaminas y la cafeína. La eserina (0.50 mg/kg) aplicada 20 minutos antes del entrenamiento mejoró el aprendizaje, mientras que dosis de 0.30, 0.50 mg/kg aplicadas antes o inmediatamente después del entrenamiento mejoraron la retención en los animales experimentales. Las dosis de cafeína (5.0 mg/kg), de estricnina (1.0 mg/kg) y la anfetamina (1.0 mg/kg) aplicadas después del entrenamiento, mejoraron la retención en los animales experimentales. Los estimulantes centrales, aplicados sobre el antecedente de 0.10 mg/kg de eserina antes del entrenamiento o 0.30 mg/kg inmediatamente después del entrenamiento, potenciaron significativamente los efectos facilitatorios de la cafeína en el aprendizaje y memoria. Se asume que la eserina potencia los efectos positivos de los estimulantes sobre la retención, activando moderadamente las estructuras cerebrales colinérgicas, lo que probablemente facilita la interacción de los estimulantes con los mecanismos que regulan los procesos de memoria.

Roussinov y Yonkov (1996) entrenaron ratas en una prueba de laberinto que involucra pruebas de memoria, 24 horas y 14 días después del entrenamiento. La cafeína (5 mg/kg) 5 minutos antes del entrenamiento facilita el aprendizaje y la memoria; aplicada inmediatamente después del entrenamiento, la cafeína en altas dosis 20 (mg/kg) mejora los índices de memoria 24 horas y 14 días después del experimento. Los agentes anticolinérgicos como la escopolamina (2 mg/kg) y espasmoslitine (20 mg/kg) tienen unos efectos marcadamente deteriorantes del aprendizaje; la escopolamina también deteriora la retención. Si estas drogas se aplican después del entrenamiento deterioran la memoria en pequeñas dosis (-2 y 0.25 respectivamente). Sobre el antece-

dente de que los agentes anticolinérgicos (especialmente en altas dosis) facilitan la memoria y el aprendizaje, en el caso de la cafeína estos efectos de facilitación de la memoria y el aprendizaje no se hicieron evidentes en ninguna de las formas administradas, ni antes, ni después. Se observa, entonces, que los mecanismos colinérgicos juegan un importante papel en los efectos de facilitación de la memoria y el aprendizaje con la cafeína, para lo cual se necesita un óptimo nivel de funcionamiento de los mecanismos colinérgicos en el SNC.

Cestari y Castellano (1999) investigaron la interacción entre la cafeína y la cocaína en la consolidación de la memoria en ratones CD1 en un aparato de evitación inhibitoria, que consistía en una caja de dos compartimentos, uno iluminado y el otro oscuro. Uno de los entrenamientos diarios a los sujetos era permanecer en el compartimento iluminado, donde recibían un choque eléctrico. La sesión de prueba se hizo a las 24 horas, determinando el tiempo que el sujeto empleaba para entrar al compartimento oscuro y el tiempo que permanecía en él. En el primer estudio se les inyectó cafeína 0.25, 0.5 y 1.0 mg/kg o cocaína 1.0, 2.5 y 5.0 mg/kg intraperitonealmente (i.p.), inmediatamente después del entrenamiento; estas administraciones incrementaron la consolidación de la memoria en los sujetos. En el segundo experimento, se aplicaba sulfidril, un antagonista a los receptores D2, este antagonizó los efectos benéficos de la cafeína en la consolidación de la memoria. Y en el tercer estudio se observó una clara interacción entre la cafeína y la cocaína, mostrando efectos favorecedores de estas drogas en el aprendizaje, lo que se explica por la interacción que tienen estas drogas con el sistema dopaminérgico.

Fisher y Guillet (1975) postularon que el tratamiento con cafeína en épocas tempranas de la vida podría tener efectos latentes en el aprendizaje y la memoria en un paradigma de evitación pasiva. Las ratas se manipularon o recibieron cafeína 15-20 mg/kg a los 2-6 o 70-90 días de edad; las ratas se entrenaron para evitar una malla electrificada y se probó la retención del procedimiento postnatal. El tratamiento realizado a los 70-90 días no produjo efecto alguno, pero en las 24 y a las 72 horas se encontraron efectos diferenciales género-relacionados con la retención en los sujetos tratados posnatalmente con cafeína. La expo-

sición neonatal a la cafeína mejora significativamente la retención en las hembras y disminuye de manera importante la retención en los machos, aunque estos resultados se limitan a los efectos evaluados en la primera semana de vida y en un paradigma de la evitación pasiva; es posible que estos resultados sean evidentes en distintos estados de la pubertad de estos sujetos.

Buffalo, Gillam, Allen y Paule (1993) Evaluaron la cafeína usando una batería de pruebas operantes en tareas complejas de refuerzo con alimento, que se cree que dependen de regiones cerebrales específicas relacionadas con la motivación. Se trabajó con Aprendizaje a razón progresiva, (PR), incremento de la adquisición repetida, (IRA) discriminación de color y posición, respuesta de posición condicionada, (CPR) estimación de tiempo; Respuesta de diferenciación temporal (TRD) y atención y memoria a corto plazo (apareamiento simple retardado) DMTS. Los parámetros evaluados incluyen frecuencia de respuestas (RR), certeza (ACC) y porcentaje de tareas finalizadas y dosis altas y bajas, (el punto fue dosis mayores de 5.6 mg/kg de cafeína/ menores). No se encontraron efectos sistemáticos de la cafeína bajo el programa de apareamiento simple retardado DMTs o bajo el programa de razón progresiva (PR), pero se encontró que la cafeína en dosis bajas tiende a incrementar la ejecución en el programa de "incremento de la adquisición repetida IRA" y en el de "respuesta de posición condicionada CPR". Así, se observó que existen algunos programas específicos de entrenamiento en respuestas operantes, reforzadas con alimento, que son más sensibles para detectar los efectos de la cafeína en el aprendizaje/memoria, de esta forma si los monos ejecutan una tarea operante en un tiempo específico, fue más sensible para evaluar los efectos la cafeína que otras tareas en los distintos programas de refuerzo.

