

Efecto del Período de Manipulación-Exposición y la Resocialización Sobre la Actividad Exploratoria y la Memoria de Ratas Expuestas al Campo Abierto

Carlos Enrique Uribe Valencia¹, María Carolina Velásquez Martínez¹, Carlos Arturo Conde Cotes²

La evaluación comportamental del efecto farmacológico en protocolos como el campo abierto (CA) implica diferentes intervalos de tiempo entre la aplicación del fármaco y la exposición del animal a dicho campo (Intervalo M-E). En observaciones previas en nuestro laboratorio, se había sugerido que la sola manipulación 5 o 30 minutos antes de la evaluación comportamental, podría tener un efecto independiente del fármaco. Las observaciones también habían sugerido que el intervalo de tiempo entre el agrupamiento en sus jaulas y el día del experimento afectaba la actividad exploratoria. El presente trabajo exploró los efectos de diferentes intervalos M-E (0, 5 y 30 minutos) sobre la actividad exploratoria en el CA. Adicionalmente, se evaluó la actividad exploratoria de dos grupos de animales alojados en sus jaulas 4 semanas o 48 horas antes de la exposición al CA (re-socializados). En una segunda exposición de los animales al CA se evaluaron los efectos mnemónicos atribuibles a dichos tratamientos. Los resultados mostraron que: A) La manipulación realizada por el experimentador, cercana a una sesión de análisis comportamental (5 y 30 minutos) en un CA, induce cambios a largo plazo sobre la actividad exploratoria general. B) La re-socialización dada 48 horas antes de la evaluación comportamental en el CA, disminuye la actividad exploratoria general en las dos sesiones de la rata en dicho campo. C) Se comprobó la preferencia de la rata por los lugares protegidos a la vez que se verificó un gradiente de aversividad por zonas del CA. Basado en estos resultados, se recomienda que bioensayos para evaluar fármacos que incluyan medición de actividad exploratoria deben tener en cuenta estos intervalos para la discusión de sus resultados. *Salud UIS* 2002; 34: 146-153

Palabras Clave: Campo abierto, Manipulación, Comportamiento exploratorio, Bio-ensayos

The pharmacological effects over behavioral evaluation in open field (OF) protocol, evolve different intervals of time between the drug application and the exposure of the animal to the open field (A-E interval). Previous observations in our laboratory, had suggested that the handling protocol, 5 or 30 minutes before the behavioral evaluation, could produce independent effects of the drug. The observations also had suggested that the interval between housing in the cage and the experimental day, could modify the exploratory activity. This work assess different A-E intervals (0, 5 and 30 minutes) on the exploratory activity in the OF. Additionally, was evaluated the exploratory activity, of two animal groups housing in cages, 4 weeks or 48 hours before the animal exposition to the OF. On a second animal exposition to the OF (72 hours later) was evaluated the mnemonic effects related to these treatments. The results shown that: A) Handling rat, close to a behavioral session (5 or 30 min) in the OF, induce long term changes of the general exploratory activity. B) Animal re-socialization 48 hours before the behavioral evaluation in the OF, decrease the general exploratory activity of the rat in the two sessions. C) Was proved the preference for the enclosed place, and an aversivity gradient associated to the different places into the OF. Based in these results, we recommend that that experiments to test drugs including exploratory activity, must take in count these intervals to discuss their results. *Salud UIS* 2002; 34: 146-153

Key Word: Open field, Handling, Exploratory behavior, Bio-assays

INTRODUCCIÓN

Protocolos de evaluación comportamental utilizados para estudiar: actividad exploratoria, procesos mnemónicos como la habituación y

procesos relacionados con los trastornos de ansiedad en modelos animales (roedores), incluyen el llamado Campo Abierto (CA) y el Laberinto en Cruz Elevado (LCE).^{1,5,9,15,16,21,22,27,28,29,30,31} En estos protocolos son múltiples los factores que influyen en las manifestaciones comportamentales y de ello dependen los resultados derivados de su implementación como bio-ensayos. Estos factores, que no siempre son bien controlados en la experimentación, podrían alterar no solo la actividad exploratoria general del animal, sino también afectar

¹Estudiantes de la facultad de Salud de la UIS

²MD, Docente Asociado Departamento de Ciencia Básicas Médicas de la UIS

Correspondencia: Carlos Arturo Conde Cotes. E-mail: cconde@uis.edu.co

Recibido Noviembre 19 de 2002, Aceptado Diciembre 28 de 2002

la exploración específica y/o preferencia por los diferentes lugares dentro del CA y del LCE.^{1,5,6,9,12,13,14,16,21,29}

