

## ALTERACIÓN CONDUCTUAL DEL MUS MUSCULUS OCASIONADOS POR LA ADMINISTRACIÓN DE FLUOXETINA

Clave del proyecto: CIN2012A10206

Colegio Francés del Pedregal (1015)

Sección Preparatoria

Asesores: Mtra. Claudia Karina Torres Villaseñor

Autores: Melissa Cordero Ortega

Alina Hampshire Santibañez Nuñez

Ma. Ximena Martínez Kobeh

Área de conocimiento: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

Disciplina: Biología

Tipo de investigación: Experimental

Lugar y fecha: Colegio Francés del Pedregal - Universidad Simón Bolívar

11/diciembre/2012 a 15/enero/2013



## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es analizar el comportamiento de 12 ratones hembras (*Mus musculus*) bajo los efectos ocasionados por el suministro de Fluoxetina, vía oral en días alternos durante un mes, teniendo un grupo experimental con tratamiento de drogas y uno control. Entendiendo Fluoxetina como una droga psicotrópica que afecta los niveles de serotonina en el Sistema Nervioso Central. Se realizaron las debidas pruebas en un medio mitad blanco y mitad negro, administrándoles la droga en el medio blanco para cambiar la preferencia innata que tienen los ratones hacia el lado negro por el antes mencionado.

Simultáneamente se realizó una prueba en donde se colocó a cada ratón dentro de un laberinto, para determinar qué grupo se tardaba más en llegar al centro haciendo una observación de la conducta de éstos.

Pudimos observar que los resultados fueron los esperados, por lo que nuestro experimento iba de acuerdo a la teoría.

Palabras clave: Fluoxetina, comportamiento, ratones *Mus musculus*, laberinto, drogas psicotrópicas.

## SUMMARY

The aim of this paper is to analyze the behavior of 12 female mice (*Mus musculus*) under the effects caused by the supply of Fluoxetine dissolved in the water every other day for a month, having an experimental and a control group. Knowing Fluoxetine as a psychotropic drug that affects serotonin levels in the Central Nervous System.

Tests were performed in a half white and half black environment, administrating the drug in the white side to change innate mice preference for dark places.

Simultaneously there was a test where each mouse was placed inside a maze, to determine which



group took longer to reach the center by observing their conduct.

We found out that the results were as expected, so our experiment was according to theory.

Keywords: Fluoxetine, behavior, mice, mus musculus, maze, psychotropic drugs.

En los últimos 25 años, el porcentaje de personas que consumen fármacos psicotrópicos ha aumentado, como es el caso de la Fluoxetina, una droga psicotrópica que actúa sobre el sistema nervioso central, lo cual trae como consecuencia cambios temporales en la percepción, ánimo, estado de conciencia y comportamiento. La clínica de la Universidad de Navarra, la define como, un antidepresivo que eleva las concentraciones de serotonina a nivel cerebral, aliviando los síntomas de la depresión, también es usado para trastornos alimenticios como la bulimia. Según García (1997), las diferentes culturas a lo largo de la historia han utilizado sustancias psicotrópicas, con el propósito de alterar deliberadamente el estado de la mente. En la actualidad, muchos psicotrópicos son utilizados en medicina para el tratamiento de condiciones neurológicas o psiquiátricas. La dosis usual oral en adultos para el tratamiento de la depresión, según la Universidad de Navarra, es de 20 mg de Fluoxetina al día; la cual puede incrementarse en función de la respuesta hasta una dosis máxima de 60 mg al día. Si se administra por casos de bulimia, la dosis será de 60 mg de Fluoxetina al día, al igual que si es por trastornos obsesivo-compulsivos, esta será de 20-60 mg de Fluoxetina al día. En caso de niños de 8 años, para tratar episodios de depresión, la dosis recomendada es de 10 mg al día pudiéndose aumentar a 20 mg al día y de preferencia debe ser consumido junto con el alimento. No debe suspenderse bruscamente el tratamiento con Fluoxetina sino disminuir progresivamente la dosis administrada. "Algunos efectos mencionados son: fatiga, dolor de cabeza, temblor, insomnio, somnolencia, ansiedad, vértigos, sudoración, mareos; así como otros efectos secundarios que no son comunes como hipotensión ortostática, nerviosismo, manía, hipomanía, anorgasmia, disuria, aumento de presión intracraneal, parestésis o erupciones en la piel." ( Dickson, 1981)