Oliveria, Rubin, Belloi, Belloi y Rocha (1988) evaluaron los efectos de la cafeína (120 mg/kg) en el aprendizaje latente o incidental o sea la adquisición de información de los animales acerca del ambiente en ausencia de las señales convencionales; en una tarea en el laberinto simple, bajo una condición apetitiva y no apetitiva. La cafeína incrementa la actividad locomotora de las ratas en el laberinto bajo una condición no apetitiva, pero no mejora la ejecución de la tarea de las ratas ni en

una condición apetitiva ni tampoco en una no apetitiva, por lo que se puede deducir que la cafeína no facilita el aprendizaje latente en un laberinto simple, y produce una gran estimulación de la actividad exploratoria en un aparato de campo abierto más que en un laberinto simple en condiciones no apetitivas. Estas diferencias encontradas en la situación de prueba se deben básicamente a la complejidad de los dos paradigmas utilizados.

Izquierdo, Costas, Justel y Rabiller (1978) Evaluaron los efectos de la cafeína (27.9 mg/kg) en ratones albinos, a quienes les inyectaron esta sustancia 10 minutos antes del ensayo de aprendizaje. El ratón no tuvo retención (probado en un periodo de 300 segundos) después de las 24 horas. Así se observa que la cafeína, en esta dosis, podría trastornar algunos mecanismos involucrados en los procesos de memoria.

De esta forma se han visto diferentes efectos de la cafeína en el aprendizaje, los cuales varían de acuerdo a diversos factores que rodean la tríada farmacológica, características de la droga, como la vía de administración, la dosis, forma de administración aguda o crónica, el tipo de organismo utilizado, como ratones, ratas, monos, sexo, edad entre otros y el ambiente donde están las situaciones de prueba-labermintos, campo abierto unidos al programa de aprendizaje, refuerzo continuo, razón fija, razón variada, y refuerzo, comida, o su ausencia. En términos generales se ha observado cómo la cafeína mejora el aprendizaje, debido principalmente a sus propiedades estimulantes que comparte con todas las xantinas.

Las variaciones en la dosis de la cafeína se deben principalmente a la búsqueda de una dosis óptima para producir efectos benéficos sobre el aprendizaje, pero mientras ésta se determina, también se pueden evaluar en modelos animales los efectos de la dosis que comúnmente se utiliza en el consumo humano. La dosis promedio en humanos es de 150mg/kg, contenida en una taza de café; adicionalmente no se conoce claramente si los efectos benéficos de la cafeína se dan en la adquisición o en la retención del aprendizaje, de ahí la importancia de evaluar los efectos de una concentración como ésta de cafeína en la adquisición y la retención de un aprendizaje espacial en ratones hembras y machos.

De esta forma el objetivo de la presente investigación fue evaluar los efectos de la cafeína (150 mg/kg) crónica en la retención de un aprendizaje espacial (RAZ 1) y adquisición y retención de un segundo aprendizaje espacial (AZ2 y RAZ2) observado en latencia de salida, velocidad, aciertos, excretas, regresos y errores) en ratones hembras y machos

MÉTODO

Diseño

Se realizó un diseño experimental con grupo control, que corresponde al siguiente esquema.

A	GE	Hembras-Machos	Az ₁	X ₁ -X ₈	RAz ₁	-	Az ₂	RAz ₂
A	GC	Hembras-Machos	Az ₁	X ₁ -X ₈	RAz ₁	-	Az ₂	RAz ₂

Donde:

- A: Aleatorización, Az₁: moldeamiento del primer aprendizaje espacial
 GE: Grupo Experimental (Cafeína 150 mg/kg), Az₂: moldeamiento del segundo aprendizaje espacial
 GC: Grupo Control (Solución salina al 0.09%), RAz₁: retención del primer aprendizaje espacial,
 X₁-X₈ Días de administración RAz₂: retención del segundo aprendizaje espacial.

Sujetos

Se utilizaron 40 ratones de la cepa C57 obtenidos del ICA/Madrid, Cundinamarca, con un peso de 35 ± 5 gramos; 20 machos y 20 hembras, asignados aleatoriamente al grupo experimental y al control, mantenidos individualmente con agua y alimentación ad libitum

Instrumentos

Laberinto múltiple de 3x3,
 Cafeína, 150 mg/kg aplicada 0.5ml/sc
 Solución salina, 0.09%
 cronómetros, jeringas para insulina,

Procedimiento

Inicialmente se entrenaron individualmente los 40 sujetos en el primer aprendizaje espacial (Az1) que consistía en un recorrido específico hacia una meta, en un laberinto múltiple 3 x 3. Se registraba la latencia, aciertos, regresos, errores, excretas y velocidad. Después se dividieron los sujetos aleatoriamente en dos grupos, cada grupo con 10 machos y 10 hembras, a un grupo se le administró mediante el método doble ciego durante ocho días cafeína 150 mg/kg y al otro solución salina al 0.09%, Después de ocho días se realizó la evaluación del primer aprendizaje espacial (RAz1) con los parámetros especificados, luego se realizó el moldeamiento del segundo aprendizaje espacial (Az2) que consistía en otro recorrido y se observó su retención (RAz2).

RESULTADOS

Para el análisis de los datos se utilizó un paquete estadístico (Statistical Packet of Social Science (SPSS) versión 10). Inicialmente se examinaron los datos mediante estadística descriptiva a través de la media (\bar{X}) y la desviación estándar (s); y posteriormente se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas (Anova) y análisis de varianza multivariado (Manova) con un $p \leq 0.05$. y la t de Students para muestras relacionadas.

Se presentan a continuación la media y la desviación estándar de cada grupo durante las 4 etapas, así como las diferencias significativas, con sus respectivos valores en F y P .