La evaluación comportamental del efecto farmacológico en protocolos utilizando el CA o el LCE, implica diferentes intervalos de tiempo entre la manipulación realizada para la aplicación del fármaco y la exposición del animal al ambiente novedoso (Intervalo M-E),²² este intervalo depende esencialmente de la farmacocinética de la droga utilizada.^{5,22,27,28} En observaciones previas en nuestro laboratorio, se había sugerido que la sola manipulación 5 ó 30 minutos antes de la evaluación comportamental (por ejemplo, al inyectar por vía intraperitoneal el pentilentetrazol o el diazepam respectivamente), podría tener un efecto comportamental independiente del fármaco. Las observaciones también habían sugerido que el intervalo de tiempo entre el agrupamiento de los animales en sus jaulas vivero y el día del experimento (intervalo de re-socialización, I-R), afectaba la actividad exploratoria. Cabe resaltar que algunos laboratorios se abastecen de animales a partir de bioterios de reproducción para luego reagrupar los animales en nuevas jaulas y con nuevos animales en el bioterio de experimentación.

Considerando que aún existen numerosas discrepancias y mucha variabilidad de los resultados derivados del CA y del LCE,^{5,16,21,22} los intervalos M-E e I-R, pudieran ser algunos de esos factores “perturbadores” en la reproducibilidad e impacto de algunas investigaciones; por ello, nuestro laboratorio consideró pertinente realizar un experimento sencillo que contribuyese a evaluar los posibles efectos derivados de las observaciones preliminares. En esa dirección el presente trabajo se propuso: 1. Explorar en ratas expuestas al CA, los efectos de diferentes intervalos M-E (0, 5 y 30 minutos), sobre la actividad exploratoria general y la actividad exploratoria específica por las diferentes zonas del CA. 2. Evaluar los efectos de la re-socialización sobre dicha actividad exploratoria y 3. Evaluar los posibles efectos mnemónicos derivados de los diferentes tratamientos aquí expuestos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se utilizó un total de 40 ratas Wistar machos que al final del experimento pesaron 334.4 ± 25.9 gramos, las cuales fueron transportadas desde el bioterio de reproducción al bioterio de experimentación dentro de la Universidad Industrial de Santander, 4 semanas antes de iniciar los experimentos en el campo abierto. Los animales se mantuvieron bajo ciclos de iluminación natural, con agua

y alimento suministrado a libre demanda. Durante su estadía en el bioterio experimental, los animales fueron manipulados según las necesidades de suministro de comida y aseo cotidiano. En todos los casos, los animales fueron alojados en número de 5 a 6 por jaula.

Para la evaluación de los efectos de diferentes intervalos M-E, Los animales fueron divididos al azar en 3 grupos experimentales (G0, G5 y G30) cuya diferencia consistía en los intervalos de tiempo entre la manipulación realizada por el experimentador y la exposición del animal al campo abierto. Los intervalos fueron: 0, 5 y 30 segundos ($n = 10$ para cada grupo). La manipulación experimental, en todos los casos, fue realizada durante 30 segundos y los animales permanecieron alojados sin reasignación de jaulas durante las 4 semanas previas al experimento comportamental.

Para la evaluación de los efectos de la re-socialización, se comparó el grupo de animales G0 con un nuevo grupo (GRS, $n = 10$) conformado por ratas que fueron redistribuidas en nuevas jaulas con otras ratas que habían permanecido el mismo tiempo en el bioterio experimental (re-socialización). Esta re-socialización se realizó 48 horas antes de la primera exposición al campo abierto y todos los animales fueron manipulados como los del grupo G0.

El campo abierto es un dispositivo cuadrado hecho en madera de 55 cm de ancho, 55 cm de largo y con paredes laterales de 50 cm de altura. Este dispositivo fue colocado en un cuarto con protección acústica y un nivel de iluminación de 208 lux en el centro del campo. En todos los casos, al final de la exposición de un animal, el campo fue limpiado con papel húmedo descartable.

Procedimiento

De acuerdo al tratamiento asignado, cada animal fue tomado directamente de su jaula vivero y manipulado amablemente durante 30 segundos para luego ser colocado en el centro del CA donde se le permitió la

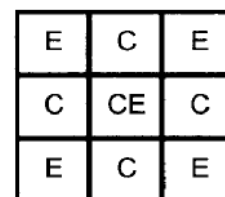


Figura 1. Representación esquemática de una vista superior del campo abierto. Las letras representan las zonas conformadas por los cuadrados virtuales diseñados sobre la proyección. E: Esquinas, C: Corredores, CE, Centro

exploración libre durante 5 minutos. Posteriormente, cada animal fue regresado a su jaula de origen y 3 días después, independiente del tratamiento previo a la primera sesión, todos los animales fueron re-expuestos al campo abierto sin pasar por una manipulación previa. Todas las sesiones en el campo abierto fueron visualizadas desde fuera de la sala experimental por un circuito interno de televisión y fueron grabadas en un sistema de VHS para posterior medida y procesamiento de las variables evaluadas.