Sabiendo que la eficacia y los efectos secundarios de la Fluoxetina permanecen inciertos, se cuestiona los efectos que ésta tiene en la conducta de las personas, este al ser un tema de gran relevancia en la sociedad y además de que hay falta de información acerca del mismo, es de vital



importancia demostrar las consecuencias, a través de este experimento para así poder hacer un poco de conciencia y a la vez enriquecernos a nosotras mismas y a la sociedad, por ello nuestro objetivo es analizar el comportamiento de ratones hembras (*Mus musculus*) bajo los efectos ocasionados por Fluoxetina (droga psicotrópica).

Según Baker (1970), el ratón casero, *Mus musculus* por su nombre científico, es una especie de roedor pequeña, que no rebasa los 21 cm de largo total y se caracteriza por poseer una cola aparentemente desnuda, pero con vellosidades finas. El color puede variar mucho, desde el gris claro hasta el café o negro y combinaciones de los anteriores. Generalmente es café claro o negro en las partes superiores del cuerpo y claro o blanco ventralmente; la cola es más clara por debajo. Las formas comensales tienden a tener cola más larga y pelaje más oscuro que las formas salvajes. Los pies posteriores son en general angostos y los dedos externos tienden a ser más cortos. Las hembras tienen 10 o 12 mamas.

Según Audesirk (2003), al igual que el resto de los roedores, posee cuatro incisivos, dos superiores y dos inferiores, carece de caninos y premolares anteriores, lo que ocasiona que haya un espacio vacío. Sus incisivos tienen una muesca y crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros.

“*Mus musculus* se adapta bien a la vida en el laboratorio, y se conserva y cría en jaulas que requieren poco espacio; así pueden criarse varios miles de ratones dentro de los confines de un ambiente pequeño de laboratorio. Son dóciles y fáciles de manejar” (2005, Pierce)

Se dividieron los ratones en grupo control y grupo experimental, seis individuos en cada uno manteniéndolos a una temperatura y fotoperiodo constante con alimento y agua ad libitum. Al grupo experimental se le dió 0,085 gr de Fluoxetina vía oral, de 5:00 a 6:00 de la tarde, retirándoles desde las 4:30 el suministro de agua, cada tercer día durante un periodo de un mes, ya que los antidepresivos como la Fluoxetina, tardan aproximadamente este tiempo en hacer efecto. La caja en la que estaban colocadas estaba dividida en dos secciones, una negra y una blanca. Mientras se les



administraba la droga, se colocaron en el área blanca de la caja. Después de 8 días de haber administrado la droga, se realizó un examen de preferencia de lugar y repetimos este examen a los 15, 25 y 30 días. Simultáneamente se realizó una prueba en la que se colocó a cada ratón dentro de un laberinto, midiendo el tiempo que tardaron en llegar al otro lado y si la administración de la Fluoxetina dificultó el completar el trayecto. Al finalizar el mes observamos las reacciones de los ratones al colocarlos en la parte blanca donde se le administró la droga, de igual manera se dejó de administrar la droga para observar las consecuencias, como el trastorno de sueño. Se realizó una bitácora de los resultados obtenidos a lo largo de este proyecto.

Peso de las ratonas

Grupo Control	Antes del Experimento	Después del Experimento	Grupo Experimental	Antes del Experimento	Después del Experimento
rosa 1	30g	X	rosa 2	36.5g	36.9g
rosa 3	26g	24.01g	rosa 4	33g	34g
rosa 5	31g	31.48g	rosa 6	31.9g	X
negro 1	30g	26.6g	negro 2	39g	40.5g
negro 5	31.5g	32.69g	negro 3	39.5g	41.37g
negro 6	29.9g	29.76g	negro 4	41g	43g

En esta tabla se presentan los pesos que tuvieron las ratonas del grupo experimental y el grupo control, antes y después del experimento. Del grupo control podemos destacar que el peso en promedio antes del experimento era de 30 gramos y después fue de 29 gramos. En el grupo experimental el peso promedio fue de 35 gramos y al finalizar el experimento fue de 39.



Cantidad de fluoxetina diluida consumida cada tercer día por los *mus musculus*.

