



2 11281
Ref.
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA**

**INTERACCION DE LOS SISTEMAS COLINERGICO Y GABAERGICO
EN LA CONSOLIDACION DE UNA RESPUESTA DE EVITACION
INHIBITORIA.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS BIOMEDICAS EN EL AREA DE
F I S I O L O G I A
P R E S E N T A :
M. EN C. SARA EUGENIA CRUZ MORALES

Asesor de la Tesis:
Dr. Roberto A. Prado Alcalá.

Sinodales:
Dr. Federico Bermúdez Rattoni.
Dr. Alonso Fernández Guasti.
Dra. Francisca Vázquez Pereyra.
Dra. Selva Rivas Arancibia.
Dra. Ana María López Colomé.
Dra. María Corsi Cabrera.

MEXICO, D. F.

1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.	APRENDIZAJE Y MEMORIA	1
	Condicionamiento clásico	2
	Condicionamiento operante o instrumental	3
II.	ACETILCOLINA	7
	Síntesis y metabolismo de la ACh	8
	Receptores colinérgicos	10
	Receptores nicotínicos	11
	Receptores muscarínicos	12
	Distribución anatómica	16
	Sistemas colinérgicos	16
III.	ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO (GABA)	21
	Síntesis y metabolismo del GABA	23
	Receptores GABAérgicos	25
	Receptores GABA _A	27
	Receptores GABA _B	30
	Receptores GABA _C	32
	Distribución anatómica	33
	Sistemas GABAérgicos	34
IV.	NEUROFARMACOLOGIA DEL APRENDIZAJE	39
	Acetilcolina	41
	GABA	50
	Catecolaminas	59
	Serotonina	62
	Péptidos opiodes	63
V.	VARIABLES CONDUCTUALES	65
	Programas de reforzamiento	65
	Tasa de respuestas	66
	Historia conductual	67
	Reforzador: positivo o negativo	68
	Magnitud o intensidad del estímulo	69
VI.	ANTECEDENTES RELEVANTES	71
VII.	METODO GENERAL	81
	Experimento 1	83
	Experimento 2	94
	Experimento 3	105
	Experimento 4	115
	Experimento 5	125
	DISCUSION GENERAL	133
	CONCLUSIONES	142
VIII.	REFERENCIAS	145

RESUMEN

Este trabajo tuvo como objetivos estudiar la participación del sistema colinérgico sobre el mantenimiento de una respuesta de evitación pasiva en ratas y estudiar la interacción de este sistema, con el sistema GABAérgico. En virtud de los datos existentes en la literatura, en el primer experimento se exploró el efecto del bloqueo de la actividad del sistema colinérgico ante la manipulación de la intensidad del estímulo nociceptivo. Se administró escopolamina, un anticolinérgico, después del entrenamiento en evitación pasiva, con una intensidad creciente del estímulo nociceptivo. Se encontró que a intensidades bajas la escopolamina produce amnesia, y cuando las intensidades son altas, la escopolamina ya no produce amnesia. Los resultados obtenidos confirman que el sistema colinérgico está involucrado en la memoria, pero que este efecto depende de variables conductuales, como en este caso de la intensidad del estímulo aversivo. Algunos trabajos reportados y estos datos sugirieron que algún otro sistema neuroquímico podría estar involucrado en la modulación de la memoria, por esta razón, en la segunda parte de esta tesis, se estudió el papel del sistema GABAérgico y su interacción con el sistema colinérgico sobre el mantenimiento de una respuesta de evitación pasiva. Se realizaron cuatro experimentos, donde se estudio el efecto de agonistas (baclofen y muscimol) y antagonistas (picrotoxina y bicuculina) GABAérgicos sobre la amnesia inducida por escopolamina. Se encontró que la administración de los agonistas y antagonistas revierten el efecto amnésico inducido por la administración de escopolamina.

SUMMARY

The aim of this work was to study the participation of the cholinergic system in the maintenance of an inhibitory or passive avoidance response in rats, and to study the interaction of this system with the GABAergic system. According with the existing data in the literature, in the first experiment the effect of blocking the activity of the cholinergic system upon the magnitude of a nociceptive stimulus was explored. An anticholinergic drug, scopolamine was administered after training of a passive avoidance task, trained with increasing magnitudes of the nociceptive stimulus. It was found that scopolamine induced amnesia in subjects trained with low intensities and did not have effects on higher intensities. These results confirm that the cholinergic system is involved in memory but this effect is dependent on behavioral variables, such as the magnitude of the aversive stimulus. These results suggested that other neurotransmitter could be involved in the modulation of memory. For this reason, in the second part of this work the role of the GABAergic system and its interaction with the cholinergic system on the maintenance of a inhibitory avoidance task was studied. Four experiments were realized, in wich the effects of the GABA agonists (baclofen and muscimol) and the GABA antagonists (picrotoxin and bicuculline) on the scopolamine induced amnesia was studied. It was found that the administration of both agonists and antagonists reversed the amnesia induced by scopolamine.

CAPITULO I

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Existe una diversidad de definiciones y clasificaciones del aprendizaje y la memoria; en este apartado sólo se mencionaran las definiciones más ampliamente aceptadas.

El aprendizaje ha sido definido como el proceso por el cual se origina y mejora la ejecución a través de la experiencia; estos cambios en la ejecución deben excluir cambios ocasionados por factores de maduración, drogas, fatiga, adaptación sensorial, etc. (Hilgard y Bower, 1975).

Se han propuesto diferentes tipos de aprendizaje: impronta, habituación, condicionamiento clásico, instrumental y operante. A partir de esta clasificación del aprendizaje se han desarrollado diferentes procedimientos con el fin de identificar qué variables y de que forma éstas se relacionan con el aprendizaje.

Para que se de el aprendizaje o se manifieste, invariablemente se tiene que hacer referencia de la memoria y de los mecanismos que permiten que la información se recupere. La memoria se ha definido como un proceso que implica el registro de la información, la consolidación o almacenamiento de la información adquirida, y la recuperación o evocación de esta información.

Para estudiar los principios que rigen al aprendizaje y la

memoria, y los mecanismos fisiológicos subyacentes a estos procesos, se han desarrollado una serie de procedimientos, que de alguna forma tratan de dilucidar las variables farmacológicas, conductuales y fisiológicas relacionadas. A continuación se revisarán brevemente algunos de estos procedimientos.

Condicionamiento clásico:

El aprendizaje respondiente, clásico o pavloviano, como su nombre lo indica fué propuesto por Pavlov y básicamente hace alusión a procesos asociativos entre los estímulos. En el condicionamiento clásico el procedimiento que se emplea, consiste en asociar un estímulo "neutro" (en relación con la respuesta que se quiere condicionar), que posteriormente adquiere propiedades de estímulo condicionado (EC), con un estímulo incondicionado (EI), el cual cuando es presentado por sí sólo provoca una respuesta refleja, regular, cuantificable y específica para dicho estímulo. En los experimentos clásicos de Pavlov, se presentaba a perros, un EC (luz o sonido), apareado con comida (EI), y se medía la respuesta condicionada, que en este caso era la salivación, la cual es muy parecida a la respuesta incondicionada. De acuerdo a variaciones paramétricas del procedimiento se pueden obtener diferentes tipos de condicionamiento, como el condicionamiento simultáneo, condicionamiento demorado, condicionamiento temporal, etc. El condicionamiento pavloviano parece estar presente en el fenómeno

de "aversión condicionada al sabor".

Condicionamiento operante o instrumental

Originalmente el término empleado para denominar al aprendizaje que no era respondiente, fue el término propuesto por Thorndike "condicionamiento instrumental". Este tipo de condicionamiento fue definido como la conexión que se establecía entre estímulos sensoriales y la acción o el impulso (Hilgard, 1966). Al igual que en el condicionamiento clásico, se pueden presentar estímulos reforzantes positivos o negativos, lo cual lleva a la distinción de conducta apetitiva y conducta aversiva. Los procedimientos derivados de este paradigma incluyen el aprendizaje en laberinto, evitación activa y pasiva, etc.

En el caso del laberinto, los animales son entrenados a asociar el brazo de un laberinto con un reforzador. Las respuestas que se miden son la duración del recorrido, el número de aciertos y de errores.

Los procedimientos de evitación pasiva y activa son ampliamente utilizados, especialmente en estudios sobre memoria. Aunque existen variaciones en los procedimientos, los principios son los mismos.

Los procedimientos de evitación activa, consisten en entrenar a los sujetos a que eviten un estímulo nociceptivo por medio de una respuesta que implique movimiento. En este caso la respuesta activa debe de especificarse claramente, por ejemplo,

cruzar de un compartimento a otro (evitación activa en un sentido) o bien, cruzar alternando los compartimentos (evitación activa en dos sentidos).

El procedimiento de evitación pasiva, también llamado evitación inhibitoria, consiste básicamente en entrenar a los sujetos a evitar un estímulo aversivo por medio de la inhibición de una respuesta. En los procedimientos más comúnmente empleados, se entrena a los sujetos a que eviten el extremo oscuro de un compartimento o bien otro compartimento, asociado con la presentación de un choque eléctrico. En esta tarea, el primer día se pone al animal en un compartimento bien iluminado y después de cierto tiempo se le permite la entrada a otro compartimento oscuro donde se administra un choque eléctrico. La sesión de prueba es igual a la de entrenamiento, excepto por la administración del choque. Esta prueba generalmente se realiza veinticuatro horas después, y se mide el tiempo que toma el sujeto para cruzar de un compartimento a otro; a este tiempo se le denomina latencia de retención. Las latencias bajas son interpretadas como índices de amnesia y las latencias altas indican buena retención (Gold, 1986). Las ventajas del empleo de estos paradigmas son muy importantes: la tarea es rápidamente aprendida, normalmente se requiere de un sólo ensayo, por lo que se tiene control del momento en que se inicia la consolidación; la respuesta aprendida se mantiene estable a lo largo del tiempo; y, los resultados son equivalentes a los resultados obtenidos con otros procedimientos.

Como se ha visto en esta revisión las respuestas que se

miden empleando estos procedimientos son el número de ensayos, número de aciertos y errores, latencias, etc.

Después de Thorndike y de otros teóricos del aprendizaje, surgió la propuesta de B. F. Skinner en la que la conducta es estudiada en términos de la relación entre el estímulo, la respuesta y sus consecuencias (reforzador). A la corriente iniciada por Skinner se le llamó conductismo, por el énfasis que se hacía en la conducta y el medio ambiente. En sus trabajos Skinner propuso la división de la conducta en unidades más simples llamadas operantes, las cuales aumentaban la probabilidad de ocurrencia como consecuencia del reforzador (Hilgard y Bower, 1975).

En el condicionamiento operante la unidad de medición es la tasa de respuestas. Los sujetos experimentales son entrenados a emitir una respuesta por la cual son reforzados positiva o negativamente. Igual que en el condicionamiento pavloviano, las manipulaciones paramétricas en el procedimiento dan lugar a diferentes ejecuciones.

Con el reforzamiento continuo, todas las respuestas son reforzadas; en los programas intermitentes, sólo algunas respuestas son reforzadas. Los programas intermitentes pueden ser de razón o de intervalo, y sus valores pueden ser fijos o variables. En el primer caso el reforzador se presenta sólo cuando el sujeto ha emitido un cierto número de respuestas; en los programas de intervalo se refuerza la primera respuesta que se emite después de haber transcurrido un tiempo dado. La ejecución bajo estos programas es diferente en términos de

adquisición, tasa de respuestas, patrones de respuesta generados, resistencia a la extinción, etc. La combinación de estos programas da lugar a programas más complejos como programas múltiples, encadenados, etc.

El uso de estos programas permite estudiar la conducta reforzada positivamente y negativamente y resulta útil en estudios acerca de efectos de drogas, aunque tiene desventajas debido al tiempo que se requiere para entrenar a los sujetos, lo cual impide estudiar problemas relacionados con el mantenimiento de la respuesta. Aunque existen casos en los que se tiene un buen control, empleando programas más complejos, en la mayoría de los estudios se estudia la ejecución de los sujetos inmediatamente después de haber administrado el tratamiento farmacológico, lo cual puede ocasionar cambios de algunas otras variables (motivacionales, de atención, sensoriales, motoras) que afecten la ejecución.

Antes de revisar los estudios sobre la participación de los neurotransmisores en aprendizaje y memoria, se hará una breve revisión de la farmacología de la acetilcolina y del GABA.

CAPITULO II

ACETILCOLINA (ACh)

Uno de los neurotransmisores que más ha sido estudiado es la acetilcolina; de hecho la mayor parte de la información que se tiene sobre los transmisores ha sido obtenida con base en los estudios sobre la acetilcolina (ACh).

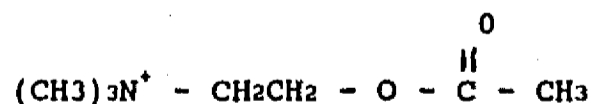
Entre los primeros estudios sobre el papel de la acetilcolina como neurotransmisor, se encuentran los trabajos de Dixon en 1907, de Dale en 1914 y los de Otto Loewi en 1921. Dixon observó que la administración de una droga llamada muscarina, mimetizaba la estimulación del nervio vago, lo que lo llevó a postular que cuando los nervios parasimpáticos postganglionares eran estimulados secretaban una sustancia como la muscarina o a la misma muscarina. Cuatro años después Hunt y Traveau, reportaron que la acetilcolina, un ester acético de la colina, provocaba disminución en la presión arterial, un efecto similar al provocado por la estimulación vagal. Dale describió que los efectos de la administración de la muscarina, un extracto de algunos hongos, eran mimetizar las acciones del sistema parasimpático. Este compuesto fue aislado y resultó ser la acetilcolina, por lo que Dale propuso que la acetilcolina podía mediar la estimulación parasimpática. Años después, Loewi demostró en el corazón de rana, que la estimulación eléctrica del nervio vago producía inhibición de la actividad cardiaca; si

después se perfundía un segundo corazón con el líquido del baño del corazón estimulado, se observaba también una disminución de la actividad cardiaca aun cuando este último corazón no había sido estimulado (Seiden y Dykstra, 1977; Kuffler, Nicholls y Martin, 1984).

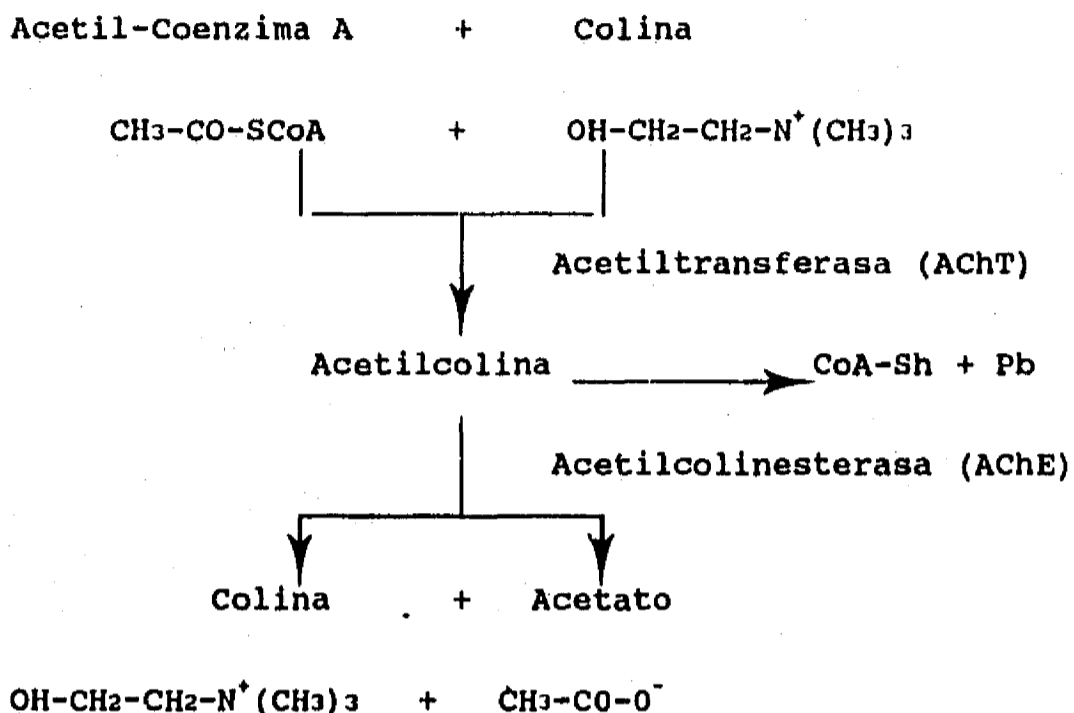
La ACh se encuentra ampliamente distribuida, tanto central como periféricamente; se sabe que juega un papel importante en las uniones neuromusculares, en las fibras post-ganglionares parasimpáticas y en las fibras preganglionares de los sistemas parasimpático y simpático. El sistema colinérgico cerebral se le ha relacionado con mecanismos de regulación de temperatura y de la memoria (Elliot, Edelman, Renson y Berger, 1977); en el control de movimiento, sueño, conducta sexual y estrés, entre otras conductas; así como en las enfermedades de Alzheimer y de Huntington (Witkin, 1990; Seiden y Dykstra, 1977).

Síntesis y Metabolismo de la ACh

La ACh es sintetizada a partir de la colina y de la acetil-coenzima A (CoA) a través de una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (AChT).



Acetilcolina



La mayor actividad de la AChT se localiza celularmente en el núcleo entopeduncular, el núcleo caudado, la retina, el epitelio corneal y las raíces ventrales de la médula espinal. Esta enzima es activada por cloruros e inhibida por reactivos que reaccionan con grupos sulfihidrilo.

Una vez que la ACh es liberada, su acción es terminada por la acetilcolinesterasa (AChE) la cual hidroliza la ACh y da lugar al ácido acético y a colina. Esta colina puede ser recapturada y utilizada en la síntesis de nueva ACh; sin embargo este mecanismo de recaptura para la colina es inhibido por la ACh, por lo tanto mientras más ACh es liberada, menos colina es recapturada y menos ACh será sintetizada (Cooper, Bloom y Roth, 1984).

Se han identificado dos tipos de acetilcolinesterasas: la llamada acetilcolinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa

específica y la butirilcolinesterasa, pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica. A la AChE se le puede encontrar en las neuronas, en la unión neuromuscular y en otros tejidos. La pseudoacetilcolinesterasa se localiza en células gliales y en menor escala en tejidos no neuronales. La diferencia entre estos tipos de colinesterasas es que la mayoría de los agentes anticolinesterásicos ejercen su acción farmacológica sobre la AChE específica, mientras que la inhibición de la pseudo AChE no provoca alteraciones funcionales (Gilman, Goodman y Gilman, 1981).

Receptores colinérgicos

Cuando la ACh es liberada de las terminales nerviosas se difunde e interactúa con los receptores de la membrana postsináptica (neurona o célula muscular). Los receptores a la ACh tienen propiedades diferentes en diferentes sitios anatómicos. Existen dos tipos de receptores: los muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos median las acciones parasimpáticas de la ACh y están involucrados en una variedad de respuestas excitatorias e inhibitorias en diferentes tejidos. En el sistema nervioso central los receptores a la ACh predominantes son los receptores muscarínicos, donde también median respuestas excitatorias e inhibitorias (Birdsal y Hulme, 1983). Los receptores nicotínicos se localizan en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema nervioso autónomo

principalmente. Aunque también se han identificado en el sistema nervioso central, la presencia de estos receptores es mucho menor que la de los receptores muscarínicos.

Receptores Nicotínicos:

Los receptores nicotínicos son proteínas macromoleculares compuestas del poro y de sus sitios de unión asociados (Hille, 1992). El receptor nicotínico es una glicoproteína con un peso molecular de 255,000 daltons y está compuesto de varias subunidades: 2α de 40,000; una β de 50,000; una γ de 60,000 y una δ de 65,000 daltons. Cada subunidad α tiene un sitio de unión a ligandos colinérgicos. El receptor fue aislado a partir del órgano eléctrico (electroplaca) del pez *Torpedo*.

