



Jornades de Foment de la Investigació

EFFECTO ANSIOGÉNICO Y SUPRESIÓN MOTORA INDUCIDOS POR DOSIS ALTAS DE CAFEÍNA: ESTUDIO EN MODELOS ANIMALES

Laura LÓPEZ-CRUZ
Marta PARDO
Alicia DOSDA
Mercè CORREA

1. INTRODUCCIÓN¹

El consumo de bebidas energéticas, solas o combinadas con alcohol, se está convirtiendo en una práctica común entre la población joven. Las investigaciones actuales giran en torno a la hipótesis de que la cafeína, presente en la mayoría de bebidas energéticas en altas concentraciones, combinada con el alcohol, podría contrarrestar algunos efectos de la intoxicación alcohólica. En este sentido, los consumidores informan percibir una reducción del sueño y un aumento de la sensación de placer cuando combinan estas dos sustancias. Estos resultados hacen pensar en que la combinación de estas dos sustancias legales podría reducir los efectos depresores del alcohol y/o incrementar la intensidad/duración de sus efectos excitadores (Ferreira et al., 2004). Mientras que los efectos de la cafeína y del alcohol como sustancias aisladas han sido ampliamente estudiados, pocos han sido los estudios que han explorado su posible interacción.

La cafeína, principal ingrediente psicoactivo de las bebidas energéticas, es un antagonista no selectivo de los receptores de adenosina, un neuromodulador del Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico. La adenosina tiene múltiples efectos sobre el SNC: modulación de la actividad locomotora, efectos hipnóticos y ansiolíticos entre otros (Deckert et al., 1998; Correa y Font 2008). La cafeína, como antagonista de los receptores A1 y A2A de adenosina (Fredholm et al., 1999), bloquea la acción de este neuromodulador sobre diferentes grupos neuronales donde se encuentran estos receptores, bloqueando por tanto los efectos sedativos, ansiolíticos e inductores de sueño controlados por estos. La cafeína además ha demostrado ejercer efectos ansiogénicos a dosis moderadas y altas en la mayoría de estudios farmacológicos (Charney et al., 1985; El Yacoubi et al., 2000) y curiosamente ha demostrado promover el consumo voluntario de etanol en ratas macho (Kunin et al., 2000). En paradigmas conductuales ha demostrado aumentar la locomoción espontánea en dosis bajas (15 mg/kg) pero no a dosis moderadas (30 mg/kg) (Lopez-Cruz et al., 2010). En humanos, dosis moderadas de cafeína mejoran el rendimiento en tareas que requieren atención, tiempo de reacción, búsqueda visual, memoria, reconocimiento de rostros, etc. (Hewlett and Smith, 2006), otros estudios han demostrado que aumenta los niveles de alerta y ánimo así como reduce los efectos negativos de la privación de sueño (Bonnet et al., 2006).

El alcohol, por su parte, afecta a numerosos sistemas de neurotransmisión siendo uno de ellos el neurotransmisor purinérgico adenosina. Entre los efectos de la adenosina ya comentados está la modulación de los niveles de ansiedad. Esta modulación se ve potenciada cuando los niveles de adenosina aumentan. Un incremento de adenosina en el Sistema Nervioso Central puede llevarse a cabo de diferentes maneras siendo una de ellas la administración de alcohol. Se ha demostrado que el etanol no sólo incrementa la liberación de adenosina al espacio extracelular (Clark y Dar, 1989) sino que además inhibe su recaptación (Nagy et al., 1990). En este sentido, el alcohol administrado de forma aguda y a dosis moderadas ha demostrado ejercer efectos

¹ Investigación financiada por proyecto investigación Fundació Bancaixa-UJI. P1A2007-15 y beca predoctoral Bancaixa-UJI 2009

Investigación financiada por Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. (AP-154/10).

ansiolíticos en diferentes paradigmas conductuales tanto en humanos (Abrams y cols. 2001) como en roedores (Correa et al., 2005, 2008) y son bien conocidos sus efectos depresores en la locomoción o de incoordinación motora (Chuck et al., 2006). Son muchos los estudios que dan soporte a los efectos ansiolíticos del alcohol, entre ellos, los que se basan en la «teoría de la reducción de tensiones» que sugieren que el alcohol en humanos es consumido para afrontar o aliviar situaciones que generan un estado emocional negativo (Conger, 1956) y aunque la ansiedad no sería la única causa del consumo de alcohol, si que parece demostrarse una alta relación entre ambos fenómenos en subpoblaciones de alcohólicos (Kidorf y Lang, 1999).