DÍA	CANTIDAD (ml)	OBSERVACIONES
12/12/12	20	Conducta normal. No han percibido el cambio.
14/12/12	25	Tomaron más agua que ayer, no han hecho nada diferente a las ratonas del grupo control.
16/12/12	20	Se empiezan a rascar.
18/12/12	18	Sienten comezón.
20/12/12	17.3	Se ponen ansiosas cuando se acerca la hora de la fluoxetina. Tiemblan y se juntan para mantener el calor.
22/12/12	13	Roen las cartulinas blancas para llegar al lado negro. Hacen mucha popo.
24/12/12	11.8	Mucha comezón. Muerden las barras de la jaula. Escalan. Buscan llegar al lado negro. Están desesperadas.



DÍA	CANTIDAD (ml)	OBSERVACIONES
26/12/12	7	Están tranquilas la primera media hora de sere drogadas, pero al final vuelven a estar inquietas.
28/12/12	4	Sienten comezón. Comen mucho solo mientras está el agua con la fluoxetina. Murió la ratona del grupo experimental rosa 6.
30/12/12	1	Muerden la jaula En cuanto se les regresó a su agua normal, bebieron en gran cantidad. Destrozaron la cartulina blanca para llegar al lado negro.
01/01/13	1	Muerden la jaula frenéticamente. No paran de comer. Se rascan, excavan y mueven el aserrín. Muerden la esquina superior de la nueva cartulina blanca para llegar al lado negro.
03/01/13	2	Huelen MUY mal. El olor es insoportable.
05/01/13	3	Toman mucha agua después de retirarles la droga, comen muy poco.



DÍA	CANTIDAD (ml)	OBSERVACIONES
07/01/13	3.2	Huelen mal, tienen mucho frío. Cuando se acerca la hora de drogarlas se ponen inquietas.
09/01/13	3.5	Duermen mucho, tienen mucho frío y están del lado blanco.

En la tabla anterior están representados los mL del fármaco que ingirieron las ratonas cada día que se les administró la Fluoxetina, se pudo observar que al inicio del experimento el consumo promedio fue de 30 mL pero al finalizar el promedio de los mL del fármaco ingerido era de 3mL. También están presentes las observaciones de cada día que fueron drogadas, siendo la ansiedad un comportamiento muy común así como la desesperación y el exceso de hambre, frío y sueño.

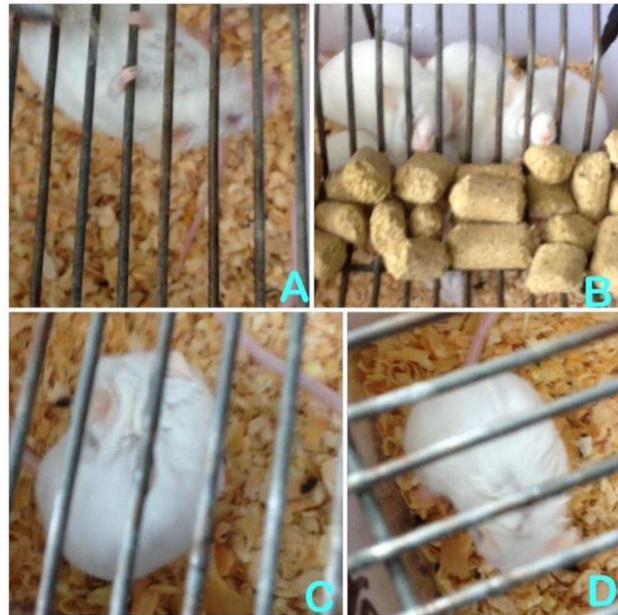
Ratona en el contexto blanco:

Laberinto al que se enfrentaron las ratonas:





Ratona resolviendo el laberinto.



En la siguiente imagen, se puede identificar que en el cuadro A la ratona escala el techo de su jaula para encontrar una salida, mientras tanto, en el cuadro B observamos como 2 ratones se alimentan encimándose entre sí para llegar a la comida. En el cuadro C el ratón hembra con las patas delanteras se restrega expresando un comportamiento ansioso, en la imagen adyacente encontramos a la ratona del cuadro D escarvando frenéticamente ocasionando un hoyo.



