

## Investigación sobre la memoria: Dr. Mark R. Rosenzweig

Brandon P. Reines, D.V.M.

Rosenzweig ha recibido \$648,656 dólares del NIMH. Sus estudios iniciales involucraron la comparación de las habilidades mentales de las ratas guardadas en jaulas vacías en los laboratorio y las habilidades mentales desarrolladas por las ratas que eran mantenidas en jaulas, con juguetes. Más recientemente, la investigación de Rosenzweig ha involucrado el entrenamiento de ratones para evitar el entrar a compartimientos en los cuales recibirían choques eléctricos. El, luego inyectaría varios químicos,

los cuales pensaba, influirían en la modelación de su memoria a través de orificios hechos sobre sus pieles. El propósito era determinar si los químicos ocasionaban al ratón "el olvido" de su previo entrenamiento e ingresar en el compartimiento electrificado. Durante 1985, que fue el último año en que Rosenzweig recibió fondos del NIMH, empleó 2500 ratones en sus experimentos.

Rosenzweig es uno de los fisiólogos psicológicos mejor conocidos de la nación. Por casi tres décadas, Rosenzweig ha procurado iluminar la memoria humana a través de experimentos con animales. En la introducción al bien conocido texto para graduados de Rosenzweig, *Physiological Psychology*, él reclamó que la investigación fisiológica de la psicología en animales ha llevado a muchas mejoras en la salud. Posteriormente, en su libro, él indicó que los experimentos de la memoria en animales, inclusive su propia investigación, han llevado a avances mayores en el tratamiento de desórdenes de memoria en humanos. Dos de las afirmaciones de Rosenzweig se analizarán con todo detalle. Primero, en la *Psicología Fisiológica*, Rosenzweig escribió:

**Afortunadamente, muchos deterioros y desórdenes ahora se pueden aliviar. Por ejemplo:**

**1) Ahora se cree que para el año 2000 la incidencia del atraso mental puede ser reducida a la mitad mediante la aplicación de principios aprendidos a través de la investigación. Los factores que contribuyen a esta reducción serán, consejeros genéticos, el diagnóstico temprano de ciertos desórdenes metabólicos, mejor nutrición, y estimulando adecuadamente el medioambiente.**

**2) Antes de la introducción de drogas antipsicóticas efectivas en los 50, la mitad de las camas de los hospitales en los Estados Unidos fueron ocupadas por pacientes enfermos mentales. Ahora el número de personas que requieren hospitalización son dramáticamente más bajos. Las nuevas drogas engendran esperanzas de volver más pacientes psiquiátricos a desempeñar roles completos en la comunidad.**

**3) Los descubrimientos que revelan el modo de acción de las drogas que crean dependencia y su efecto en el sistema nervioso dan esperanzas de que habrá curaciones efectivas para personas adictas a las drogas y prevención del daño a los niños nacidos de madres que toman drogas. (1982, P. 5)**

Una crítica punto por punto de las tres afirmaciones de Rosenzweig sigue a continuación:

1) La predicción de Rosenzweig acerca de que la investigación en animales sobre el hecho de que la fisiología de la psicología conduciría a una reducción de un 50% en la incidencia del retardo mental en el año 2000, se hace sin pruebas. Sin duda, la postura de Rosenzweig acerca de que "estimulando adecuadamente los ambientes" durante el desarrollo temprano de la niñez disminuirá la incidencia del atraso mental se basa en su propia investigación en animales y otros experimentos semejantes. En los 60, Rosenzweig y sus colegas encontraron que las ratas mantenidas en una jaula con una variedad de ruedas y juguetes comunes se desenvolvían mejor en tareas complejas tales como correr a través de laberintos. (Rosenzweig et al., 1964). Mientras los hallazgos de Rosenzweig se anunciaron en la prensa científica, nunca hubo ninguna prueba de que los datos de los ratones es consecuente con observaciones de niños humanos. En una crítica hecha en 1973 de tal investigación animal, el Dr. J. P. Das explicó que los datos humanos son contrarios, de hecho, a los datos animales:

Ha habido en los últimos años alguna revisión de los datos animales en ambientes restringidos y su aplicación o la

extrapolación a humanos. Una buena revisión la presenta en Jensen..

Por ejemplo, se ve que aún en estudios animales cuando un animal se mantiene en un ambiente encendido y por contraste se traslada a uno oscurecido, y manteniendo todas las otras condiciones constantes, el animal típicamente no muestra los efectos de enfermedad debido a la privación sensorial. En segundo lugar, los animales que se han criado en un ambiente restringido sí, muestran las desventajas iniciales en aprender sobre esa discriminación, pero tales desventajas desaparecen gradualmente con la exposición a un ambiente normal.