Como se ha mencionado anteriormente, el consumo de bebidas energéticas con altas dosis de cafeína, combinadas con bebidas alcohólicas, está incrementando en la población (O'Brien et al., 2008). Son varios los estudios que apoyan esta afirmación. Un estudio realizado con una amplia muestra de estudiantes universitarios estadounidenses (n=496) informa que un 27% de los jóvenes dicen haber consumido bebidas en las que se combina alcohol y bebidas energéticas 30 días antes de la entrevista. Entre los consumidores de esta combinación, un 49 % informaron haber consumido más de tres bebidas energéticas cada vez que consumían esta combinación cafeína-alcohol (Mailinauskas et al. 2007). Por otra parte, en un estudio con 1253 estudiantes universitarios, mostró que había entre ellos mayor porcentaje de hombres consumidores de bebidas energéticas y que el consumo de alcohol era más frecuente en estos que en aquellos no consumidores de bebidas energéticas (Arria, et al., 2008). Esto podría estar relacionado con los estudios que demuestran un aumento de consumo voluntario de alcohol tras el consumo de cafeína en animales (Kunin et al., 2000) o como veremos más adelante podría estar asociado a la disminución de la percepción subjetiva de intoxicación etílica tras el consumo de cafeína en humanos. Algunos consumidores afirman consumir bebidas energéticas sin combinarlas con alcohol para aumentar su energía y paliar el sueño (Malinauskas et al., 2007).

Entre los efectos de la combinación cafeína-alcohol, un estudio mostró que el consumo de bebidas energéticas con altas concentraciones de cafeína (*Red Bull*) junto a una bebida alcohólica (vodka) reducía la percepción de incoordinación motora en comparación con la percepción de ésta habiendo consumido solo alcohol (Ferreira et al., 2006). Sin embargo, estos resultados no fueron consistentes cuando esta percepción subjetiva se comparó con los efectos objetivos. En realidad esta combinación cafeína-alcohol no disminuía los efectos de incoordinación motora, tiempo de reacción o concentraciones de alcohol en aire espirado. Estos resultados son consistentes con otras investigaciones sobre la interacción cafeína-alcohol (Ferreira et al., 2006). De hecho, la combinación de bebidas energéticas y alcohol, hace que los consumidores pierdan la sensación subjetiva de intoxicación alcohólica, cosa que puede hacer que las conductas de riesgo relacionadas con el consumo de alcohol se incrementen. En este sentido, estudios recientes con estudiantes universitarios que comparan consumidores de la combinación cafeína-alcohol y consumidores de alcohol, han demostrado que los consumidores de la combinación parecen tener mayor prevalencia de consecuencias relacionadas con el consumo de alcohol, como por ejemplo, conducir bajo sus efectos, herirse o lesionarse o realizar conductas sexuales de riesgo. Además, la combinación de bebidas energéticas con alcohol está asociada con una

alta probabilidad de un consumo abusivo del alcohol relacionado con la pérdida de experiencia subjetiva de la intoxicación etílica (O'Brien et al., 2008). En este sentido, estudios con modelos animales también sugieren que la cafeína puede aumentar las propiedades psicoestimulantes de bajas dosis de alcohol, de la misma manera que a su consumo voluntario (Kunin, et al., 2000).

Son pocos los trabajos existentes hasta la fecha que evalúan las acciones de los antagonistas de los receptores de adenosina (como la cafeína) sobre la regulación que el alcohol de manera aguda o crónica ejerce sobre la ansiedad y ejecución motora. En este sentido, el pretratamiento con cafeína a dosis que no generan ansiedad reduce los efectos de una administración aguda de alcohol en ratones (Prediger et al., 2004). Por otro lado, la ansiedad inducida por la retirada del etanol es reducida por la administración de dosis de adenosina que en sí mismas no son ansiolíticas (Prediger et al., 2006).

Vemos pues que los estudios de la interacción cafeína-alcohol ofrecen diferentes resultados; por una parte se observa que incrementa el riesgo de conductas disruptivas propias de la intoxicación alcohólica como posible consecuencia de la disminución de la percepción subjetiva de sus efectos pero no mejora los déficits causados por el alcohol en coordinación motora, tiempo de reacción visual, etc. evaluados objetivamente, y por otra, otros estudios muestran que diferentes dosis de cafeína parecen antagonizar los efectos depresores del alcohol, por ejemplo en la actividad locomotora (Ferreira et al., 2004), o el rendimiento motor en humanos (Liguori y Robinson, 2001). A pesar de los resultados de múltiples estudios que giran en torno a esta temática cafeína-alcohol, no hay un conocimiento exacto de qué rango de dosis de cafeína es necesario para reducir la intensidad de los efectos depresores del alcohol y tampoco una forma de estudiar la diferente sensibilidad mostrada por los sujetos a esta interacción.