### Preferencia por lado negro o blanco

Tiempo	Blanco	Negro
A los 8 días		X
A los 15 días		X
A los 25 días	X	
Después de 1 mes	X	

En esta tabla encontramos un cambio drástico en los resultados sobre la preferencia de las ratonas entre los colores blanco y negro cuando fue modificado su medio. En la primera semana su comportamiento innato persistió a pesar de la expectativa de que su preferencia cambiaría al color que se le asociaba con el fármaco, después de la siguiente semana se comprobó que su preferencia no se había modificado, sin embargo a los 25 días pudimos reforzar nuestra hipótesis cuando comprobamos que el medio blanco era de mayor agrado y esta preferencia estuvo presente hasta el final del proyecto.

### Prueba del Laberinto

#### Grupo experimental

Ratón	Lugar en pasar	Tiempo	Anotaciones
2 rosa	4	19.3 segundos	
4 rosa	2	2 minutos 6 segundos	Defecó tres veces
2 negra	5	58.7 segundos	Defecó dos veces
3 negra	3	52.4 segundos	
4 negra	1	6 minutos 15 segundos	



Promedio por grupo: 126.28 segundos = 2 minutos 6 segundos

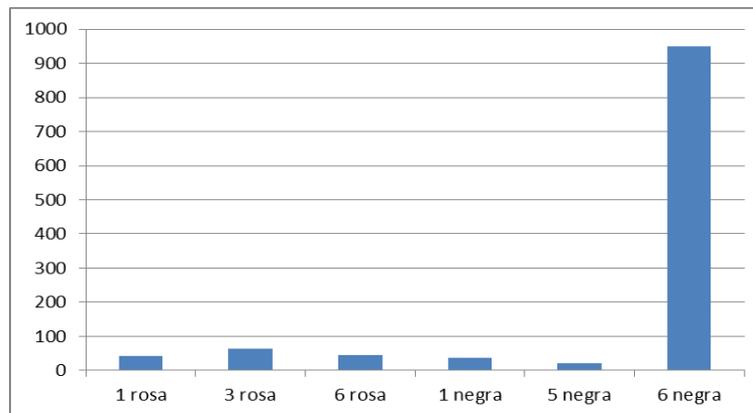
En la tabla anterior encontramos los datos que se obtuvieron gracias a la prueba del laberinto, es necesario resaltar que el tiempo más largo fue de casi seis minutos y medio y mayormente rebasaron el minuto a excepción de la ratona 2 rosa que llegó en menos de 30 segundos.

Grupo control

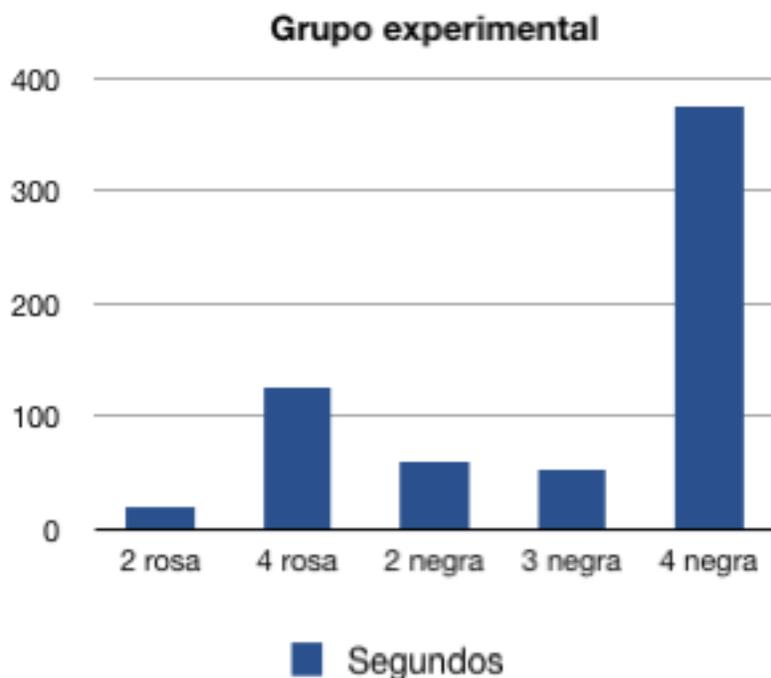
Ratón	Lugar en pasar	Tiempo	Anotaciones
1 rosa	3	41.7 segundos	
3 rosa	1	1 minuto 3 segundos	
6 rosa	2	43.8 segundos	
1 negra	5	37 segundos	Se alimentó
5 negra	4	20.5 segundos	Defecó una vez
6 negra	6	15 minutos 49 segundos	

En la tabla anterior podemos observar los resultados presentados por el grupo control en la prueba del laberinto, es necesario resaltar que había una ratona que desde el inicio del experimento presentaba un comportamiento ansioso y por esta razón tardó 14 minutos más en resolverlo que sus compañeras, la mayoría de las ratonas hicieron un tiempo promedio de 50 segundos.