Tabla 1
Media y la desviación estándar de los seis parámetros en los aprendizajes en la Adquisición del Primer Aprendizaje (AZ1)

Fases	Parámetros	Solución salina 0.09%		Cafeína 150 mg/kg	
		Hembras	Machos	Hembras	Machos
AZ1	Regresos	0,78 ± 0,49	1,09 ± 0,59	0,87 ± 0,37	1,31 ± 0,49
	Errores	0,08 ± 0,09	0,14 ± 0,14	0,06 ± 0,13	0,13 ± 0,19
	Excretas	0,25 ± 0,25	0,16 ± 0,15	0,32 ± 0,22	0,13 ± 0,19
	Latencia	14,0 ± 5,40	10,2 ± 4,22	15,9 ± 6,60	8,13 ± 3,56
	Aciertos	0,58 ± 0,25	0,71 ± 0,45	0,46 ± 0,23	0,89 ± 0,32
	Velocidad	1,55 ± 0,52	2,31 ± 0,51	1,39 ± 0,58	2,67 ± 0,54

A continuación se presentan los parámetros donde se encontraron diferencias significativas por género y el valor F y la probabilidad.

Tabla 2

Diferencias significativas entre hembras y machos en el primer aprendizaje

Parámetros	Hembras	Machos	F	P
Regresos	0,83 ± 0,43	1,20 ± 0,54	7,92	0,008
Latencia	14,94 ± 6,00	9,18 ± 3,89	14,58	0,001
Aciertos	0,52 ± 0,24	0,80 ± 0,39	17,72	0,000
velocidad	1,47 ± 0,55	2,49 ± 0,53	13,21	0,001

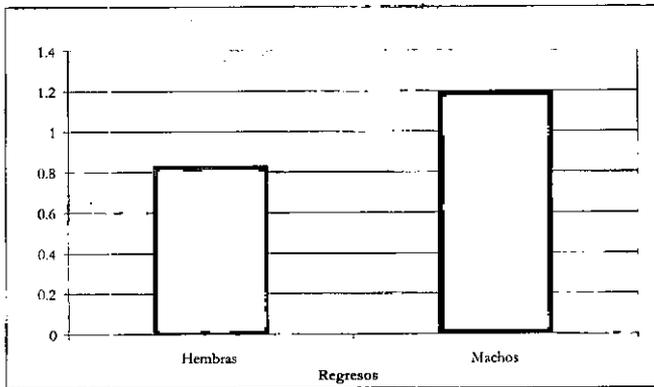


Figura 1

Los machos presentaron mayor número de regresos

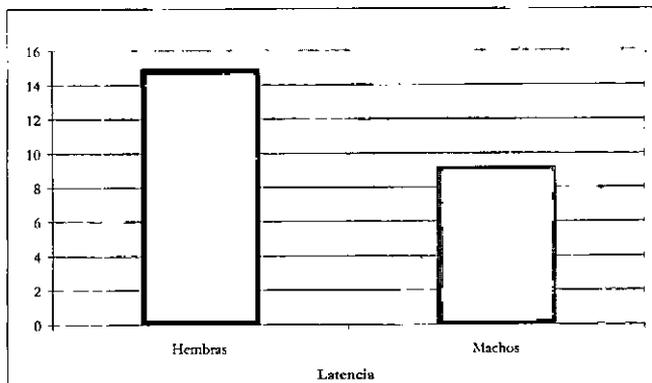


Figura 2

Las hembras mostraron mayor latencia en el primer aprendizaje.

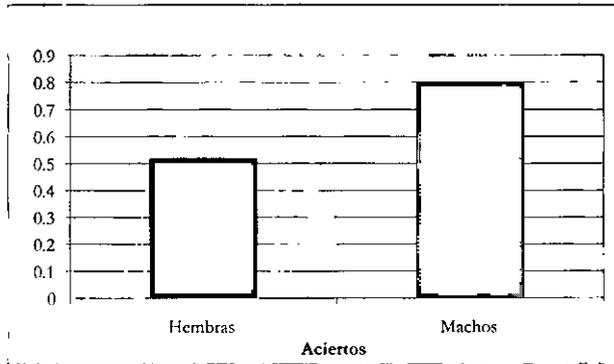


Figura 3

Los machos exhibieron mayores aciertos en el primer aprendizaje

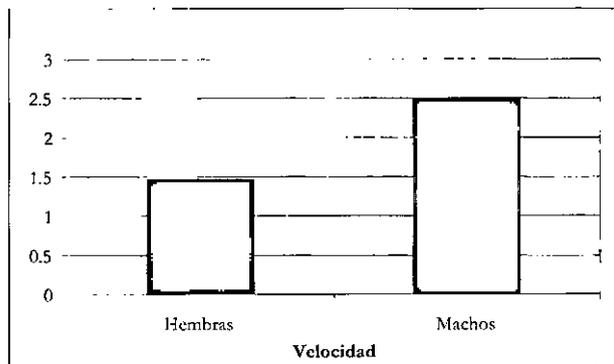


Figura 4

Los machos fueron más veloces en el primer aprendizaje

Como se aprecia, en el primer aprendizaje espacial (Az1) se encontraron diferencias significativas por género (independientemente del grupo). Las hembras obtuvieron menos regresos ($F = 7.92$ y $p = 0.008$); los machos tuvieron una menor latencia ($F = 14.58$ y $p = 0.001$), mayor número de aciertos ($F = 17.92$ y $p = 0.000$) y una mayor velocidad ($F = 13.21$ y $p = 0.001$).