Es decir, el espacio entre los animales privados de sus sentidos, y el de aquellos que comienzan en un entorno normal pero se estrecha su espacio hasta acercarse al animal privado del mismo, ese animal está preparado cada vez más a integrarse a un ambiente normal que el que tuvo su exposición inicial restringida. En el caso de niños humanos, sin embargo, sucede exactamente lo contrario.

El espacio entre un niño culturalmente en desventaja y un niño con ventajas culturales, comienza a crecer con la edad y la exposición al aprendizaje normal en el aula. Las pruebas de coeficiente intelectual revelan un espacio más y más ancho entre,

diríamos el niño carenciado y el niño burgués a medida que ellos progresan en los años escolares. Tales consideraciones conducen a que uno se pregunte sobre la validez de extender los hallazgos de la investigación

con animales al niño culturalmente en desventaja" (P. 4).

2) Debido a que ha surgido un verdadero debate sobre la experimentación psicológica en animales, varios psicólogos experimentales que conducen ensayos, han reclamado que la experimentación animal condujo al encuentro de las mejores drogas antipsicóticas (Miller, 1983). Es entendible que el descubrimiento de antipsicóticos sea el foco de atención, porque tales drogas representan parte de los escasos tratamientos para las enfermedades mentales que hayan demostrado ser efectivas en ensayos humanos controlados (Melmon y Morelli, 1985).

De hecho, se sabe bien entre los farmacólogos, que los efectos de las drogas principales para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos se encontraron vía la serendipia clínica - de sus efectos colaterales en pacientes humanos, McIlwain, 1957; Woolley, 1963; Baldessarini, 1977; Sitaram y Gershon, 1983). En el U. S. Public Health Service Study Establishing the Efficacy of Psychotropic Agents, los redactores escribieron, "Durante la breve historia del tratamiento a pacientes deprimidos con drogas, la eficacia terapéutica casi siempre ha evolucionado a partir de la experiencia clínica - generalmente por casualidad" (1971, P. 101).

En forma semejante, el desarrollo de la clorpromazina para el tratamiento de la esquizofrenia (Caldwell, 1970) se basó en observaciones clínicas. Los astutos clínicos notaron que el antihistamínico prometazina causaba somnolencia a los pacientes y se mostraban menos interesados acerca de su ambiente (ataráxico). El potencial para calmar a pacientes quirúrgicos alentaron a los investigadores a buscar una droga más poderosa. No había buenas pruebas con animales para investigar los efectos atarácicos, porque los antihistamínicos habían hecho a los animales de laboratorio, hiperexcitables, y no los calmaba. Finalmente, se escogió la Clorpromazina para los ensayos clínicos porque, como la prometazina, provoca en la rata un aumento en su desempeño. Para el inicio del ensayo se utilizó inicialmente el probar la fuerza muscular de los animales en forma experimental, y su aplicabilidad a la ataraxia fue dudosa.

Más tarde, sus efectos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia fueron descubiertos enteramente por observaciones clínicas. Parece que la prueba con animales sirvió más como una justificación para realizar ensayos clínicos que como para dar un pantallazo efectivo sobre las drogas clínicamente útiles. Mientras J. Swazey (1979) mantuvo que las pruebas con animales llevó al descubrimiento de la clorpromazina, no hay evidencia científica que ese fuera el caso.

Desde que las fenotiazinas que eran ineficaces en experimentos con animales no fueran probados clínicamente, no fue posible demostrar estadísticamente el indicio de que se incrementa el desempeño en mejor forma a la selección aleatoria. Otro antipsicóticos han sido "probados" primero en animales por mecanismos semejantes. Todo esos enfoques tienen dudosa aplicabilidad sobre la esquizofrenia, porque es improbable que otro animal además del hombre, pueda sufrir de

esquizofrenia. Incluso si los animales no humanos desarrollaran la esquizofrenia, nosotros no tendríamos manera de hacer el diagnóstico, porque los animales no pueden expresarse con palabras ni engañar a los humanos ni expresar otros signos de esta enfermedad mental. Así, los investigadores han dependido de pruebas con animales que resulta toscas, tales como el signo en la mejora del desempeño, que no puede tener relación con la eficacia futura en el efecto psiquiátrico humano.