A partir de la reproducción de las películas de los experimentos, sobre la pantalla del televisor, el campo abierto fue dividido en 9 cuadrados regulares de manera que se contó con 4 cuadrados correspondientes a las esquinas (zona de esquinas, E), 4 cuadrados ubicados entre las esquinas pero junto a las paredes laterales del campo (zona de corredores, C) y 1 cuadrado central sin paredes laterales (zona centro, CE) (Ver figura 1). Utilizando un programa de registro y procesamiento de comportamientos (PROSTCOM),¹¹ se contaron las entradas y los tiempos de permanencia en las diferentes zonas del campo abierto así como el total de cruzamientos entre todos los cuadrados. Adicionalmente, considerando que 2 de las 3 zonas incluían 4 cuadrados (E y C) mientras que al lugar central (CE) le correspondía a un solo cuadrado, y que esto aumentaba en 4 veces la probabilidad de entradas y de permanencia en las primeras sobre la zona central, los valores (entradas y tiempos de permanencia) derivados de CE, fueron corregidos por dicho factor 4. Estas variables fueron las utilizadas para los análisis entre grupos.

RESULTADOS

Al final del experimento (segunda sesión en el CA), un análisis de varianza (ANOVA) sobre el peso de los animales de los diferentes grupos no mostró diferencias significativas ($F_{3,39} = 0.187$, $p = 0.9$). Con esto se procedió a evaluar los efectos de los diferentes intervalos M-E y la re-socialización (intervalos I-R) sobre la actividad exploratoria general (evaluada por el número de cruzamientos entre los diferentes cuadrados virtuales en que se dividió el CA), y la actividad exploratoria por zonas del CA, tanto en la primera como en la segunda exposición de los animales a dicho CA. (Ver figura 2).

Efectos de los diferentes intervalos M-E sobre la exploración general

Un ANOVA comparando el número de cruzamientos totales realizados por las ratas de los diferentes M-E en el CA durante la primera sesión, no mostró diferencias significativas ($F_{2,29} = 0.939$, $p = 0.4$). De la misma forma no se encontraron diferencias significativas entre los

cruzamientos realizados durante la segunda sesión ($F_{2,29} = 2.405$, $p = 0.1$). Considerando que este resultado negativo se derivó de una prueba con muy bajo poder (0.4, deseable de 0.8), se utilizó una prueba t para muestras pareadas, para comparar los cruzamientos realizados por cada grupo durante la primera sesión con los correspondientes realizados durante la segunda sesión. Los resultados indicaron que los animales con M-E de 5 y 30 minutos presentaron una disminución significativa de dichos cruzamientos durante la segunda sesión ($t = 3.172$, $p = 0.011$ y $t = 2.349$, $p = 0.043$ respectivamente). Esta disminución no ocurrió con los animales del M-E de 0 minutos (G_0) ($t = 1.55$, $p = 0.155$).

Efectos de los diferentes intervalos M-E sobre la exploración específica por zonas

Se compararon las entradas a las zonas E, C y CE de los diferentes grupos (G_0 , G_5 y G_{30}). Los resultados derivados de un ANOVA de dos factores (zona e intervalo M-E) sobre la variable entradas, mostraron que hubo diferencias atribuibles a la zona del CA ($F_{2,89} = 41.16$, $p < 0.001$), no habiendo diferencias atribuibles a los intervalos M-E ni interacciones entre los dos factores. Una prueba *post hoc* de Bonferroni para comparaciones múltiples, mostró que los animales entran menos veces a la zona CE del CA que a las zonas E y C ($p < 0.05$ en ambos casos) (Ver figura 3 A).