La ACh activa un canal catiónico que es igualmente permeable al sodio y al potasio (Taheuchi y Taheuchi, 1960). El potencial de inversión de la respuesta a la ACh lo encontraron a -15 mV y mostró dependencia a Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , aunque la concentración de calcio no es importante. Estos receptores se bloquean por curare que ocupa el sitio de reconocimiento a ACh. En estudios empleando la técnica de fijación de voltaje, se ha visto que el canal activado por ACh permanece abierto 1-2 ms y permite el flujo de aproximadamente 2×10^4 iones. La enzima acetilcolinesterasa hidroliza a la ACh y restringe su efecto a zonas localizadas. El curare cambia los estados abiertos del canal a ráfagas de corta duración de estados abiertos, pero la

conductancia a través del canal es baja.

El receptor a ACh nicotínico, al igual que los receptores GABA_A es abierto por la unión o formación del complejo ligando-receptor.

Los receptores nicotínicos se localizan en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Estos receptores son activados por la nicotina y son bloqueados selectivamente por agentes como la tubocurarina. Entre los agentes que interactúan con estos receptores se encuentran los antagonistas hexametonio, el tetraetilamonio y la mecamilamina (ver Tabla I).

Receptores Muscarínicos:

Los receptores muscarínicos pertenecen a la familia de receptores donde la molécula del receptor está acoplada a un canal iónico efector a través de una proteína. La compuerta de estos canales iónicos es controlada por cambios de voltaje (Nicoll, Malenka y Kauer, 1991).

Además de distribuirse en diversas regiones cerebrales, periféricamente se localizan en el músculo liso. Son activados por la muscarina y bloqueados por agentes como la atropina y la escopolamina.

En poblaciones homogéneas de receptores que responden a la atropina, se han propuesto tres subtipos de sitios de receptor: de muy alta afinidad (SH); de alta afinidad (H); y de baja afinidad (L) (Cortés y Palacios, 1986).

En estudios basados en la sensibilidad al antagonista pirenzepina, se han descrito diferentes tipos de receptores muscarínicos, que han sido denominados M1 y M2; estos receptores tienen diferente localización central y periférica (Goyal y Rattan, 1978). Los receptores M1 poseen gran sensibilidad y afinidad a la pirenzepina, y baja afinidad a la galamina; cerebralmente la más alta densidad de estos receptores se encuentra en el estriado, hipocampo y corteza. Los receptores M2 tienen baja sensibilidad y afinidad a la pirenzepina, y alta afinidad a la galamina; el mayor número de receptores se localizan en el tallo cerebral y algunos núcleos talámicos (Cortés y Palacios, 1986).

Se ha descrito, que los receptores clasificados como (L) de baja afinidad corresponden a los receptores M1 que presentan gran afinidad a la pirenzepina; mientras que los receptores clasificados como (H y SH) corresponden a los receptores de menor afinidad a la pirenzepina (Birsall y Hulme, 1983).

Recientemente, utilizando la técnica de clonación se han identificado al menos cuatro subtipos de receptores muscarínicos. Los efectos de la activación de los receptores muscarínicos involucran una variedad de mecanismos de conductancia (al menos nueve diferentes respuestas) que incluyen: 1) una despolarización lenta debida a un aumento a la conductancia catiónica; 2) una despolarización lenta debida a una disminución de la conductancia de fuga de potasio; 3) una disminución de la conductancia de potasio llamada I_H ; 4) una disminución de la conductancia de potasio activada por calcio,

llamada I_{AHP}; 5) un decremento en la conductancia de potasio activada por sodio; 6) una disminución de la corriente de calcio dependiente del voltaje; 7) una hiperpolarización debida a un incremento de la conductancia de potasio; 8) un decremento en la conductancia de potasio provocada por el neurotransmisor; y 9) un decremento de I_A (corriente de potasio) (Nicoll, Malenka y Kauer, 1990).

Las drogas más conocidas que antagonizan el efecto de la ACh son la atropina y la escopolamina; ambas sustancias actúan sobre los receptores muscarínicos y en forma natural estos alcaloides se obtienen de las plantas de belladona. La atropina (dl-hiosciamina) se obtiene de las plantas *Atropa Belladona* y *Datura Stramonium*; y la escopolamina (hioscina) se encuentra en los arbustos *Hyoscyamus niger* y *Scopoli carniolica*.

La atropina y la escopolamina tienen diferentes potencias en sus acciones antimuscarínicas. A diferencia de la atropina, la escopolamina tiene más potencia sobre el iris, el cuerpo ciliado, las glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas, pero es menos potente en el corazón, intestino y músculo bronquial, además de que su acción es más prolongada.

La escopolamina en dosis terapéuticas produce somnolencia, euforia, amnesia, fatiga, disminución del sueño REM; dosis más altas pueden ocasionar excitación y alucinaciones. Dosis de 0.1 a 0.2 mg de escopolamina producen disminución de la frecuencia cardíaca, con dosis mayores hay un aumento inicial de la frecuencia cardíaca, pero retorna a los valores normales alrededor de 30 minutos después (Gilman, Goodman y Gilman,

1981). En cuanto a la actividad motora se han descrito incrementos producidos por escopolamina y atropina (Bignami y Michalek, 1978).

Distribución Anatómica

La ACh se almacena en las terminales nerviosas colinérgicas como acetilcolina libre en el citoplasma o almacenada subcelularmente en las vescículas sinápticas. La ACh tiene una distribución semejante a la de las enzimas responsables de su síntesis y degradación. Las concentraciones más altas de ACh y de sus enzimas se encuentran en el putamen, núcleo caudado y núcleo accumbens; las concentraciones intermedias se encuentran en la médula, protuberancia, tallo cerebral, hipotálamo y corteza cerebral; y las concentraciones más bajas se encuentran en el cerebelo (Fahn, 1976).

En el sistema nervioso autónomo, la ACh es transmisor en receptores muscarínicos en las uniones neuroefectoras postganglionares parasimpáticas y en las uniones neuroefectoras postganglionares del simpático; y con receptores nicotínicos en los ganglios autónomos, en la unión del esplácnico, la médula adrenal y, finalmente, en las terminales nerviosas del músculo esquelético (Seiden y Dykstra, 1977).

Sistemas colinérgicos

Se han propuesto varias vías anatómicas colinérgicas:

Vía dorso tegmental

Esta vía se origina en el núcleo cuneatus de la médula y

proyecta a los colículos de la región pretectal y a algunos núcleos talámicos incluyendo los cuerpos geniculados.

Vía ventro-tegmental

Se origina en el tegmento ventral y sustancia nigra y envía proyecciones al subtálamo, hipotálamo y áreas basales del cerebro anterior.

Vía septo-hipocampal

Esta vía también ha sido denominada sistema colinérgico basal del cerebro anterior, y se origina en los cuerpos celulares del septum medial y en los núcleos basales magnocelulares que proyectan al hipocampo, corteza cerebral y mesencéfalo (Seiden y Dykstra, 1977). Los núcleos magnocelulares corresponden al núcleo basal de Meynert en primates y al globo pálido ventral y sustancia innominada en ratas (Beart, 1984).

Corteza

Se ha sugerido que la corteza cerebral de los mamíferos se encuentra innervada por fibras nerviosas colinérgicas que sugieren diferencias en la topografía subcortical de las células colinérgicas. Se ha descrito que la corteza frontal recibe aferencias colinérgicas del septum ventro-medial; la corteza parietal recibe aferencias de la sustancia innominada, del globo pálido ventral y del cíngulo; y, la corteza occipital de neuronas de los núcleos de la banda diagonal de Broca (brazo horizontal) (Kása, 1986).

Interneuronas:

En el cuerpo estriado es donde se encuentra la mayor actividad de la AChT y de la AChE, los niveles más altos de ACh, el mayor número de receptores colinérgicos y una alta afinidad para la captura de colina. En la mayoría de los estudios neuroquímicos que involucran las lesiones de las vías aferentes y eferentes del estriado, no se han demostrado cambios en la actividad de las enzimas relacionadas con la síntesis y degradación de la ACh. Por esta razón se ha considerado al sistema estriatal colinérgico independiente de las vías aferentes (córtico-estriadas, tálamo-estriadas, nigro-estriadas) y eferentes (estriado-nigral, estriado-pálido). Por lo tanto este sistema es intrínseco y los altos niveles de la actividad colinérgica son debidos a interneuronas (McGeer, McGeer y Hattori, 1979, Kása, 1986); estas interneuronas corresponden a las neuronas medianas espinosas (Wilson, 1990).

También se ha descrito la presencia de interneuronas colinérgicas en el cerebelo. En estudios histoquímicos y bioquímicos donde se aislaron el arqui y paleo-cerebelo y se midió la actividad de la AChT y AChE, se sugirió que las células de Golgi podían ser colinérgicas (Sato y cols., 1983; citado en Kása, 1986). En estudios de cultivo de tejidos se encontró que las células de cerebelo de rata de un día de edad desarrollaban sus características morfológicas y propiedades neuroquímicas. Con técnicas histoquímicas, se encontró que algunas de las

células de estas muestras, presumiblemente células de Golgi o neuronas de los núcleos intracerebelares, eran positivos a AChE; y, que era posible detectar bioquímicamente actividad de AChE y AChT (Kása, 1986).

Tabla I

COMPUESTOS COLINERGICOS

Receptor	Agonistas	Antagonistas
Muscarínico	Muscarina Oxotremorina Pilocarpina (M1)	Atropina Metilatropina Escopolamina Metilescopolamina Pirenzepina (M1) Galamina (M2)
Nicotínico	Nicotina	Hexametonio Mecamilamina
Muscarínico y Nicotínico	Arecolina Carbacol	

Otros compuestos

Colina	Precursor
Fisostigmina	Anticolinesterásico
Sarina	Anticolinesterásico
Neostigmina	Anticolinesterásico
Paraoxon	Anticolinesterásico

CAPITULO III

ACIDO γ -AMINO BUTÍRICO (GABA)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) fue sintetizado en 1883 y durante mucho tiempo fue considerado como un catabolito de los microbios y plantas. Sin embargo años más tarde se le empezó a considerar, al igual que a otros aminoácidos como transmisores del sistema nervioso central. Con base en estudios neurofisiológicos en mamíferos se ha caracterizado a los aminoácidos en excitatorios como: el ácido glutámico, el ácido aspártico, el ácido cisteico y el ácido homocisteico; y en aminoácidos inhibitorios como el GABA, la glicina, la taurina y la B-alanina (Cooper y cols. ,1984). En 1950 Eugene Roberts reportó que el GABA se encontraba presente en altas concentraciones sólo en el cerebro y en la médula espinal; simultáneamente Awapara también descubría la presencia de GABA en el cerebro. A partir de ese momento se empezó a considerar que éste aminoácido podría tener un papel importante como neurotransmisor (Enna, 1983).



Acido γ -aminobutírico (GABA)

Los primeros estudios neurofisiológicos sugirieron que podía tener un papel inhibitorio en el SNC; empleando estas técnicas Kuffler y Edwards sugirieron que el Factor I descrito por Florey en 1954, contenido en un extracto de cerebro de mamíferos y con acción inhibitoria no era otra cosa que GABA (Tapia, 1983). A la fecha los datos acumulados apoyan la noción de que el GABA tiene una función inhibitoria en el SNC de los mamíferos y estos datos parecen implicar al GABA en la etiología de algunos trastornos neurológicos y conductuales como la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, depresión, enfermedades de Parkinson y de Huntington (Lloyd, Zivkovic, Scatton y Bartholini, 1984).

Síntesis y Metabolismo del GABA

La enzima responsable de la síntesis del GABA es la glutamato descarboxilasa (GAD) la cual cataliza la descarboxilación del carboxilo α del ácido glutámico y da como resultado GABA y CO₂. La regulación de su actividad depende de la coenzima fosfato de piridoxal.

La GAD es esencialmente neuronal, sus niveles se mantienen estables *post mortem* por lo que es usado como índice de la integridad funcional de las neuronas GABAérgicas. Se le ha encontrado en el tejido cerebral y en la retina, en células gliales centrales y periféricamente, pero aun no se sabe su significado funcional (Straughan, 1978). Sin embargo se ha reportado que hay una disminución de los niveles de GAD en pacientes con Parkinson (Hornykiewicz, Lloyd y Davidson, 1976), Huntington, (McGeer y McGeer, 1976), esquizofrenia y demencia senil (Morselli y Loyd, 1983).

Actualmente la GAD se ha purificado y sus anticuerpos son empleados para identificar las vías GABAérgicas (Elliot, Edelman, Renson y Berger, 1977; Cooper, Bloom y Roth, 1984). Se ha descrito que la GAD existe al menos en dos formas la GAD I y la GAD II. La GAD I requiere del fosfato de piridoxal como cofactor y es inhibido en gran medida por aniones como el cloro y por agentes que atrapan el grupo carbonilo como la tiosemicarbazida (Curtis y Johnston, 1974). Se le localiza principalmente en el axoplasma de ciertas terminaciones nerviosas y casi no se le encuentra en tejido no neural. En

contraste la GAD II es insensible a la inhibición por aniones, es estimulada por la tiosemicarbazida y se le encuentra en tejido no neural (Haber, Kuriyama y Roberts, 1970; Kuriyama, Haber y Roberts, 1970; citado en Curtis y Johnston, 1974).

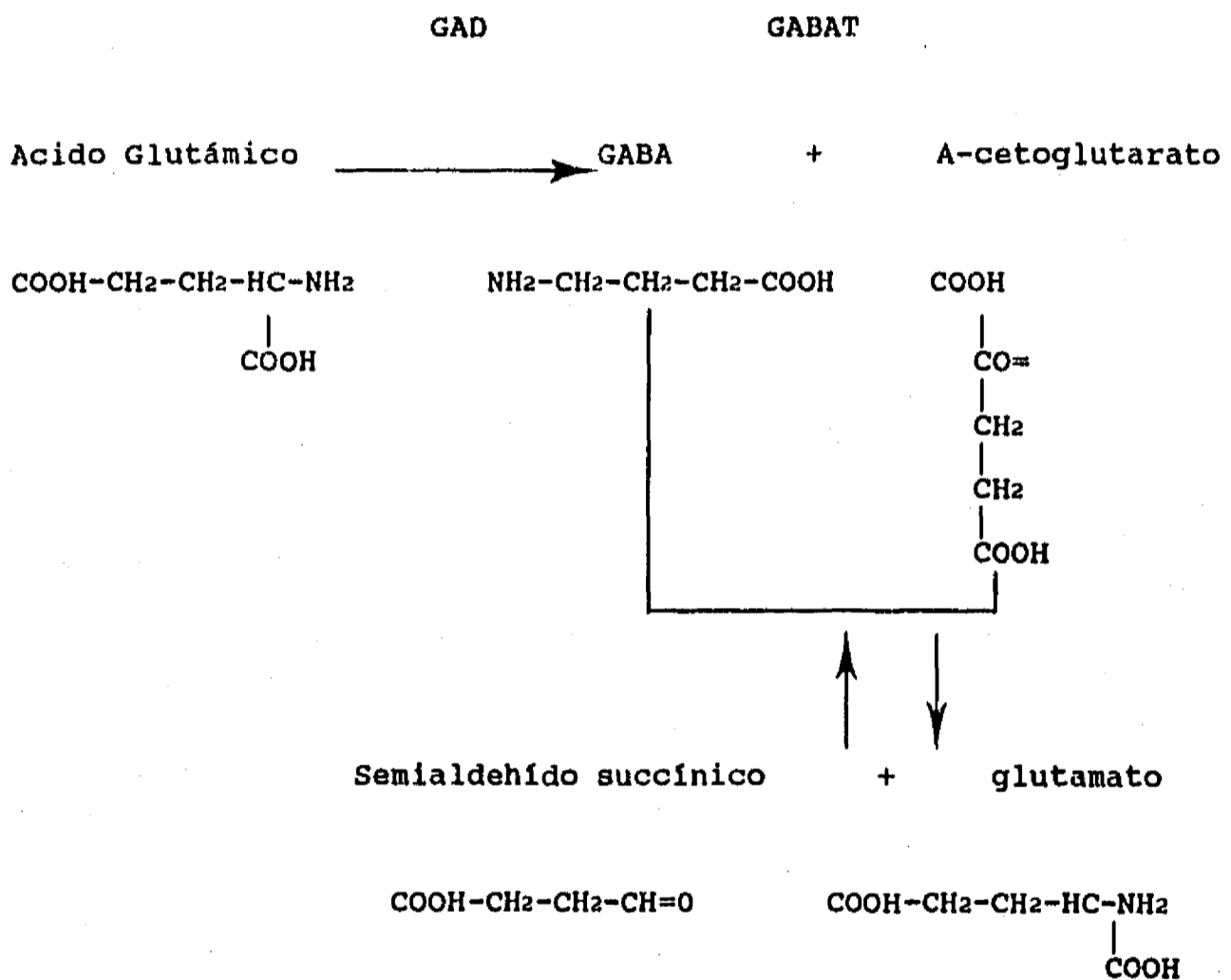
La degradación metabólica del GABA involucra a la transaminasa del GABA (GABA-T) la cual, al igual que la GAD, requiere del fosfato piridoxal como cofactor. La GABA-T transfiere el grupo amino del GABA al ácido α -cetoglutárico dando como productos el semialdehído succínico y el ácido glutámico, el semialdehído succínico posteriormente es oxidado a ácido succínico por la acción de la semialdehído succinodeshidrogenasa (SSDA).

Se han reportado formas múltiples de GABA-T en ratas y ratones, y se ha reportado actividad en tejido no nervioso de ratas (Waksman y Bloch, 1968; Cacioppo, Pandolfo y Di Chiara, 1959; citado en Curtis y Johnston, 1974). La administración de inhibidores de la actividad de la GABA-T, como el ácido amino-oxiacético, el ácido 3-hidrazinopropiónico y la hidroxialamina aumentan los niveles cerebrales de GABA (Baxter, 1970).

En el medio sináptico extracelular, más que un sistema enzimático de inactivación, se ha sugerido un mecanismo de transporte que media la captura celular y que es responsable de limitar la acción del GABA en la región subsináptica y prevenir su acumulación en el espacio extraneuronal. Este mecanismo de captura por la terminales sinápticas permite el reuso del neurotransmisor, y se ha sugerido que este mecanismo de captura

también existe en la glia (Curtis y Johnston, 1974).

Se han descrito dos mecanismos de captura de GABA exógeno, uno de baja afinidad y otro a través de un sistema de transporte activo de alta afinidad dependiente de sodio (Straughan, 1978).



Receptores GABAérgicos

El receptor, a GABA es una proteína de membrana que se localiza tanto a nivel pre como postsináptico, que regula la acción del GABA después después de que es liberado de las

terminales nerviosas (Enna, 1983). Olsen describe al receptor de GABA como un complejo membrana-proteína que contiene además del sitio de reconocimiento para el GABA, un canal iónico selectivo a cloro, dos sitios de modulación para drogas como las benzodiazepinas y barbitúricos; y un sitio de reconocimiento para picrotoxina (Olsen, 1983). La anterior descripción del receptor a GABA corresponde a un receptor de vertebrado, en el caso de los invertebrados, los receptores a GABA carecen de los sitios de reconocimiento a barbitúricos y benzodiazepinas. Sin embargo, otros aminoácidos tales como glicina, taurina, ácido glutámico y ácido aspártico pueden ocupar el sitio de reconocimiento a GABA en el caso de los receptores GABAérgicos de invertebrado (Lumis, 1989).

En los vertebrados, a los receptores de GABA se les ha dividido en dos clases que difieren en su mecanismo de acción, su farmacología y su distribución: receptores GABA_A y receptores GABA_B. Esta clasificación se basa en la sensibilidad a la bicuculina (antagonista no competitivo del receptor GABA_A). Los receptores sensibles a este compuesto se les denomina GABA_A; mientras que, los receptores insensibles a la bicuculina y sensibles al baclofen (agonista GABA_B) reciben el nombre de receptores GABA_B. Recientemente en vertebrados se ha propuesto un tercer tipo de receptor a GABA, el cual no muestra sensibilidad ni a bicuculina, ni a baclofen, y se le ha denominado, receptor GABA_C (Johnston, 1986), (ver Tabla II).

Receptores GABA_A

El receptor GABA_A es una proteína macromolecular compuesta de una canal selectivo al ion Cl⁻. En estudios farmacológicos y de marcado a ligandos se han identificado al cinco sitios de unión a estos receptores : 1) sitios de unión a agonistas/antagonistas de GABA; 2) sitios de unión a benzodiazepinas; 3) sitios de unión a picrotoxina; 4) sitios de unión a barbitúricos; y 5) sitios de unión a canales aniónicos (pero no a otros iones) (Barnard, 1988).

