# Papel del Sistema Opioide Sobre el Procesamiento de la Memoria Evidencia clínica y experimental

## The role of the Opioid System on the Processing of the Memory. Clinical and experimental evidence

Mauricio Orlando Navas Mesa MD, MSc[1]
Roger López Bellido DDS, MSc[2]

### Resumen

El sistema opioide –SO- (agonistas, antagonistas y sus receptores) tiene un importante papel en el procesamiento cognitivo. Los cambios en la eficiencia sináptica de aquellas estructuras cerebrales que participan en el procesamiento de la información explican parte de las bases neurobiológicas de la memoria. El SO afecta considerablemente la función neuronal y la eficacia sináptica de dichas estructuras. Los fármacos opiáceos empleados en la práctica clínica cotidiana, tienen repercusiones positivas y negativas sobre los diferentes tipos de memoria. Los agonistas opioides pueden causar un deterioro en el procesamiento de diferentes tipos de memoria; por otro lado, el efecto de los antagonistas opioides es mucho más complejo. En muchos de los modelos de experimentación, el antagonismo de los receptores opioides puede tener un efecto potenciador de la memoria y facilitador de la actividad sináptica, efecto que incluso es capaz de revertir diferentes procedimientos amnésicos. Sin embargo, la actividad tónica del SO es relevante para los procesos de aprendizaje y memoria. Por esto mismo, el bloqueo de algunos receptores opioides ya sea por métodos farmacológicos o genéticos, produce alteración de las formas de plasticidad sináptica involucradas con el procesamiento de la información y deteriora diferentes tipos de memoria. Los estudios *in vitro* en modelos animales y los clínicos indican que los agonistas y antagonistas opioides producen cambios en la actividad sináptica, plasticidad y excitabilidad neuronal en estructuras que participan en el procesamiento de la memoria, lo cual se correlaciona con los trastornos cognitivos producidos por dichos fármacos en pacientes tratados de manera crónica.

***Palabras Clave:*** Opioides, Aprendizaje, Memoria, Plasticidad Neuronal.

### Abstract

Opioid system (agonist, antagonism and receptors) has a main role in cognitive processing. Synaptic plasticity changes for those brain structures which works at information processing explains partially the neurobiological bases of memory. Neuronal function and sinaptical efficiency of these structures are affected by opioid system. Opioids medications used in daily clinical, has positive and negative consequences on different kinds of memories. In one hand, opioid agonist treatment might impair different types of memory processing. On the other hand, opioids antagonism effects are more complex. In most of the experimentation models, antagonism of opioids receptors might have a memory improvement effect and

[1]Laboratorio de Neurofisiología y Conducta. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca (España). *E mail:* monavam@usal.es
[2]Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca (España). *E mail:* rogerlopez@usal.es

Fecha de recepción: Junio 19 de 2009
Fecha de aceptación: Octubre 2 de 2009

facilitate sinaptical activity; even it is able to revert effect of several amnesiac procedures. However, tonical activity of the opioid system is important for learning and memory. Therefore, an opioid receptor blocking either pharmacologically or genetically produces alteration in the sinaptical plasticity, which participates in the information processing and impairs different types of memory. Researches in animals models, in vitro and clinical trails has shown that opioids agonist and antagonist drugs generate changes in synaptic activity, plasticity and neuronal excitability in structures which participate in memory processing, this is correlated with the cognitive dysfunction produced by the above mentioned medicaments in patients treated in a chronically way.

***Key Words:*** Opioids, Learning, Memory, Neuronal Plasticity.

## Introducción

La utilización de fármacos agonistas y antagonistas opioides está muy difundida en las diferentes disciplinas médicas. Los opioides y sus derivados son utilizados fundamentalmente en el tratamiento del dolor, cuyo efecto terapéutico no solo está dirigido al alivio de este, sino además a mejorar la calidad de vida del paciente. Tanto agonistas como antagonistas opiáceos pueden producir variados efectos sobre el encéfalo y por lo tanto sobre las funciones mentales superiores. Si el sistema opioide (SO) desempeña un rol en el procesamiento cerebral y el uso terapéutico de los agonistas opiodes se ha dirigido básicamente al alivio del dolor de manera crónica, sería de esperarse por lo tanto un efecto importante de los opioides sobre el procesamiento de la cognición. Sin embargo, es poco el interés de las consecuencias que podrían generar el uso prolongado de los opioides, salvo el efecto más conocido de tolerancia, o se conoce poco sobre el papel del SO en el aprendizaje y la memoria. De la misma manera, los antagonistas opiáceos han sido empleados para el tratamiento de la intoxicación por opioides y de la adicción a los mismos, sin una evidencia concreta sobre sus efectos en el procesamiento cognitivo. Por ello, es trascendental conocer de que manera los agonistas y antagonistas opioides afectan el proceso de la cognición y más específicamente el aprendizaje y la memoria. En el presente artículo se presenta una revisión sobre el SO (péptidos, fármacos y receptores), los procesos subyacentes a la memoria y algunas consideraciones sobre el efecto positivo o negativo que tendrían los opioides en la codificación, almacenamiento y recuperación de la información desde punto de vista clínico y científico.

### Sistema opioide

La extracción del opio de la planta Papaver somniferum se ha realizado por cientos de años con el fin de aliviar el dolor (4). Los ingredientes activos del opio son alcaloides denominados opioides de los cuales la morfina es el más potente analgésico usado clínicamente, a pesar de un número considerable de efectos adversos (63). Aunque en las décadas de los 80s y 90s se desarrollaron nuevos y potentes opioides por la industria farmacéutica, en la actualidad no hay un analgésico ideal para el tratamiento del dolor (42). En 1973, un estudiante, Candance Pert, utilizó morfina radioactiva para evaluar la localización y encontró, sorpresivamente, que la morfina se unía en áreas específicas del cerebro que fueron denominados “receptores de morfina”; este hecho sugirió que existían sustancias endógenas que se unirían a estos receptores y culminó con el descubrimiento de la “morfina endógena” o “endorfinas” por John Hughes y Hans Kosterlitz en 1975 (74,77). Investigaciones posteriores en farmacología mostraron que los opioides producen su acción en el sistema nervioso central (SNC) al activar receptores específicos de membrana (74). Los receptores y las sustancias endógenas que las activan se denominan *SO*. En la actualidad, los receptores opioides se clasifican mediante criterios farmacológicos en cuatro tipos: μ (MOR), δ (DOR), κ (KOR) y receptores tipo opioide (ORL) (27,31) los cuales se ubican en el SNC y los tejidos de la periferia. Los tres primeros receptores opioides fueron designados en letras griegas basados en sus agonistas prototípicos: μ (morfina), δ(delta-alanina-delta-leucina-encefalina) y κ (ketociclazocina) (77). La familia de los péptidos opioides endógenos relacionados

con la analgesia: β-endorfinas, encefalinas y dinorfinas (27) se unen preferencialmente a receptores μ, δ y κ respectivamente. La Orfanina FQ/nociceptina (OFQ) es el ligando del receptor ORL1 que tiene estrecha relación con el resto de receptores opioides, pero la OFQ no es capaz de unirse a los demás receptores opioides (84) y diversos estudios han revelado que tendrían otras funciones diferentes a las de los opioides (18).