Por todo ello, en este trabajo se estudian los efectos de dosis moderadas y altas de cafeína en diferentes paradigmas de actividad locomotora (Campo abierto y Rueda de actividad) y también los efectos de estas mismas dosis en parámetros relacionados con la ansiedad y estrés. Esto último se evaluará mediante paradigmas conductuales (en la Caja Luz-Oscuridad y en el Laberinto Elevado en Cruz) y también analizando parámetros neuroendocrinos (nivel de corticosterona en plasma) como índice de los niveles de estrés. En futuras investigaciones estudiaremos la interacción de estas mismas dosis de cafeína en combinación con alcohol y su posible efecto de potenciación y/o compensación de los efectos excitatorios, incoordinantes y ansiolíticos del alcohol.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. SUJETOS

Fueron empleados ratones macho de la estirpe CD1, procedentes de Harlan-Interfauna Ibérica S.A. (España). Los animales fueron alojados en cajas de tres ratones con comida para roedores (Panlab S.L., España) y agua potable disponible *ad libitum*. La colonia estaba mantenida a

22°C±1°C, con una humedad media del 55% e iluminación durante ciclos de 12 horas de luz-oscuridad. Los experimentos fueron llevados a cabo durante el ciclo de luz. Se utilizaron un total de 8-10 sujetos por condición experimental en cada experimento. Todos los procedimientos siguieron las directrices para el uso de animales de experimentación del Consejo de la Comunidad Europea (86/609/ECC).

2.2. DROGAS

Todas las drogas y sustancias químicas fueron administradas de modo agudo mediante una inyección intraperitoneal (IP), utilizando como vehículo solución salina isotónica (0.9%) para todos los grupos control de los diferentes experimentos.

La cafeína (Sigma-Aldrich, España) fue disuelta en solución salina. Las diferentes dosis de cafeína utilizadas fueron de 0, 25, 50 y 100 mg/kg.

2.3. APARATAJE Y PROCEDIMIENTOS

Se ha evaluado la actividad motora mediante diferentes paradigmas conductuales, expuesto a continuación.

2.3.1. LOCOMOCIÓN EN CAMPO ABIERTO

La actividad locomotora se evaluó durante 15 minutos en un Campo Abierto en un cilindro de plexiglás transparente de 25 x 30 cm dividido en su base en 4 cuadrantes de iguales dimensiones. Se registró el número de cruces horizontales como índice de los niveles de locomoción espontánea. Este paradigma suele producir, en condiciones control, niveles de locomoción bajos, ya que los animales rápidamente se habitúan al cilindro por lo que dejan de explorar.

2.3.2. ACTIVIDAD LOCOMOTORA EN RUEDA DE ACTIVIDAD

Las Ruedas de Actividad (Hugo Basile, Italia) consisten en cajas de alojamiento estándar con una rueda de actividad en un lateral de la caja. Dicha rueda está conectada a un contador automático que registra las vueltas completas de la rueda. Se consideró el número de cuentas totales en la Rueda de Actividad durante 30 minutos. Las dosis de cafeína utilizadas en este caso fueron de 0, 25, 50 y 100 mg/kg. La conducta motora evaluada en este paradigma se trata de una conducta reforzante en sí misma, ya que los roedores prefieren esta actividad respecto a otras. Como consecuencia, este paradigma produce altos niveles de locomoción. Esto permite que este paradigma sea útil para evaluar los efectos deteriorantes y supresores de las drogas.

Para la evaluación de los efectos ansiogénicos y estresantes de la cafeína se utilizaron diferentes procedimientos conductuales (Caja Luz-Oscuridad y el Laberinto Elevado en Cruz) y por otra parte, parámetros neuroendocrinos (niveles de corticosterona en plasma).

2.3.3. TEST DE ANSIEDAD EN CÁMARA DE LUZ-OSCURIDAD

En este test el animal es situado en una caja que consta de dos compartimentos, uno intensamente iluminado y el otro, cuyo tamaño es sensiblemente inferior, en penumbra. El animal es situado en el compartimento oscuro. Teniendo en cuenta que la tendencia innata del animal es «refugiarse» en el compartimento oscuro, se considera que la disminución del número de entradas del animal al compartimento luminoso respecto a un grupo control, es indicio de altos niveles de ansiedad. En este trabajo se contabilizó el número de entradas en el compartimento luminoso de la Caja Luz-Oscuridad durante 5 minutos.