El mismo tipo de análisis, aún en la primera sesión en el CA, sobre la variable: tiempo de permanencia, mostró también diferencias atribuibles a los lugares del CA ($F_{2,89} = 593.48$, $p < 0.001$) pero no hubo diferencias atribuibles

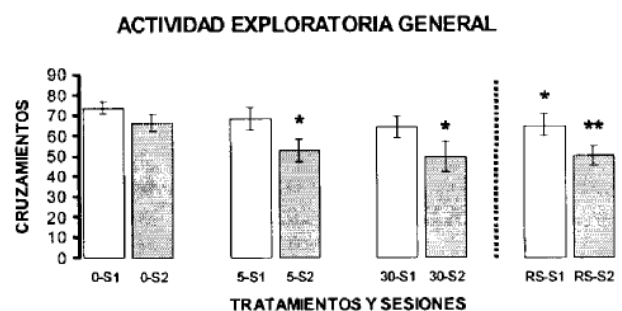


Figura 2. Promedio \pm un error estándar de los cruzamientos totales realizados durante las sesiones 1 (barras claras) y 2 (barras oscuras) para los diferentes grupos (G_0 , G_5 , G_{30} y GRS). * diferencia significativa ($p < 0.05$) entre la sesión 2 y la sesión 1. ** Diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los cruzamientos realizados por los animales de GRS durante la sesión 2 y los cruzamientos correspondientes del grupo G_0 .

ni a los intervalos M-E ni a las interacciones entre los dos factores. La prueba de Bonferroni mostró que la permanencia en el lugar CE fue menor que en los lugares C y E y la permanencia en el lugar C, fue menor que en el lugar E ($p < 0.05$ en todos los casos) (Ver figura 3 B).

En contraste con la primera sesión, un análisis semejante (ANOVA de dos factores: zona e intervalo M-E) para las entradas durante la segunda sesión en el CA, mostró diferencias atribuibles tanto a la zona ($F_{2,89} = 27.53$, $p < 0.001$) como al grupo experimental ($F_{2,89} = 4.58$, $p = 0.013$). La prueba de Bonferroni indicó que los animales entraban menos al lugar CE que a E ó C (semejante a la primera sesión) y los animales del G0 presentaron mayor exploración que los animales del grupo G30 ($p < 0.05$ en todos los casos). No se encontraron diferencias entre los otros grupos (Ver figura 3C).

El mismo ANOVA de dos factores sobre la variable tiempo de permanencia en las zonas durante la segunda sesión en el CA mostró solamente diferencias atribuibles a la zona ($F_{2,89} = 1413$, $p < 0.001$) pero no a los grupos o interacciones entre estos dos factores. La prueba *post hoc* de Bonferroni mostró que la permanencia en la zona CE fue menor que en las zonas C y E y adicionalmente, la permanencia en la zona C fue menor que en la zona E ($p < 0.05$ en todos los casos) (Ver figura 3 D).

Efectos de la re-socialización sobre la exploración general

Fueron comparados los cruzamientos realizados por los animales con diferentes intervalos I-R mediante una prueba *t* para muestras independientes. Los grupos fueron: Los "socializados" 4 semanas antes de la exposición al CA (G0) y los re-socializados 48 horas antes de la exposición al CA (GRS). Los resultados muestran que durante la primera exposición al CA, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos ($t = 1.38$, $p = 0.184$) mientras que durante la segunda sesión, los animales del grupo G0 exploraron más que los del grupo GRS ($t = 2.43$, $p = 0.026$) (Ver figura 1).

Una prueba *t* para muestras pareadas que comparó los cruzamientos realizados durante la primera sesión con los de la segunda sesión en el CA mostró, por una parte, que no hubo diferencias para los del grupo G0 ($t = 1.55$, $p = 0.155$) mientras que hubo una disminución de los cruzamientos en la segunda sesión para los del grupo GRS ($t = 2.097$, $p = 0.065$).

Efectos de la re-socialización sobre la exploración específica por zonas

Análisis de varianza de dos factores (zona del CA e intervalo I-R) sobre la variable: entradas; mostró que durante la primera sesión en el CA, hubo diferencias