Los opioides exógenos se usan principalmente como analgésicos, sus principales efectos adversos incluyen sedación, depresión respiratoria, euforia o disforia, náusea (77) y deterioro de la función cognitiva. El SO está relacionado también con la modulación de las emociones, ansiedad, estrés, adquisición del aprendizaje y memoria (45).

### Tipos de receptores opioides

**Receptores μ,** llamados también OP3, se ubican primariamente en el cerebro medio y el tálamo medial. Incluyen dos subtipos: μ1 y μ2, estos receptores son responsables de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, sedación, disminución de la motilidad gastrointestinal y la dependencia física (27,77). La variante MOR-1B4 (MOR; Receptor opioide mu), fue encontrada en el bulbo olfatorio, la corteza cerebral, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo (estructura involucrada con el procesamiento de la memoria) (8,46,62). Varias partes del sistema límbico que expresan este tipo de receptores podrían estar implicadas en el aprendizaje y la memoria (57).

**Receptores κ,** llamados también OP2, se encuentran en áreas límbicas y diencefálicas, cerebro medio y médula espinal, se les relaciona con la analgesia espinal, sedación dependencia, disforia y depresión respiratoria (27,77). Al igual que los receptores μ y δ podría participar en eventos relacionados con el procesamiento de la información ya que se encuentra en las terminales nerviosas de la vía perforante y de las fibras musgosas en el hipocampo (62).

**Receptores δ,** llamados también OP1, tienen localización amplia en el cerebro y quizá son responsables de los efectos psicomiméticos y disfóricos. (27,77). Los receptores δ también se encuentran en el hipocampo donde se demostró que al activarse incrementan el potencial postsináptico excitatorio en el área CA1 del hipocampo semejante a los receptores μ (46). Los efectos de cada uno de estos receptores sobre los diferentes tipos de memoria y en los diferentes modelos de experimentación se discutirán con mayor detalle posteriormente.

### Mecanismo de acción de los opioides

Los receptores opioides son un tipo de receptores acoplados a una proteína G, del tipo Gi/Go (2). Una vez que el receptor es activado, se desencadenan señales intracelulares que pueden alterar la fosforilización de proteínas vía la inhibición del AMP cíclico (cAMP), el cuál actúa como segundo mensajero dentro de la célula, activa proteínas kinasas (efectos de acción rápida) y la transcripción de proteínas o de genes (efectos a largo plazo) (ver Figura 1) (77).

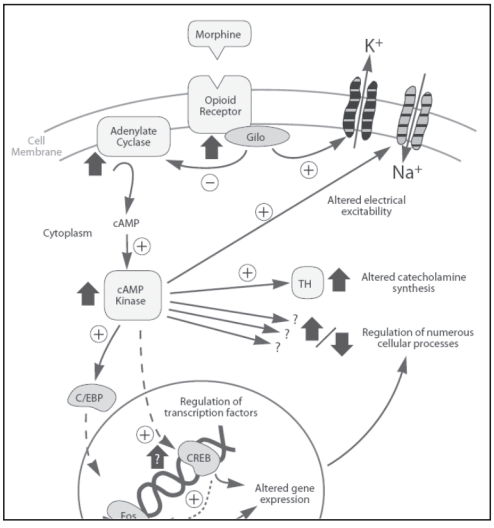



Fig. 1. Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G, Gi y Go, los cuáles median respuestas de acción rápida y de acción prolongada. Tomado de Trescot et al., 2008

Los receptores opioides localizados sobre los terminales presinápticos al ser activados por un agonista opioide, inhiben directamente los canales de calcio voltaje dependiente, disminuyen los niveles de AMPc y bloquean la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la sustancia P y el péptido del gen relacionado con la calcitonina. De esta manera, el SO disminuye la liberación de neurotransmisores e induce la hiperpolarización de la membrana celular en diferentes tipos y grupos neuronales,

produciéndose como resultado analgesia (ver Figura 2) (77) y otros efectos sobre las funciones mentales superiores (62).

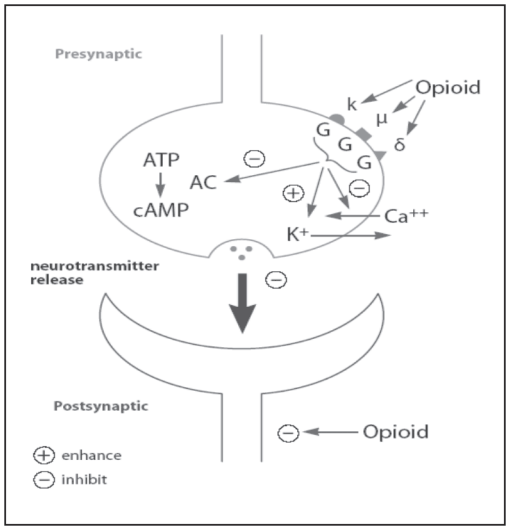



Fig. 2. Los receptores opiodes localizados en las terminales nerviosas al ser activadas disminuyen la liberación de diferentes tipos de neurotransmisores. Tomado de Trescot et al., 2008

## Uso crónico de opioides: fenómeno de tolerancia, memoria y aprendizaje

El tratamiento del dolor crónico requiere administrar opioides por mucho tiempo, lo cual no solo permite lograr efectos terapéuticos, sino que posibilita el desarrollo de la tolerancia (proceso de desensibilización) y de un proceso pronociceptivo (hipersensibilidad) (3,47,61). Estos contribuyen a una aparente disminución en la eficacia analgésica que se compensa con el aumento de la dosis, lo cual se denomina como tolerancia aparente (4). La tolerancia a los opioides es un fenómeno farmacológico que se desarrolla con el uso repetido de estos, por la necesidad de mantener un efecto analgésico equipotente (5) y reduce su eficacia analgésica (24,58,68). Hay dos tipos de tolerancia, la asociativa (aprendida) y la no asociativa (adaptativa). La primera se relaciona con factores ambientales y psicológicos, mientras que la segunda es un proceso celular que se correlaciona con una disminución del número de receptores, su desensibilización, o ambos. Cambiar un opioide por otro es una alternativa cuando se presenta la tolerancia (4). La exposición crónica de fármacos opioides, así como el aumento en su dosificación, aumentan la posibilidad de que los agonistas opioides produzcan interferencia en el aprendizaje y la memoria. De hecho, estudios en animales demuestran que el uso crónico de opioides en ratones deteriora la capacidad cognitiva en el laberinto acuático de Morris y por lo tanto en el aprendizaje y la memoria espacial. Estos efectos se asocian con la sobreexpresión de proteínas pro-apoptóticas como Fas, FasL y Bad en la corteza y el hipocampo (75). De la misma manera el uso crónico de la metadona, un agonista parcial de receptores μ, produce deterioro de la memoria y activación de proteínas pro-apoptóticas (76). Otros estudios en modelos animales mostraron que el abuso de opioides puede causar anormalidades en áreas corticales y subcorticales en fetos de animales expuestos a fármacos opioides (81,85). Así mismo, Harland y Song encontraron que la exposición prenatal a opioides afecta adversamente la migración y supervivencia celular durante la neurogénesis (30).Por otro lado, los agonistas opioides, como drogas que pueden provocar dependencia, adicción y tolerancia, actúan como fortalecedores positivos para aquellos paradigmas de condicionamiento operante y por lo tanto para una forma de aprendizaje asociativo (73). De esta manera el efecto del uso crónico de opioides sería dual, según sea el tipo de aprendizaje estudiado.