2.3.4. TEST DE ANSIEDAD EN LABERINTO ELEVADO EN CRUZ

Este test utiliza la aversión innata que los roedores muestran por las áreas elevadas y desprotegidas. El aparato consiste en dos corredores (65 cm de largo x 5 cm de ancho) que se cruzan en el centro y que se encuentran elevados en relación al suelo (50 cm). Uno de los corredores tiene paredes elevadas (brazo cerrado) y el otro corredor sólo dispone de un pequeño borde que evita que el animal se caiga (brazo abierto). Se requiere que los animales nunca antes hayan sido expuestos al laberinto porque rápidamente se genera habituación y ello reduce la tendencia espontánea del animal a explorar un ambiente nuevo. Los roedores en condiciones control exploran y pasan más tiempo en el brazo cerrado, sin embargo una gran variedad de fármacos con propiedades ansiogénicas tienen como efecto manifiesto disminuir el tiempo que los animales pasan en el brazo abierto en relación al cerrado. De este modo, una sustancia que administrada a los animales disminuya el tiempo que los roedores pasan en los brazos descubiertos del laberinto potencialmente tendrá acciones ansiogénicas. En este sentido, se consideró el número de entradas en los brazos abiertos respecto al total de cruces totales a todos los brazos y el tiempo de permanencia de los animales en los brazos descubiertos en un periodo de 5 minutos.

2.3.5. DETERMINACIÓN DE CORTICOSTERONA EN PLASMA

Tras la anestesia los animales son sacrificados para la obtención de sangre troncal. La extracción de sangre se realiza tras los 90 minutos de la inyección para todos los animales. El análisis del contenido de corticosterona (ng/mg) se realizó mediante un kit comercial preparado para ser analizado por un sistema VICTOR. Se analizaron los niveles de corticosterona en plasma (ng/mg) en función de las dosis de cafeína de cada condición experimental (0, 25, 50, 100 mg/kg).

2.4. PRUEBAS ESTADÍSTICAS

El procedimiento estadístico utilizado para cada uno de los experimentos fue un ANOVA de un factor (dosis de cafeína). Tras la comprobación del efecto significativo del factor dosis de cafeína, realizamos una prueba post-hoc Fisher LSD con el objetivo comprobar si hay diferencias significativas entre los diferentes niveles del factor. Todos estos procedimientos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa estadístico *Statistica*.

3. RESULTADOS

3.1. BLOQUE 1: EFECTO DE DOSIS MODERADAS Y ALTAS DE CAFEÍNA EN LOCOMOCIÓN

3.1.1. EXPERIMENTO 1: EFECTO DE DOSIS MODERADAS Y ALTAS DE CAFEÍNA EN LA LOCOMOCIÓN ESPONTÁNEA EN CAMPO ABIERTO

Realizamos un análisis estadístico por medio de un ANOVA de 1 factor (dosis de cafeína) que mostró un efecto significativo ($F(3,50)=12.885, p<0.01$). Una posterior prueba post-hoc Fisher LSD reveló un efecto significativo ($p < 0.05$) de las tres dosis de cafeína (25, 50 y 100 mg/kg) respecto a la del grupo control (0 mg/kg). También resultó ser significativa ($p < 0.01$) la diferencia entre los efectos de la dosis de 100 mg/kg respecto al efecto de las dosis de 25 y 50 mg/kg de cafeína.

Estos resultados muestran un aumento significativo de la locomoción horizontal con dosis moderadas-altas (25 y 50 mg/kg) de cafeína respecto al grupo control. Por otra parte, se observó una disminución significativa de la locomoción producida por la dosis más alta de cafeína (100 mg/kg). Así pues, cuando la línea base de locomoción es baja, como ocurre en el Campo Abierto, dosis medias de cafeína aumentan la locomoción espontánea mientras que dosis altas la disminuyen de forma significativa (Figura 1).

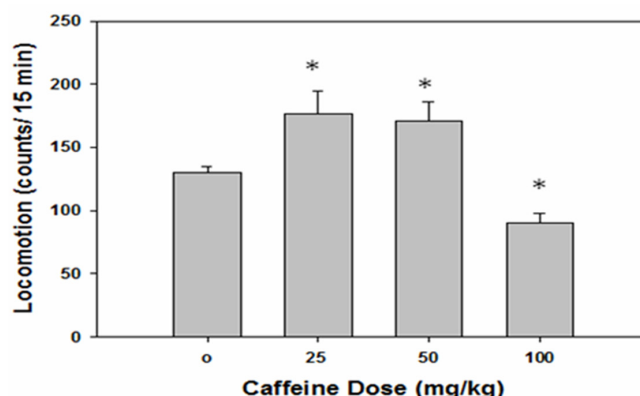


Figura 1. Efecto de la administración aguda de cafeína (0, 25, 50 o 100 mg/kg, IP) en la locomoción espontánea en Campo Abierto. Media \pm SEM del número de cruces en 15 minutos. * $p < 0.05$ respecto a grupo control.