El receptor GABA_A está compuesto de una combinación de subunidades polipeptídicas $\alpha 6$, $\beta 3$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ y δ (Tobin 1991).

En estudios donde se han empleado técnicas de clonación, se ha visto que las subunidades polipeptídicas que constituyen al receptor GABA_A, también forman el canal iónico. Estos receptores son similares a los receptores nicotínicos donde el canal iónico también es un componente de la proteína receptor (ver Nicoll y cols., 1990).

Los receptores GABA_A están asociados un ionóforo (canal iónico) selectivo a Cl⁻; la activación del sitio de reconocimiento a GABA, produce un cambio conformacional de la proteína que permite el flujo de cloro a través de la membrana. Este canal de cloro no es un canal iónico dependiente del voltaje como lo son los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina o los canales de potasio sensibles a tetraetilamonio (TEA) o 4-aminopiridina (4-AP). La dirección de la corriente de cloro debida a la activación del receptor GABA_A depende del gradiente electroquímico de este ion (Enna, 1983).

Sin embargo, en general la activación de receptores GABA_A produce efectos inhibitorios (hiperpolarización) sobre la membrana postsináptica, debido a que la concentración de cloro intracelular es mayor que la extracelular (Satelle, 1990).

Los receptores GABA_A se localizan post (axosomáticos y axodendríticos) y presinápticamente (axo-axónicos); además existen receptores extrasinápticos que, aunque también son sensibles a la bicuculina, tienen una especificidad diferente de la de los receptores sinápticos (Curtis, 1978). Los receptores presinápticos (autorreceptores) carecen del sitio de reconocimiento a benzodiazepinas (Brennan, 1982).

Como ya se ha mencionado, los receptores GABA_A tienen sitios de reconocimiento a benzodiazepinas y barbitúricos que modulan la corriente de cloro asociada a la activación del receptor. En presencia de benzodiazepinas aumenta la frecuencia de aperturas del canal, mientras que en presencia de barbitúricos aumenta el tiempo medio de apertura del canal (Hille, 1992). Estos hallazgos se apoyan en estudios electrofisiológicos de fijación de voltaje (patch clamp) (Nicoll y cols., 1990). Con el empleo de esta técnica los estudios farmacológicos muestran que tanto la picrotoxina como la bicuculina reducen la corriente evocada por el GABA, aunque el mecanismo de acción de estos compuestos es diferente; en el primer caso la picrotoxina bloquea los canales de cloro, mientras que la bicuculina ocupa el sitio de reconocimiento del GABA (inhibición competitiva) (Lumis, 1990; Macdonald y Twyman, 1991; Satelle, 1990).

La picrotoxina, se extrae de la semilla *Anamirta cocculus*, es una mezcla equimolar de picrotoxinina y picrotina (Porter, 1967; citado por Curtis y Johnston, 1974). La picrotoxinina es 50 veces más activa como convulsivante que la picrotina. La picrotoxina antagoniza reversiblemente la acción del GABA en muchas áreas del SNC. En estudios conductuales se ha demostrado que la administración de picrotoxina tiene efectos sobre una diversidad de funciones como: conducta sexual, memoria, regulación de la temperatura, conducta ingestiva, analgesia, etc. (ver Paredes y Agmo, 1991).

La bicuculina es un alcaloide convulsivante que, además de antagonizar al GABA, puede antagonizar la inhibición inducida por sustancias como la taurina y B-alanina (Johnston, 1976).

Entre los agonistas a los receptores GABA se incluyen al muscimol, piperidina-4-acido sulfónico (P4S), progabide, tetrahidroisoxazolopiridinol (THIP), 3-aminopropano ácido sulfónico (3APS) y la isoguvacina. La efectividad de estos compuestos es: muscimol > GABA > THIP.

El muscimol es una sustancia derivada del hongo *Amanita muscaria* y es más potente que el GABA como agonista del receptor; es altamente tóxico (De Feudis, 1980; Krosgaard-Larsen, Jacobsen y Falch, 1983). No penetra fácilmente la barrera hematoencefálica; cuando se ha administrado intravenosamente en la rata los niveles plasmáticos decaen rápidamente y tiene una vida media de 10 a 20 minutos, las máximas concentraciones cerebrales se alcanzan después de los 30-45 minutos y representan un porcentaje muy bajo de la

dosis administrada (Baraldi, Grandison, Guidotti, 1979). En pacientes esquizofrénicos se ha reportado que la administración de dosis de 5 mg produce efectos tranquilizantes; mientras que la administración de 7-10 mg produce un incremento de los síntomas: alucinaciones, confusión, etc. (Chase y Tamminga, 1979). En pacientes con Huntington, provoca efectos colaterales y no mejora las síntomas (Shoulson y col., 1978), mientras que en pacientes con discinesia por neurolepticos, disminuye los movimientos coreicos y aumenta el Parkinson (Tamminga y cols., 1979). Sin embargo, la administración de otros agonistas como el progabide y el THIP ha mostrado tener efectos benéficos en pacientes con epilepsia, depresión y espasticidad (Morselli y Lloyd, 1983).

La distribución cerebral de los receptores GABA_A, es equivalente a la distribución de los sitios de unión para ³H-muscimol. La más alta densidad de estos receptores se encuentra en la corteza frontal, en la capa granular del cerebelo y en el cuerpo geniculado medial (Bowery, Hudson y Price, 1991).

Receptores GABA_B

Los receptores GABA_B fueron descritos en 1980 por Bowery (Bowery, Hill, Hudson, Doble, Middlemiss, Shaw y Turnbull, 1980) cols., como aquellos receptores no bloqueados por bicuculina pero activados por B-p-clorofenil GABA (baclofen) que es un análogo de GABA inactivo sobre receptores GABA_A. La activación de estos receptores disminuye la liberación evocada de

neurotransmisores a nivel presináptico (Bowery y cols., 1981). Los receptores GABA_B, al igual que los receptores muscarínicos, pertenecen a la familia de receptores donde la molécula del receptor está acoplada a un canal a través de alguna proteína. La compuerta del canal iónico es controlada por cambios de voltaje (Nicoll y cols., 1990). En el sistema nervioso central, la activación de estos receptores produce un aumento en la conductancia al potasio que da como resultado una disminución de la amplitud del potencial de acción, es mediante este mecanismo que la activación del receptor reduce la liberación del neurotransmisor (Bowery, Maguire y Pratt, 1991).

Los receptores GABA_B actúan sobre los canales de calcio y de potasio dependiendo del tipo de células. En preparaciones de células en cultivo de la raíz dorsal, la activación de estos receptores reduce la corriente de calcio (Feltz y cols., 1987). Mientras que en las células piramidales de hipocampo, la activación de los receptores GABA_B produce hiperpolarización debida a un aumento en la conductancia al K⁺. En ambas respuestas, los cambios en la conductancia están asociados a la activación de proteínas G (ver Nicoll y cols., 1990).

Se han postulado múltiples efectos debidos a la activación de receptores GABA_B a nivel central tales como analgesia, relajación muscular, reducción de la actividad epileptiforme, disminución en la consolidación y retención de la memoria, hipotensión, etc., sin embargo estos datos son contradictorios (ver Paredes y Agmo, 1991; y Bowery y cols., 1991). La activación de los receptores GABA_B a nivel periférico producen

disminución de la peristalsis, disminución de la ACh a nivel pulmonar, y disminución de catecolaminas en medula adrenal (ver Bowery y cols., 1991).

El baclofen, como el GABA, es un poderoso depresor neuronal en el sistema nervioso central de mamíferos, y se ha sugerido que este efecto se deba a la supresión de la liberación de GABA y a su acción directa a nivel post-sináptico (Bowery, Hill, Hudson, Doble, Middlemiss, Shaw y Turnbull, 1980). Los efectos del baclofen son antagonizados por el faclofen y por el 2-hidroxisaclofen (saclofen).

Los receptores GABA_B a diferencia a de los GABA_A, no responden a los efectos de los barbitúricos y de las benzodiazepinas.

En el sistema nervioso central la distribución de los receptores GABA_B es consistente con la distribución reportada para sitios de GABA empleando baclofen. El mayor número de receptores se encuentra en la capa molecular de cerebelo, en el núcleo interpeduncular y en la corteza frontal (Bowery, Hudson y Price, 1991).

Receptores GABA_C

Recientemente en membranas sinápticas de cerebelo de rata se ha encontrado un tercer tipo de receptor a GABA el cual es insensible a la bicuculina y no activado por baclofen, a este receptor se le ha denominado GABA_C.

El ácido cis-4-aminocrotónico, es un análogo del GABA que

tiene efectos depresores en las neuronas del sistema nervioso central, y cuyos efectos son insensibles a la bicuculina y al baclofen (Johnston, 1986).

Distribución Anatómica

En los mamíferos el GABA se encuentra ampliamente distribuido en el SNC, incluyendo la retina y la médula espinal. Su concentración total cerebral es de aproximadamente 2 μ moles/g de tejido (Tapia, 1983). En el cerebro de mono, las concentraciones más altas se encuentran en la sustancia nigra, el globo pálido y el hipotálamo; le siguen el colículo inferior, núcleo dentado, colículo superior y sustancia gris periacueductal; en el putamen, tegmento del puente, núcleo caudado y tálamo medio se encuentran concentraciones medias; y finalmente, las concentraciones más bajas se encuentran en el tálamo lateral, corteza occipital, tálamo anterior, tegmento medular, núcleo olivar inferior, corteza frontal, corteza motora y corteza cerebelosa (Fahn, 1976). De hecho, casi en todas las zonas cerebrales donde se ha aplicado iontoforéticamente el GABA, se inhibe la actividad eléctrica, sin embargo hay áreas que son más sensibles que otras. Periféricamente se le puede encontrar en concentraciones relativamente bajas en el páncreas, el nervio ciático, nervio esplénico, y ganglios simpáticos, entre otras zonas (Cooper y cols., 1984; Enna, 1983).

Sistemas GABAérgicos

Cerebelo:

Se han propuesto varias vías neuronales para el GABA; por ejemplo, parece ser un neurotransmisor importante en el sistema eferente del cerebelo: de las células cerebelosas de Purkinje que proyectan a los núcleos profundos del cerebelo y al núcleo de Deiters. En el cerebelo también se han propuesto otras vías como las de las neuronas de canasta y las células de Golgi a las células de Purkinje y células granulosas del cerebelo, respectivamente. Esto tiene importancia para el GABA como neurotransmisor inhibitorio; como se sabe, la actividad de las células de Purkinje tiene una función inhibitoria monosináptica sobre neuronas de los núcleos intracerebrales (Ito y cols, 1970; referido en Curtis y Johnston, 1974). Por otro lado se ha demostrado que las células de canasta y de Golgi tienen un efecto inhibitorio sobre las células de Purkinje y que esta acción puede ser evitada por la administración de picrotoxina y de bicuculina (Bisti y cols., 1970; citado en Curtis y Johnston, 1974).

Ganglios basales:

El GABA se localiza en las vías dopaminérgicas

nigro-estriatal y en la vía del tegmento ventral al núcleo acumbens. Por lo tanto, el GABA se encuentra en las proyecciones eferentes del estriado hacia el globo pálido, el pálido-núcleo entopeduncular y la sustancia nigra (zona reticulada). Asimismo, es uno de los transmisores más importantes en el sistema dopaminérgico mesolímbico: el núcleo acumbens proyecta hacia el pálido ventral, a la parte media del núcleo entopeduncular, la parte medial de la sustancia nigra compacta y al área ventral tegmental. También se le puede encontrar en las vías pálido nigral y pálido subtalámica (Scheel-Krüger, 1986).

La presencia de GABA en estas vías sugirieron la hipótesis de que el GABA podía jugar un papel inhibitorio sobre la actividad dopaminérgica. Aparentemente las discinesias iatrogénicas, provocadas por el tratamiento crónico con L-DOPA en la enfermedad de Parkinson o por neurolepticos en la esquizofrenia, están relacionadas con una actividad anormal de los receptores dopaminérgicos. Se ha reportado que la administración de dosis anticonvulsivantes de agonistas a GABA, disminuyen la actividad de neuronas dopaminérgicas. La administración de muscimol y progabide junto con haloperidol reduce la tolerancia a la catalepsia por neurolepticos. En ratas tratadas con apomorfina, la administración de progabide disminuye los movimientos estereotipados en animales intactos y las rotaciones en animales con lesiones unilaterales con 6-OHDA (Lloyd y cols., 1984). Sin embargo recientemente se ha propuesto lo opuesto, es decir, que la actividad dopaminérgica

en el estriado y en el acumbens es la que controla la actividad eferente del GABA (Scheel-Krüger, 1986).

Hipocampo:

La vía de las neuronas de canasta hipocámpicas a las neuronas piramidales del hipocampo, también es GABAérgica (Tapia, 1983). El significado funcional aun no es claro, sin embargo existen datos que postulan una relación entre GABA, noradrenalina y depresión. Empleando el modelo de depresión de desamparo aprendido se ha reportado que hay una disminución de la liberación de GABA estimulada por calcio en el hipocampo y que la administración crónica de imipramina revierte este efecto (Sherman y Petty, 1980, en Lloyd y cols., 1984). Por otro lado la administración durante un mes de varios agentes antidepresivos aumenta la captura de GABA. Asimismo, se ha reportado que el déficit para dar una respuesta de escape en el modelo de desamparo aprendido puede ser revertido por antidepresivos como la imipramina y por agonistas a GABA como el progabide (Lloyd, 1984). Finalmente, la administración de GABA en el hipocampo revierte la respuesta de desamparo de la misma forma que la revierte la noradrenalina en el hipocampo (Svenneby y Roberts, en Lloyd y cols, 1984). La noradrenalina en el hipocampo puede ser modulada por GABA.

Interneuronas:

Existen interneuronas GABAérgicas en el neocórtex, en la corteza, retina, bulbo olfatorio, y medula espinal (Tapia, 1983). Su amplia distribución sugiere que funcionalmente el GABA puede tener un papel importante en la regulación de la actividad de otros sistemas neuroquímicos.

En septum se ha reportado la presencia de interneuronas GABAérgicas (Costa, 1983). Estas neuronas intrínsecas parecen formar una aferencia inhibitoria muy potente de las células colinérgicas del septum, ya que la administración sistémica de agentes GABAérgicos (Wood y Richard, 1982) y local de muscimol en septum disminuye el recambio de ACh (Wood, Cheney y Costa, 1979a).

Tabla II

Compuestos GABAérgicos

Receptor	Agonista	Antagonista
GABA _A	Muscimol Isoguvacina Isqnipecótico THIP (Acido trans-4-aminocrotónico) 3APS (Acido 3-amino propanil sulfónico)	Bicuculina Picrotoxina (bloqueo de canales de cloro)
GABA _B	Baclofen	Faclofen 2-hidroxisaclofen
GABA _C	CACA (Acido cis-4-aminocrotónico)	
GABA _{A, B}	Progabide	

Otros compuestos

Ac. 3-mercaptopropiónico	Inhibidor de la síntesis
Acido nipecótico	Inhibidor de la captura
Ac. cis-4-hidroxi nipecótico	Inhibidor de la captura
THPO	Inhibidor de la captura
SKF89976A	Inhibidor de la captura
SKF1003304	Inhibidor de la captura
GAG	Inhibidor de GABAT
Acido amino-oxiacético	Inhibidor de GABAT

CAPITULO IV

NEUROFARMACOLOGIA DEL APRENDIZAJE

En los estudios sobre el aprendizaje y memoria se han implicado varios neurotransmisores y neuroreguladores, y aunque existe una innumerable cantidad de estudios sobre la neurofarmacología de estas funciones, que implican la adquisición, mantenimiento y manifestación de respuestas, en la actualidad todavía no es clara la participación de los diferentes sistemas neuroquímicos. La forma en la que se ha abordado este problema, consiste básicamente en estudiar cómo se modifica la ejecución de una respuesta como resultado de la experiencia ante diferentes manipulaciones farmacológicas. Estas manipulaciones farmacológicas implican generalmente la administración de sustancias que aumentan la actividad del neurotransmisor en cuestión y la administración de sustancias que disminuyen la actividad de dicho neurotransmisor. Las sustancias utilizadas pueden alterar la síntesis del neurotransmisor, los niveles del neurotransmisor a través de su recaptura o liberación, etc.

Cuando los estudios están orientados a observar la adquisición o el aprendizaje, los tratamientos se administran antes del entrenamiento; mientras que cuando el punto de interés es la memoria o el mantenimiento de la respuesta, los tratamientos se administran después del entrenamiento. Para evaluar los cambios producidos por la experiencia, se han

empleado diferentes herramientas metodológicas, la mayoría derivadas de la psicología y que son ampliamente utilizadas en la psicofisiología, psicofarmacología, farmacología conductual y áreas afines. Estos procedimientos se han empleado para estudiar los principios del aprendizaje, así como otros problemas relacionados. Entre estos procedimientos se encuentran aquellos empleados para estudiar el aprendizaje clásico, y el instrumental u operante. La elección de los procedimientos a emplear, depende en gran medida del problema que se va a estudiar, además de que cada uno tiene ventajas y desventajas a considerar. Sin embargo mientras más generalidad se encuentre en los efectos de una droga en una diversidad de tareas, más claros serán los resultados.

En los trabajos asociados con la adquisición del aprendizaje intervienen algunas variables que hacen difícil la interpretación de los resultados. En la mayoría de los experimentos, el procedimiento consiste en administrar el tratamiento farmacológico antes del entrenamiento y ver como se modifica la ejecución de los sujetos experimentales. En estos casos no siempre se tiene control sobre los efectos que las drogas puedan tener sobre algunas variables como la motivación, el umbral al dolor, la actividad motora, mecanismos sensoriales, o el efecto del aprendizaje ligado al estado producido por la droga, por mencionar algunas de las variables.

En los estudios en los que el punto de interés es el saber cuales son los mecanismos que permiten que una respuesta o conducta adquirida pueda mantenerse y manifestarse, el

procedimiento que se sigue, consiste en primero entrenar a los sujetos a que adquieran una determinada conducta y después dar el tratamiento farmacológico. En este caso el tiempo que transcurre entre el entrenamiento y la administración del fármaco puede variar, dependiendo de si se está estudiando memoria de corto o de largo plazo (respuestas estables). En el primer caso, que es el caso que se trata en este trabajo, suelen emplearse procedimientos que permitan una adquisición rápida y que pueda ser evaluada a corto plazo.

A continuación se hará una breve revisión sobre la participación de los diferentes neurotransmisores involucrados en la adquisición y mantenimiento de varias conductas, haciendo un mayor énfasis en la conducta que se estudió en esta tesis.

Acetilcolina

Sobre la ACh se han realizado muchos estudios acerca de los efectos de agonistas muscarínicos (oxotremorina) y nicotínicos (nicotina); agentes anticolinesterásicos (fisostigmina, sarina, neostigmina); el precursor (colina); antagonistas muscarínicos (atropina, escopolamina); y agentes inhibidores de la síntesis de la acetilcolina, entre otros.

Entre los primeros trabajos se encuentran una serie de estudios realizados por Deutch, en los cuales propuso que para el funcionamiento normal de la memoria, se requería un nivel óptimo de las concentraciones de acetilcolina en las sinapsis (Deutch, 1969). En la actualidad los estudios sobre el papel de

la ACh en la memoria han resurgido, debido a que se han descrito alteraciones de los sistemas colinérgicos en las enfermedades de Alzheimer (Sims, Bowen, Allen, Smith, Neary, Thomas y Davidson, 1983) y de Parkinson (Cummings, 1988).

En general se ha encontrado que la administración de las drogas que aumentan la actividad de la acetilcolina producen facilitación en la adquisición y el mantenimiento de una gran variedad de conductas (Bignami y Micha ek, 1978; Prado-Alcalá, 1985). Aunque existen casos en los que los resultados no son consistentes, las diferencias pueden explicarse en términos de los diferentes procedimientos empleados (Bammer, 1982).