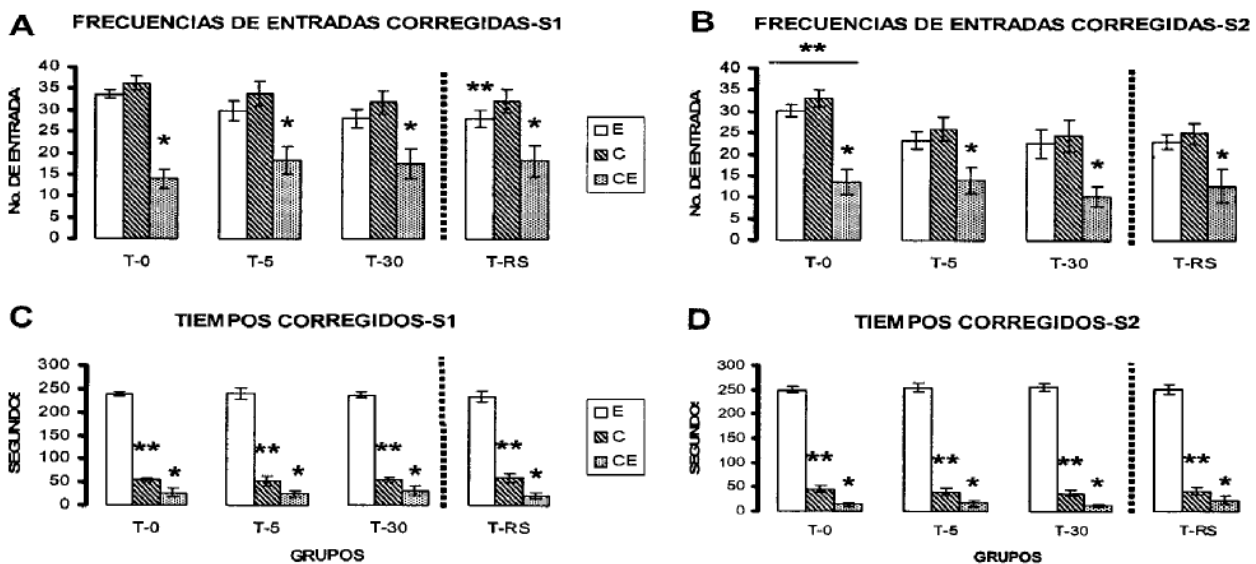


Figura 3. Promedios \pm un error estándar de las frecuencias de entradas corregidas por el factor 4 para la zona centro (CE) y frecuencias crudas para las zonas: Esquina (E) y Corredor (C) durante la primera y segunda sesión en el CA (2 A y 2B respectivamente). Las figuras 2 C y 2D, representan los valores de los tiempos de permanencia corregidos en las mismas zonas antes anotadas, tanto para la primera sesión (2C) como para la segunda sesión (2D). En las figuras A y B: * Menor número de entradas en CE que en E y C. ** en A: Menor número de entradas en E del grupo GRS que las correspondientes del G0. ** en B: Mayor actividad de exploratoria de G0 con respecto a G30. EN Gráficas C y D: * Menor tiempo de permanencia en CE que en E y C. **: Menor tiempo de permanencia en C que en E. En todos los casos el nivel de significancia fue menor de 0.05.

atribuibles a la zona del CA ($F_{2,59}=34.44$, $p<0.001$) pero no debidas al intervalo I-R ni a las interacciones de los dos factores. Sin embargo, dado que el poder de la prueba fue menor que el deseable, se procedió a realizar una prueba t para muestras independientes, para comparar las entradas a cada zona de los dos grupos por separado. Los resultados mostraron que hubo un mayor número de entradas de los animales del grupo G0 que las realizadas por el grupo GRS al lugar E en la primera sesión en el CA ($t=2.418$, $p=0.026$).

El mismo tipo de análisis aplicado durante la primera sesión a la variable: tiempo de permanencia, mostró solamente diferencias atribuibles a la zona ($F_{2,59}=382.17$, $p<0.001$), de manera que la aplicación *post hoc* de Bonferroni indicó que los animales permanecieron menos tiempo en la zona CE que en C y E, y que permanecieron menos tiempo en C que en E ($p<0.05$ para todos los casos) (Ver figura 3A).

En contraste con la primera sesión, un ANOVA de dos factores (zona del CA e intervalo I-R) sobre la variable: entradas durante la segunda sesión en el CA, mostró diferencias atribuibles a la zona ($F_{2,59}=23.24$, $p<0.001$) y al intervalo I-R ($F_{1,59}=6.91$, $p=0.01$) pero no hubo interacciones significativas entre los factores. La prueba de Bonferroni indicó por una parte, que hubo menos entradas en la zona CE que en las E y C ($p<0.05$ en ambos casos), no habiendo diferencias entre las entradas en E y C. Por otro lado, hubo un mayor número de entradas en el grupo G0 que en el GRS. La misma prueba aplicada a la variable tiempo de permanencia, durante la segunda sesión mostró diferencias sólo atribuibles a la zona ($F_{2,59}=663.7$, $p<0.001$) y Bonferroni indicó que los animales permanecieron menos tiempo en CE que en C y E, y que permanecieron menos tiempo en C que en E ($p<0.05$ en todos los casos).