Seguidamente se presentarán los datos obtenidos en los parámetros en cada uno de los grupos en la segunda fase o sea en la Retención del primer aprendizaje espacial (RAZ1)

Tabla 3
Ejecución en los seis parámetros en la Retención del
Primer Aprendizaje (RAZ1)

Fase	Parámetros	Solución salina 0.09%		Cafeína 150 mg/kg	
		Hembras	Machos	Hembras	Machos
RAZ ₁	Regresos	1,27 ± 1,26	1,83 ± 4,35	1,50 ± 3,44	2,34 ± 5,18
	Errores	0,15 ± 0,33	0,22 ± 0,55	0,17 ± 0,32	0,22 ± 0,52
	Excretas	1,99 ± 4,04	1,37 ± 3,35	2,22 ± 4,60	0,90 ± 1,45
	Latencia	24,4 ± 55,3	19,5 ± 40,1	28,3 ± 63,0	15,6 ± 31,9
	Aciertos	1,30 ± 2,29	1,58 ± 2,87	1,10 ± 1,88	1,88 ± 3,52
	Velocidad	3,12 ± 6,33	4,64 ± 9,40	2,80 ± 5,69	5,46 ± 10,9

Tabla 4
Diferencias por género y por grupo en RAZ1)

Genero	Hembras	Machos	F	P
Regresos	1,38 ± 2,365	2,09 ± 4,76	5,69	0,022
Errores	0,16 ± 0,32	0,22 ± 0,54	7,52	0,009

Grupo	Sol. salina 0.09%	Cafeína 150 mg/kg	F	P
Aciertos	1,44 ± 2,58	1,49 ± 2,70	5,58	0,024

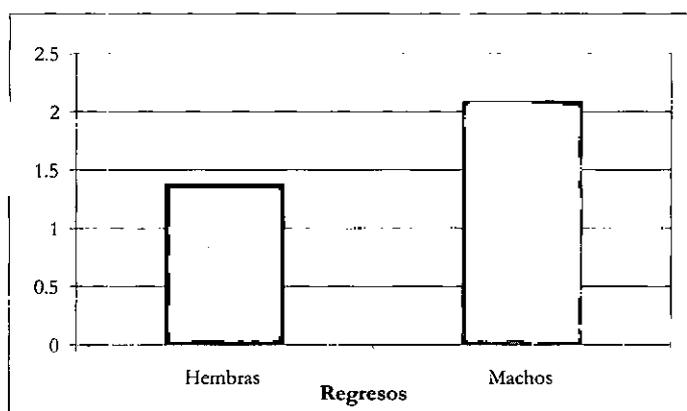


Figura 5
Los machos se regresaron más en la retención del
primer aprendizaje

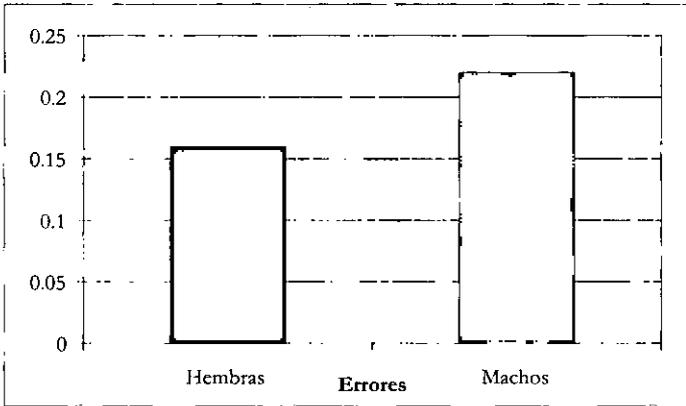


Figura 6

Los machos tuvieron más errores en la retención del primer aprendizaje

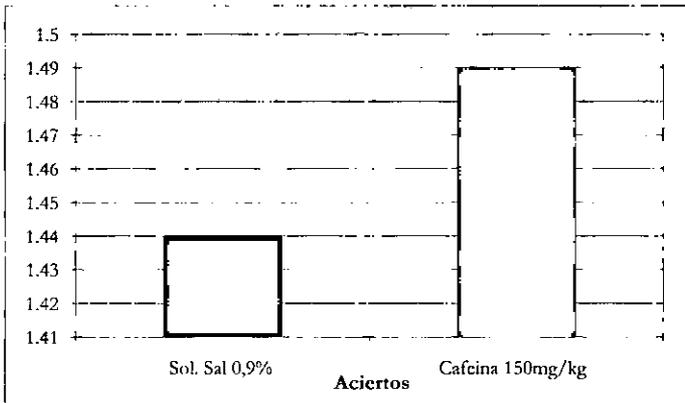


Figura 7

El grupo con cafeína (150mg/kg) tuvo mayores aciertos

Como se muestra anteriormente, en la retención del primer aprendizaje espacial (RAz1) mediante el análisis de varianza multivariado se encontró que las hembras se regresaron significativamente menos ($F=5.69$ y $p=0.022$) y cometieron menores errores ($F=7.52$ y $p=0.009$). Además el grupo experimental tuvo mayores aciertos ($F=5.58$ y $p=0.024$).

A continuación se presentarán los datos obtenidos en la adquisición del segundo aprendizaje de los seis parámetros utilizados para evaluarlos.

Tabla 6
Parámetros de la adquisición del segundo aprendizaje (AZ2)

Fase	Parámetros	Solución salina 0.09%		Cafeína 150 mg/kg	
		Hembras	Machos	Hembras	Machos
Az ₂	Regresos	0,61 ± 0,45	0,91 ± 0,41	0,81 ± 0,45	0,74 ± 0,43
	Errores	0,04 ± 0,05	0,11 ± 0,10	0,12 ± 0,15	0,06 ± 0,09
	Excretas	0,26 ± 0,21	0,31 ± 0,23	0,23 ± 0,22	0,24 ± 0,20
	Latencia	15,1 ± 6,81	9,29 ± 4,32	8,22 ± 4,09	14,4 ± 8,57
	Aciertos	0,60 ± 0,22	0,68 ± 0,15	0,84 ± 0,16	0,56 ± 0,28
	Velocidad	1,51 ± 0,56	3,21 ± 0,97	3,95 ± 0,52	1,59 ± 0,94

Tabla 7
Diferencias significativas por género en la adquisición del segundo aprendizaje

Genero	Hembras	Machos	F	P
Latencia	11,6 ± 5,45	11,8 ± 6,45	7,19	0,001
Aciertos	0,72 ± 0,19	0,62 ± 0,22	6,91	0,001
Velocidad	2,73 ± 0,54	2,40 ± 0,96	16,90	0,000