La administración del agonista colinérgico oxotremorina (0.1 mg/kg) en ratas antes del entrenamiento puede no tener efecto en el mantenimiento de una respuesta de evitación pasiva (Brimblecombe, 1965; citado por Bammer, 1982), o producir facilitación cuando es administrada a dosis de 0.025, 0.050 y 0.1 mg/kg, inmediatamente después del entrenamiento en una tarea equivalente; este último efecto se observó cuando la administración de oxotremorina se hizo diez minutos después, pero no hubo efecto cuando ésta se aplicó dos horas después (Baratti, Introini, Huygens, y Gusovsky, 1983). Al igual que la oxotremorina, la fisostigmina (anticolinesterásico), pero no la neostigmina (anticolinesterásico que no cruza la barrera hematoencefálica), producen facilitación en la retención de una tarea de evitación pasiva, cuando son administradas inmediatamente o 10 minutos después; a los 30 y 120 minutos después, no hay efecto. Interesantemente, estos efectos

facilitatorios pueden ser bloqueados por el pretratamiento con atropina (agonista muscarínico), pero no de metilatropina (antagonista muscarínico que no cruza la barrera hematoencefálica), lo que sugiere que los efectos de los agentes colinérgicos sobre el aprendizaje y memoria son mediados por mecanismos centrales (Baratti, Huygens, Miño, Merlo y Gardela, 1979). Empleando otras tareas, se han descrito resultados en el mismo sentido: en un programa de evitación operante en monos, donde la respuesta de presión de palanca es mantenida por la posposición de un choque eléctrico, la administración de oxotremorina produce un aumento o una disminución de la tasa de respuestas dependiendo de la dosis empleada (Witkin, 1989; citado por Witkin, 1990).

En los estudios donde se han administrado drogas anticolinesterásicas que aumentan la ACh, como el diisopropil fluorofosfato (DFP), la fisostigmina y su análogo la neostigmina, que no cruza la barrera hematoencefálica, se han encontrado efectos variables. Los trabajos del grupo de Bignami (1975), y de Deutch (1966,a,b; 1983) ilustran bien este punto.

En una serie de estudios Biganami y cols. (1975) demuestran los efectos de la administración de anticolinesterásicos sobre la adquisición y mantenimiento de una respuesta de evitación condicionada. En el primer estudio las ratas fueron entrenadas y su ejecución fué evaluada a diferentes tiempos después de la administración subcutánea de paraoxon, fisostigmina y neostigmina; la neostigmina fue inefectiva, mientras que las otras drogas causaron un deterioro en la respuesta de

evitación, dependiente de la dosis y del intervalo entre la administración y la prueba; este efecto se deja de observar más rápidamente con la fisostigmina (1 a 3 hr) que con el paraoxon (4 a 12 hr). En otros estudios se variaron el tipo de estímulo condicionado (luz o ruido) asociados con el estímulo incondicionado (choque eléctrico) y el intervalo entre los estímulos. En el primer caso se observó que la respuesta condicionada con ruido, era mejor aprendida y se recuperaba más rápidamente por la administración de fisostigmina, DFP y paraoxon. En el segundo experimento se encontró que estas drogas tenían menos efecto en evitación a medida que aumentaba el intervalo entre los estímulos condicionado e incondicionado.

Además de estas variables (modalidad sensorial del estímulo, intervalo entre estímulos, intervalo entre tratamiento y prueba) existen otras variables que pueden modificar el efecto de los fármacos, lo cual explicaría en parte que la administración de agentes anticolinesterásicos no tengan efecto en la memoria (Santi, Bogles y Petelka, 1988; Deutch, 1983); o que produzcan facilitación o deterioro en la retención, dependiendo de si la respuesta está bien aprendida o no (Deutch, 1983). En una serie de experimentos Deutch demuestra que la administración de DFP y de fisostigmina puede ser inefectiva, deteriorar o bien facilitar la ejecución en una tarea de discriminación en laberinto (Deutch, 1983). En un primer estudio se varió el intervalo entre el entrenamiento y la retención, manteniendo constante el intervalo entre el tratamiento farmacológico y la prueba. Los animales fueron reforzados

negativamente a elegir entre cada uno de los brazos del laberinto y fueron evaluados a diferentes tiempos; entre 1-4 días la DFP no tuvo efecto, a los 7 días produjo deterioro y a los 21 días facilitó la ejecución (comparado con los controles que ya habían olvidado la tarea). Los mismos resultados se encontraron cuando la tarea fue reforzada positivamente.

En otro estudio la administración de DFP facilitó una respuesta bien aprendida (28 sesiones de entrenamiento) y deterioró una respuesta pobremente aprendida (14 sesiones). Estos datos confirman la hipótesis de Deutch, en el sentido de que es necesario un aumento en la eficiencia de las sinapsis colinérgicas para que el aprendizaje y la memoria se lleven a cabo; de acuerdo a esto, el olvido sería debido a una inversión del cambio en la eficiencia sináptica.

Los datos sobre la administración del precursor de la ACh, la colina, muestran que produce facilitación en la memoria espacial (Meck, Smith y Williams, 1988); en la presión de palanca (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1979); o bien que puede revertir el efecto amnésico de la atropina en la evitación pasiva (Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990).

La administración sistémica de escopolamina y atropina, provocan deterioro en la presión de palanca, evitación pasiva y activa. Uno de los primeros trabajos con estos compuestos, fué el de Meyers, donde demuestra que la administración de escopolamina antes y después del entrenamiento en evitación pasiva produce un déficit dependiente de la dosis en adquisición y retención respectivamente; estos efectos no se

observaron cuando se administró metil escopolamina, compuesto que actúa a nivel periférico (Meyers, 1965). Recientemente se ha demostrado que la administración de escopolamina después del entrenamiento, produce amnesia dependiente de la dosis y de la intensidad del choque eléctrico (Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990).

Todos estos datos apoyan la idea de que la acetilcolina juega un papel importante en el aprendizaje y la memoria. Aparentemente esto es debido a la interacción que tienen estas drogas con los receptores colinérgicos a nivel central, ya que cuando se administran drogas que actúan principalmente a nivel periférico no se observa efecto o apenas se observa. El panorama resulta más claro cuando en lugar de aplicar las drogas sistémicamente se aplican en zonas cerebrales específicas.

Prado-Alcalá (1985) ha propuesto que la integridad de la actividad colinérgica en el estriado, es necesaria para la adquisición y mantenimiento de una variedad de conductas. En uno de los primeros estudios se observó que la administración de atropina en el núcleo caudado de gatos produjo deterioro en la respuesta de presionar una palanca y en la de aproximarse cierta distancia ante la presencia de un estímulo discriminativo; en ambos casos la respuesta fué reforzada positivamente (Prado-Alcalá, Grinberg-Zilberbaum, Alvarez-Leefmans, Gómez, Singer y Brust-Carmona, 1972). También en gatos, la administración intracaudal de atropina produjo deterioro en la respuesta de presión de la palanca, dependiendo del número de sesiones de entrenamiento. Con pocas sesiones se observan

déficits, pero cuando la tarea se sobre-entrenó, la atropina no tuvo efecto (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977).

En ratas la administración de atropina en el estriado 30 seg después del entrenamiento, produce déficits en evitación pasiva; pero no tiene efecto cuando es administrada antes del entrenamiento en evitación activa (Prado-Alcalá, Cruz-Morales y López-Miro, 1980). Efectos similares en evitación pasiva fueron reportados cuando la administración se hizo a los 2 min; por el contrario no se encontró efecto cuando la administración se hizo a los 15 y 30 min posteriores al entrenamiento (Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981). En otro estudio se reportó que la ejecución de esta tarea, se ve deteriorada en una forma dependiente de la dosis, cuando la atropina es administrada 6 min antes de la prueba de retención (Prado-Alcalá, Fernández-Samblancant y Solodkin-Herrera, 1984). En estos estudios se ha observado que el efecto de los anticolinérgicos puede variar de acuerdo con el número de sesiones de entrenamiento, la tarea, y el momento en que se da el tratamiento farmacológico. Esto también es cierto cuando se varía la intensidad del estímulo nociceptivo con que se entrena a los sujetos. Empleando un procedimiento similar a los descritos anteriormente, se ha demostrado que la administración de atropina produce déficit en evitación pasiva, dependiendo de la intensidad empleada (Giordano y Prado-Alcalá, 1984). Los mismos efectos han sido observados con la administración intraestriatal de escopolamina en automoldeamiento (Bermúdez-Rattoni, Mujica-González y Prado-Alcalá, 1986) y en

alternación espacial (Prado-Alcalá, Bermúdez-Rattoni, Velázquez-Martínez y Bacha, 1978); en este trabajo, los autores no observaron déficits cuando la respuesta fué sobre-entrenada. Estos datos concuerdan con los descritos por otros autores donde se reporta que el bloqueo de la actividad colinérgica produce alteraciones en la memoria (Neil y Grossman, 1970; Haycock, Deadwyler, Sideroff y McGaugh, 1973).

Empleando otro tipo de técnicas se han hecho estudios en donde se observa en forma más directa la participación del sistema colinérgico en los procesos de memoria. En ratas que fueron entrenadas en evitación pasiva de un sólo ensayo se midieron la síntesis de ACh, los niveles de colina y de ACh en el hipocampo y en el estriado. Se encontró un aumento en la síntesis de ACh sólo en el estriado; no se detectaron cambios en los niveles de colina y ACh en ninguna estructura; y en los grupos controles que sólo recibieron el choque, que fueron expuestos a la cámara de entrenamiento, o que no recibieron ningún tratamiento no se detectaron cambios (Barker, Glick, Gree y Khandelwal, 1982).

En otro estudio se midió el número de receptores muscarínicos en la amígdala, la corteza cerebral, el hipocampo y el núcleo caudado de ratas entrenadas y sobre-entrenadas en una tarea de evitación pasiva de un ensayo y en automoldeamiento. En los animales que fueron entrenados normalmente aumentó el número de receptores en todas las estructuras excepto en amígdala, lo cual indica cambios en la actividad colinérgica del caudado y del hipocampo. Cuando se midió la densidad de receptores en los

sujetos sobrentrenados el número de receptores se mantuvo constante en el núcleo caudado y en la amígdala. Como puede verse en ambas tareas se encontró un aumento en el número de receptores muscarínicos en el núcleo caudado. Estos resultados sugieren que el núcleo caudado es importante en los procesos de consolidación (Ortega, 1987).

En estos estudios se demuestra que la actividad colinérgica a nivel central es importante en la adquisición y mantenimiento de una diversidad de conductas, mientras que cuando se administran drogas que sólo actúan periféricamente no se observa efecto. Por otro lado, es importante mencionar que los efectos obtenidos dependen del tiempo que transcurre entre el entrenamiento y la administración del tratamiento farmacológico, de si el tratamiento se administra antes o después del entrenamiento o de la prueba, del número de sesiones de entrenamiento, tipo de tarea, procedimiento conductual empleado, cepa, intensidad del estímulo, tasa de respuestas, de si se refuerza positiva o negativamente, del programa de reforzamiento, etc. (Bammer, 1982, Barrett, 1985; Martínez, 1986).

Los datos obtenidos experimentalmente en animales coinciden con estudios realizados en humanos, donde se han revelado mejoras en la memoria, en pacientes con enfermedad de Alzheimer después de la administración de fisostigmina (Christie, Shering, Ferguson y Glen, 1981; Becker, Giacobini, Elble, McIlhany y Sherman, 1988).

GABA

Los primeros estudios sobre la participación del GABA en la regulación o modulación de la memoria surgieron de la hipótesis de que los estimulantes facilitaban la memoria. Entre los primeros compuestos estudiados se encuentra la estriknina, la cual al igual que otros compuestos relacionados inhibe algunas sinapsis inhibitorias y produce convulsiones.

Lashley en 1917, reportó que la administración de estriknina en ratas, diez minutos antes del entrenamiento reducía en un 40% el número de ensayos para alcanzar el criterio de aprendizaje comparando con la ejecución de ratas controles inyectadas con el vehículo. Años más tarde el grupo de McGaugh continuó con esta línea de investigación. En 1959 reportaron que la administración sistémica de estriknina en ratas, antes de ser entrenadas en un laberinto producía facilitación en la ejecución, independientemente de la dosis (McGaugh y Petrinovich, 1959; en Seiden y Dykstra, 1977). Posteriormente se reportó que el efecto facilitatorio de la estriknina dependía de la ejecución de los sujetos experimentales: empleando dosis bajas y altas de estriknina se encontró que este compuesto producía facilitación a dosis bajas sólo en los sujetos con buena ejecución, mientras que en los sujetos que habían sido calificados con mala ejecución, no tuvo efecto (McGaugh, 1961).

Los mismos efectos facilitatorios de la estriknina fueron descritos en ratones, cuando la administración se realizó después del entrenamiento en una tarea de discriminación visual

en un laberinto en Y. También se reportó que estos efectos dependían del tiempo en que se realizaban las administraciones: la estricnina tenía efecto facilitatorio cuando se administraba una hora antes y una hora después del entrenamiento (McGaugh, 1968). Sin embargo existen estudios donde no se ha observado facilitación del aprendizaje por esa droga (Schaeffer, 1968; Oglesby y Winter, 1974).

Además de la estricnina se han utilizado otros compuestos relacionados como la picrotoxina (antagonista del GABA). Breen y McGaugh (1961) demostraron en ratas, que la administración de picrotoxina después del entrenamiento mejoraba el aprendizaje en una tarea de laberinto. Efectos similares fueron reportados en ratones en una tarea de evitación activa (Bovet, McGaugh y Oliverio, 1966). Garg y Holland (1967) entrenaron a ratas a resolver diferentes tareas en el laberinto de Hebb Williams y demostraron que la picrotoxina (1.0 mg/kg, IP) aplicada después del entrenamiento, podía tener o no efectos facilitatorios en la ejecución dependiendo de la cepa de ratas empleadas. Más tarde el grupo de McGaugh estudió en ratones, el efecto de la administración sistémica de los antagonistas de GABA, picrotoxina (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg) y de bicuculina (0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) después del entrenamiento de una tarea de discriminación en laberinto y en evitación inhibitoria o pasiva. Los resultados indicaron que los antagonistas de GABA produjeron facilitación de la memoria en las dos tareas y que este efecto era dependiente de la dosis; no se reportó facilitación cuando se empleó metil yoduro de bicuculina, que no cruza la barrera

hematoencefálica (Brioni y McGaugh, 1988).

En otro estudio, se describe que la administración intraperitoneal de picrotoxina (0.5 o 1.0 mg/kg) en ratones, mejora la retención de una tarea de evitación inhibitoria, sólo cuando ésta es aplicada inmediatamente después del entrenamiento; cuando la picrotoxina fué administrada dos horas después, no se observó efecto. En este mismo estudio se encontró que la administración de 1.0 mg de picrotoxina a los 30, 10 o 3 minutos antes de la prueba de retención, no produjo efectos sobre las latencias de retención (Castellano y McGaugh, 1989). Este efecto facilitatorio de los antagonistas se ha reportado con dosis bajas de picrotoxina (0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg) y de bicuculina (0.1, 0.25, y 0.50 mg/kg) en evitación pasiva (Castellano y Pavone, 1988).

Resultados similares se obtuvieron en ratas entrenadas en evitación pasiva. La administración intraperitoneal de picrotoxina (1.0 mg/kg) y de bicuculina (1.0 mg/kg) dos días después del entrenamiento y 30 días antes de la prueba, mejoran la ejecución de la respuesta (Dubrovina y Il'yuchenok, 1988).

Sin embargo se han reportado datos en donde se encuentran efectos opuestos, por lo que la información es contradictoria. Nabeshima, Noda y Kameyama (1988) describieron que la administración subcutánea de picrotoxina (1.5, 3.0 mg/kg), de bicuculina (1.0 y 1.5 mg/kg) y del ácido 3-mercaptopropionico (3-MP) (30.0 y 45.0 mg/kg), un inhibidor de la síntesis de GABA, produjeron un deterioro en la memoria. En este estudio se emplearon ratones que fueron entrenados en una tarea de

evitación pasiva (1 Hz, 500 ms, 60 V DC) y en una tarea de supresión condicionada (0.1 Hz, 200 ms, 50V DC). Inmediatamente después del entrenamiento y 2 horas antes de la prueba, se administraron las drogas; adicionalmente se midió la incidencia de convulsiones tónicas y clónicas. Se encontró que las tres drogas indujeron amnesia: disminuyeron las latencias de retención en la tarea de evitación pasiva y atenuaron la supresión condicionada. Sólo se observaron débiles convulsiones clónicas con las dosis altas de picrotoxina y bicuculina. El 3-MP a la dosis de 45.0 mg/kg produjo convulsiones clónicas y tónicas.

En este mismo sentido, se ha reportado en ratas, que la administración intraperitoneal de picrotoxina (4.0 mg/kg) y del inhibidor de la GABAT, el ácido amino-oxiacético (25.0 mg/kg), producen respectivamente deterioro y facilitación de la respuesta, sólo cuando las drogas fueron aplicadas inmediatamente después del entrenamiento, siendo inefectivas cuando se aplican 60 minutos después del entrenamiento (Saito, Watabe, Matsumoto e Ishikawa, 1985).

En el caso de la administración de agonistas GABAérgicos, los resultados son también poco claros. Se ha descrito que la administración de baclofen (3.0 mg/kg) y de muscimol (1.0 mg/kg) producen deterioro en una respuesta de evitación condicionada (Delini-Stula, 1977; 1979). Lo mismo se ha reportado en ratas entrenadas en evitación pasiva: la administración de 1.0 mg/kg de baclofen o de muscimol, treinta minutos antes de la prueba de retención producen deterioro (Dubrovina y Il'yuchenok,

1988). En otro reporte se describe que la administración de muscimol (0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg, IP) en ratones, después del entrenamiento de una tarea de evitación pasiva, produce amnesia (Castellano y Pavone, 1988). Estos datos coinciden con los trabajos donde se reporta facilitación de la memoria con el empleo de antagonistas GABAérgicos (Brioni y McGaugh, 1988; Castellano y McGaugh, 1989; Dubrovina y Il'yuchenok, 1988). Sin embargo, existen datos en la literatura donde se ha reportado que la administración de los agonistas de GABA sólo o en combinación con drogas que inducen amnesia, producen facilitación en la memoria. Se ha encontrado que la administración después del entrenamiento, de baclofen (2.5 y 10.0 mg/kg, IP) produce facilitación en la retención en evitación pasiva y evitación activa. La administración de 20.0 mg de baclofen, sólo tuvo efecto en evitación pasiva (Georgiev, Yorkov y Kambourova, 1988). Estos datos y algunos otros donde se emplean los agentes GABAérgicos en combinación con otros tratamientos son una muestra de la falta de consistencia de los datos disponibles en este momento.

Por ejemplo, existen trabajos donde se ha estudiado la participación del sistema GABAérgico sobre diferentes modelos de amnesia. En un estudio se observó el efecto de la administración de baclofen (6.0 y 12.0 mg/kg), muscimol (0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg) y ácido amino-oxiacético (5.0, 10.0, 15.0 y 25.0 mg/kg) sobre la amnesia inducida por picrotoxina, bicuculina y 3-MP en evitación pasiva y supresión condicionada. Se encontró, que en la tarea de supresión condicionada, el baclofen, muscimol y el ácido

amino-oxiacético revirtieron la amnesia inducida por picrotoxina, por bicuculina y por 3-MP. Mientras que en evitación pasiva, la amnesia inducida por picrotoxina fue revertida por los tres GABA miméticos. El efecto amnésico de la bicuculina, sólo fue antagonizado por el muscimol y por el ácido amino-oxiacético; y finalmente, la amnesia inducida por 3-MP sólo fue revertida por muscimol (Nabeshima, Noda y Kameyama, 1988).

Cuando se ha estudiado la amnesia inducida por etanol (0.5, 1.0 y 2.0 g/kg), se ha descrito que dosis de muscimol de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg aumentan la amnesia, mientras que la picrotoxina (0.25, 0.50, y 1.0 mg/kg) y la bicuculina (0.1, 0.25 y 0.50 mg/kg) la revierten (Castellano y Pavone, 1988).

En otros trabajos, se ha estudiado la participación de GABA sobre la amnesia inducida por la cicloheximida, un inhibidor de la síntesis de proteínas. En uno de estos trabajos se observó que la administración treinta minutos antes del entrenamiento de una tarea de evitación pasiva, de cicloheximida (120.0 mg/kg, SC) produce amnesia, y que esta amnesia es revertida por la administración de bicuculina y de picrotoxina a dosis de 1.0 mg/kg, IP (Dubrovina y Il'yuchenok, 1988).