3.1.2. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE DOSIS MODERADAS Y ALTAS DE CAFEÍNA EN LOCOMOCIÓN EN RUEDA DE ACTIVIDAD

El ANOVA de 1 factor (dosis de cafeína) realizado mostró un efecto significativo ($F(3, 25)=7.151, p < 0.01$). La prueba post hoc Fisher LSD mostró diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los efectos de todas las dosis de cafeína (25, 50 y 100 mg/kg) respecto a la del grupo control (0 mg/kg). No se observó en este caso, diferencias significativas entre dosis moderadas (25 mg/kg) y altas (50 y 100 mg/kg). Estos resultados muestran que con niveles basales de locomoción altos, como los que se obtienen en las Ruedas de Actividad, dosis moderadas y altas de cafeína no sólo no resultan estimulantes sino que disminuyen de forma significativa la locomoción respecto al grupo control (Figura 2).

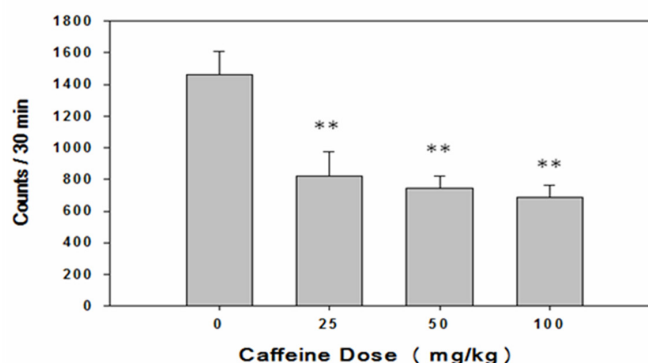


Figura 2. Efecto de la administración aguda de cafeína (0, 25, 50 o 100 mg/kg, IP) en locomoción en Rueda de Actividad. Media \pm SEM del número de cuentas en 30 minutos. ** $p < 0.01$ significativamente diferente respecto al grupo control.

3.2. BLOQUE 2: EFECTOS DE DOSIS MODERADAS Y ALTAS DE CAFEÍNA EN PARÁMETROS CONDUCTUALES DE ANSIEDAD Y NEUROENDOCRINOS DE ESTRÉS

3.2.1. EXPERIMENTO 1: EFECTOS DE DOSIS MODERADAS Y ALTAS CAFEÍNA EN PARÁMETROS DE ANSIEDAD EVALUADOS EN LA CAJA LUZ-OSCURIDAD

El ANOVA de 1 factor (dosis de cafeína) mostró un efecto significativo ($F(3,57) = 3.01$, $p < 0.05$). La prueba post-hoc Fisher LSD, demostró que dosis de 50 y 100 mg/kg de cafeína se diferencian de forma significativa ($p < 0.05$) del grupo control en cuanto a la frecuencia con la que el animal sale al compartimento luminoso de la Caja Luz-Oscuridad. No se observan estos efectos con dosis de 25 mg/kg.

Estos resultados muestran un aumento significativo de los índices de ansiedad con dosis altas de cafeína (50 y 100 mg/kg) que se observa con la disminución de la frecuencia de salidas al compartimento luminoso de la Caja Luz-Oscuridad. (Figura 3).

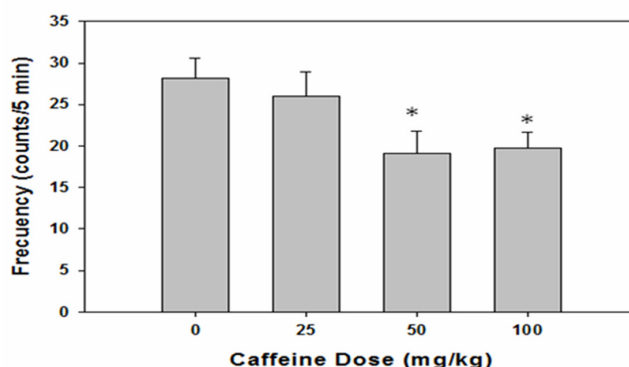


Figura 3. Efecto de la administración aguda de cafeína (0, 25, 50 o 100 mg/kg, IP) en el test de ansiedad Caja Luz-Oscuridad. Media \pm SEM de la frecuencia de entradas en compartimento luminoso en 5 minutos. * $p < 0.05$ significativamente diferente respecto al grupo control.