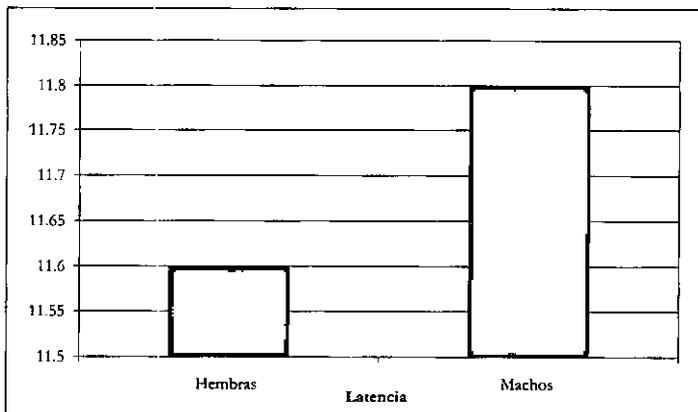


Figura 8
Los machos tuvieron mayor latencia en la adquisición del segundo aprendizaje

Tabla 8
 Datos obtenidos en la retención del segundo aprendizaje (RAZ2)
 en los diferentes grupos de estudio

Fase	Parámetros	Solución salina 0.09%		Cafeína 150 mg/kg	
		Hembras	Machos	Hembras	Machos
RAZ2	Regresos	0,99 ± 2,44	1,56 ± 3,62	1,34 ± 3,24	1,20 ± 2,98
	Errores	0,12 ± 0,19	0,25 ± 0,45	0,24 ± 0,48	0,20 ± 0,31
	Excretas	2,73 ± 5,19	1,62 ± 2,37	1,20 ± 1,77	1,53 ± 2,78
	Latencia	26,8 ± 60,2	16,9 ± 36,8	14,3 ± 32,6	26,2 ± 57,0
	Aciertos	1,40 ± 2,38	1,94 ± 2,83	2,31 ± 3,46	1,39 ± 2,24
	Velocidad	3,24 ± 6,63	6,69 ± 14,1	8,56 ± 17,3	3,39 ± 6,98
	Latencia	26,8 ± 60,2	16,9 ± 36,8	14,3 ± 32,6	26,2 ± 57,0
	Aciertos	1,40 ± 2,38	1,94 ± 2,83	2,31 ± 3,46	1,39 ± 2,24

Tabla 9
 Diferencias significativas en la retención del segundo aprendizaje (RAZ₂)
 por grupo y género

Grupo y Género	Sol. Sal		Cafeína 150 mg/kg			
	Hembras	Machos	Hembras	Machos	F	P
Aciertos	1,40 ± 2,38	1,94 ± 2,83	2,31 ± 3,46	1,39 ± 2,24	4,37	0.044
Velocidad	3,24 ± 6,63	6,69 ± 14,1	8,56 ± 17,3	3,39 ± 6,98	5,46	0.025

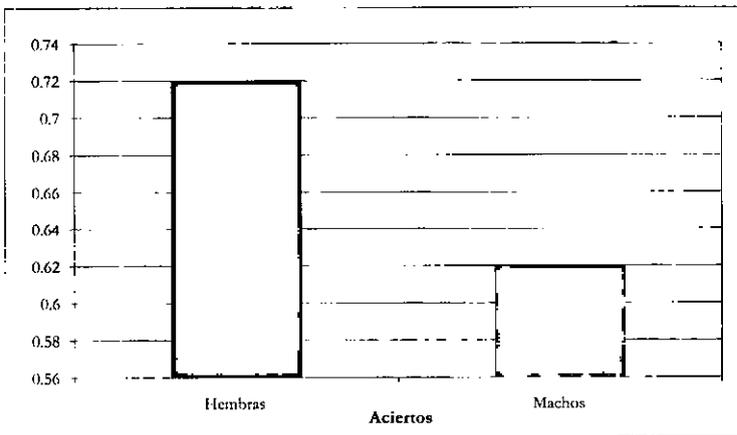


Figura 9
 Las hembras tuvieron mayores aciertos que los machos
 en el segundo aprendizaje

Figura 10

Las hembras fueron más veloces en el segundo aprendizaje

Como se puede apreciar, en el moldeamiento del segundo aprendizaje espacial (Az2) se encontraron diferencias significativas por género mediante la aplicación del Anova de medidas repetidas.

Las hembras tuvieron una significativa menor latencia de salida ($F=7.19$ y $p=0.011$), mayores aciertos ($F=6.91$ y $p=0.001$) y una importante mayor velocidad ($F=16.90$ y $p=0.000$), que los machos. No se encontraron diferencias significativas en la ejecución de ningún parámetro entre el grupo control y el experimental.

Seguidamente se presentará la realización en cada uno de los parámetros evaluados en la retención del segundo aprendizaje en las hembras y los machos del grupo al que se le administro solución salina vía subcutánea (s.c) y de las hembras y los machos del grupo tratado con cafeína 150 mg/kg s.c.

Mediante el análisis de varianza multivariado se encontró que en la retención del segundo aprendizaje espacial (RAz2) hubo diferencias significativas por género y grupo presentando mayor número de aciertos las hembras del grupo experimental ($F=4.37$ y $p=0.044$) así como una mayor velocidad ($F=5.46$ y $p=0.025$).