En otro experimento se señala que la amnesia inducida por cicloheximida (7.5 - 120.0 mg/kg, SC), es antagonizada por la administración intraperitoneal de fisostigmina (0.125 y 0.25 mg/kg), muscimol (1.0 y 2.0 mg/kg) y baclofen (6.0 y 12.0 mg/kg), cuando estas drogas son administradas inmediatamente después del entrenamiento de evitación pasiva. Por otro lado, en

este mismo estudio se demuestra que el efecto antiamnésico del muscimol fue revertido por la administración de 0.5 mg/kg de bicuculina y de picrotoxina; mientras que el efecto antiamnésico del baclofen sólo fue revertido por la picrotoxina (Nabeshima y cols., 1988).

También se ha estudiado el efecto de agentes GABAérgicos en condiciones donde la administración de otras sustancias producen facilitación de la memoria. Se ha descrito que la administración de angiotensina II en los ventrículos cerebrales después del entrenamiento en tareas de evitación activa y pasiva, produce facilitación de la memoria, cuando la ejecución es evaluada 24 hr después (Georgiev, Yorkov y Kambourova, 1988). En esta situación, la bicuculina y la picrotoxina revierten el efecto facilitatorio de la angiotensina II (Yorkov, Georgiev, Kambourova y Opitz, 1987); mientras que el baclofen aumenta el efecto facilitatorio sólo en la tarea de evitación activa (Georgiev, Yorkov y Kambourova, 1988). En los casos en los que se ha estudiado la interacción de estos compuestos con opiodes, se ha encontrado que la administración de naloxona (2.0 y 4.0 mg/kg), naltrexona (0.5 y 1.0 mg/kg), así como de picrotoxina (0.5 y 1.0 mg/kg) y bicuculina (0.25 y 0.5 mg/kg) mejoran la ejecución en evitación pasiva; mientras que la administración de muscimol produce deterioro. Cuando estas drogas se dieron en combinación se encontró que mientras la picrotoxina y la bicuculina mejoraron el efecto facilitatorio de la naloxona y naltrexona, el muscimol atenuó dicho efecto; en todos los casos la administración de los compuestos se realizó después del

entrenamiento y la evaluación se llevó a cabo 24 horas después (Castellano, Introini-Collison, Pavone y McGaugh, 1989).

En la literatura existen algunos reportes sobre la administración intracerebral de agentes GABAérgicos. La administración de GABA en los ventrículos cerebrales después del entrenamiento, produce facilitación en una tarea de discriminación (Saito, Watabe, Matsumoto e Ishikawa, 1985).

También se han reportado trabajos donde los agentes GABAérgicos se han administrado en diferentes regiones cerebrales. En algunos estudios se ha propuesto que la interacción de ACh, GABA y DA en el sistema nigroestriado pueda modular la memoria. Mientras que en otros estudios se propone una interacción de ACh y GABA, en el sistema septo-hipocampal.

Hay un estudio que resulta interesante, ya que demuestra que la picrotoxina puede producir amnesia o facilitar la memoria, dependiendo de si se le administra en el hipocampo o sistémicamente. Las ratas fueron entrenadas en una tarea de discriminación de brillantez en un laberinto en Y. Para evitar la presentación de un choque eléctrico (1.0 mA) tenían que elegir el brazo iluminado, la elección del brazo oscuro tenía como consecuencia la presentación del choque. Para evitar un condicionamiento de posición, la iluminación de los brazos se alternaba; inmediatamente después de los ensayos se inyectó picrotoxina (1.0 μ g) bilateralmente en el hipocampo o 1.0 mg/kg intraperitonealmente. Se encontró que cuando se administró la picrotoxina en hipocampo produjo amnesia, mientras que cuando fue aplicada sistémicamente produjo facilitación en la retención

(Grecksch y Matthies, 1981).

La administración bilateral de bicuculina en la amígdala (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 1.0 nmol) produjo un aumento en la consolidación sólo con la dosis de 0.1 nmol; esta misma dosis no tuvo ningun efecto cuando fué administrada en el núcleo caudado. En este mismo trabajo se reportó que por el contrario el muscimol (0.001, 0.01, y 0.1 nmol) disminuía la retención con la menor dosis empleada (Brioni, Nagahara y McGaugh, 1989),

En otro trabajo, se reporta el efecto de la administración de muscimol en el septum, antes del entrenamiento en una tarea espacial en un laberinto con agua; el muscimol (1.0 y 5.0 nmol) disminuyó la adquisición de la tarea (Brioni, Decker, Gamboa, Izquierdo y McGaugh, 1990).

Kim y Routtenberg (1976) observaron que la administración de picrotoxina (0.01, 0.05, y 0.2 µg) en la sustancia nigra produce deterioro en la retención de una tarea de evitación pasiva; es interesante señalar que en este estudio la dosis más alta empleada, produjo ligeras convulsiones, pero fué menos efectiva que la menor dosis de picrotoxina que produjo deterioro en la retención, por lo que los autores mencionan que la amnesia inducida por la picrotoxina no es debida al mismo factor neurofisiológico asociado con las convulsiones. Los mismos efectos de la administración de picrotoxina en la sustancia nigra, han sido reportados por otros autores (Cobos-Zapalaín y Prado-Alcalá, 1986).

Se ha reportado en ratas, que la administración de bicuculina (0.25 y 1.0 µg) y de picrotoxina (1.0 µg) en las

regiones dorsales y ventrales del cuerpo estriado produce amnesia en una tarea de evitación pasiva (Chávez-Martínez, 1988). En un estudio posterior, se observó el efecto de la administración de picrotoxina en siete diferentes regiones del estriado, y se encuentra un efecto amnésico (Salado-Castillo, 1989).

Catecolaminas:

Seymour Kety propuso en 1970 que las catecolaminas que eran liberadas en situaciones afectivas o emocionales podrían actuar como moduladores del aprendizaje y de la memoria, modulando de alguna forma las propiedades reforzantes, aversivas o estresantes asociadas con situaciones de aprendizaje (Kety, 1976).

En los estudios sobre catecolaminas y su relación con aprendizaje y memoria, se ha propuesto que la noradrenalina juega un papel más importante que la dopamina. Al igual que con GABA y ACh, en este tipo de estudios, suelen darse tratamientos que aumentan o disminuyen la actividad de los neurotransmisores; sin embargo en este caso la manipulación de uno de estos neurotransmisores puede modificar la actividad del otro.

En los casos donde los tratamientos se dan antes del entrenamiento parece no haber consistencia entre los resultados obtenidos con agentes que aumentan la actividad de las catecolaminas y aquellos que la disminuyen. Cuando los tratamientos se aplican después del entrenamiento sólo en

algunos casos hay consistencia (Bammer, 1982). Sin embargo, en general, se ha visto que los agonistas mejoran el aprendizaje y la memoria, mientras que los antagonistas los deterioran (Martínez, 1986).

Los datos obtenidos con adrenalina demuestran que produce facilitación en la retención y sugieren que la forma en que las catecolaminas participan en la memoria es a través de la modulación de variables o factores asociados con el aprendizaje. En una serie de estudios, se demostró que los niveles plasmáticos de adrenalina variaban en forma dependiente de la intensidad del choque eléctrico con que los animales fueron entrenados (Gold y van Buskirk, 1978a). En otro experimento se demostró que a los sujetos entrenados con intensidades bajas y por tanto con niveles bajos de adrenalina, se les administraba esta sustancia, se observaba una facilitación en la retención, por el contrario cuando las intensidades eran muy altas y aumentaban los niveles de adrenalina, la administración de este compuesto produjo déficits en la ejecución que podían ser revertidos por la administración de naloxona (Izquierdo y Dias, 1983).

La administración sistémica de noradrenalina, dopamina y del agonista l-isoproterenol mejoran la retención (Haycock, van Buskirk, Ryan y McGaugh, 1977); mientras que la administración del antagonista l-propranolol en amígdala posterior después del entrenamiento, deteriora tanto la retención en evitación pasiva como la adquisición (Gallagher, Kapp, Musty y Driscoll, 1977).

En trabajos donde se aplica dopamina- β -hidroxilasa, que

bloquea la síntesis de NE sin modificar la DA, se ha reportado facilitación, deficiencia o ausencia de efecto en la retención, dependiendo de los parámetros usados en el entrenamiento (Quatermain, 1983), o de otras diferencias en los procedimientos (Bammer, 1982). Efectos similares se han obtenido administrando otros compuestos como la reserpina (depletor de las catecolaminas), anfetamina, y haloperidol (antagonista dopaminérgico). Cuando se ha encontrado facilitación en la ejecución como resultado de la administración de anfetamina, se ha sugerido que el efecto facilitatorio sea debido a factores relacionados con la actividad motora y atención y a mecanismos periféricos, más que a mecanismos centrales relacionados con la adquisición y consolidación (Martínez, 1986). Más aún, cuando se han hecho manipulaciones directas en los sistemas catecolaminérgicos, no se observan efectos por lo que es difícil concluir que las catecolaminas actúan en forma directa en el aprendizaje y la memoria (Squire, 1981; Gallagher, 1985). La administración de 6-OHDA no afecta la adquisición y retención en evitación pasiva (Cooper, Breese, Grant y Howard, 1973).

En conclusión, los datos sugieren que las catecolaminas participan en el aprendizaje y la memoria y parece que la forma en la que participan es a través de la modulación de estos procesos, modificando los niveles de atención asociados con la adquisición y recuperación de la información, más que en los procesos mismos. Por otro lado, se ha sugerido que los efectos sean debidos a alteraciones que las catecolaminas tienen a nivel periférico (Squire y Davis, 1981; Quatermain, 1983).

Serotonina

Al igual que con las catecolaminas, los datos disponibles sobre la participación de la serotonina en el aprendizaje y la memoria son muy poco consistentes; tanto la administración de serotonina y de su precursor, como la de LSD y antagonistas, pueden producir deterioro o ser inefectivas (Bammer, 1982). Sin embargo, hay más datos que apuntan en el sentido de que la serotonina puede jugar un papel inhibitorio.

En los estudios del grupo de Ögren, se ha reportado que la administración de paracloroanfetamina (PCA) produce déficits en la adquisición y el mantenimiento de una tarea de evitación activa (Ögren, 1986), y que lo hace a través de la liberación de serotonina y aumentando la actividad de sus receptores. Cuando se administran agentes bloqueadores de la serotonina como la paraclorofenilalanina (PCPA) que bloquea la síntesis de serotonina, la zimelidina que bloquea la captura, o la metergolina que bloquea a nivel de receptores, se revierte el efecto de la PCPA (Fuxe, Agnati, Ögren, Anderson y Benfenati, 1983). Por otro lado la administración de agonistas, como el ácido lisérgico producen deterioro en evitación (Bammer, 1982, Fuxe y cols., 1983). Estos datos sugieren que la actividad del sistema serotoninérgico deteriora el aprendizaje, mientras que la disminución de la actividad de este sistema mejora el aprendizaje y la memoria. En virtud de la evidencia en el sentido de que la serotonina participa en la regulación de la

entrada sensorial, se ha propuesto que sus efectos sobre aprendizaje y memoria, sean por medio de la regulación y modulación de procesos perceptuales (Fuxe y col., 1983; Beninger, 1988).

Péptidos

La administración de endorfina, encefalina y morfina deteriora la memoria, mientras que la naloxona, un antagonista la facilita (Squire y Davis, 1981; Gallagher, 1985; McGaugh y Gold, 1989). Se ha reportado que la administración de naloxona (2.0 y 4.0 mg/kg), pero no de naltrexona (antagonista de morfina), facilita la retención en evitación pasiva, por lo que se ha propuesto que el efecto de los opioides sobre la memoria sea a nivel central (Castellano, Introini-Collison, Pavone y McGaugh, 1989).

Sin embargo cuando se alteran regiones cerebrales relacionadas con los opioides, no siempre hay efecto. Por ejemplo la administración de morfina en la sustancia gris periacueductal no tiene efecto sobre la memoria (Kesner y Calder, 1980), lo que sugiere que no tengan un efecto directo sobre el aprendizaje y memoria, sino que modulan las propiedades reforzantes y aversivas asociadas con la situación del entrenamiento. La naloxona revierte el efecto amnésico de la adrenalina en animales entrenados con intensidades de choque altas (Izquierdo y Dias, 1983).

de Wied ha propuesto que otros péptidos como la vasopresina

y la oxitocina, también están relacionados con la memoria (de Wied, Gaffori, Van Ree y Jong, 1984). La administración de la vasopresina retarda la extinción de una respuesta de evitación activa (de Wied y Bohus, 1966); y mejora la memoria cuando es administrada central y periféricamente (Bohus, Kovács y de Wied, 1978). De hecho, en pacientes con amnesia postraumática o con síndrome de Korsakoff, se ha demostrado facilitación en la memoria, al igual que aumento en la velocidad perceptual y motora y en tareas de atención, por lo que es difícil afirmar que los efectos sobre la memoria sean debidos exclusivamente a los efectos directos de la vasopresina sobre ésta función (Squire y Davis, 1981). De hecho, la interpretación de que la vasopresina facilita la memoria por medio de mecanismos centrales ha sido cuestionada, además de que no en todos los casos es efectiva en humanos. Los datos con oxitocina, sugieren que tiene un efecto amnésico, aunque dichos datos no son conclusivos (McGaugh y Gold, 1989).

En el caso de la ACTH se ha encontrado que en general facilita la memoria (Squire y Davis, 1981). Al igual que la adrenalina, además de facilitación pueden observarse déficits en la ejecución, que están asociados a situaciones de estrés, intensidad del choque, etc. (McGaugh y Gold, 1989); sin embargo en humanos es inefectiva (Squire, 1981).

CAPITULO V

VARIABLES CONDUCTUALES

Después de haber revisado el efecto que tiene la manipulación farmacológica de diferentes sistemas neuroquímicos, resulta evidente que no en todos los casos hay consistencia entre los resultados obtenidos hasta la fecha. Como ya se sabe algunas de estas diferencias son debidas a variables farmacológicas y fisiológicas como el tipo de fármaco empleado, las dosis, el régimen de administración, el sexo de los sujetos, la especie, temperatura, edad, fatiga, etc. Sin embargo existen otras variables que hasta hace poco no se había considerado que pudieran influir sobre el efecto de las drogas. Esto resulta interesante porque tradicionalmente se suponía sólo que las drogas tenían efecto sobre la conducta, pero no a la inversa; sin embargo ahora se han identificado variables conductuales que son capaces de modificar el efecto de los fármacos (Thompson y Boren, 1983; Barrett, 1985).

Programas de reforzamiento

Como ya se mencionó anteriormente, cada programa de reforzamiento genera diferente patrón y diferente tasa de respuestas. entre otras características. Uno de los primeros trabajos que llamó la atención sobre este punto fue el trabajo

descrito por Dews en 1955, donde demostró que la misma dosis de pentobarbital administrada en pichones, producía efectos diferenciales en las tasas de respuesta de picoteo de una tecla bajo programas intermitentes. En un programa RF50 la tasa de respuestas incrementó, mientras que con la misma dosis se observó una disminución en la tasa bajo un programa de IF15". Efectos similares se han observado empleando otros programas, y no sólo en situaciones donde la administración es aguda. Se han encontrado diferencias en el desarrollo de la tolerancia como resultado de diferentes programas (Corfield-Summer y Stolerman, 1978). Una de las posibles explicaciones de este hecho fue que esto se debía a factores relacionados con los programas, como la densidad del reforzamiento y la tasa de respuestas. Este fenómeno dió lugar al desarrollo de la hipótesis de la dependencia de la tasa.

Tasa de respuestas

La hipótesis de la dependencia de la tasa postula que los efectos de las drogas son dependientes de las tasas controles: si la tasa control es baja, el efecto del fármaco es aumentar la tasa de respuestas; mientras que con tasa altas el efecto del fármaco es disminuir la tasa de respuestas. Para las anfetaminas se ha encontrado que pueden aumentar o disminuir la tasa en función de la tasa inicial (Dews, 1958). En este experimento la administración de metanfetamina se observó en varios programas que generaron diferentes tasas de respuesta. Cuando se emplearon

dos programas de RF50 y de IV1, que generan tasas altas, la metanfetamina disminuyó la tasa; en los programas de IV15 y RF900 que generan tasas bajas, las mismas dosis de anfetamina ahora aumentaron las tasas de respuestas. Efectos dependientes de la tasa se han reportado para anfetamina, barbitúricos y tranquilizantes menores.

Historia conductual

Uno de los estudios en que se demuestra claramente la importancia de la historia conductual, es el estudio de Smith y cols. (1978). Se emplearon monos que primero fueron entrenados a presionar una palanca para obtener comida, posteriormente se les entrenó a que sus respuestas ajustaran la intensidad de choque en dos diferentes programas, uno de castigo y otro de escape. En el programa de escape la intensidad del choque aumentaba a razón fija (0.4 mA) mientras que las respuestas disminuían. En el programa de castigo las respuestas de los sujetos proporcionaban comida y aumentaban la intensidad del choque, la cual disminuía a razón fija. Estos ajustes permitieron obtener tasas de respuesta controles equivalentes y se estudió el efecto de la anfetamina variando la historia conductual. Cuando los sujetos se estudiaron primero en escape y luego en castigo, la d-anfetamina aumentó las respuestas de escape y disminuyó las de castigo; cuando se invirtió el orden la anfetamina disminuyó las respuestas en castigo pero no tuvo efecto en escape; finalmente se estudio el efecto en escape, castigo y otra vez escape: en

estas condiciones la anfetamina sólo aumento escape cuando se probó por primera vez.

Reforzador: positivo o negativo

El reforzador aumenta la probabilidad de ocurrencia de una respuesta y esto no depende de la naturaleza intrínseca del estímulo. En otras palabras, la presentación de comida como consecuencia de la ejecución de una respuesta, no siempre aumentará la probabilidad de ocurrencia de dicha respuesta; esto dependerá entre otras cosas, por ejemplo, del grado de privación, del programa bajo el cual se administre, etc. Por lo tanto, la presentación de un choque eléctrico no siempre disminuirá la probabilidad de ocurrencia de una respuesta. En un estudio de Kelleher y Morse (1968) se demuestra cómo un estímulo nociceptivo como un choque eléctrico puede mantener o suprimir las respuestas en un mismo sujeto dependiendo del programa bajo el cual se administre. En este estudio se emplearon monos que fueron entrenados a presionar una palanca para obtener comida, cuando las tasas de respuesta se estabilizaron se sobrepusieron dos programas de reforzamiento. En el primer programa, un IF 10 min, la primer respuesta después de 10 minutos producía un choque de 12.5 mA; un minuto después empezaba un programa de reforzamiento continuo (RFC 1), donde cada respuesta producía un choque de la misma magnitud. En estas condiciones, el choque mantuvo una tasa alta de respuestas bajo el programa IF 10 min,

mientras que en el programa de RC 1, el mismo choque suprimió las respuestas.

Magnitud o intensidad del estímulo

Por otro lado, la magnitud del estímulo es una variable que influye sobre la adquisición y mantenimiento de las respuestas. Se ha demostrado en el condicionamiento de respuestas emocionales (CER), que la adquisición y la resistencia a la extinción varían en función de la intensidad del estímulo incondicionado (Zoltan y Kamin, 1961). En este procedimiento los animales son entrenados a realizar una tarea como presionar una palanca, tomar agua de un bebedero, etc.; luego se sobrepone un estímulo condicionado (luz o sonido) un poco antes de presentar un estímulo incondicionado nociceptivo (choque eléctrico, ruido). Después de varias presentaciones, el sujeto experimental mantiene su tasa de respuestas estable, excepto cuando se presenta el EC, lo cual produce una supresión de la tasa de respuestas (Estes y Skinner, 1941). En el estudio de Zoltan y Kamin los sujetos fueron entrenados en este procedimiento empleando diferentes intensidades del EI (.25, .5, 1.0, 2.0 y 4.0 mA). A partir de 1.0 mA se obtuvo una supresión casi completa de la respuesta. En el caso de la extinción de la respuesta emocional condicionada, se observó que esta varió monotónicamente en función de la intensidad.