Finalmente, con el objetivo de verificar si habían cambios comportamentales de la primera para la segunda sesión y que fueran selectivos a cada zona del CA, se realizaron pruebas t pareadas para comparar las entradas y los tiempos de permanencia en cada zona por separado. Los resultados mostraron: (a) Que en general se detectan más cambios en las entradas que en los tiempos de permanencia y de manera sistemática, donde estos ocurrieron, en la segunda sesión hubo una disminución de dichas entradas. (b) Que los animales del G0 no presentaron cambios ni de las entradas ni de los tiempos de permanencia en los diferentes lugares. (c) Que el G5 no presentó cambios de los tiempos de permanencia en los diferentes lugares. (d) Que los grupos G30 y GRS son los que presentan cambios tanto de las entradas

como de los tiempos de permanencia de manera que las ratas exploran menos en la segunda sesión y permanecen más tiempo en las esquinas a expensas de disminuir su permanencia en los corredores (Ver tabla 1).

DISCUSIÓN

Acerca de la actividad exploratoria general

Múltiples pueden ser los comportamientos indicadores de actividad exploratoria^{15,16} sin embargo, el criterio más ampliamente utilizado se relaciona con los desplazamientos que realiza el animal en un determinado ambiente. Por tal motivo fueron seleccionados los cruzamientos entre los diferentes cuadrados virtuales del CA, como uno de los tantos indicadores posibles de actividad exploratoria. Este tipo de actividad suele disminuir minuto a minuto durante una sesión y su disminución puede continuar sistemáticamente en exposiciones consecutivas diarias, esto suele ser interpretado como un proceso de memoria de habituación.^{9,16,21} La actividad exploratoria puede ser influenciada entre otras cosas, por el peso de los animales, los niveles de iluminación, las manipulaciones durante los períodos perinatales, la cepa del animal, algunos fármacos psicotrópicos e inclusive por diferentes vehículos de fármacos.^{5,6,9,13,16} En el presente experimento se pretendió mantener homogeneizadas estas condiciones para todos los grupos de animales.

Los resultados aquí obtenidos apuntan a que sólo la manipulación por los intervalos M-E de 5 y 30 minutos produjeron efectos sobre la actividad exploratoria general cuando se compararon los cruzamientos de la primera con los de la segunda sesión, esto sugiere que dicho efecto puede resultar muy sutil y es evidenciable a largo plazo probablemente como consecuencia de los procesos mnemónicos de habituación.¹⁶ Hoy es bien sabido que las experiencias nuevas suelen desencadenar

Tabla 1. Comparaciones entre la primera y la segunda sesión de las entradas y los tiempos de permanencia en los diferentes lugares del campo abierto para los diferentes grupos. 1>2: Valores de la sesión 1 mayores que los de la sesión 2. 2>1: Valores de la sesión 2 mayores que los de la sesión 1. En los casos indicados, la significancia dada por una prueba t pareada fue menor de 0.05.

ZONA	ENTRADAS GRUPOS				PERMANENCIA GRUPOS			
	G0	G5	G30	GRS	G0	G5	G30	GRS
Esquina		1 > 2		1 > 2			2 > 1	2 > 1
Corredor			1 > 2	1 > 2			1 > 2	1 > 2
Centro		1 > 2	1 > 2					

respuestas de estrés y/o de tipo ansiedad.^{3,4,6,24,26,31} También es bien sabido el que los procesos de consolidación de la memoria pueden ser potenciados por situaciones con alto contenido emocional tanto en animales como en humanos;^{7,8,17,18,19,20,23,26,31} adicionalmente, los procesos de memoria suelen ser dependientes del tiempo,²⁵ esto es, cada proceso tiene una cinética propia de adquisición y consolidación. Considerando estos aspectos, los animales que fueron manipulados 5 ó 30 minutos antes de la primera sesión en el CA, pero no los que no fueron manipulados previamente (G0), mostraron una disminución de su actividad exploratoria general en la segunda sesión, esto puede ser interpretado si se considera que estos animales cuando ingresaron al CA, podrían estar en un mayor nivel o estado de emocionalidad que los que no fueron manipulados previamente. Esta emocionalidad podría haber potenciado la consolidación de la memoria.

La anterior interpretación se ve reforzada por la exploración de las zonas específicas del CA. Hoy es bien sabido que los roedores manifiestan una preferencia por los lugares protegidos o cerrados sobre los desprotegidos o abiertos.^{3,4,26,27} Este comportamiento se acepta como una clase de memoria filogenética específica de la especie.^{3,4} Desde ese punto de vista, era de esperarse que los animales entraran menos veces a la zona central del CA y existiera lo que podría interpretarse como un gradiente de aversividad entre las diferentes zonas, de manera que existiera una mayor preferencia (tiempo de permanencia) por las esquinas, luego por los corredores y luego por el centro. Este tipo de manifestaciones fue confirmado en las dos sesiones para todos los grupos. Cabe resaltar, que las entradas en las zonas E y C fueron equivalentes, probablemente porque corresponda a la ruta de tránsito preferida por los animales, dado el diseño cuadrado del CA.