3.2.2. EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA CAFEÍNA SOBRE MEDIDAS DE ANSIEDAD EN EL LABERINTO ELEVADO EN CRUZ

Realizamos un ANOVA de 1 factor (dosis de cafeína) para cada uno de los parámetros evaluados en el laberinto elevado en cruz. Fueron dos las variables dependientes evaluadas en función de la dosis de cafeína. Por una parte, se evaluó el número de entradas en el brazo abierto y en este caso el ANOVA mostró un efecto significativo ($F(1, 32) = 6.825, p < 0.01$). Por otra parte, evaluamos el efecto de una dosis de cafeína en el tiempo de permanencia en el brazo abierto del laberinto. El ANOVA mostró también un efecto significativo ($F(1, 32) = 8.265, p < 0.05$).

Vemos pues que dosis de 50 mg/kg de cafeína disminuyen de forma significativa ($p < 0.05$) el número de salidas al brazo abierto. Esto es un índice de altos niveles ansiedad en comparación con el grupo control (Figura 4).

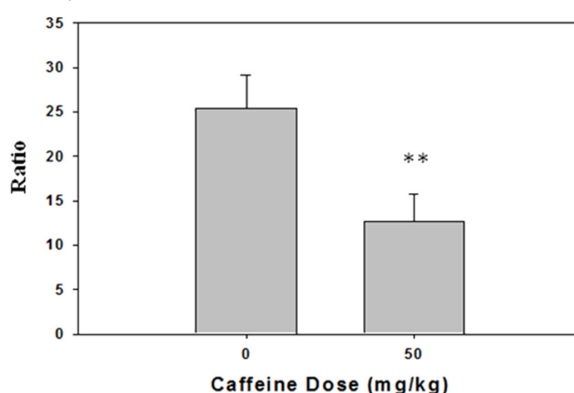


Figura 4. Efecto de la administración aguda de cafeína (0 o 50 mg/kg, IP) en el Laberinto Elevado en Cruz. Media \pm SEM del número de entradas en los brazos abiertos del Laberinto elevado en cruz respecto al número de cruces totales. ** $p < 0.01$ significativamente diferente respecto al grupo control.

También se observa una disminución significativa ($p < 0.05$) en el tiempo de permanencia del animal en el brazo abierto del laberinto con dosis de 50 mg/kg de cafeína respecto al grupo control. Esto indica un incremento de los niveles de ansiedad (Figura 5).

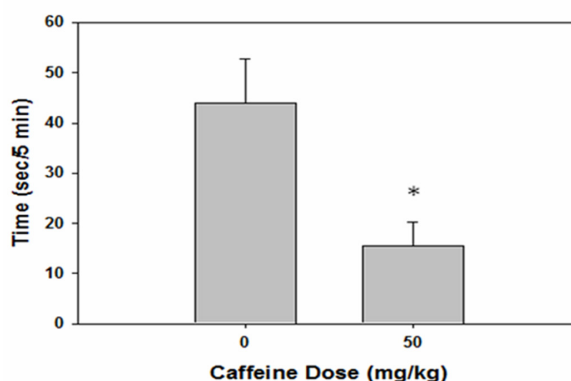


Figura 5. Efecto de la administración aguda de cafeína (0 o 50 mg/kg, IP) en el Laberinto Elevado en Cruz. Media \pm SEM del tiempo en los brazos en 5 minutos. * $p < 0.05$ significativamente diferente respecto al grupo control.

2.2.3. EXPERIMENTO 3: EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE CAFEÍNA EN LOS NIVELES DE CORTICOSTERONA EN PLASMA

Realizamos un ANOVA de 1 factor (dosis de cafeína) que mostró un efecto significativo ($F(3, 24)=15.294, p<0.01$). El análisis post-hoc mediante el estadístico Fisher LSD mostró diferencias significativas ($p<0.01$) entre las dosis de cafeína 25, 50 y 100 mg/kg respecto al grupo control. También se observaron diferencias significativas ($p<0.01$) entre la dosis más alta de cafeína (100 mg/kg) y el resto de dosis.

Estos datos demuestran que los niveles de corticosterona en plasma (ng/ml) aumentan con dosis moderadas (25 mg/kg) y altas (50 y 100 mg/kg) de cafeína. Este incremento se observa de forma más acusada en dosis altas de cafeína (100 mg/kg). No observándose diferencias entre dosis moderadas-altas (25 y 50 mg/kg), pero sí un incremento de todas ellas respecto al grupo control. Este incremento en los niveles de corticosterona en plasma indica un aumento de los niveles de estrés. Por tanto, podemos decir, que éste aumenta de forma significativa con las diferentes dosis de cafeína (Figura).