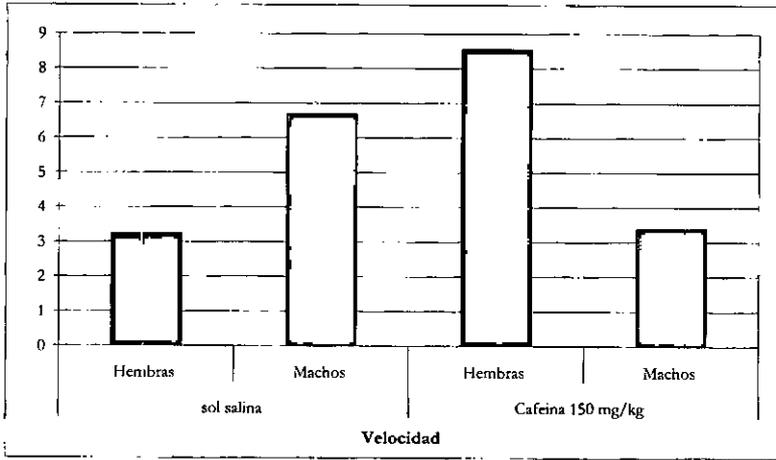


Figura 11

Las hembras del grupo tratado con cafeína (150 mg/kg) tuvieron una mayor velocidad que los demas grupos

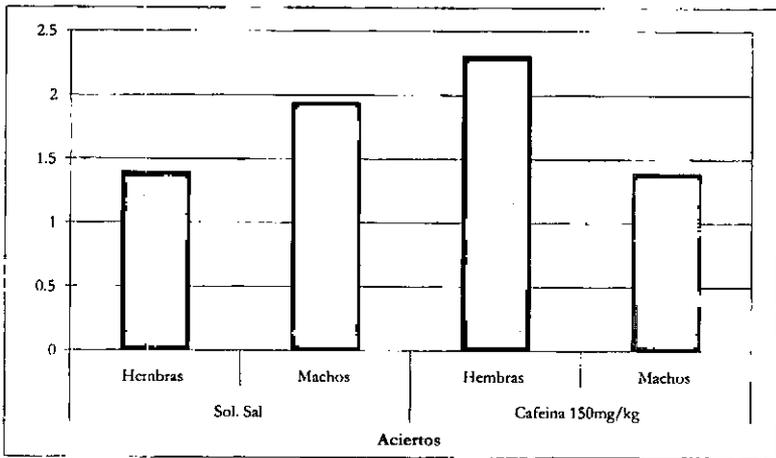


Figura 12

Las hembras del grupo experimental exhibieron mayores aciertos que todos los miembros de los grupos de estudio

Se utilizó la prueba t para muestras relacionadas con el fin de comparar la retención del primer aprendizaje espacial (RAz1) versus la retención del segundo aprendizaje espacial (RAz2), se encontró que el

grupo experimental la latencia disminuyó en la RAz2 ($t=2.096$ y $p=0.05$).

En los demás parámetros no se encontraron diferencias importantes en ninguna de las fases del presente estudio.

DISCUSIÓN

En el primer aprendizaje espacial (Az1) o sea en la adquisición, se encontró una gran diferencia de la ejecución por género, destacándose la ejecución de los machos quienes presentaron significativamente menor latencia de salida, mayores regresos, aciertos y una mayor velocidad, lo que demuestra un mejor desempeño de éstos para los parámetros anteriormente descritos; considerando como óptimo rendimiento cuando el sujeto presenta menor latencia, menos regresos, excretas y errores; con un buen número de aciertos y gran velocidad. El hecho de que los machos hayan tenido un mayor número de regresos (parámetro negativo del aprendizaje) se puede atribuir a que éstos estaban más activos, manifestándose esto en que fueron más veloces generando mayor oportunidad de recorrer con mayor frecuencia el laberinto; los machos fueron más activos mientras que las hembras permanecían más tiempo quietas explorando el ambiente mediante movimientos de cabeza lo cual disminuía la oportunidad de cumplir el recorrido en el tiempo previsto; se podría pensar que esto se relaciona con ansiedad, aunque no se encontró correlacionado con las excretas, pero la inmovilidad o el congelamiento, que es cuando el sujeto se queda quieto, es una de las respuestas de ansiedad de los roedores a los estímulos aversivos, generado en este caso por una situación novedosa.

Estas diferencias género-relacionadas en la conducta son genéticamente determinadas y se encuentran reiteradamente; inclusive con el uso de fármacos se hacen más notorias, en este momento aun no se había administrado cafeína, por lo tanto este desempeño observado corrobora las diferencias conductuales entre las hembras y los machos. Esta fase del estudio sirve como línea de base para evaluar las posteriores manipulaciones farmacológicas que se harían en el presente estudio y brindan información válida acerca de la semejanza de conducta

entre los futuros grupos control y experimental.

Después de inyectar la cafeína (150 mg/kg) durante ocho días consecutivos, se realizó la prueba de la retención de este aprendizaje espacial (RAz1), y nuevamente se encontró un desempeño diferencial de las hembras y los machos, los machos cometieron un mayor número de regresos y errores, y el grupo tratado con cafeína exhibió mayor cantidad de aciertos, lo que sugiere que la cafeína 150mg/kg mejora la retención del aprendizaje, debido tal vez a que como estimulante psicomotor; favorece la concentración/memoria. El incremento en los errores y regresos por parte de los machos no se puede atribuir a la cafeína y sus propiedades estimulantes, dado que las diferencias fueron entre los machos y las hembras no entre el grupo tratado con sol.sal y cafeína. La administración crónica de cafeína se relaciona (reiteradamente) con grandes cambios en la densidad de los receptores en una gran variedad de regiones cerebrales como el hipocampo y el núcleo lateral de la amígdala, (Corodimas, Pruitt y Stieg,2.000), lo cual podría de alguna de forma explicar los hallazgos encontrados en el presente estudio.