Como es de esperarse, además de modificar las características asociadas con el aprendizaje, como la

adquisición y la extinción, la intensidad del estímulo también puede modificar o influir sobre el efecto de los fármacos.

Esto se pone de manifiesto en el siguiente estudio donde se observó el efecto de la administración de diferentes drogas sobre el castigo, cuando se varió la magnitud del estímulo nociceptivo. Se entrenaron pichones en un programa múltiple FI 5 min FR 30; en la presencia de una luz roja el primer picotazo después de 5 minutos permitía el acceso a la comida, y en presencia de la luz azul la respuesta número 30 permitía otra vez el acceso a la comida. Los componentes se alternaban, y si no se cumplía el requisito en algún programa, se alternaba el componente sin dar acceso al reforzador; una vez que se estabilizaron las tasas de respuesta se cambió a castigo. En el procedimiento de castigo la respuesta en cada uno de los componentes tenía como consecuencia la presentación de un choque. Se emplearon tres intensidades de choque (2.5, 4.3 y 5.2 mA), para cada una se corrieron diferentes sesiones hasta que se estabilizó la tasa y después se determinaron curvas dosis respuesta para las diferentes drogas y para el programa múltiple sin castigo. En este último caso, la intensidad más baja disminuyó la tasa en FI y la aumentó en FR; las otras dos intensidades disminuyeron la tasa en los dos componentes. La administración de diazepam y pentobarbital incrementaron la tasa de la conducta castigada dependiendo de la intensidad del choque y de la tasa control. La clorpromacina aumentó el castigo sólo con dosis altas y cuando se emplearon intensidades altas. La morfina no tuvo efecto a ninguna intensidad (McMillan, 1973).

CAPITULO VI

Antecedentes relevantes

De acuerdo a los estudios revisados previamente sobre la neurofarmacología del aprendizaje y la memoria, parece ser que casi todos los neurotransmisores y neuroreguladores parecen estar implicados en la regulación o modulación de estas funciones. Esto no es del todo sorprendente ya que en los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer en la que se manifiestan alteraciones en la memoria se han descrito alteraciones en ACh (Bartus y cols., 1982), GABA (Bowery y cols., 1991), catecolaminas y serotonina (Iversen, 1986).

Sin embargo el papel que juegan los sistemas neuroquímicos sobre la memoria parece ser diferente. Por ejemplo se ha propuesto que el papel de la serotonina sobre el aprendizaje y la memoria sea a través de la modulación de procesos perceptuales (Fuxe y cols., 1983; Beninger, 1988); mientras que las catecolaminas parecen modificar los niveles de atención que intervienen en adquisición y recuperación de la información, o bien a través de sus efectos a nivel periférico (Squire y Davis, 1981; Quatermain, 1983).

Existen dos problemas adicionales en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos por la manipulación de tratamientos experimentales que modifican a un sistema neuroquímico particular. En primer lugar se ha observado que el

efecto de la administración de fármacos depende también de variables conductuales; y en segundo lugar, es que en la mayoría de los estudios se observa el papel de sólo un neurotransmisor. Esto se señala debido a que los datos con los que se dispone actualmente se sugieren por un lado, que cada neurotransmisor puede participar en la modulación de la memoria a través de diferentes mecanismos o factores asociados con ella; y, por otro lado en los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer se demuestra que hay alteración de más de un neurotransmisor, por lo que resulta importante estudiar las interacciones de los neurotransmisores implicados en la memoria, para tener una visión integrada de la modulación de esta función.

En el caso de la acetilcolina, además de ser los datos mucho más consistentes, parece que su participación es más directa sobre la adquisición y consolidación de la información. Además en las estructuras que contienen neuronas colinérgicas se han encontrado alteraciones en la memoria ante diferentes manipulaciones experimentales. Entre estas estructuras se encuentran el estriado, el hipocampo, el septum y la amígdala.

Uno de los posibles sitios implicados en el aprendizaje y la memoria es el cuerpo estriado. Esto se basa en una serie de estudios realizados en este laboratorio y que han sido apoyados por numerosos reportes de otros laboratorios.

En los estudios realizados en este laboratorio se ha demostrado que el estriado juega un papel muy importante en los procesos mnémicos. La administración de colina el precursor de la acetilcolina produce facilitación en la memoria, mientras que

la administración de antagonistas producen deterioro en la retención. El efecto amnésico obtenido por la administración de anticolinérgicos no se manifiesta en condiciones de sobre-entrenamiento (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977), y algunos datos sugieren que tampoco se manifiesta en condiciones de sobre-reforzamiento (Durán-Arévalo y cols., 1990), por lo que se ha sugerido que otros sistemas neuroquímicos puedan participar en la modulación de la memoria.

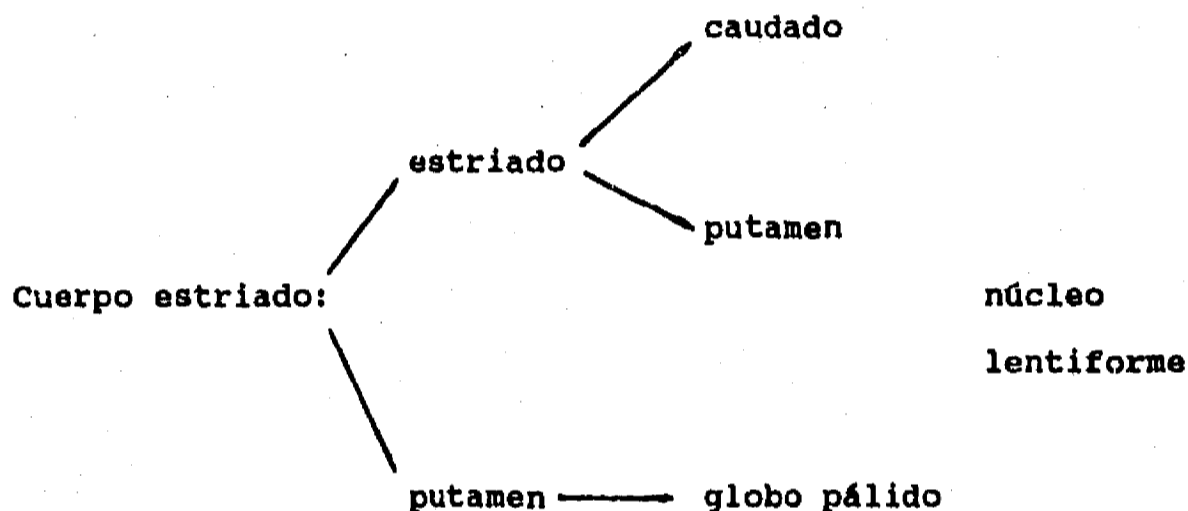
En algunos estudios se ha explorado la participación de dopamina y de GABA en el estriado sobre la memoria.

En una tarea de evitación activa en ratas, la administración sistémica de haloperidol produjo deterioro en la ejecución, mientras que la administración intraestriatal de picrotoxina y escopolamina no tuvo efecto en esta tarea sobre-entrenada (García-Garduño y Prado-Alcalá, 1986). Cuando en esta misma región se administran dosis inefectivas de atropina para producir amnesia en combinación con la administración sistémica de haloperidol en dosis inefectivas también para producir amnesia se observa amnesia en una respuesta de evitación inhibitoria (Rivas-Arancibia y Prado-Alcalá, 1986).

En los estudios sobre GABA y el estriado se ha encontrado que la administración de antagonistas GABAérgicos en el estriado produce amnesia (Chávez, 1988; y Salado, 1988). Estos datos sugieren que podría existir una interacción entre la acetilcolina y el GABA para modular la memoria. Actualmente se dispone de datos anatómicos y bioquímicos que apoyan la noción de una interacción entre GABA Y ACh el estriado. A continuación

se mencionarán brevemente algunos aspectos relacionados con este punto.

El estriado forma parte de los ganglios basales, de acuerdo a algunas clasificaciones este a su vez se divide en núcleo caudado y putamen (Graybiel y Ragsdale, 1979).



En el estriado existen diferentes tipos de neuronas; las más importantes son las neuronas principales que son neuronas espinosas que tienen un gran número de espinas dendríticas que cubren a las dendritas (DiFligia, 1976). El cuerpo celular de estas neuronas tiene un diámetro de 12-20 μ y el de sus dendritas es de 2-3 μ . Estas neuronas contienen GABA, sustancia P, encefalinas o endorfinas (Wilson, 1990).

Existe un segundo tipo de neuronas principales que tienen una menor densidad dendrítica.

También existen interneuronas, y de estas se han descrito tres tipos (Wilson, 1990):

1) Interneuronas gigantes sin espinas (corresponden al tipo II de Diffligia, 1976) que parecen contener acetilcolina y somatostatina.

2) Interneuronas medianas con pocas espinas (corresponden al tipo III de Diffligia) que contienen ACh y somatostatina. Estas neuronas constituyen la población neuornal más numerosa del estriado.

3) Interneurona medianas con dendritas varicosas (tipo I, Diffligia, 1976). En estas neuronas se ha determinado la presencia de GABA.

El estriado recibe aferencias importantes de la corteza cerebral, de la sustancia nigra, del núcleo rafe dorsal, del locus ceruleus y del tálamo (ver Wilson, 1990).

Corteza:

Las aferencias de la corteza provienen principalmente de la corteza frontal y de la corteza motora y parece estar mediada por glutamato (McGeer, Staines y McGeer, 1984).

Tálamo:

Se originan principalmente del núcleo intralaminar del tálamo y en menor grado del núcleo lateral del tálamo (Graybiel y Ragsdale, 1979). Se han propuesto como neurotransmisores al glutamato y aspartato (McGeer y cols., 1984).

Sustancia Nigra:

Esta aferencia constituye la vía nigroestriada. Se origina en el grupo de células A9 y A8 de la zona compacta de la sustancia nigra compacta y es mediada por dopamina.

Núcleo rafé:

La vía rafé dorsal-estriado se origina en el grupo de células B9 del núcleo rafé dorsal y parte de los grupos B7 y B8. Los axones se dirigen rostralmente por el haz del cerebro medio anterior y llega al estriado y a la sustancia nigra compacta (Gaybriel y Ragsdale, 1979). Esta vía es serotoninérgica.

Locus ceruleus:

Del locus ceruleus llegan al estriado y al núcleo acumbens y es mediada por noradrenalina (ver Figura 1).

Las eferencias del estriado bien descritas son la de globo pálido, sustancia nigra reticular y núcleo entopeduncular (segmento externo del globo pálido).

Globo pálido:

Del estriado se dirige al globo pálido (segmento externo), se han propuesto encefalinas y GABA (McGeer y col., 1984).

Sustancia nigra

Se origina en el estriado y llega a la sustancia nigra (parte compacta), es mediada por GABA (McGeer y cols., 1984).

Núcleo entopeduncular

Del estriado se dirige al segmento interno del globo pálido, esta vía está mediada por GABA (McGeer y cols., 1984; ver Wilson, 1990).

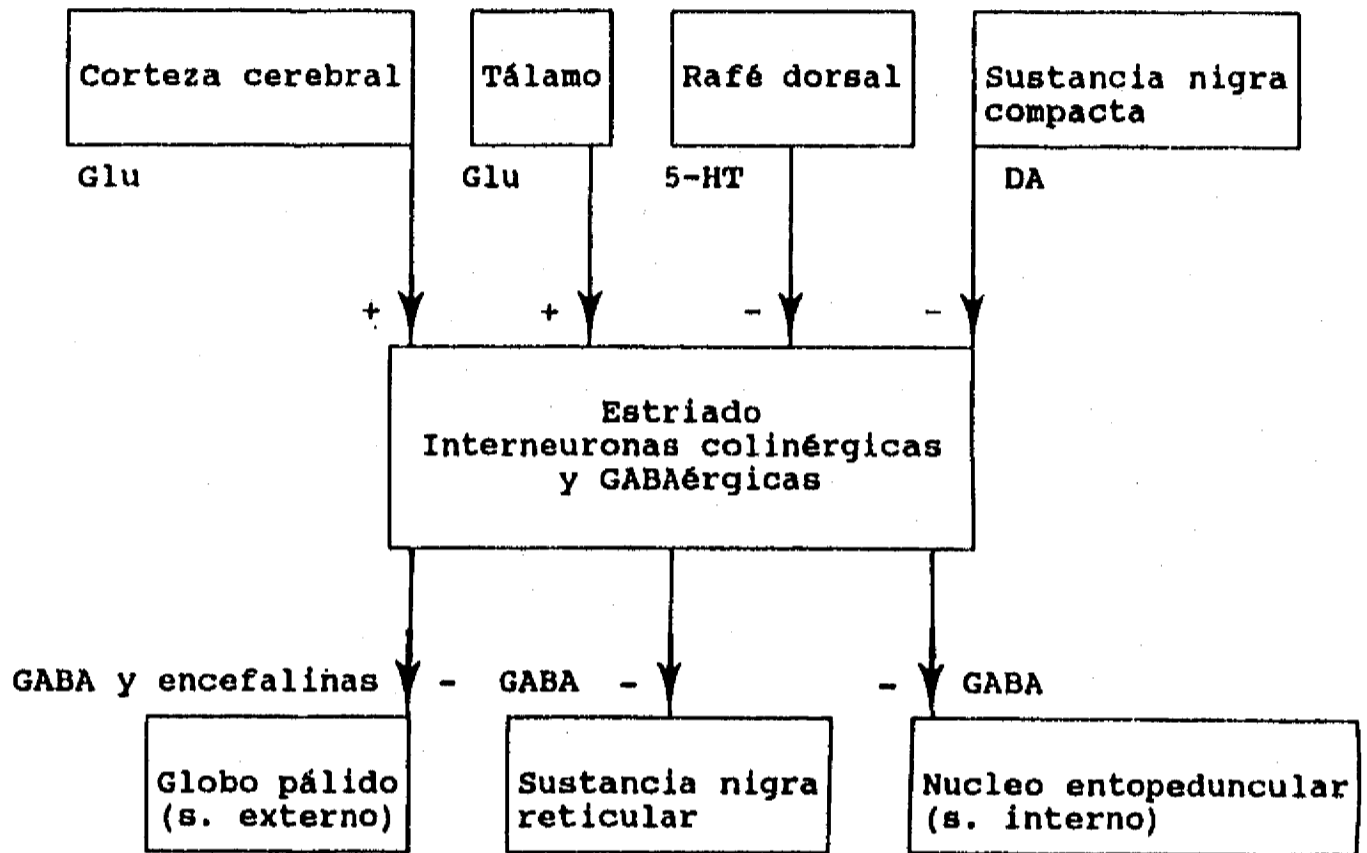
Interneuronas:

El estriado tiene una gran cantidad de interneuronas, la mayoría la constituyen la interneuronas colinérgicas. Esto se ha demostrado al producir lesiones de las aferencias al estriado,

ya que no cambia el contenido de acetilcolina estriatal. El otro tipo de interneuronas está formado de neuronas GABAérgicas.

El estriado recibe influencias excitatorias a través de la corteza (glutamato) y se ha sugerido que tanto la dopamina como el GABA ejercen una modulación inhibitoria sobre las neuronas colinérgicas del estriado (Scatton y Bartholini, 1981). Los datos reportados previamente sobre los efectos de la administración de bicuculina y picrotoxina en el estriado, sugieren que puede existir una interacción entre GABA y ACh en la modulación de la memoria.

Conexiones aferentes



Conexiones eferentes

Figura 1. Principales conexiones aferentes y eferentes al estriado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Objetivo general:

El objetivo general de este trabajo, es estudiar la interacción entre los sistemas GABAérgicos y colinérgicos en la modulación de la memoria.

Objetivos particulares:

1.- Estudiar el efecto de la administración de escopolamina sobre una tarea de evitación inhibitoria entrenada con diferentes intensidades del estímulo nociceptivo.

2.- Estudiar el efecto de la administración de picrotoxina (antagonista GABA_A) sobre la amnesia inducida por escopolamina.

3.- Estudiar el efecto de la administración de bicuculina (antagonista competitivo de los receptores GABA_A) sobre la amnesia inducida por escopolamina.

4.- Estudiar el efecto de la administración de muscimol (agonista a receptores GABA_A) sobre la amnesia inducida por escopolamina.

5.- Estudiar el efecto de la administración de baclofen (agonista a receptores GABA_B) sobre la amnesia inducida por escopolamina.

En el primer experimento se estudió el efecto de la administración de escopolamina sobre una tarea de evitación inhibitoria entrenada con diferentes intensidades, con el fin de observar el efecto de este anticolinérgico cuando la conducta es sobre-reforzada. A partir de ese estudio se eligió una intensidad del estímulo nociceptivo que fuera sensible al efecto

de la escopolamina, dicha intensidad se usó en los siguientes experimentos.

Como una primera aproximación para estudiar la posible interacción entre GABA y ACh sobre la memoria, se decidió administrar sistémicamente antagonistas y agonistas de GABA y evaluar su efecto sobre la amnesia inducida por escopolamina.

CAPITULO VII

METODO GENERAL

Sujetos: Se emplearon ratas Wistar, machos de 250 a 300 g al inicio del experimento. Después de transportarlos del bioterio general de la Facultad de Medicina al bioterio del laboratorio, fueron alojados individualmente en cajas de acrílico con comida y agua disponibles, y se mantuvieron en estas condiciones al menos 2 días antes del inicio y durante el experimento. Los sujetos (Ss) fueron asignados al azar a grupos de 10 Ss cada uno.

Drogas: Se utilizaron hidrobromuro de escopolamina, metil-escopolamina disueltas en solución salina; muscimol, baclofen, picrotoxina, y bicuculina (Sigma), estas últimas drogas fueron disueltas en solución salina y sonicadas.

Aparatos: Se utilizó una cámara de dos vías construida de acrílico y madera. El compartimento A o de seguridad se iluminó con un foco de 15 watts y el piso estaba formado por barras de acero inoxidable. El piso del compartimento B o de castigo estaba compuesto de dos placas de acero inoxidable conectadas a un generador de choques (BRS/LVE, modelo SGS-003); cada placa se continuaba con las paredes del compartimento, lo cual permitía que los Ss hicieran contacto con las placas todo el tiempo y recibieran el choque eléctrico. Las latencias fueron registradas con equipo electromecánico BSR/LVE. La cámara de

condicionamiento estaba localizada dentro de un cuarto oscuro sono-amortiguado provisto de ruido blanco.

Entrenamiento: En el primer día de entrenamiento o sesión de adquisición, cada sujeto se introdujo al compartimento A durante 10 s; transcurrido este tiempo se abrió la compuerta y se midió el tiempo (latencia de adquisición) en que cruzaba y tocaba con las cuatro patas el piso del compartimento B. En ese momento se cerraba la compuerta y se administraba un choque durante 5 s., después se abría la compuerta y el choque se mantenía hasta que la rata escapaba al compartimento A, midiéndose esta latencia de escape (las intensidades se especifican para cada experimento). Cinco minutos más tarde los Ss fueron inyectados con la droga correspondiente y regresados a sus jaulas. Veinticuatro horas después, en la sesión de prueba o retención, se introducía a los Ss al compartimento A y se medía la latencia para pasar al compartimento B, si el sujeto no cruzaba en 600 s se daba por terminada la sesión. Las drogas se administraron por vía intraperitoneal en un volumen de 0.5 ml.

Tratamiento estadístico: Los resultados se analizaron comparando las latencias de adquisición, de escape y de retención a través de análisis independientes con la prueba de Kruskal-Wallis. Adicionalmente se empleó la prueba U de Mann Whitney para determinar diferencias entre pares de grupos. Para todas las comparaciones se tomaron dos colas.

EXPERIMENTO 1

Hasta aquí se ha hecho una revisión sobre la participación de los diferentes sistemas neuroquímicos en el aprendizaje y la memoria, así como de las variables conductuales que pueden influir en la manifestación de estas conductas.

A pesar de que existen datos que involucran a casi todos los neurotransmisores y neuroreguladores, no hay mucha consistencia en los datos que apunten a un sistema particular, excepto en el caso de la acetilcolina, donde hay consistencia empleando agonistas, antagonistas, el precursor, inhibidores de enzimas, etc.