Actualmente, la resonancia magnética funcional (fRM) tiene gran importancia en el estudio de la exposición de fármacos agonistas y antagonistas opiodes en tiempo real y de manera no invasiva. El remifentanil, fármaco agonista opioide, permitió mostrar que después de su administración se activan diversas regiones de las áreas corticales y subcorticales, entre ellas el hipocampo; esta activación se origina incluso sin ningún test de memoria utilizado (45), y evidenció que la activación de receptores opioides por fármacos o péptidos opioides endógenos tiene un papel en los procesos cognitivos. Así mismo, otros estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y de fRM muestran que la administración de fentanil (1.5ug en bolo por vía intravenosa) presenta una alta afinidad de unión a sus receptores en áreas cerebrales relacionadas con el dolor y el aprendizaje (23).


ISSN 0121-0041 / Volumen 19 No.2 / Julio - Diciembre 2009 / Páginas 55 - 68

## Aprendizaje y Memoria

### Bases Neurobiológicas de la memoria

El aprendizaje es un proceso adaptativo que es derivado de la experiencia personal. Los cambios en la conducta generados por dicho proceso permanecen a lo largo del tiempo y permiten que los individuos puedan adaptarse al medio ambiente, el cual lo afecta directa o indirectamente (1,60). Por otro lado, la memoria es un proceso de codificación, almacenamiento y recuperación o recobro de aquella información que fue aprendida previamente (60). La memoria y el aprendizaje implican una serie de cambios estructurales, funcionales y moleculares en las neuronas. Según la teoría de Hebb, el sustrato biológico que permite el aprendizaje y la memoria se explica por el fortalecimiento de los contactos sinápticos entre neuronas, proceso que es dependiente de la experiencia y por lo tanto del uso de dicha conexión (39). Es así como los cambios en la eficacia sináptica a corto y largo plazo son el mecanismo básico para la formación de la memoria (14). De esta manera, la repetición de un evento o idea genera la activación de determinadas conexiones sinápticas, las cuales se fortalecerán y por lo tanto será más fácil activarlas en una futura oportunidad (66).

Los procesos de memoria a corto plazo implican cambios transitorios y rápidos en la probabilidad de liberación de los neurotransmisores; por otro lado, la memoria a largo plazo presenta un mecanismo más complejo. Existen muchas estructuras cerebrales involucradas con el procesamiento de la memoria; sin embargo dentro de las más estudiadas se encuentra el hipocampo. Estructuras como la corteza prefrontal se han implicado con la memoria a corto plazo (working memory), mientras que la amígdala lo está en la memoria relacionada con eventos emocionales (66). El hipocampo es importante en la consolidación de la memoria de corto a largo plazo. La estimulación a alta frecuencia de sus aferentes aumenta los potenciales posinápticos excitatorios (PEPS) en las neuronas hipocampales; este incremento en la eficacia sináptica puede permanecer por horas e incluso días, proceso que se denomina Potenciación a Largo Plazo (PLP) e implica cambios post sinapticos en la actividad de receptores, como los NMDA del glutamato, presinápticos en la liberación del neurotransmisor y estructurales en la sinapsis y en la neurona misma (39,49,79). La LTP es el modelo básico que permite entender parte de los procesos funcionales en los circuitos cerebrales que participan en la formación de la memoria. De hecho, muchos tratamientos que alteran la memoria en animales de experimentación también afectan la generación de LTP. De esta manera la LTP es la evidencia de una forma de plasticidad sináptica que permite almacenar información de manera dependiente de la actividad, fenómeno descrito en estructuras que participan en el procesamiento de la memoria (6).

Los estudios realizados por E. Kandel, permitieron entender parte de los mecanismos celulares y moleculares implicados con el proceso de aprendizaje y memoria. En dichos estudios se utilizó como modelo el caracol marino Aplysia debido a la simplicidad de su sistema nervioso (39,56). En cuanto al aprendizaje y la memoria a corto plazo, se pudo determinar que parte de su proceso molecular esta mediado por serotonina, la cual a su vez activa proteínas G, AMPc y posteriormente fosforilación de canales mediados por PKA, aumento en el calcio presináptico y, por lo tanto, en la liberación de neurotransmisor (11). El mecanismo molecular implicado en la memoria a largo plazo es diferente: La estimulación repetida genera que las kinasas activen otro tipo de kinasas (MAP kinasa), la cuales son translocadas al núcleo donde activa al CREB (cAMP response element–binding protein), el cual es un factor de transcripción que activa múltiples genes que expresan proteínas tales como receptores, proteínas de citoesqueleto y de adhesión, entre otras (41,48). En la actualidad, se han empezado a estudiar dichos mecanismos en otras especies, y se han descrito nuevos factores de transcripción implicados con la formación de la memoria a largo plazo (44). De esta manera, procesos como la consolidación de la memoria requieren de la actividad genómica, de la síntesis de proteínas y de cambios morfológicos en las sinapsis, tales como el aumento en el número y tamaño de los botones sinápticos, así como en la estructura de sus espinas dendríticas (39,56). Además de la serotonina descrita en la Aplysia, se han descrito otros

neurotransmisores que participan en la formación de la memoria en humanos, como el glutamato, la acetilcolina y la noradrenalina, entre otros (60).

El SO es un sistema de neurotransmisión ampliamente distribuido por el SNC, incluidas las estructuras que participan con el almacenamiento de la información. El efecto del SO sobre la formación de la memoria, así como en procesos de amnesia se abordará en profundidad más adelante.