Promedio por grupo: 192.5 segundos = 3 minutos 2 segundos



En la gráfica anterior están representados los resultados obtenidos en la prueba del laberinto, y podemos observar que la 6 negra presentó un tiempo mucho mayor que sus compañeras.



En la gráfica del grupo experimental observamos los resultados que las ratonas presentaron en la prueba del laberinto en donde se debe destacar que la 4 negra presentó mayor dificultad para resolverla.

Existe una gran disminución entre el tiempo del primer ratón que entra, pues se tarda más tiempo en encontrar la comida, que el resto de los ratones, sin embargo hay una diferencia de 39.4 segundos entre el cuarto y el quinto ratón al entrar en el laberinto para buscar su comida.

Como podemos ver en las tablas presentadas anteriormente, los ratones del grupo experimental tuvieron más éxito conforme al tiempo que tardaron en encontrar la comida en el laberinto. La primera ratona del grupo experimental (4 negra) fue la que más tiempo se tardó de su grupo. Podemos ver que conforme pasan las ratonas, cada vez disminuye el tiempo que tardan en



encontrar su comida, menos en la ratona (2 negra) que fue la última y se tardó un poco más que la penúltima.

En el grupo control encontramos otro fenómeno, en este grupo la que más tiempo se tardó en encontrar su comida fue la última. Podemos observar también que la primera del grupo control tardó mucho menos que la primera del grupo experimental.

Los tiempos tardados en recorrer el laberinto son mucho más constantes en el grupo control que en el experimental, a excepción de la última ratona (6 negra), que lo recorrió en un tiempo extremadamente largo.

Al principio del experimento es importante recalcar que al suministrarles la droga a las ratonas poniéndolas en el contexto blanco ocasionaba que se pusieran nerviosas y se estresaran. Pudimos observar como trataban de regresar al contexto negro como si supieran que la sustancia que le estábamos administrando era mala. Conforme pasó el tiempo pudimos observar su preferencia por el contexto blanco, pero algo muy importante es que el grupo experimental definitivamente presentaba menos actividad que el grupo control.

Como podemos ver en las tablas presentadas anteriormente, los ratones del grupo experimental tuvieron más éxito conforme al tiempo que tardaron en encontrar la comida en el laberinto. La primera ratona del grupo experimental (4 negra) fue la que más tiempo se tardó de su grupo, esto puede ser porque no tenía ningún olor de referencia que la pudiera guiar, mientras que aquellas que fueron puestas a prueba después se tardaron menos tiempo, tal vez porque reconocieron el aroma de sus compañeras o identificaron el rastro de aquellas que defecaron. Podemos ver que conforme pasan las ratonas, cada vez disminuye el tiempo que tardan en encontrar su comida, menos en la ratona (2 negra) que fue la última y se tardó un poco más que la penúltima.

En el grupo control encontramos otro fenómeno, en este grupo la que más tiempo se tardó en encontrar su comida fue la última, pero esto pudo haber sido porque desde el día 1 del experimento,



esta ratona se comportó muy extraño, no dejaba de dar vueltas en su jaula y cuando era tomada por un humano, al contrario de sus compañeras que se quedaban quietas, ésta se estresaba demasiado, defecaba muchas veces y hasta llegó a morder a dos alumnas. Podemos observar también que la primera del grupo control tardó mucho menos que la primera del grupo experimental, lo cual se puede deber a una afección provocada por la Fluoxetina ingerida o por como ya lo habíamos mencionado por la identificación del rastro de otras ratonas, ya que el grupo control se realizó después que el grupo experimental.

Al dejar de administrar la droga al grupo experimental se vio relativamente una preferencia por el contexto blanco, al comparar ambos grupos definitivamente como ya lo había mencionado el grupo experimental presenta poca actividad, fatiga, falta de apetito y somnolencia a comparación del grupo control que son más activos y no se ve que tengan problema para dormir.