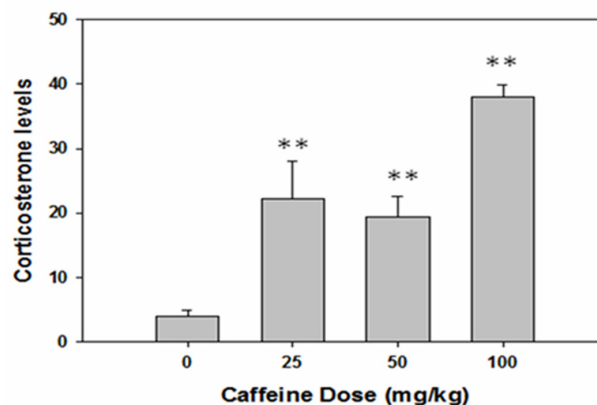


Figura 6. Efecto de la administración aguda de cafeína (0, 25, 50 o 100 mg/kg, IP) en los niveles de corticosterona en plasma. Media \pm SEM de los ng/ml. ** $p<0.01$ significativamente diferente del grupo control.

4. DISCUSIÓN

En el presente grupo de experimentos la cafeína, antagonista no selectivo de los receptores de adenosina, ha demostrado tener efectos motores en diferentes paradigmas. Por una parte, se ha observado que dosis moderadas-altas (25 y 50 mg/kg) aumentan de forma significativa los niveles de locomoción, mientras que la dosis más alta (100 mg/kg) la disminuyen respecto al grupo control. Es decir, cuando los niveles basales de locomoción son bajos, como los que se generan en el Campo Abierto, la cafeína de manera dependiente de la dosis tiene un efecto bifásico: dosis moderadas tienen un efecto estimulante, mientras que dosis altas tienen un efecto depresor en los niveles de locomoción. Estos resultados van en la misma dirección que estudios

previos en el que se utilizó un rango más bajo de dosis (15-30 mg/kg) y se observó un efecto estimulante de la cafeína (Lopez-Cruz et al., 2010). Por otro lado, en paradigmas que generan por sí mismos niveles altos de locomoción, como la Rueda de Actividad, los niveles de locomoción disminuyen con dosis moderadas y altas de cafeína. Parece ser que los efectos de dosis de cafeína en la locomoción además de estar en función de la dosis de cafeína administrada, también lo está en función de los niveles de locomoción que genera el paradigma en sí mismo. Si la locomoción se evalúa en un paradigma autorreforzante (Rueda de Actividad) los niveles de locomoción disminuyen con las dosis de cafeína, mientras que en el Campo Abierto, que genera niveles de locomoción bajos, produce un incremento de la locomoción en dosis moderadas-altas, pero una disminución en dosis altas. Esto podría hacer pensar que el consumo de cafeína en contextos que generan altos niveles de actividad, podría no llevar a un mantenimiento o aumento de estos, por ejemplo, el consumo de bebidas energéticas (con altas concentraciones de cafeína), podría no producir los efectos activacionales esperados por el consumidor en determinados contextos.

En estudios previos, la cafeína ha demostrado tener efectos ansiogénicos a dosis moderadas y altas (Charney et al., 1985; El Yacoubi et al., 2000). En la misma dirección van los resultados del presente estudio utilizando una estirpe diferente de ratones diferente y un nuevo paradigma para registrar los efectos ansiogénicos como es la caja de luz-oscuridad. En nuestros resultados observamos que dosis altas de cafeína de 50 y 100 mg/kg aumentan los índices de ansiedad en la Caja Luz- Oscuridad y que dosis altas de cafeína de 50 mg/kg aumentan también los niveles de ansiedad en el Laberinto Elevado en Cruz. En este último caso, quizás sería conveniente en futuras investigaciones estudiar el efecto de la cafeína en dosis intermedias (25 mg/kg) y dosis altas (100 mg/kg). La cafeína no solo ha demostrado tener efectos ansiogénicos, sino también a nivel neuroendocrino ha mostrado inducir, de forma dependiente de dosis, una respuesta de estrés manifestada mediante un incremento de niveles de corticosterona en plasma.