En la adquisición del segundo aprendizaje espacial (Az2) las diferencias por género se siguen manteniendo; es notoria la mejoría en el desempeño de las hembras caracterizada por una menor latencia, mayor número de aciertos y mayor velocidad; estas desigualdades no son atribuibles a los efectos farmacológicos debido a la ausencia de diferencias por grupo. Tal vez se podría pensar que la manipulación farmacológica (todos los procedimientos que se realizaban antes y después de la administración del fármaco independientemente de la sustancia) potencia estas diferencias genero-relacionadas y que las hembras al haber sido participes de tantos ensayos en el laberinto con el paso del tiempo se mostraban menos ansiosas (exploraban menos, centrándose más en la tarea) lo que facilita su desempeño, porque si se recuerda, en la adquisición del primer aprendizaje, las hembras se movieron significativamente menos que los machos, y aunque no se destacaron diferencias en las excretas, (parámetro de ansiedad) se pudo presentar inmovilidad o congelamiento que si es un índice de ansiedad, y en este momento la situación de prueba estaba desprovista de

sus propiedades ansiogénicas, lo que reitera que el aprendizaje se facilita dependiendo de un óptimo nivel emocional: Vale la pena anotar que no se encuentran efectos ansiogénicos de la cafeína como en el estudio de Silva y Frussa-Filho(1999)

En cuanto a la retención del segundo aprendizaje espacial (RA2) se pueden observar efectos farmacológicos género-relacionados: las hembras del grupo experimental obtuvieron un mayor número de aciertos por lo que se puede pensar que la cafeína aumentó la retención del aprendizaje, de igual forma son las hembras del grupo experimental las que tienen una mayor velocidad (resaltándose el incremento de la actividad psicomotora del fármaco), de lo anterior se podría inferir que la cafeína actúa selectivamente por género y es en las hembras donde se observan mejor sus efectos; de igual forma, se debe tener en cuenta que la cafeína (150 mg/kg) fué administrada de manera crónica (durante ocho días consecutivos) por lo que se puede resaltar la importancia de la cronicidad en estos los efectos. La administración crónica de cafeína se relaciona (reiteradamente) con grandes cambios en la densidad de los receptores en una gran variedad de regiones cerebrales como el hipocampo y el núcleo lateral de la amígdala, dos áreas de gran importancia para el aprendizaje (Corodimas, Pruitt y Stieg, 2000).

De igual forma Fisher y Guillet (1975) encontraron efectos diferenciales género-relacionados sobre la retención en los sujetos tratados posnatalmente con cafeína. La exposición neonatal a la cafeína mejora significativamente la retención en las hembras y decremента de manera importante la retención en los machos; resultados similares encontrados en el presente estudio. Esta mejoría es bastante clara en las hembras, en los machos en cambio la cafeína disminuye la retención dado que el desempeño de los machos del grupo experimental fue significativamente bajo, menores aciertos y velocidad en esta segunda secuencia espacial. Estos efectos diferenciales relacionados con el género posiblemente dependen del sistema endocrino que es donde posiblemente se establecen las diferencias de conducta entre los géneros.

Sorprendentemente en un estudio con humanos (Santacruz, 2002)

se encontraron efectos benéficos de la cafeína 150mg/kg en una sola toma y ésta mejoraba el aprendizaje verbal, únicamente en las mujeres.

Es importante destacar dos aspectos de estos hallazgos: la cafeína administrada crónicamente incrementa la retención del aprendizaje, no su adquisición, posiblemente debido a que interactúa con diversos procesos involucrados en las huellas de memoria y en la evocación. Similar a los estudios de Angelucci, Cesario, Hiroi, Rosalen, Da Cunha (1983), donde la cafeína mejora la retención de memoria pero no la adquisición. De igual forma Yonkov y Roussinov (1992) observaron que la cafeína 5.0 mg/kg, mejoró la retención; Cestari y Castellano (1999) hallaron efectos benéficos de la cafeína y 0.25, 0.5 y 1.0 mg/kg en la consolidación de la memoria en los sujetos y Buffalo, Gillam, Allen y Paule (1993) advirtieron que la cafeína en dosis bajas tiende a incrementar el aprendizaje.

Entonces en términos generales se puede afirmar que la cafeína en dosis de 150 mg/kg administrada crónicamente incrementa la retención del aprendizaje espacial únicamente en las hembras. Si se tiene en cuenta el desempeño se observa que los machos y las hembras tienen diferente ejecución, aunque esta no es rígida en cada una de las fases evaluadas, además estos efectos diferenciales de fármaco relacionados al género se han encontrado en otros estudios realizados con estimulantes diversos como anfetaminas, cocaína, entre otros. Adicionalmente es importante anotar que se necesita cierta cronicidad en la administración de la droga dado que en la primera fase sólo se observan efectos farmacológicos significativos en el número de aciertos.

Teniendo en cuenta lo anterior se puede afirmar que la cafeína no afecta la adquisición del aprendizaje, de igual forma que en el estudio de (Cestari y Castellano,1999) pero si interviene positivamente en la retención en las hembras y solo si hay cronicidad en su uso.

Los contrastes encontrados entre los géneros, simplemente destacan las diferencias biológicas que existen y que de alguna forma son determinantes en la exhibición de comportamientos característicos de

las hembras y de los machos. Así mismo, se debe tener en cuenta que las diferencias en capacidad motora y sensorial dan lugar a diversidad en la habilidad de aprendizaje de los distintos géneros, pues estas son las diferencias en el contenido del aprendizaje, sin que éstas impliquen necesariamente que los mecanismos y principios del aprendizaje sean diferentes.

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que la cafeína (150 mg/kg) aplicada crónicamente fortalece la retención del aprendizaje espacial, mas no la adquisición, además los efectos benéficos son importantes en las hembras; en los machos en la retención a las 24 horas la debilita.

Referencias

- ARNAUD, M.J. (1993). "Cafeína, Café y Salud". New York: Ed. S. Garattini, Raven Press Ltd.
- ANGELUCCI, ME., VITAL, MA, CESARIO, C., ZADUSKY, CR., ROSALEN, PL, DA CUNNA, C. (1999) The effects of caffeine in animal models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*. 373,135-140
- ANGELUCCI, ME., CESARIO, C., HIROI, RH., ROSALEN, PD., DA CUNHA, C. (1983) Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Acta Physiology Pharmacology Bulgary*. 9, 11-17
- BABOR, J. Y IBARZ, J. (1935). *Química General Moderna*. Editorial Marín S.A.
- BARONE, J., Y ROBERTS, H. (1984). Human consumption of caffeine. In PB Dews (Ed), *Caffeine: Perspectives from recent research*, Berlin: Springer-Verlag.
- BATTIG, K. (1985). *Café: botánica, bioquímica y producción del grano y la bebida*. Eds M.N. Clifford KC Wilson. Publicaciones Croom Helm.
- KATZUNG, B. (1999). *Farmacología básica y clínica*, 7ª ed., México: Manual Moderno.
- BUFFALO, EA., GILLAM, MP., ALLEN, RR. Y PAULE, MG. (1993) Acute effects of caffeine on several operant behavior in rhesus monkeys. *Physiology Behavior*. 54, 415-22
- BUNCH, M.E. (1941). A comparison of retention and transfer of training from familiar material after relatively long intervals of time. *Journal of Comparative Psychology*. 32, 217-231.