## Tipos y Fases de la Memoria

Es posible distinguir dos tipos de memoria en humanos: la declarativa, la cual es formada y evocada de manera conciente, además es fácilmente verbalizable y la no declarativa, la cual es evocada de manera inconsciente y difícilmente verbalizable (1,39). Es difícil demostrar que los animales generen algún tipo de memoria de manera conciente (33), por lo tanto se han creado nuevos criterios para su evaluación. Según el tiempo de duración, la memoria se ha clasificado en corto y largo plazo. La memoria a corto plazo permite mantener temporalmente la información recién percibida (1). Esta puede tener un curso temporal de segundos a minutos (66). Dentro de la memoria de corto plazo se ha distinguido la memoria de trabajo (working memory), en la cual la información adquirida se utiliza para cumplir una labor determinada. Por otro lado, la memoria a largo plazo permite conservar la información de forma duradera en el tiempo (1), por un lapso de horas a años (66). Dentro de este tipo de memoria, se distingue la memoria semántica, la cual se adquiere del entorno de manera repetida, por ejemplo, la recolección de palabras y conceptos, mientras que la memoria episódica procesa información de episodios o eventos únicos (1,20).

La formación de la memoria sigue un curso temporal característico con las siguientes fases: adquisición, cuando se adquieren habilidades para responder a estímulos; incluso según algunos autores puede ser entendida como aprendizaje; consolidación, cuando la información recién adquirida se hace estable y duradera en el tiempo; recuperación, lo cual implica la activación de la información almacenada o aprendida previamente (16,71) y, finalmente el olvido, cuando la información previamente adquirida no puede ser recuperada. De tal suerte, los tratamientos experimentales aplicados durante determinadas fases del aprendizaje y de la formación de la memoria, pueden dar información sobre el efecto de estos en el procesamiento de la información.

## Efectos del SO sobre el Aprendizaje y la Memoria

### Papel de los péptidos opioides en aprendizaje y memoria

El hipocampo contiene una alta densidad de péptidos opioides y expresión de receptores μ, δ y κ lo cual sugiere que los opioides podrían tener una función en el aprendizaje y la memoria. Uno de los péptidos opioides, β-endorfina, administrado en dosis sub-analgésicas en ratas puede causar amnesia retrógrada, fenómeno que es revertido por la administración de naloxona, la cual facilita la consolidación de la memoria. Según Izquierdo, este hallazgo apunta a la existencia de un mecanismo de amnesia fisiológica mediada por la β-endorfina (35) y por lo tanto por los receptores μ. En relación a la dinorfina, se ha descrito que el procesamiento de su precursor prodinorfina da como resultado: dinorfina A, dinorfina B, α-neoendorfina y un intermediario "dinorfina grande" (del inglés Big Dynorphin). La dinorfina A y B presentan un efecto facilitador en la retención de la memoria en el test de evitación pasiva en animales. En humanos, los agonistas opioides k inducen disforia y en animales la dinorfina endógena media las reacciones de aversión. Esta propiedad de las dinorfinas para facilitar el aprendizaje y la memoria basada en estimulaciones de aversión puede tener un papel esencial en condiciones como el miedo, el estrés, el dolor y la lesión tisular. Estos tipos de memoria son de importancia para la supervivencia. En otros experimentos la inyección de dinorfina B en el área CA3 del hipocampo disminuye la memoria espacial, mientras el antagonista del receptor k (nor-binaltorfimina) no mejora el aprendizaje, este estudio sugiere que dicho receptor no sería esencial en el aprendizaje (70); sin embargo, tendría un efecto regulador. La dinorfina grande al igual que las dinorfinas A y B también


**ISSN 0121-0041** / Volumen 19 No.2 / **Julio - Diciembre 2009 /** Páginas 55 - 68

mediarían la facilitación en la memoria, al actuar en receptores como el NMDA y no en los κ (43). Aunque según Itoh *et al* 1994, los receptores κ actuarían predominantemente como moduladores de los receptores μ (34).

Las encefalinas, agonistas preferenciales de receptores δ, regulan varias funciones neuronales y su aumento de producción se relaciona con varios desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. El incremento en los niveles de encefalinas se relaciona con deterioro cognitivo en ratones que expresan precursores de proteínas de β–amiloide humano y en humanos con enfermedad de Alzheimer. Así mismo, en el hipocampo se han encontrado elevadas concentraciones de encefalinas en ratones transgénicos de edad que sobre expresan precursores de la proteína β-amiloide humana. Es de gran interés poder estudiar a profundidad el potencial terapéutico que podría generar inhibir la producción excesiva de opioides endógenos (Meilandt et al., 2008). Se ha visto también que la Orfanina/Nociceptina (OFQ), en el hipocampo y otras áreas implicadas en el aprendizaje y la memoria, presenta un efecto dual tanto de facilitar y otras veces deteriorar el aprendizaje espacial. Sin embargo, ratones deficientes del péptido OFQ muestran una mejora en el aprendizaje espacial (32).

El papel que tendrían los opioides durante el proceso de aprendizaje y memoria es complejo ya que ratones con *knock-out* de receptores μ mostraron un deterioro grave en el aprendizaje espacial mientras que ratones *knock-out* de receptores κ no mostraron disminución en el aprendizaje y la memoria (37). Cuando se emplearon altas concentraciones de endomorfina-1 y endomorfina-2, agonistas parciales de receptores μ en el área CA3 del hipocampo, se encontró deterioro del aprendizaje espacial (70); de la misma manera la activación de los receptores μ en el área CA1 del hipocampo altera la codificación de la información, la plasticidad sináptica y la memoria espacial (52,53). Estudios en el pez cebra demuestran que los receptores opioides se expresan en etapas tempranas de la vida (69) y que su activación o inhibición puede interferir con la maduración de las áreas anatómicas involucradas en el procesamiento cognitivo.

Los receptores opioides δ también favorecerían y, en algunos casos, deteriorían la memoria (Aloyo et al. 1993). El factor nuclear κB (NF- κB) se ha visto que es importante para la expresión del gen de los receptores opioides delta y se le ha relacionado en el procesamiento de la plasticidad neuronal y la memoria. En un tratamiento crónico con agonistas opioides se ha visto disminución de los niveles de NF- κB (12) lo que explicaría los efectos negativos de los agonistas opioides sobre el procesamiento de cognitivo. Es de recalcar también que los efectos observados tienen una variabilidad relacionada a la dosis, tiempo de tratamiento, vía de administración, edad, sexo, entre otros.

Estos estudios muestran algunos resultados de facilitación y otras veces de deterioro de la memoria por parte de los péptidos opioides y sus receptores, que en otros casos incluyen la activación de otros tipos de receptores como los NMDA, lo cual demuestra que es necesario realizar más investigaciones sobre el uso de agonistas y antagonistas opioides en el procesamiento cognitivo para dilucidar el papel exacto que jugarían en el SO. Sin embargo, es evidente que cada péptido opioide, así como cada uno de sus receptores, participan de manera diferencial en la memoria.

## Evidencia Electrofisiológica

Como se mencionó anterioremente, la PLP es la base electrofisiológica que permite entender la forma como una sinapsis puede sufrir los cambios funcionales, necesarios para la formación y el almacenamiento de la información. La PLP se induce generalmente al producir una estimulación eléctrica (trenes de estímulos) de una neurona presináptica y al registrar la actividad eléctrica post sináptica, se observa un incremento en su actividad eléctrica (PEPS) que se puede mantener por un tiempo prolongado.