Adicionalmente, las comparaciones pareadas entre las entradas a cada lugar (Sesión 1 vs. Sesión 2) también fortalecen las interpretaciones anteriores. Esto es, de manera sistemática, los animales mantuvieron una baja preferencia por el centro mientras que en los manipulados en los intervalos 5 y 30, en la segunda sesión disminuyeron su preferencia por el lugar C y aumentaron su preferencia por el lugar E. Todo esto apunta a que la manipulación cercana a la experiencia en el CA, pudo haber potenciado un estado de emocionalidad intenso (aditivo entre la manipulación por el experimentador y la novedad del CA) y con ello los procesos mnemónicos. La sociobiología sugiere que diferentes factores como la densidad poblacional de animales, las interacciones sociales que incluyen definición de dominancia y

marcación de territorio, pueden modificar significativamente el comportamiento del animal en un determinado lugar.³

El presente trabajo mostró que la re-socialización realizada 48 horas antes de la experiencia exploratoria en el CA, disminuyó la actividad exploratoria general (Ver figura 2) de los animales durante la primera sesión, probablemente a expensas de la disminución de la exploración de la zona E. Sin embargo, en esta sesión no hubo evidencias de cambios en el grupo GRS relacionados con las preferencias por lugar evaluadas por los tiempos de permanencia en las diferentes zonas. Esto sugiere que dado que no hubo manipulación previa de estos animales, el “peso” emocional atribuido a cada zona fue el resultado de las características intrínsecas del CA, pero la disminución de la actividad exploratoria general puede ser el resultado de los procesos adaptativos derivados de la nueva sociedad a la que fue expuesto el animal. Esto podría significar una disminución de la “iniciativa” dada por el riesgo de la posible competencia con otros animales. Esta última interpretación se podría ver reforzada por el hecho de que en la segunda sesión, nuevamente, los animales G0, tuvieron mayor actividad que los GRS, sugiriendo que los 3 días adicionales de permanencia con los mismos animales, no hubiera liberado su “iniciativa” exploratoria. Adicionalmente, el hecho de no haber diferencias entre los grupos por la preferencia por las zonas, sugiere la misma interpretación dada para este fenómeno en la sesión 1.

Finalmente, la re-socialización 48 horas antes de la exploración del CA, puede haber inducido un estado de emocionalidad alto durante la primera sesión de manera que los procesos mnemónicos asociados a las diferentes zonas, pudo haber sido potenciado de manera específica. Esto puede evidenciarse por el hecho de registrar cambios coherentes tanto en las entradas como en los tiempos de permanencia en cada zona durante la segunda sesión.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Tomando en consideración todo lo anteriormente discutido puede concluirse que:

1. La manipulación realizada por el experimentador, cercana a una sesión de análisis comportamental en un CA, induce cambios a largo plazo (mnemónicos) sobre la actividad exploratoria general. Esto podría deberse a que dicha manipulación, podría constituirse en un aumento de la emocionalidad involucrada en el proceso de exploración.

2. La re-socialización dada 48 horas antes de la evaluación comportamental en el CA, podría disminuir la actividad exploratoria general en una primera experiencia de la rata en dicho campo, probablemente dado por las implicaciones relacionadas con la competencia entre animales. Estos cambios producen un efecto duradero, evidenciable en una segunda sesión en el CA, 72 horas después de la primera experiencia.
3. Los resultados derivados del presente trabajo comprueban la preferencia de la rata por los lugares protegidos (zona E) al tiempo que se verifica un gradiente de aversividad por zonas donde el centro resulta la zona menos preferida.