3) Con respecto a la adicción a las drogas, la única medicación nueva que ha demostrado una promesa para tratarla, es la imipramina, antidepresivo bien conocido. El Dr. Jeffrey Rosecan, director del Cocaine Abuse Treatment Program at Columbia-Presbyterian Medical Center en Nueva York descubrió el efecto anti-adicción de la imipramina por serendipia clínica. Al tratar adictos deprimidos por cocaína con imipramina, Rosecan encontró que los pacientes pueden llegar a no tener "alta dependencia" de la cocaína. Basado en esta observación clínica, él comenzó a tratar a adictos de la cocaína con la droga, y ha informado sobre este efecto en casi 75% de sus pacientes. Irónicamente, mientras los efectos de la droga fueron descubiertos claramente por estudios clínicos, los científicos ahora prueban imipramina en animales. Un 6 de julio de 1986 el *L.A. Times* informaba:

"Y ahora los usos imprevistos de tales drogas han enviado a los neurocientíficos de vuelta a sus laboratorios a realizar los estudios con animales.. Esto es una sucesión excepcional de acontecimientos porque las drogas nuevas se prueban en animales antes que ellas sean suministradas a humanos." Los efectos de la metadona en adictos a los narcóticos fueron descubiertos también por la serendipia clínica, que llevó a su amplio uso en la desintoxicación por heroína (Dole y Nyswander 1965). En su texto, Rosenzweig mantuvo que investigación con animales ha llevado al descubrimiento de drogas restauradoras de la memoria:

**"Algunas drogas que se ha mostrado que sirven para modular la formación de la memoria y/o para afectar la recuperación de la memoria en animales de laboratorio ahora se ha encontrado que son efectivos en seres humanos. Por ejemplo, la arecolina, un agonista colinérgico, y la colina, un precursor de la acetilcolina, mejora el aprendizaje verbal serial en sujetos humanos normales; la escopolamina, un antagonista colinérgico, lo daña. Los sujetos que más fueron afectados por ambas drogas eran los que mostraron los valores más pobres de aprendizaje bajo condiciones controladas. Es decir, estas drogas pueden ser útiles en llevar a los individuos hacia un nivel óptimo de la actividad colinérgica pero no pueden ser capaces de mejorar los que están ya en dicho nivel.. La pisostigmina mejoró tanto el almacenaje como la recuperación del material verbal en sujetos humanos normales.. La vasopresina ( hormona antidiurética) ha sido demostrado recientemente que se encuentra en el cerebro, donde puede ser un transmisor sináptico. La vasopresina que se administra a roedores ha demostrado que ayudan en la formación de la memoria.. Siguiendo este principio, un estudio piloto con cuatro casos de amnesia encontró que administrándose vasopresina por unos pocos días produjo la recuperación de la memoria en cada caso.. (1982, págs. 634-5)"**

Para entender completamente la inexactitud de declaraciones de Rosenzweig, es necesario explicar cómo algunos de las mayores drogas para el tratamiento de desórdenes del cerebro se descubrieron realmente. Uno de los avances más importantes en el tratamiento de cualquier desorden en décadas recientes es el descubrimiento de la eficacia de L-dopa contra el parkinsonismo. L-dopa se probó en pacientes con enfermedad de Parkinson porque los cerebros de tales pacientes contienen muy poca dopamina (Ehringer y Hornykeiwicz, 1960). De igual manera, los investigadores llegaron a estar interesados en probar a la colina y las sustancias relacionadas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer y otros pacientes con demencia presenil porque los cerebros de tales pacientes tienen bajos niveles de la enzima que produce acetilcolina (Spillane et al., 1977). Mientras tales drogas han fallado en demostrar su efectividad en restaurar la memoria en ensayos humanos controlados, las declaraciones de Rosenzweig procuran hacer que la investigación con animales "parezcan buenas" haciendo varias "señales positivas" pero con puntos no pertinentes en absoluto. No hay diferencia si la acetilcolina mejora la

"memoria" en los animales y quizás en unos pocos voluntarios humanos normales (aunque las observaciones humanas incontrolables no son generalizables).

Mientras la idea para utilizar análogos de la acetilcolina para tratar el Alzheimer surgió de observaciones clínicas, la droga ha fallado en mejorar el funcionamiento de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. La discusión sobre la vasopresina es también superflua. Ninguna droga, incluida la vasopresina, han demostrado ser efectivas contra cualquiera de los síndromes amnésicos (Crook et al., 1986). Irónicamente, el investigador que emplea animales que hizo los estudios animales originales con la vasopresina no creyó realmente que mejorara la "memoria" *per se*, pero fue convencido por sus colegas de utilizar la palabra "memoria" para ganar la publicidad para su investigación (Parnham y Bruinvels, 1983, P. 328). Lo cierto es que virtualmente cada mejor droga para el tratamiento de desórdenes del cerebro, inclusive enfermedades mentales, se han descubierto por la serendipia clínica.