Tanto los péptidos opioides, así como los fármacos agonistas y antagonistas de sus receptores, puede afectar la generación de la PLP en diversos modelos experimentales. Los opioides liberados en el hipocampo (55) y en las células granulares del giro dentado son mediadores importantes en la plasticidad sináptica (57) y hay expresión de diferentes tipos de receptores opioides en el hipocampo (μ, δ y κ) de los cuales puede depender la formación de la memoria. El tipo de PLP

generado desde la vía musgosa a la región CA3 del hipocampo y desde la vía perforante lateral a CA3 o en el giro dentado, depende de la actividad de los receptores opioides μ, mucho más que de los glutamatergicos NMDA (9,21,82). En este sentido, la administración intrahipocampal del antagonista para receptores opioides naloxona, es capaz de inhibir la inducción de la PLP en la fibra musgosa y en la vía perforante lateral a CA3 (10). El estudio realizado por Jamot en 2003, muestra que la deleción genética de los receptores μ en roedores deteriora el mantenimiento de la PLP en CA3, sin que estos cambios fueran observados en los sujetos con deleción para los receptores k (37). En asociación con el anterior estudio, el antagonismo farmacológico de los receptores u, pero no de los receptores δ fue capaz de bloquear la inducción de PLP de la vía perforante lateral a la formación hipocampal (21). Derivado de modelos computacionales, se cree que las conexiones entre la fibra musgosa a CA3 son importantes durante el aprendizaje, mientras que la vía perforante lo es para la recuperación de la memoria (66,78). Por otro lado, la administración crónica de naloxona en ratas viejas, genera que una vez se induce PLP desde la colateral de Schaffer a CA1 en el hipocampo, su duración sea más prolongada. Este cambio se relacionó con una mejora en las pruebas de memoria espacial (87). Por último, en un estudio reciente se encontró que la aplicación conjunta de estrés y morfina (agonista opioide) puede inducir una forma de plasticidad sináptica conocida como Depresión a Largo Plazo (DLP), la cual parece también ser la base para el procesamiento de la memoria (83).

Los receptores μ y κ además están involucrados de manera contradictoria en el aprendizaje y memoria en el hipocampo. La activación de los receptores μ facilita la PLP mediante el aumento de la excitabilidad de las células piramidales del hipocampo y de las células granulares dentadas mediante la desinhibición (inhibición de corrientes sinápticas GABA). Los agonistas de los receptores κ que actúan en los receptores presinápticos κ de las fibras musgosas y terminales de la vía perforante hacia las células piramidales y granulares respectivamente, bloquean la PLP al reducir la liberación de glutamato de las terminales en estas dos sinapsis excitatorias (62) (ver figura 3).

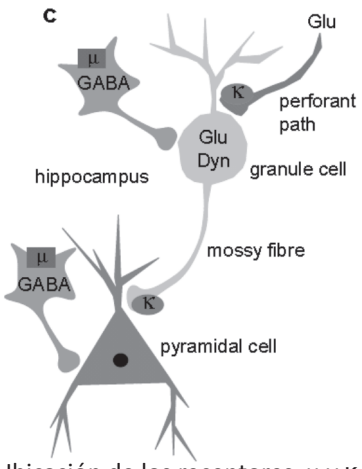



Fig. 3 Ubicación de los receptores μ y κ en el soma neuronal y terminales nerviosas en el hipocampo. Tomado de Pan, 1998

Los anteriores hallazgos muestran que los receptores opioides pueden modificar la plasticidad sináptica del hipocampo y, además, que su actividad tónica puede ser importante para la generación de la memoria. Los factores que modifican la inducción de PLP están correlacionados con los cambios de comportamiento observados en animales de experimentación durante los procesos de aprendizaje y memoria.

## Evidencia en modelos animales

La administración de agonistas y antagonistas opioides en modelos animales de experimentación sometidos a diferentes laberintos, ha sido ampliamente utilizada para conocer el papel del SO sobre el aprendizaje y la memoria. Dado que existen diferentes tipos de memoria y fases en su procesamiento, los efectos del SO dependerán del tipo de memoria evaluada y del momento en el cual la información está siendo almacenada y procesada. La memoria no puede ser observable directamente en los animales de laboratorio, como si lo es el aprendizaje; sin embargo, se puede inferir a partir del comportamiento ejecutado por dichos sujetos (1,60). Existen diferentes tipos de paradigmas empleados para evaluar el aprendizaje en modelos murinos. Entre ellos, los paradigmas de preferencia de lugar condicionada y el de aversión condicionada, los cuales han reportado efectos inductores del aprendizaje por agonistas opioides (28,86) y por antagonistas como naloxona (80,88).


ISSN 0121-0041 / Volumen 19 No.2 / Julio - Diciembre 2009 / Páginas 55 - 68

Por otro lado, se han empleado diferentes instrumentos para evaluar el aprendizaje y la memoria espacial en roedores, entre ellos el laberinto acuático de Morris, la circular de 8 brazos y Barnes. Para memoria contextual se han utilizado los paradigmas de evitación activa y pasiva en cajas de preferencia para roedores. En este sentido, los opioides endógenos y los agonistas opioides, como la morfina, poseen propiedades amnésicas en los paradigmas de aprendizaje por evitación (7,51,60) y deterioran la adquisición y consolidación de la memoria espacial y contextual (19) al ser evaluados en el laberinto de Morris y en la caja de preferencia. Por otro lado, también se reportó que dosis bajas de Orfanina/Nociceptina en el hipocampo dorsal mejoran el aprendizaje espacial, mientras que dosis altas lo deterioran (7,70) lo cual implica un efecto sobre los receptores ORL-1 de esta estructura cerebral.

De acuerdo con el receptor opioide activado el efecto sobre la memoria será diferente. Por ejemplo, la deleción genética del receptor opioide μ (37), así como el uso de antagonistas irreversibles para estos mismo receptores (55) genera que los roedores presenten alteración en el aprendizaje y la memoria espacial al ser evaluada mediante el laberinto acuático de Morris. Sin embargo, este efecto no se observa en la mutación del receptor kappa. Esto indica que la actividad tónica del receptor μ es importante para la adquisición de la memoria espacial.

Existe controversia sobre el papel de los antagonistas opiáceos sobre el aprendizaje y la memoria, esto debido a que algunos estudios no reportan efectos en la fase de recuperación (67), otros reportan un mejor aprendizaje y adquisición en la memoria espacial (26,88) y estudios realizados por el autor del presente articulo (Navas, 2008), han encontrado efectos deletéreos en la memoria de reconocimiento de objetos (59). Diferencias en las características de reversibilidad y especificidad de los fármacos utilizados y del tipo de memoria evaluada parecen explicar la heterogeneidad en los resultados. Otra posibilidad es que, al antagonizar el SO endógeno, se afecte la actividad de otros sistemas de neurotransmisión, así como de otras estructuras cerebrales que también son necesarios para un adecuado procesamiento de la memoria en condiciones basales.