El alcohol y la cafeína afectan de forma antagónica al sistema del neuromodulador adenosina; la cafeína es un antagonista no selectivo de los receptores de adenosina A1/A2A y el alcohol, por su parte, aumenta los niveles de adenosina a nivel del SNC. A nivel observable, así como la cafeína en determinadas dosis produce efectos ansiogénicos, el alcohol en determinadas dosis produce efectos ansiolíticos (Correa et al., 2005, 2008) y en ambos casos la adenosina parece jugar un papel importante. Este neuromodulador, como ya se ha comentado, tiene múltiples efectos sobre el SNC: modulación de la actividad locomotora, efectos hipnóticos y ansiolíticos, entre otros (Deckert et al., 1998; Correa y Font 2008). Sería interesante en este sentido, una vez conocidas las dosis de cafeína que por sí solas generan efectos en la locomoción, ansiedad y estrés, estudiar en futuras investigaciones su interacción con alcohol para evaluar su posible efecto de potenciación y/o compensación de los efectos del alcohol en los paradigmas aquí estudiados en modelo animal. Todo esto como un paso más que lleve a la comprensión de los efectos de la combinación cafeína-alcohol en humanos, así como para aumentar el conocimiento que nos permita valorar el papel de compuestos adenosinérgicos como una posibilidad de intervención en el tratamiento y la prevención de ciertos aspectos de la intoxicación alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAMS, K., KUSNER, M., MEDINA, K.L. y VOIGHT, A. (2001): «The pharmacologic and expectancy effects of alcohol on social anxiety in individuals with social phobia», *Drug and Alcohol Dependence*, 64: 219-231.
- ALFORD C., COX H. y WESCOTT R. (2001): «The effects of red bull energy drink on human performance and mood», *Amino Acids*, 21:139-150.
- BOLTON J., COX B., IAN C. y JITENDER S. (2006): «Use of alcohol and Drugs to Self-Medicare Anxiety Disorders in a Nationally Representative Sample», *The Journal of mental Disease*, 194 (11).
- BONNET M.H., BALKIN T.J., DINGES D.F., ROEHRS T., ROGERS N.L. y WESENSTEN N.J. (2005): «The use of stimulants to modify performance during sleep loss: a review by the Sleep Deprivation and Stimulant Task Force of the American Academy of Sleep Medicine», *Sleep*, 28:1163-87.
- REISSIG J.C., STRAIN E.C. y GRIFFITHS R.R. (2008): «Caffeinated energy drinks – A growing problem», *Review*.
- CHARNEY, D. S., HENINGER, G. R. y JATLOW, P. I. (1985): «Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders», *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 233-243.
- CHUCK, T.L., McLAUGHLIN, P.J., ARIZZI-LAFRANCE, M.N., SALAMONE J.D. y CORREA M. (2006): «Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: Sedation, ataxia, and bradykinesia», *Life Sciences*, 79(2): 154-161.
- CORREA, M., SALAMONE, J.D. y ARAGON, C.M.G. (2005): «Central and peripheral effects of ethanol and acetaldehyde on measures of anxiety in rats», *Behavioural Pharmacology*, 16 (1): S19.
- CORREA M. y FONT L. (2008): «Is there a major role of A2A adenosine receptor in anxiety?», *Frontiers in Bioscience*, 13:4058-70.
- CORREA, M., MANRIQUE H.M., FONT L., ESCRIG M.A. y ARAGON C.M.G. (2008): «Reduction in the anxiolytic effects of ethanol by centrally formed acetaldehyde: the role of catalase inhibitors and acetaldehyde-sequestering agents». *Psychopharmacology*, 200:455-464
- EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL (2007): *Opinion of the Scientific Committee on Food on Additional information on “energy” drinks*. (en línea) <http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out169_en.pdf>.
- FERREIRA S.E., DE MELLO M.T., POMPÉIA S. y DE SOUZA-FORMIGONI M.L. (2006): «Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication», *Alcohol Clin Exp Res*, 30:598-605.

- FERREIRA S.E., DE MELLO M.T., ROSSI M.V. y SOUZA-FORMIGONI M.L. (2004): «Does an energy drink modify the effects of alcohol on a maximal effort test?» *Alcohol Clin Exp Res*, 28:1408–1412.
- FUDIN R. y NICASTRO R. (1988) «Can caffeine antagonize alcohol-induced performance decrements in humans?», *Percept Motor Skills*, 67: 375-391.
- JAIN A.C., MEHTA M.C. y BILLIE M. (1999): «Combined effects of caffeine and alcohol on hemodynamics and coronary artery blood flow in dogs». *J Cardiovasc Pharmacol*, 33:49-55.
- LOPEZ-CRUZ, L., FUENTES-CLARAMONTE, P., PARDO, M., CABALLER, G., SALAMONE, J.D. y CORREA M. (2010): «Deterioros motores producidos por los antipsicóticos típicos en muestras de ratones adultos jóvenes y viejos: Efecto terapéutico de los antagonistas de adenosina cafeína, teofilina y MSX-3», *XV Jornades de Foment de la Investigació en Ciències Humanes i Socials*. Universidad Jaume I.
- MALINAUSKAS, M. B. et al. (2007): «A survey of energy drink consumption patterns among college students», *Nutrition Journal*.
- O'BRIEN MC., MCCOY PT., RHODES SD., WAGONER A., WOLFSON et al. (2008): «Caffeinated Cocktails: Energy Drink Consumption, High-risk Drinking, and Alcohol-related Consequences among college Students», *Society for Academic Emergency Medicine*.