Con respecto al sistema colinérgico, se ha propuesto su participación en los procesos de adquisición y consolidación de la memoria (Deutch, 1983; Prado-Alcalá, 1985). Existe evidencia de que la administración de anticolinérgicos producen deterioro en la memoria (Bammer, 1982), cuando estos son aplicados sistémicamente (Durán-Arévalo y cols., 1990) o intracerebralmente (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Bammer, 1982).

También se ha demostrado que en ciertas condiciones de sobre-entrenamiento, por ejemplo cuando el número de sesiones de entrenamiento es alto, o bien la intensidad del choque empleada durante el entrenamiento es alta, se evita el efecto amnésico inducido por los anticolinérgicos, lo que sugiere la posible

participación de otros sistemas neuroquímicos.

Con el propósito de estudiar si el efecto protector de la amnesia inducida por escopolamina era un efecto gradual o un efecto todo o nada, se diseñó el primer experimento.

El objetivo de este experimento fue estudiar el efecto del bloqueo generalizado del sistema colinérgico sobre el mantenimiento de una respuesta de evitación pasiva, entrenada con diferentes intensidades del estímulo nociceptivo. De acuerdo con los antecedentes, la escopolamina produciría déficits en los Ss entrenados con intensidades bajas, y no tendría efecto en los sujetos sobre-reforzados.

Procedimiento

Se estudiaron 15 grupos independientes de ratas, de los 15 grupos formados, seis recibieron 8.0 mg/kg, ip de escopolamina (E8) y cada grupo independiente fue entrenado con una intensidad de 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, ó 3.0 mA; otros seis grupos fueron entrenados con la misma intensidad de choque pero no recibieron inyección, grupos íntegros (I); los tres grupos restantes fueron entrenados con 2.5 mA e inyectados con un volumen equivalente de solución salina (NA), 8.0 mg/kg de metil-escopolamina (ME) ó 4.0 mg/kg de escopolamina (E4) (ver Tabla III).

Resultados

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos cuando se compararon las latencias de adquisición y de escape. Sin embargo, cuando se compararon las latencias de la sesión de retención se encontraron diferencias significativas ($H = 29.81$, $gl = 14$, $p = 0.0081$). Por lo anterior se realizaron pruebas U para determinar las diferencias entre pares de grupos. No se encontraron diferencias entre los grupos controles (Integro 2.5 a 3.0 mA, NA y ME) y los grupos inyectados con escopolamina que fueron entrenados con 2.8, 2.9, y 3.0 mA. En otras palabras, los grupos de sujetos que recibieron escopolamina (8 mg) y que fueron entrenados con intensidades de 2.8, 2.9 y 3.0 mA tuvieron una buena retención, equivalente a la mostrada por los grupos íntegros y los grupos controles.

En contraste, se encontraron diferencias significativas entre el grupo íntegro y los grupos de escopolamina E4, E8 (2.5, 2.6, y 2.7 mA) ($U = 27$, $p < 0.05$; $U = 21$, $p < 0.025$; $U = 28$, $p < 0.05$; $U = 25$, $p < 0.05$) respectivamente. Como puede observarse en la figura 2, la escopolamina produjo un efecto amnésico dependiente de la dosis; por otro lado, la administración de la dosis más alta de escopolamina (E8) indujo un déficit en la retención de los grupos entrenados con las intensidades de 2.5, 2.6, y 2.7 mA, sin embargo este efecto no se observó cuando se emplearon las intensidades más altas.

Tabla III

EXPERIMENTO 1

ESCOPOLAMINA	INTEGROS	CONTROLES
2.5 mA	2.5 mA	NaCl 2.5 mA
2.6 mA	2.6 mA	ME 2.5 mA
2.7 mA	2.7 mA	
2.8 mA	2.8 mA	
2.9 mA	2.9 mA	
3.0 mA	3.0 mA	
2.5 mA *		

Escopolamina (8.0 mg/kg, IP); ME, metil-escopolamina (8.0 mg/kg, IP); NaCl, solución salina isotónica administrada en un volumen equivalente; * Escopolamina (4.0 mg/k, IP).

EXPERIMENTO 1

** P < 0.005, * P < 0.05 vs Na

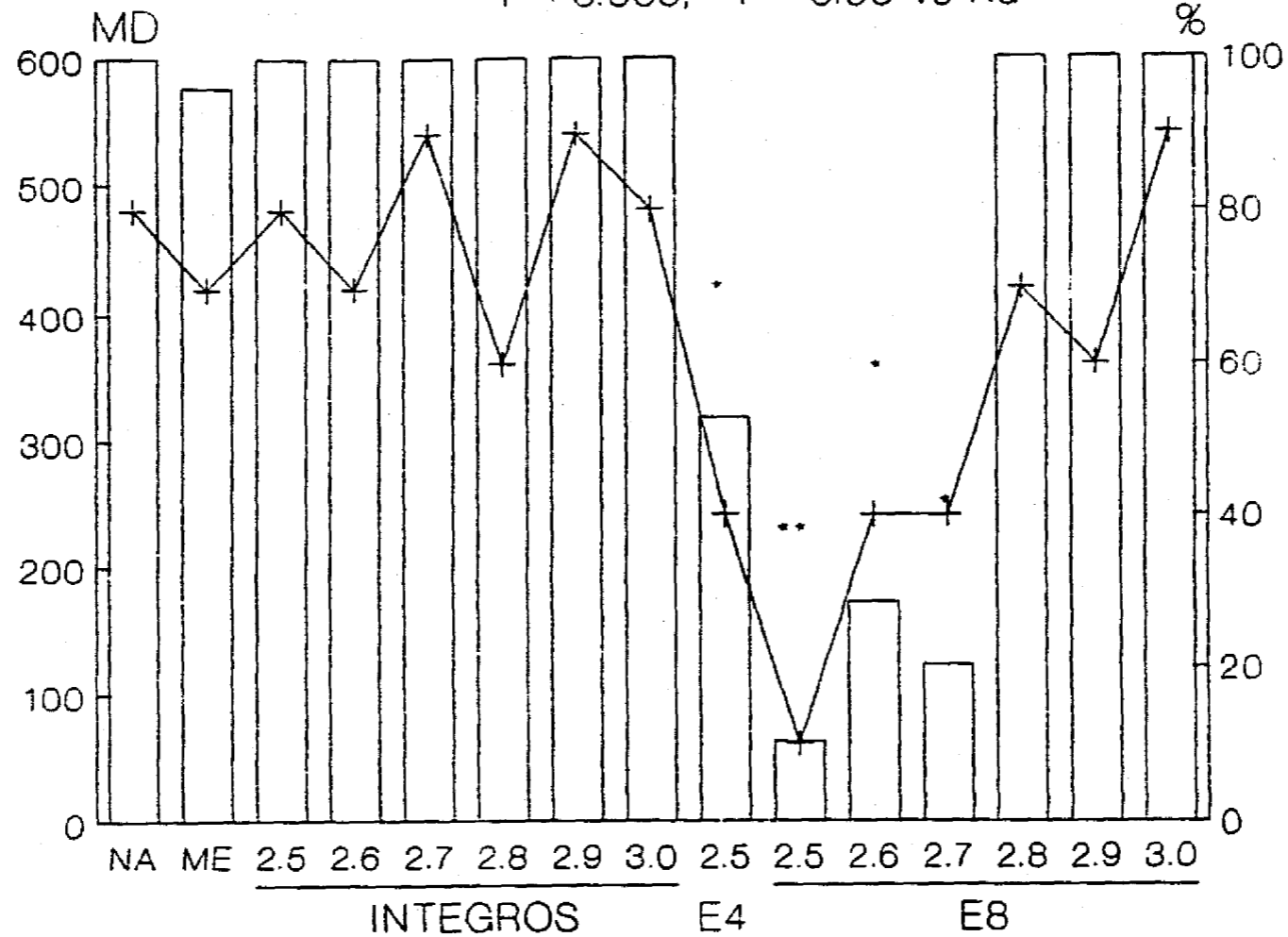


Fig. 2. Efecto de la administración de escopolamina sobre la retención (segundos) de la tarea de evitación pasiva, entrenada con diferentes intensidades. La ordenada representa las medidas de la retención obtenidas 24 horas después del entrenamiento, presentadas en medianas (barras) y en porcentaje de Ss que aprendieron la tarea (líneas); las abscisas representan las intensidades en mA. Abreviaturas: NA, grupo inyectado con solución salina isotónica; ME, metilescopolamina; E4, escopolamina 4.0 mg/kg; E8, escopolamina 8mg/kg.

Discusión

Los resultados de este experimento demuestran que la administración de un bloqueador colinérgico, la escopolamina produce deterioro en la ejecución de una tarea de evitación pasiva en ratas, dependiente de la dosis. Por otro lado, éste es un efecto no gradual que depende de la intensidad de choque con que los animales fueron entrenados; en otras palabras, cuando la intensidad del choque fue baja el efecto de la escopolamina fue inducir amnesia, mientras que con las intensidades más altas no se encontró efecto.

Como ya se mencionó la metil-escopolamina es un compuesto cuaternario que no cruza la barrera hematoencefálica, por tanto la falta de efecto sobre la ejecución de la tarea por la administración de metil-escopolamina demuestra que el efecto amnésico inducido por la escopolamina se debe a la acción a nivel central. Es importante señalar que dado que la administración de escopolamina se hizo después del entrenamiento, se puede descartar que los resultados obtenidos sean debidos a alteraciones motoras, motivacionales o perceptuales y se puede afirmar que lo que se está afectando es la memoria.

En conjunto, los resultados de estos experimentos apoyan los resultados obtenidos previamente en el sentido de que la administración de anticolinérgicos induce amnesia (Bammer, 1982); y, que este efecto amnésico no se manifiesta cuando los animales son sobre-reforzados, con intensidades altas (Giordano

y Prado-Alcalá, 1986; Durán-Arévalo y cols., 1990). En general se confirma que en condiciones de sobre-reforzamiento y sobre-entrenamiento el sistema colinérgico ya no juega un papel importante en la consolidación (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977; 1979).

Existen numerosos trabajos donde se demuestra que el efecto de una diversidad de drogas puede variar en función de los parámetros de los estímulos con que son entrenados los sujetos experimentales. Entre estos parámetros se encuentran la magnitud de los estímulos incondicionados y condicionados (intensidad del choque, decibeles, etc); el tipo de estimulación que se emplea (luz, sonido, choque eléctrico); el tipo de respuesta; la tasa de respuestas; el programa de reforzamiento, etc. (ver introducción).

Como se mencionó previamente, la intensidad del estímulo nociceptivo es una variable muy importante, ya que entre mayor sea ésta la adquisición es más rápida, la resistencia a la extinción es mayor etc. Además de influir sobre la conducta, también se ha observado que la intensidad del choque puede modificar los efectos de las drogas. En el estudio de McMillan y cols. (1973) el pentobarbital y el diazepam influyeron la tasa de respuestas en un programa de castigo dependiendo de la intensidad del choque.

Una de las posibles explicaciones podría ser que la manipulación de las diferentes variables conductuales provocaran cambios de tipo neuroquímico, que a su vez fueran responsables de los cambios conductuales.

Existe evidencia de que este puede ser el caso. En los trabajos de Gold y sus colaboradores, se ha demostrado que la variación paramétrica de una variable conductual, produce modificaciones en los niveles de un neurotransmisor. En este estudio se demostró que el uso de diferentes intensidades de choque produjeron diferentes niveles de adrenalina; en este mismo estudio la administración de ACTH, de adrenalina y de naloxona produjeron efectos diferenciales sobre la retención dependiendo de la intensidad de choque con que los sujetos fueron entrenados (Gold y Zornetzer, 1983).

Así, los resultados obtenidos en este experimento pueden ser explicados en términos de modificaciones en el sistema colinérgico dependientes de la intensidad del estímulo; que a su vez puede traer como consecuencia que otro sistema neuroquímico se eche a andar.

Si esto fuera cierto, sería lógico suponer que existe un rango dentro del cual el funcionamiento del sistema colinérgico es óptimo. En otras palabras se deberían esperar los mismos resultados cuando en lugar de emplear intensidades altas, se emplean intensidades bajas; interesantemente, este parece ser el caso. Recientemente se demostró que la escopolamina induce amnesia en sujetos entrenados con intensidades bajas en la misma tarea que la empleada en el presente experimento; sin embargo con intensidades extremadamente bajas con las cuales los sujetos son capaces de aprender la tarea, la escopolamina fue inefectiva (Quirarte, Rivas y Prado-Alcalá, 1991).

Desde hace tiempo se ha propuesto que el sistema

colinérgico juega un papel en el aprendizaje y la memoria. Se han propuesto dos posibilidades para explicar su participación. La primera implica un aumento en la eficiencia sináptica, y la segunda implica un aumento en el número de las sinapsis colinérgicas.

Se ha propuesto que como resultado de la experiencia la eficiencia sináptica puede aumentar. Existe evidencia de que las sinapsis colinérgicas se modifican por el aprendizaje y que probablemente la membrana postsináptica se hace más sensible a la ACh con el tiempo, después de que el aprendizaje llega a cierto punto; después de cierto punto la sensibilidad disminuye (olvido) (Deutch, 1983).

Existen varias posibilidades que podrían explicar estos resultados, una es que como menciona Deutch, al aumentar el número de sesiones de entrenamiento o la intensidad del estímulo, hay más sinapsis colinérgicas que se activan; con intensidades muy bajas el número de sinapsis es insuficiente y por lo tanto no hay aprendizaje; cuando los animales están bien entrenados (número de sesiones, ensayos, intensidad de estímulo, etc.) se alcanza un nivel óptimo de sinapsis colinérgicas que permiten que se adquiera y mantenga la conducta. Las proposiciones de Deutch son congruentes con la idea de que cuando en sujetos sobrentrenados, por ejemplo con intensidades muy altas, o un gran número de sesiones de entrenamiento, hay demasiada acetilcolina y la información pasa a otro sistema.

Otra forma de explicarlo, sería que cuando se emplean intensidades altas, se acelera la consolidación, y dado que la

administración de escopolamina se realizó cinco minutos después del entrenamiento, posiblemente la información ya está consolidada y por tanto la escopolamina no tiene efecto.

Ahora, existen datos que apoyan cambios en el sistema colinérgico como resultado del entrenamiento. Se ha reportado un aumento en la síntesis de ACh estriatal como resultado del entrenamiento en una tarea de evitación pasiva (Barker y cols., 1982). Por otro lado, también se ha demostrado un aumento en el número de receptores muscarínicos en el estriado en sujetos entrenados y sobreentrenados en evitación pasiva y en automoldeamiento (Ortega, 1987).

En los trabajos de Gold (Gold y Zortzener, 1983), se demuestra que diferentes intensidades de choque utilizadas en el entrenamiento, producen aumentos diferentes de los niveles de adrenalina, lo cual apoya la idea de que cuando se adquiere información, pueden participar más de un neurotransmisor o neuromodulador que pueden alterar factores asociados con la adquisición de la información. En los trabajos de Gold se alteran los niveles hormonales asociados con el estrés producido por la administración de los choques eléctricos.

En resumen, los resultados de este experimento indican que: 1: a) el bloqueo generalizado de la actividad colinérgica induce amnesia en una tarea de evitación pasiva; b) este efecto es dependiente de la dosis y de la intensidad del estímulo nociceptivo; y c) este es un efecto del tipo "todo o nada".

El hecho de que el efecto amnésico se manifieste en

función de la experiencia de aprendizaje sugiere que para que se mantenga dicha respuesta es necesaria la actividad colinérgica y de que cierto número mínimo de receptores se activen.

El que no se hubiera observado un efecto amnésico cuando se emplearon intensidades altas sugiere que otros sistemas neuroquímicos pudieran estar involucrados en la consolidación de la memoria. Actualmente se dispone de datos sobre la participación de otros neurotransmisores sobre el aprendizaje y la memoria (ver introducción)

EXPERIMENTO 2

Como se mencionó con anterioridad, existe una gran evidencia que sustenta la importancia de la integridad colinérgica en la adquisición y mantenimiento de una variedad de respuestas (Prado-Alcalá, 1985).

En el experimento anterior se demostró que la administración de un anticolinérgico causó amnesia en sujetos entrenados con intensidades bajas, y que este efecto se previno cuando los sujetos fueron entrenados con intensidades altas; también se demostró que este no es un efecto gradual.

Los resultados de los experimentos mencionados apoyan la noción propuesta previamente en el sentido de que cuando los sujetos son sobre-entrenados la actividad colinérgica ya no es tan importante, (Durán-Arévalo y cols., 1990; Prado-Alcalá y Cobos Zapiáin, 1977) y que probablemente otros sistemas neuroquímicos puedan participar en la modulación de la memoria.

Por otro lado, desde hace más de tres décadas se propuso que el ácido γ gamma amino butírico (GABA) podría intervenir en la memoria (Breen y McGaugh, 1961). Estos autores reportaron que la administración post-entrenamiento de picrotoxina mejoraba el aprendizaje en evitación; sin embargo, se han reportado efectos opuestos (Nabeshima y cols., 1988).

Por lo mencionado previamente, en la siguiente serie de experimentos se exploró la participación de otro sistema neuroquímico (GABA) en los procesos de memoria y su interacción

con el sistema colinérgico.

En el presente experimento se estudió el efecto de la picrotoxina (bloqueador de los canales de cloro del receptor GABA) sobre la memoria y sobre la amnesia inducida por escopolamina, así como el posible efecto de esta droga en condiciones de sobre-reforzamiento.

Procedimiento

Se formaron 22 grupos, de los cuales dos grupos fueron inyectados con escopolamina (4.0 u 8.0 mg/kg) (E4 y E8); seis grupos con picrotoxina (PX) (0.007, 0.015, 0.062, 0.5, 1.0 o 2.0 mg/kg); cinco grupos recibieron 8.0 mg/kg de escopolamina combinado con 0.007, 0.015, 0.062, 0.25, o 1.0 mg/kg de picrotoxina; tres grupos más recibieron 4 mg/kg de escopolamina en combinación con 0.5, 1.0 o 2.0 mg/kg de picrotoxina; tres grupos fueron controles, un grupo inyectado con solución salina (NA), un grupo íntegro (INT) y un grupo sin choque (0.0 mA). Con excepción del grupo sin choque, todos los sujetos de los grupos mencionados fueron entrenados con una intensidad de 2.5 mA. Los tres grupos restantes se entrenaron con una intensidad de 3 mA; uno de estos grupos recibió escopolamina 8.0 mg/kg; otro grupo recibió picrotoxina (0.015 mg/kg) y el otro grupo recibió una combinación de estos compuestos empleando las mismas dosis (ver Tabla IV).

Tabla IV

EXPERIMENTO 2

E	Px	Px + E	CONTROL
4.0	0.007	0.007 E8	INTEGRO
8.0	0.015	0.015 E8	NACL
8.0 *	0.062	0.062 E8	SC
	0.5	0.25 E8	
	1.0	1.0 E8	
	2.0	0.5 E4	
	0.015 *	1.0 E4	
		2.0 E4	
		0.15 E8*	

E, escopolamina (4.0 u 8.0 mg/kg, IP); Nacl, solución salina isotónica administrada en un volumen equivalente; SC, sin choque; Px, picrotoxina (mg/kg, IP). Todos los grupos fueron entrenados con 2.5 mA, excepto *, entrenados con 3.0 mA).

Resultados

La aplicación del análisis de varianza de Kruskal-Wallis demostró que no existían diferencias significativas en las latencias de adquisición entre los grupos. Como era de esperarse se encontraron diferencias en las latencias de escape debidas al grupo sin choque. Al comparar las latencias de la sesión de retención se encontraron diferencias significativas ($H = 47.39$, $gl = 21$, $p = 0.0008$). Adicionalmente se empleó la prueba U de Mann-Whitney para determinar posibles diferencias entre cada combinación de pares de grupos. Los grupos controles de solución salina (NaCl) e Integro de 2.5 mA (INT) no difirieron entre ellos y tuvieron una ejecución casi perfecta (Figura 3). Debido a que estos grupos no difirieron entre ellos, las comparaciones subsecuentes se hicieron con respecto al grupo inyectado con solución salina ya que las condiciones son equivalentes a las de los grupos tratados.

Al compararse los grupos de salina y E8, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, es decir la administración de escopolamina 8.0 mg/kg produjo amnesia ($U = 10$, $p < 0.002$); aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observa una disminución de la retención del grupo inyectado con escopolamina (4.0 mg), lo cual indicaría que hay un efecto amnésico dependiente de la dosis (figura 3).