En relación con la anterior afirmación, la administración de agonistas de receptores canabinoides junto con morfina, deteriora la consolidación de la memoria en tareas de evitación inhibitoria, efectos que son bloqueados por agonistas dopaminérgicos, lo cual sugiere una interacción entre el SO con las catecolaminas y otros neurotransmisores sobre el procesamiento de la memoria (17).

Algunos antagonistas opiáceos parecen tener un efecto potenciador de la memoria espacial (88), lo cual se correlaciona con una mejor inducción de PLP en el hipocampo. Por otro lado, el bloqueo farmacológico y la mutación de algunos receptores opioides deterioran la generación de PLP (37) y también el aprendizaje espacial. La administración de morfina puede generar una forma de depresión sináptica en el hipocampo (DLP) (86), mecanismo que parece explicar los trastornos de la memoria generados en animales por los agonistas opioides. Por lo tanto, la inducción y el bloqueo de la PLP parecen estar correlacionados respectivamente con la generación y el deterioro de diferentes tipos de memoria en animales. El efecto del SO sobre la memoria, según estos modelos animales, muestra que sus efectos son diversos y muchas veces dependientes del tipo de memoria, del receptor activado y de su fase de procesamiento.

## Evidencia Clínica

Los opioides y sus derivados son utilizados para el tratamiento crónico del dolor de origen oncológico y no oncológico. Su efecto no solo consiste en aliviar el dolor, sino también en mejorar la funcionalidad del paciente en su vida cotidiana. Sin embargo, es poco el interés sobre el efecto de dichos fármacos en el procesamiento cognitivo. Se ha descrito que varios fármacos psicotrópicos pueden deteriorar la capacidad de adquirir la memoria y aprender nueva información (amnesia anterógrada), muchas veces sin deteriorar la información aprendida previo a la administración del medicamento (amnesia retrograda) (72). En el caso de los derivados opioides, estudios de Kamboj y colaboradores,

muestran que una dosis de morfina es capaz de generar amnesia anterógrada y retrograda en pacientes de cuidado paliativo tratados crónicamente con opioides (38). Sin embargo, un reciente estudio doble ciego aleatorio mostró un leve deterioro sobre la memoria de trabajo, una forma de memoria de corto plazo, con la morfina y la oxicodona, sin que se encontrara un efecto significativo sobre la memoria episódica, un tipo de memoria declarativa (25). Estos resultados se tienen que observar con detenimiento, ya que si bien el efecto fue moderado, el tratamiento con dichos fármacos fue durante un periodo de tiempo muy corto (tres días). Debido a que el uso de los agonistas opioides suele ser prolongado en el tiempo, se requerirían otros estudios para determinar sus efectos sobre el procesamiento de la memoria.

El uso terapéutico de los antagonistas opioides se ha limitado al tratamiento de la intoxicación por opioides y al de la adicción. Se ha descrito que la administración del antagonista opioide Naloxona en pacientes sometidos a terapia electro convulsiva, previno el deterioro memorístico en estos pacientes (64). Este resultado, puede indicar que el efecto amnésico de la terapia electro convulsiva puede estar mediado por opioides endógenos o que el antagonista puede tener un efecto potenciador de la memoria capaz de revertir el efecto amnésico de dicha terapia, lo cual tendría una alta correlación con los estudios en animales. De hecho, estudios recientes muestran que los antagonistas opioides tendrían un efecto benéfico sobre la memoria en cuadros de estrés, activación emocional (40) o en la terapia electroconvulsiva. Sin embargo, la administración del antagonista Naltrexona deteriora la ejecución de la memoria de reconocimiento incidental en comparación a los sujetos tratados con placebo (40). Por último, hay evidencia de que pacientes sometidos a tratamiento de sustitución de opioides conmetadona y buprenorfina/naloxona presentan menor ejecución en las pruebas de memoria de trabajo y verbal comparados con controles. No obstante, los sujetos tratados con buprenorfina/naloxona tienen una mejor ejecución que los pacientes tratados sólo con metadona (65). De esta manera, el efecto, tanto de los agonistas como antagonistas opioides y de la actividad del SO endógeno en diferentes situaciones, resulta de una complejidad inmensa, por lo que sería de especial importancia desarrollar estudios prospectivos, de cohorte y longitudinales para dilucidar el efecto de dichas terapias sobre los diferentes tipos de memoria en humanos y mucho más sobre el aprendizaje, ya que hay muy pocos trabajos al respecto.

## Conclusión

Los modelos animales e *in vitro*, así como los estudios clínicos indican que la activación del SO mediante agonistas opioides potentes y parciales, pueden desencadenar un deterioro en diferentes tipos de memoria, así como en la plasticidad sináptica y excitabilidad de las estructuras cerebrales que participan en su procesamiento. Sin embargo, el SO es un sistema de neurotransmisión indispensable para los procesos de aprendizaje y memoria. Aparentemente, al controlar la sobre activación del SO producida por diferentes condiciones amnésicas mediante el uso de antagonistas opiáceos, es posible atenuar algunos déficits cognoscitivos. Dada la complejidad del SO y la diversidad de modelos de investigación, se hacen necesarios un mayor número de estudios multidisciplinarios para poder interpretar muchos de los resultados anteriormente presentados. La prescripción de fármacos que afectan al SO endógeno debe tener en cuenta los efectos que produce sobre el procesamiento de la memoria y, por lo tanto, se debe realizar con cierta precaución en pacientes que presentan algún tipo de déficit cognoscitivo. Estudios clínicos futuros son necesarios para profundizar en dicha afirmación.

## Bibliografía


1. Aguado-Aguilar L. Aprendizaje y Memoria. Revista de Neurología 2001; 32(4): 373-381.
2. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and chanels (GRAC). 3ra edición. British Journal of Pharmacology 2008; 153 (s2): S1-S209.
3. Arnér S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids – a nationwide survey. Acta Anaesthesiologia Scandinavica 1988; 32: 253–259.