- CARRILLO, J.A., JERLING, M., Y BERTILSSON I. (1995). Comments to interaction between caffeine and clozapine, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 14,525-536
- CHALARCA, J. (1976). *El café, cultivo e industria*. Biblioteca el Campesino, Colección Tierra No. 66, Bogotá: Editorial Dos mil.
- CHALARCA, J. (1987). *El café en la vida de Colombia*. Federación Nacional de Cafeteros. Bogotá: Carvajal
- CHALARCA, J. (1998), *Vida y hechos del café en Colombia*, Bogotá.
 CESTARI, V., Y CASTELLANO, C.(1999)Caffeine and cocaine interaction on memory consolidation mice. *Britanic Journal of Pharmacology*.127: 655-660
- COHEN, P. S, Y LOONY, A.T (1973). Schedule- induce mirror responding in the pigeon. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 19, 395-408.
- CHRISTENSEN, L., BURROWS, R. (1990). *Dictary treatment of depression*, Behavior Therapy.
- CORODIMAS, K., PRUITT, J., Y STIEG, J. (2000). Acute exposure to caffeine selectively disrupts context conditioning in rats. *Psychopharmacology*. 152, 376-382
- DALESSIO, D. J. (1994). On the safety of caffeine as an analgesic adjuvant, Headache Quarterly, *Current Treatment and Research*. 36,125-132
- DALY, J. W. (1993). *Caféina, café y salud*. New York: Editorial S. Garattini, Raven Press Ltd.
- HANAWALL, E.M. (1931). Whole and part methods in trial and error learning. *Comparative Psychology Monographs*. Vol. 7. N° 35.
- HASENTRATZ, M.,BATTING, K. et al.(1991).Human Psychopharmacology. *Psychopharmacology*. 6, 277-284.
- HOLTZMAN, S. G., MANTE, S., & MINNEMAN, K. P. (1991). Role of adenosine receptors in caffeine tolerance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 26,256-262
- IZQUIERDO, JA., COSTAS ,SM., JUSTEL,EA., RABILLER, G. (1978) Effects of caffeine on memory of the mouse. *Pharmacology Biochemical Behavior*. 1, 7-10.
- KLEIN, S. (1994). *Aprendizaje, principios y aplicaciones*, 2 ed., España: McGraw-Hill.
- KRUGER, A. (1998). *Consumo de caféina en pacientes psiquiátricos crónicos: efectos y mecanismos farmacológicos*. The University of British Columbia.
- KUBIRARA, H. (1995). Caffeine enhances acute stimulant effect of morphine but inhibits morphine sensitization when assessed by ambulation of mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*. 30,425-433
- TOREN, P., MIZRACHI, I., WOLMER, L., KARNI, N., & WEIZMAN A. (1995). Caffeine withdrawal increases lithium blood level. *Biological Psychiatry*. 83,199-203

- MICHAELIS, M. L., MICHAELIS E. K. & MYERS S. (1979). Adenosine modulation of synaptosomal dopamine release, *Life Sciences*. 322-330
- MILLER, G. A. (1958). Free recall of redundant strings of letters. *Journal of Experimental Psychology*. 56, 485-491.
- MILLER, N.E. (1985). The value of behavioral research on animals. *American Psychologist*, 40, 423-440.
- MUNN, N. L. (1931). An apparatus for testing visual discrimination in animals. *Journal of Genetic Psychology*. 39, 342-358.
- OLIVERIA, EM., RUBIN, MA., BELLOI, CR., BELLOI, MH. AND ROCHA, JB. (1988) Effects of caffeine administration on latent learning ability of male rats in a simple maze task. *Pharmacology Biochemical Behavior*. 29, 411-8
- OLSEN, J. (1991). Estimulants. *Epidemiology*. 133, 734-739.
- RANG H, DALE M y RITLER J. (2000) *Farmacología*, 4ª ed., Editorial Harcourt.
- SALMON, P.R., BARTON, T. (Feb. 1986 Supplement). *Digestive Diseases an Sciences*. Vol. 31. N° 2.
- SANTACRUZ, M., ABRIL, L., ACOSTA, R. Y RONDON, N. (2001). *Efectos de la mezcla de alcohol y cocaína (10 y 20 mg/kg) en la retención de un aprendizaje espacial inicial y en la adquisición de nueva información espacial en ratones CD57 en un laberinto radial*. Universidad Católica de Colombia, Facultad de Psicología.
- SEGAL, M. (1999). Efectos cerebrales de la cafeína. España: Periódico ABC, suplemento de medicina.
- SILVA, L Y FRUSSA-FILHO, P. (1999) The plus maze discriminative avoidance task: a new model to study memory-anxiety interactions. Effects of chlordiazepoxide and caffeine. *Psychopharmacology*. 146, 214-219.
- THEASE, L. Y EVANS, O. (1991). *Farmacognosia*, 13ª ed., Interamericana McGraw-Hill.
- TYLER, V., BRADY, L., Y ROBBERU, J. (1979). *Farmacognosia*, 2ª ed., Librería "El Ateneo" Editorial.
- WALDECK, B. (1971). Some effects of caffeine aminophylline on the turnover of catecholamines in the brain. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 32, 251-260.
- YONKOV, KS., ROUSSINOV, DI (1992) Cholinergic mechanism in the learning and memory facilitating effects of caffeine. *Archives International Pharmacodynamia Therapy*. 331, 94-104.