Para finalizar el día 28 de diciembre del 2012, murió una rata del grupo experimental y al abrir el cuerpo en el Laboratorio de Biología en las instalaciones del Colegio al parecer murió de hepatotoxicidad por fármacos esto se le define como a un daño hepático por la exposición a un medicamento en este caso la Fluoxetina, nos basamos en esto ya que el hígado fue lo único que estaba desecho en cambio todos los demás órganos estaban en buen estado.

Dos días después de realizar el experimento del laberinto murió otra ratona el 14 de enero del 2013, de hecho fue la ratona 6 negra, también abrimos este cuerpo al parecer la causa de muerte fue una hemorragia interna ya que por dentro estaba literalmente podrida y llena de sangre casi ninguno de sus órganos estaba en buen estado y eso que la abrimos 1 día después de su muerte. La hemorragia pudo haber sido ocasionada por que sus compañeras la aplastaron y es la única explicación que pudimos encontrar.

En conclusión podemos decir que el cambio de preferencia de lugar, es decir, el hecho de escoger el lado blanco de la jaula blanco sobre el negro, de las ratonas del grupo experimental sólo pudo haber sido ocasionado por la asociación que ellas hicieron al relacionar el lado blanco con la administración de fluoxetina, ya que al igual que las ratonas del grupo control, éstas del grupo



experimental tenían preferencia por el lado negro y al final terminaron prefiriendo el lado blanco. Gracias a este experimento nos dimos cuenta que la fluoxetina, como se esperaba, ocasionó revertir la preferencia natural de las ratonas por los lugares oscuros. Otra posible explicación podría ser que, las ratonas del grupo experimental prefirieron el contexto blanco por que la fluoxetina eliminaba su ansiedad, ocasionada por la dependencia a esta droga, y por lo tanto causaba una satisfacción en el individuo.

Los tratamientos para estas adiciones deben considerar no sólo el efecto incondicionado de una droga, sino también las asociaciones que ocurren entre ella y los estímulos que vienen tanto del exterior como del interior del individuo que están presentes al momento de consumirla. Por lo tanto a cada ratona le afecto de manera diferente la administración de la droga ya que puede ser que los estímulos externos para todas las ratonas hayan sido los mismos ya que estaban todas en el mismo lugar cuando consumían la droga pero al ser cada ratona un individuo diferente los estímulos internos no fueron los mismos en todas.

El cambio de preferencia de contextos de las ratonas del grupo experimental, se puede asociar con la administración de la droga en el contexto blanco lo que hizo que las ratonas, que instintivamente preferían el lado oscuro, empezaran a tener preferencia por el lado blanco. Al preferir el lado blanco, cuando se les retiro la droga, las ratonas presentaban un comportamiento de ansiedad, y posiblemente, para calmarla empezaron a incrementar las dosis diarias de alimento ingerido, por lo que al final su peso era mucho mayor.

Por último se puede decir que los ratones al someterse a una situación en específico que está determinada por dos variables (droga y contexto blanco), detonaban comportamientos disfuncionales. Podemos concluir que el uso de las drogas psicotrópicas de los seres humanos al igual que en los ratones producen efectos secundarios en el sistema nervioso central como lo observado en este experimento.



## FUENTES DE CONSULTA

- Dickson T.R. (1981). Introducción a la química. México: Publicaciones Cultural.
- Universidad de Navarra, Pamplona. (2012) Fluoxetina. Recuperado el 15 de noviembre del 2012, del sitio Clínica de la Universidad de Navarra: <http://www.cun.es/area-salud/Medicamentos/fluoxetina>
- <http://www.cura-depresion.com/para-que-sirve-la-fluoxetina.html> Recuperado el 16 de noviembre del 2012, a las 8:30 p.m. de
- Pierce B. (2005) Genética: Un enfoque conceptual. México: Ed. Médica Panamericana p. 534
- Romero. J. Conabio. <http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/exoticas/fichaexoticas/Musmusculus00.pdf> Recuperado el 15 de diciembre de 2012 a las 7:00 p.m.
- Baker J. (1970). Biología e investigación científica. E.U.A: Fondo Educativo Interamericano. p. 447
- García E. (1997). Psicología general. México: Publicaciones cultural. p. 171
- Audesirk T. (2003). Biología 2. México: Pearson Educación. p. 89