4. Ballantyne JC, Mao J. Opioide therapy for chronic pain. New England Journal of Medicine 2003; 349: 1943-1953.
5. Bie B, Pan ZZ. Trafficking of central opioide receptors and descending pain inhibition. Molecular Pain 2007; 3:37.
6. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361:31–39.
7. Bodnar R, Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2005. Peptides 2006; 27(12):3391-478
8. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2006. Peptides 2007; 28: 2435-2513.
9. Bramham CR, Sarvey JM. Endogenous activation of mu and and delta 1 opioid receptors is required for long-term potentiation induction in the lateral perforant path: dependence on GABAergic inhibition. The Journal of Neuroscience 1996; 16:8123–8131.
10. Breindl A, Derrick BE, Rodríguez SB, Martinez Jr JL. Opioid receptor-dependent long-term potentiation at the lateral perforant path- CA3 synapse in rat hippocampus. Brain Research Bulletin 1994; 33:17–24.
11. Byrne JH,Kandel ER. Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. The Journal of Neuroscience 1995; 16, 425–435.
12. Chen YL, Law PY, Loh HH. Action of NF- κ Bon the delta opioid receptor gene promoter. Biochemical and Biophysical Research Communications 2007; 352; 818-822.
13. Chu YC, Lin SM, Hsieh YC, Chan KH, Tsou MY. Intraoperative administration of tramadol for postoperative nurse-controlled analgesia resulted in earlier awakening and less sedation than morphine in children after cardiac surgery. Anesthesia Analgesia 2006; 102: 1668-1673.
14. Clopath C, Ziegler L, Vasilaki E, Büsing L, Gerstner W. Tag-trigger-consolidation: a model of early and late long-term-potentiation and depresión. PLoS Computational Biology 2008; 4 (12): 1-14.
15. Cohen NJ, Poldrack RA, Eichenbaum H. Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. Memory 1997; 5: 131-78.
16. Conrad CD. The relationship between acute glucocorticoid levels and hippocampal function depends upon task aversiveness and memory processing stage. Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine. 2005; 3(1):57-78.
17. Costanzi M, Battaglia M, Rossi-Arnaud Cm Cestari V, Catellano C. Effects of anandamide and morphine combinations on memory consolidation in CD1 mice:involvement of dopaminergic mechanisms. Neurobiology of Learning and Memory 2004; 81:144-149.
18. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends in Neuroscience 1998; 21(5):215-21.
19. Daumas S, Betourne A, Halley H, Wolfer DP, Lipp HP, Lassalle JM, Francés B. Transient activation of the CA3 Kappa opioid system in the dorsal hippocampus modulates complex memory processing in mice. Neurobiology of Learning and Memory 2007; 88: 94-103.
20. Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. The Pharmacology Neuroanatomy and neurogenetic of one-trial object recognition in rodents. Neurosciences and biobehavioral reviews 2007; 31(5):673-704.
21. Do VH, Martinez CO, Martinez JL Jr, Derrick BE. Long-term potentiation in direct perforant path projections to the hippocampal CA3 region in vivo. Journal of Neurophysiology 2002 2:669-78.
22. Farhadinasab A, Shahidi S, Najafi A, Komaki A. Role of naloxone as an exogenous opioid receptor antagonist in spatial learning and memory of female rats during the estrous cycle. Brain research 2009; 1257: 65-74.
23. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. Anesthesia and Analgesia 1996; 82(6): 1247-51.
24. Foley, K.M. Misconceptions and controversies regarding the use of opioids in cancer pain. Anticancer Drugs 1995; 6 (suppl 3): 4–13.
25. Friswell J, Phillips C, Holding J, Morgan CJ, Brandner B, Curran HV. Acute effects of

opioids on memory functions of healthy men and women. Psychopharmacology. 2008; 198(2):243-50.
26. Gallagher, M. king, R. Young, N. Opiate Antagonists Improve Spatial Memory. Science 1983; 221(4614):975-6.
27. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. Support Care Cancer 2005; 13:153-159.
28. Grigson PS, Hajnal A. Once is too much: conditioned changes in accumbens dopamine following a single saccharin-morphine pairing. Behav Neurosci 2007; 121:1234–42.
29. Hammond C. Cellular and Molecular Neurobiology. 2ª ed. Elsevier Science & Technology Books. France. 2001.
30. Harlan RE, Song DD, Prenatal morphine treatment and the development of the striatum. Regul. Pept. 1994; 54:117–118.
31. Herrero MJ, Rodríguez RE. Bioinformatic analysis of the origin, sequence and diversification of µ opioide receptors in vertebrates. Molecular phylogenetics and evolution 2008; 49: 877-892.
32. Higgins GA, Kew JN, Richards JG, Takeshima H, Jenck F, Adam G, Wichmann J, Kemp JA, Grottick AJ. A combined pharmacological and genetic approach to investigate the role of orphanin FQ in learning and memory. The European Journal of Neuroscience 2002; 15(5): 911-2.
33. Huston J, Teke EK, De Souza Silva M, Dere E. Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. Neurobiology of Learning and Memory 2006; 85(2):173-182
34. Itoh J, Ukai M, Kameyama T. Dynorphyn A-(1–13) potently improves the impairment of spontaneous alternation performance induced by the mu-selective opioid receptor agonist DAMGO in mice. Journal of Pharmacology Experimental Therapeutic 1994; 269: 15–21.
35. Izquierdo I. The role of an endogenous amnesic mechanism mediated by brain beta-endorphin in memory modulation. Brazilian Journal of Medicine and Biological Research 1982; 15(2-3):119-34.
36. Jaffard R, Etchamendy N, Desmedt A, Krazem A, Cortes-Torrea C, Marighetto A. An animal model of human declarative (relational) memory and of its dysfunction. Therapie 2000; 55(4): 477-485.
37. Jamot L, Matthes HWD, Simonin F. Kieffer BL, Roder JC. Differential involvement of the Mu and Kappa opioide receptors in spatial learning. Genes, Brain and Behavior 2003; 2: 80–92.
38. Kamboj SK, Tookman A, Jones L, Curran HV. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. Pain 2005;117(3):388-95
39. Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH. Neurociencia y conducta. España: Prentice Hall; 1996.
40. Katzen-Perez KR, Jacobs DW, Lincoln A, Ellis RJ. Opioid blockade improves human recognition memory following physiological arousal. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2001; 70(1):77-84.
41. Kesner R, Martinez JL. Neurobiology of learning and Memory. 2ª ed. EEUU: Elsevier ; 2007.
42. Kieffer BL. Opioids: first lessons from knockout mice. Trends in Pharmacological Science 1999; 20:19-26.
43. Kuzmin A, Madjid N, Terenius L, Ogren SO, Bakalkin G. Big dynorphin, a prodynorphin-derived peptide produces NMDA receptor-mediated effects on memory, anxiolotic-like and locomotor behavior in mice. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1928-1937.
44. Lee YS, Bailey CH, Kandel ER, Kaang BK. Transcriptional regulation of long-term memory in the marine snail Aplysia. Molecular Brain 2008; 17:1(1):3.
45. Leppä M, Korvenoja A, Carlson S, Timonen P, Martinkauppi S, Ahonen J, Rosenberg PH, Aronen HJ, Kalso E. Acute opioid effects on human brain as revealed by functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 2006; 31(2):661-669.
46. Lupica CR, Proctor WR, Dunwiddie TV. Dissociation of mu and delta opioid receptor-mediated reductions in evoked and spontaneous synaptic inhibition in the rat hippocampus in vitro. Brain Research 1992; 593(2):226-38.
47. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 1995; 6: 259–274.