Por lo anteriormente expuesto, resulta necesario que en los experimentos donde se evalúan procesos mnemónicos, sean considerados los intervalos M-E y los intervalos I-R como una variables que puede influenciar los resultados comportamentales.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Industrial de Santander, COLCIENCIAS, proyecto 1102-05-10218, Universidad Pontificia Bolivariana de Bucaramanga por su apoyo financiero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bätting K. Drug Effects on Exploration of a Combined Maze and Open-Field System by Rats. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1969;159:880-897
2. Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditiones reactons to threat in rats with amigdaloid lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1972; 81: 281-290
3. Blanchard DC, Blanchard R.J. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual Review of Psychology* 1988: 43-68
4. Blanchard DC, Blanchard RJ. An ethoexperimental analysis of defense, fear and anxiety. In N. McNaughton and G. Andrews (Eds.) *Anxiety*, University of Otago Press, 1990: 124-133
5. Brett R, Pratt J. Chronic Handling Modifies the Anxiolytic Effect of Diazepam in the Elevated Plus-Maze. *European Journal of Pharmacology* 1990;178:135-138
6. Broadhurst P. Psychogenetics of Emotionality in the Rat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1969;159:806-823
7. Cahill L, McGaugh JL. A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal *Consciousness Cognitive*. 1995;4: 410-421
8. Cahill L, Brioni J, Izquierdo I. Retrograde Memory Enhancement by Diazepam: Its Relation to Anterograde Amnesia, and Some Clinical Implications. *Psychopharmacology* 1986:554-556
9. Candland D, Nagy Z. The Open-Field: Some Comparative Data. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1969;159:831-847
10. Castro C, Hogan J, Benson K, Shehata C, Landauer M. Behavioral Effects of Vehicles: DMSO, Ethanol, Tween-20, Tween-80 and Emulphor-620. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1995;50:521-526
11. Conde C, Costa V, Tomaz C. Prostcom: Un conjunto de programas para registro y procesamiento de datos comportamentales e investigaciones de fisiología y farmacología BIOTEMAS 2000; 13(1):145-159
12. Conde C, Ayala JO, Botelho S, Herrera AB, Velásquez MC. La vía visual puede ser el disparador en el modelo del laberinto en cruz elevado. *Salud UIS* 2001;3:191-196
13. Báez AM, Ayala JO, Conde C. Evaluación comportamental comparativa por género y selección genética de ratas expuestas al laberinto en cruz elevado. *Salud UIS* 2001;3:197-202
14. Díaz FA, Conde C. Reactividad emocional y líneas psicogénicas en modelos aimales de experimentación. *Salud UIS*. 2001;3: 203-214
15. Cruz A, Frei F, Graeff F. Ethopharmacological Analysis of Rat Behavior on the Elevated Plus Maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1994;49:171-176
16. Denenberg V. Open-Field Behavior in the Rat: What does it mean? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970:852-859
17. Frank JE, Tomaz C. Enhancement of declarative memory associated with emotional content in a brazilian sample. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2000; 33 (12):1483-1489
18. Frank JE, Arruda F, Tomaz C. Evaluation of emotional memory in patients with unilateral temporal lobectomy. *Salud UIS* 2001; 33(3): 215-220
19. Hamann SB, Cahill L, McGaugh JL, Squire LR. Intact enhancement of declarative memory for emotional material in amnesia. *Learning and Memory* 1997;4: 301-309
20. Helmstetter FJ. Contribution of the amygdala to learning and performance of conditional fear. *Physiology and Behavior* 1992;51:1271-1276
21. Henderson N. Prior-Treatment Effects on Open-Field

- Emotionality: The need for Representative Design. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990;860-867
22. Hogg S. A Review of the Validity and Variability of the elevated Plus-Maze as an animal Model of Anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1996;54:21-30
23. LeDoux JE, Romanski L, Xagoraris A. Indelibility of subcortical emotional memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1987;1:238-243
24. Lester D. The effect of fear and anxiety on exploration and curiosity: toward a theory of exploration. *The Journal of general Psychology* 1968;79: 105-120
25. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966; 153:1351-1358
26. Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior *The Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1955;48:254-260
27. Pellow S, Chopin P, File S, Briley YM. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 1985;14:149-167
28. Pellow S, File S. Anxiolytic and Anxiogenic Drug Effects on Exploratory Activity in an Elevated Plus-Maze: A Novel Test of Anxiety in the Rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1986;24:525-529
29. Rodgers R, Lee C, Shepherd J. Effects of Diazepam on Behavioral and Antinociceptive Responses to the Elevated Plus-Maze in Male Mice Depend Upon Treatment Regimen and Prior Maze Experience. *Psychopharmacology* 1992;106:102-110
30. Rodgers R, Shepherd J. Influence of Prior Maze Experience on Behaviour and Response to Diazepam in the Elevated Plus-Maze and Light/Dark Test of Anxiety in Mice. *Psychopharmacology* 1993;113:237-242
31. Russell PA. Relationships between exploratory behavior and fear: a review. *British Journal of Psychology* 1973: 417-433
32. Whimbey A, Denenberg H. Two Independent Behavioral Dimensions in Open-Field Performance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1967;63:500-504