**ISSN 0121-0041** / Volumen 19 No.2 / **Julio - Diciembre 2009 /** Páginas 55 - 68

48. Martin KC, Kandel ER. Cell adhesion molecules, CREB, and the formation of new synaptic connections. Neuron 1996; 17: 567–570.
49. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annual Review of Neuroscience 2000; 23:649-711
50. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and Nonopioid analgesic in chronic pain states. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 2001; 299:811-817.
51. McGaugh J. Hormonal influences on memory. Annual Review of Psychology 1983; 34: 297-323.
52. McQuiston AR. Effects of mu-opioid receptor modulation on GABA B receptor synaptic unction in hippocampal CA1. Journal of Neurophysiology 2007; 97(3):2301-11.
53. McQuiston AR. Layer selective presynaptic modulation of excitatory inputs to hippocampal cornu Ammon 1 by mu-opioid receptor activation. Neuroscience 2008;151(1):209-221.
54. Meilandt W J, Rodriguez E, Harvey S, Martinez J. Role of Hippocampal CA3 Opioid Receptors in Spatial Learning and Memory. The Journal of Neuroscience 2004; 24(12):2953-62.
55. Meilandt WJ, Yu GQ, Chin J, Roberson ED, Palop JJ, Wu T, Scearce-Levie K, Mucke LJ Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavioral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neuroscience 2008; 28(19):5007-17.
56. Milner B, Squire LR, Kandel E. Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. Review. Neuron 1998; 20: 445–468.
57. Morris BJ, Johnston HM. A role for hippocampal opioids in long-term functional plasticity. Trends in Neuroscience 1995; 18: 350-355.
58. Muscoli C, Cuzzocrea S, Ndengele MM, Mollace V, Porreca F, Fabrizi F, Esposito E, Masini E, Matuschak GM, Salvemini D. Therapeutic manipulation of peroxynitrite attenuates the development of opiate-induced antinociceptive tolerance in mice. The Journal of Clinical Investigation 2007; 117(11): 3530–3539.
59. Navas Mauricio O. Efectos del bloqueo de receptores opiáceos sobre los cambios inducidos por el estrés agudo en la memoria de reconocimiento de objetos. Tesis de Maestría en Fisiología. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2008.
60. Nelson. R. Psicoendocrinología. Bases hormonales de la conducta. Barcelona. Ariel SA. 1996.
61. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah WT, Malan TP, Hruby VJ, Porreca F. Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. Journal of Neurobiology 2004; 61(1): 126–148.
62. Pan ZZ. μ-Opposing actions of the κ-opioid receptor. Trend in Pharmacological Science 1998; 19 (3): 94-98.
63. Pita G. Disturbance in recent memory and behavioral changes caused by the treatment with intraventricular morphine administration (IVM) in sever cancer pain. Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental 1998; 13: 315-323.
64. Prudic J, Fitzsimons L, Nobler MS, Sackeim HA. Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: a within-subject, placebo controlled study. Neuropsychopharmacology 1999; 21(2):285-93.
65. Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. BMC Clinical Pharmacology 2007;12;7:5
66. Robertson L.T. Memory and the Brain. Journal of Dental Education 2002; 66 (1): 30-42.
67. Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-Pour A. Blocking effects of intra-hippocampal naltrexone microinjections on glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval in rats. Neuropharmacology 2007; 52:347-354.
68. Salvemini D, Neumann WL. Peroxynitrite: a strategic linchpin of opioid analgesic tolerance. Trends in Pharmacological Sciences 2009; 30 (4): 194-202.
69. Sánchez-Simón FM, Rodríguez RE. Developmental expression and distribution

of opioid receptors in zebrafish. Neuroscience 2008; 151:129-137.
70. Sandin J, Ogren SO, Terenius L. Endomorphin-2 but not Leu-enkephalin modulates spatial learning when microinjected in the CA3 region of the rat hippocampus. Neuroreport 2000; 11: 3659–3662.
71. Sara S.J Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering. Learning and Memory 2000; 7(2):73-84.
72. Savic M, Obradovic D, Ugresic ND, Bokonjic D. Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stages and Types versus Binding-Site Subtypes Neural Plasticity 2005; 12 (4).
73. André Seidenberg, Ueli Honegger, Ilse Gebele. Metadona, heroína y otros opioides: Manual para un tratamiento ambulatorio de mantenimiento con opioides. Escuela Andaluza de Salud Pública. Ediciones Díaz de Santos; 2000.
74. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. Trends in Pharmacological Sciences 2003; 24(4): 198-205.
75. Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA. Chronic administration of heroin to mice produces up-regulation of brain apoptosis-related proteins and impairs spatial learning and memory. Neuropharmacology 2008; 54(4):640-52.
76. Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA. Chronic methadone treatment and repeated withdrawal impair cognition and increase the expression of apoptosis-related proteins in mouse brain. Psychopharmacology 2007; 193(1):107-20.
77. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. Pain Physician 2008; 11:s133-s153.
78. Treves A, Rolls ET. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. Hippocampus 1994;4:374–391
79. Tsien JZ. Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. Current Opinion un Neurobiology 2000; 10:266-73.
80. Vargas-Perez H, Ting-A-Kee RA, Heinmiller A, Sturgess JE, van der Kooy D. A test of the opponent-process theory of motivation using lesions that selectively block morphine reward. European Journal of Neuroscience 2007; 25:3713–8.
81. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Dale AM, Van der Kouwe A, et al.Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. NeuroImage 2007; 36: 1331-1344.
82. Williams SH, Johnston D () Actions of endogenous opioids on NMDA receptor-independent long-term potentiation in area CA3 of the hippocampus. Journal of Neuroscience 1996; 16:3652–3660
83. Yang Y, Zheng X, Wang Y, Cao J, Dong Z, Cai J, Sui N, Xu L. Stress Enables Synaptic Depression in CA1 Synapses by Acute and Chronic Morphine: Possible Mechanisms for Corticosterone on Opiate Addiction. The Journal of Neuroscience 2004; 24(10):2412–2420
84. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Sakashita Y, Kimura S. Nociceptin/orphanin FQ: role in nociceptive information processing. Progress in Neurobiology 1999; 57(5):527-535.
85. Yanai J, Huleihel R, Izrael M, Metsuyanim M, Shahak H, Vatury O, Yaniv SP. Functional changes after prenatal opiate exposure related to opiate receptors' regulated alterations in cholinergic innervation, International Journal of Neuropsychopharmacoly 2003; 6:253–265.
86. Yang L, Sun ZS, Zhu YP. Proteomic analysis of rat prefrontal cortex in three phases of morphine-induced conditioned place preference. Journal of Proteome Research 2007; 6:2239–47.
87. Zhao H, Xu H, Xu X. Effects of naloxone on the long-term potentiation of EPSPs from the pathway of Schaffer collateral to CA1 region of hippocampus in aged rats with declined memory. Brain Research 2004; 996(1):111-6
88. Zhao M, Zhang ZY, Zhai HF, Qiu Y, Lu L. Effects of stress during reactivation on rewarding memory. Neuroreport 2007; 18:1153–6.