Excepto por el grupo inyectado con picrotoxina 0.007 mg/kg más 8.0 mg/kg de escopolamina ($U = 28$, $p < 0.05$), todos los grupos inyectados con picrotoxina sólo o en combinación con escopolamina 4.0 y 8.0 mg no difirieron del grupo de salina. De hecho, como puede verse en la figura 4, en los grupos que recibieron PX sólo la ejecución es buena, equivalente a la del grupo de salina. Si se toman en consideración los porcentajes de los Ss que aprendieron la tarea, puede observarse que en todos los casos se encuentran arriba del 50 %.

Como era de esperarse el grupo sin choque difirió significativamente del grupo de solución salina ($U = 0$, $p < 0.0001$), (Figura 3).

Cuando los grupos fueron entrenados con las intensidades de 2.5 y 3.0 mA, sólo se observaron diferencias en los grupos inyectados con escopolamina. En otras palabras, la escopolamina produjo amnesia, sólo con la intensidad baja; la PX o la combinación de PX y E8, tuvo el mismo efecto en los grupos entrenados con ambas intensidades (figura 5).

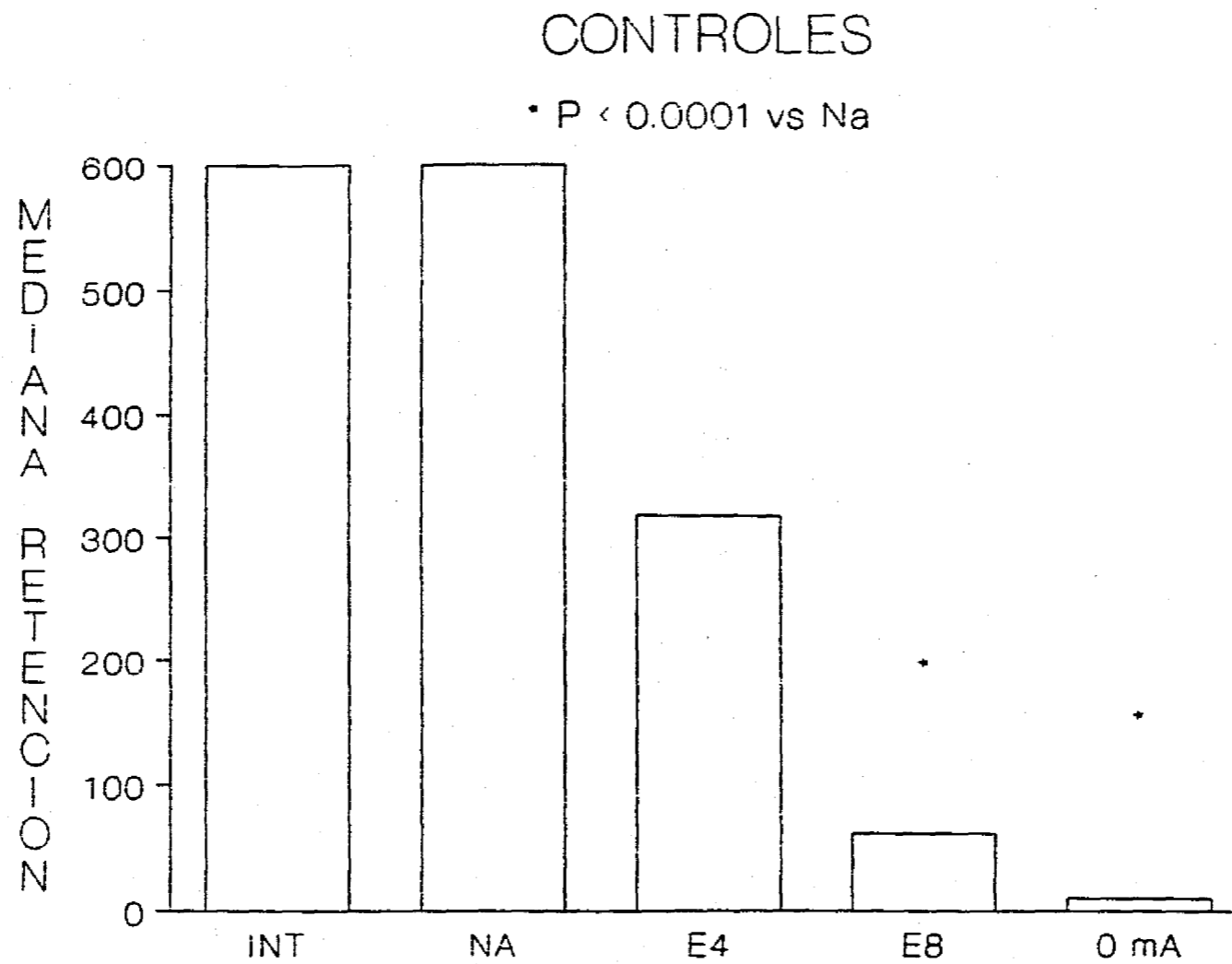


Fig. 3. Efectos de la administración de escopolamina cinco minutos después del entrenamiento. Cada barra representa la mediana de la retención (segundos) obtenida 24 horas después del entrenamiento con 2.5 mA. Abreviaturas: NA, grupo inyectado con solución salina isotónica; E4, escopolamina 4.0 mg/kg; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

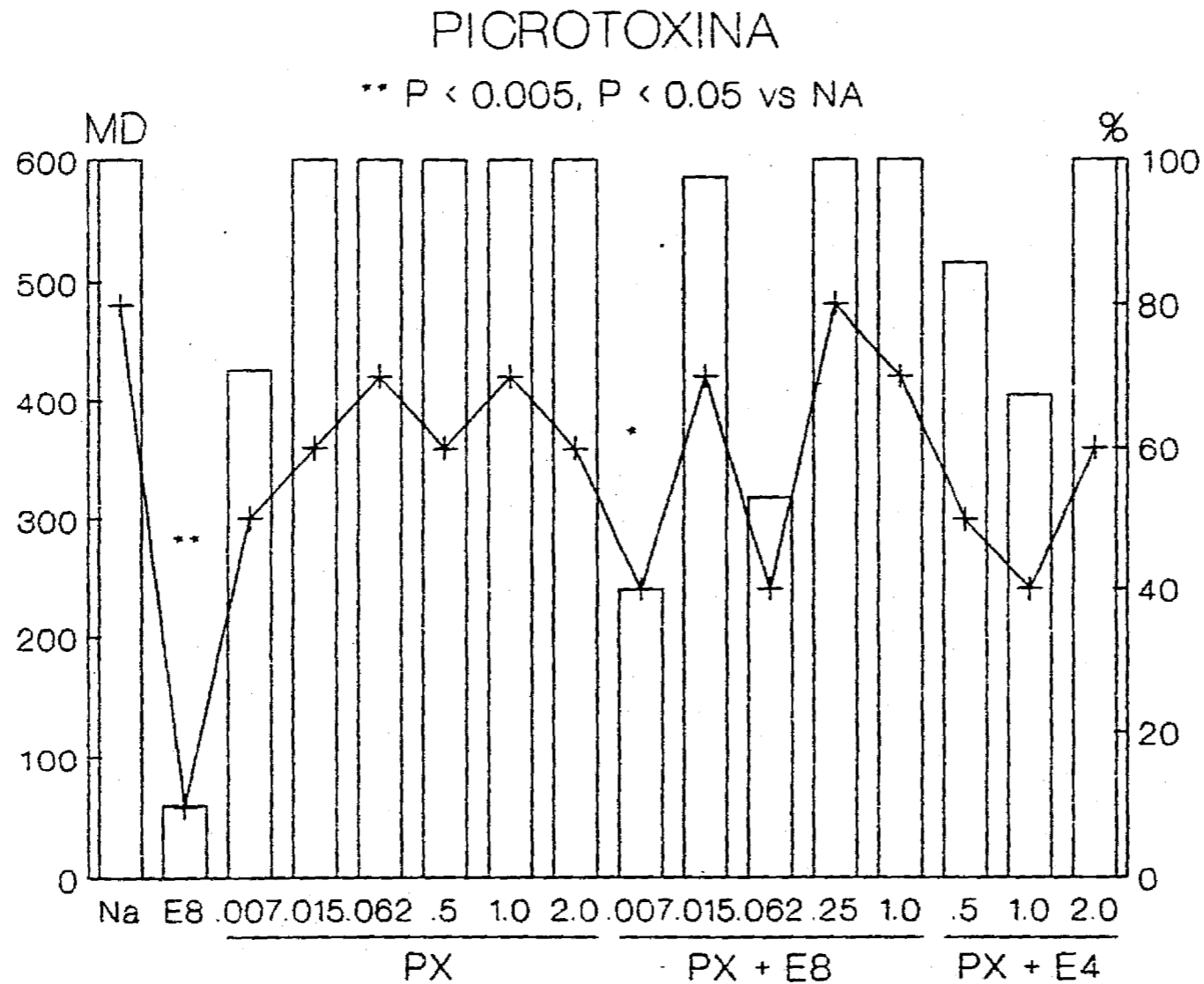


Fig. 4. Efectos de la administración de picrotoxina sobre la retención (segundos). La retención se representa en medianas (barras) y en el porcentaje de sujetos que aprendieron la tarea (líneas). La abscisa representa cada dosis de picrotoxina administrada sólo o en combinación con escopolamina. Abreviaturas: NA, solución salina; PX, picrotoxina; E4, escopolamina 4.0 mg/kg; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

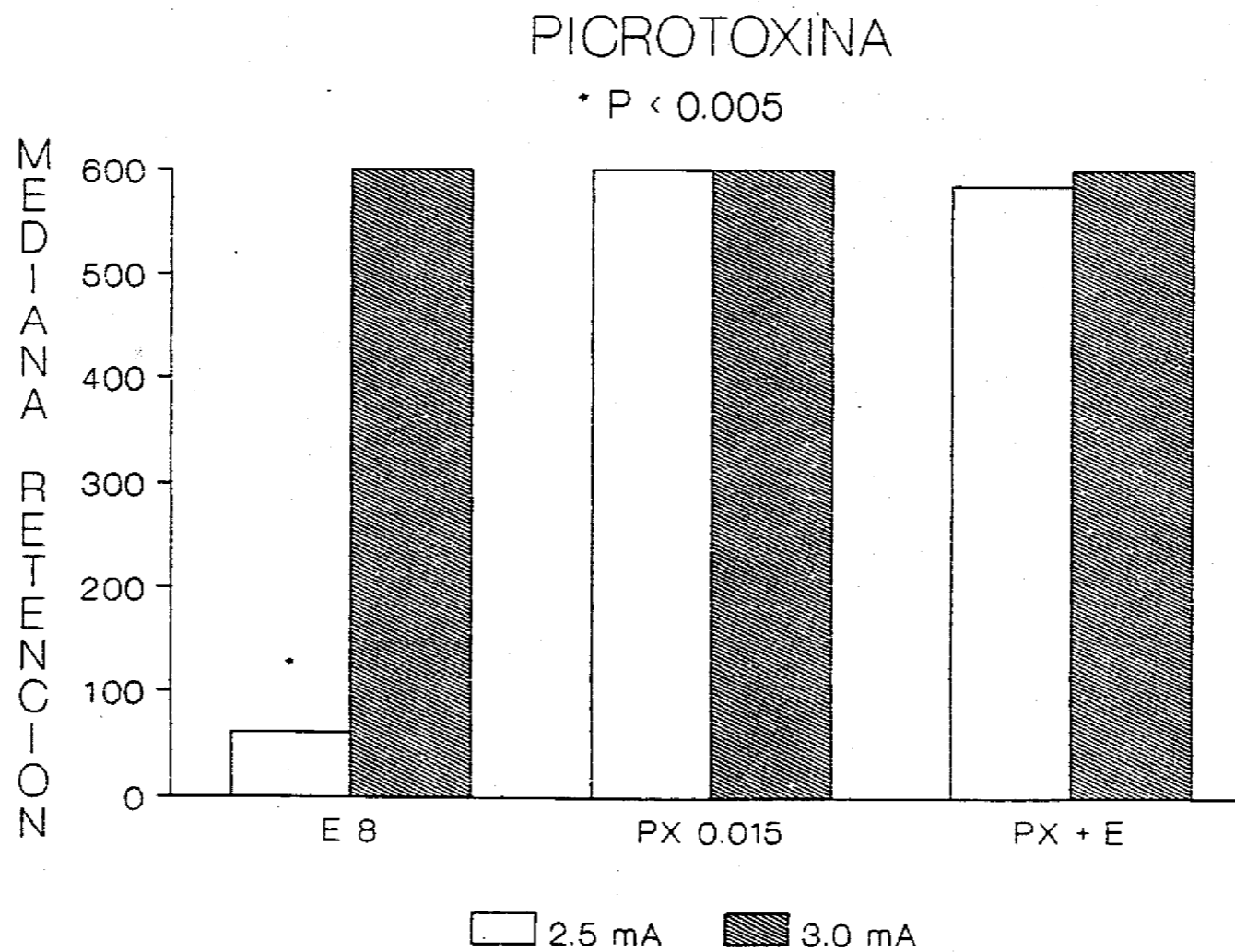


Fig. 5. Medianas de la retención (segundos) obtenidas después del entrenamiento en evitación pasiva con 2.5 y 3.0 mA. Abreviaturas: E8, grupos inyectados con escopolamina (8.0 mg/kg); PX, grupos inyectados con picrotoxina (0.015 mg.kg); PX + E8, grupos inyectados con la combinación de las mismas dosis de picrotoxina y escopolamina.

Discusión

El efecto amnésico inducido por la administración de escopolamina concuerda con los resultados descritos previamente donde se demuestra la participación del sistema colinérgico en procesos de aprendizaje y memoria.

Por otro lado la administración de picrotoxina aparentemente no produjo efectos sobre la ejecución de la respuesta. Sin embargo es interesante notar que en todos los casos en que esta droga se administró, excepto cuando se empleó la dosis más baja, la ejecución fue buena por lo que podría pensarse en un efecto facilitatorio, lo cual confirmaría algunos los reportes (Brioni y McGaugh, 1988; Castelano y McGaugh, 1989); sin embargo, sería necesario evaluar este efecto empleando intensidades de choque más bajas.

Los presentes resultados no coinciden con los trabajos de otros autores (Nabeshima y cols., 1988; Saito y cols., 1985), donde se ha demostrado que la picrotoxina tiene un efecto inhibitorio sobre la memoria. Estas diferencias pueden deberse a diferencias en el procedimiento, por ejemplo en el último caso la administración de GABA mejoró la ejecución con dosis pequeñas, pero dosis mayores produjeron deterioro al compararse con el grupo control; mientras que la administración de picrotoxina produjo déficits en la ejecución. Sin embargo la dosis empleadas por estos autores es de 4 mg/kg, el doble de la dosis más alta empleada en el presente estudio.

Como puede observarse, la administración de 8.0 mg/kg de

escopolamina produjo amnesia, sin embargo cuando ésta misma dosis fúe administrada en combinación con picrotoxina, dicho efecto se revirtió, excepto en el grupo que recibió la menor dosis de picrotoxina. En otras palabras la administración de picrotoxina protegió el efecto amnésico inducido por la escopolamina. Es interesante señalar que la administración de picrotoxina sólo o en combinación con escopolamina causó el mismo efecto cuando los sujetos fueron entrenados con una intensidad alta, lo cual apoyaría la noción original en el sentido de que cuando se emplean intensidades altas, otros sistemas se pueden activar.

La reversión de la amnesia inducida por la escopolamina puede explicarse a través de la interacción entre el sistema GABAérgico y el sistema colinérgico. Se ha propuesto que el GABA tiene un papel inhibitorio sobre la acetilcolina intraestriatal, de tal manera que al administrarse un antagonista GABAérgico como la picrotoxina, cesa dicha inhibición.

Se ha descrito en ratones que la administración de picrotoxina con dosis que producen convulsiones entre los dos y cuatro minutos posteriores a la administración, aumenta el contenido de acetilcolina cerebral. Se ha propuesto que éste aumento en el contenido de ACh cerebral provocado por la picrotoxina, se deba a que ésta droga de forma directa o indirecta incrementa la actividad de la enzima responsable de la síntesis de la acetilcolina (AChT); o bien que se produzca una disminución de la función colinérgica asociada con las convulsiones, con la consecuente acumulación de ACh (Svenneby y

Roberts, 1974).

En el presente experimento se utilizaron dosis sub-convulsivas, sin embargo es probable que las dosis empleadas produjeran un incremento en los niveles de ACh lo cual explicaría por un lado, que cuando la picrotoxina se administró sólo, la ejecución fuera buena y por otro lado, cuando la picrotoxina se administró en combinación con la escopolamina, había tanta ACh que la dosis empleada de escopolamina es insuficiente para inducir la amnesia.

En la literatura existe evidencia que apoya la noción de una interacción entre el sistema colinérgico y el sistema GABAérgico. Garg y Holland en 1967 explicaron el efecto facilitatorio de la picrotoxina en una tarea de laberinto, proponiendo que dado que la picrotoxina aumenta los niveles de ACh cerebrales, esto podría aumentar la reverberación de los circuitos y acelerar la consolidación.

EXPERIMENTO 3

El presente experimento tuvo como objetivo estudiar si el efecto protector de la amnesia inducida por la escopolamina podría ser obtenido al emplear otro antagonista GABAérgico, la bicuculina, que como se sabe actuá a nivel de los receptores GABA_A, ocupando el sitio receptor..

Procedimiento

Se formaron 20 grupos, de los cuales dos fueron inyectados con 4.0 o 8.0 mg/kg (E4 y E8); seis grupos con bicuculina (BI) (0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 ó 6.0 mg/kg); seis grupos recibieron 8.0 mg/kg de escopolamina combinado con 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, o 4.0 ó 6.0 mg/kg de bicuculina: tres grupos más fueron usados como grupos controles: un grupo inyectado con solución salina (NA), un grupo íntegro (I), y un grupo sin choque (0.0 mA). Todos los grupos mencionados anteriormente fueron entrenados con una intensidad de 2.5 mA, excepto el grupo sin choque. Además de estos grupos se entrenaron tres grupos con una intensidad de 3.0 mA: un grupo recibió 8.0 mg/kg de escopolamina (E8*), los dos últimos grupos fueron inyectados con bicuculina (1.0 mg/kg) sólo o en combinación con la misma dosis de escopolamina (Tabla V).

Tabla V

EXPERIMENTO 3

E	BI	BI + E	CONTROL
4.0	0.25	0.25 E8	INTEGRO
8.0	0.5	0.5 E8	NACL
8.0 *	1.0	1.0 E8	SC
	2.0	2.0 E8	
	4.0	4.0 E8	
	6.0	6.0 E8	
	1.0 *	1.0 E8 *	

E, escopolamina (4.0 o 8,0 mg/kg, IP); solución salina isotónica administrada en un volumen equivalente; SC, sin choque; BI, bicuculina (mg/kg, IP). Todos los grupos fueron entrenados con 2.5 mA, excepto *, entrenados con 3.0 mA).

Resultados

Se realizaron análisis de varianza independientes para las latencias de adquisición, escape y retención. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las latencias de adquisición ($H = 41.613$, $gl = 19$, $p < 0.005$), de escape ($H = 48.649$, $gl = 19$, $p < 0.0005$) y de retención ($H = 48.146$, $gl = 19$, $p < 0.0005$).

Al igual que en el experimento anterior, las comparaciones subsecuentes se realizaron contra el grupo inyectado con solución salina. Al compararse las latencias de retención contra las del grupo de salina, se encontró que este difirió de los grupos inyectados con bicuculina sólo (0.25, 1.0 y 2.0 mg/kg), con E8, con la combinación de BI (1.0 mg/kg) y E8, como puede verse en la figura 6. Estos datos sugieren que la administración de BI indujo amnesia. En virtud de los sorprendentes resultados, en el sentido de que la bicuculina produjo amnesia, se hicieron análisis adicionales, donde se compararon las latencias de retención de estos grupos de BI contra las latencias del grupo de escopolamina (E8); en este caso, ninguno de los grupos difirió del grupo de escopolamina. Las dosis de bicuculina de 4.0 y 6.0 mg/kg, no produjeron amnesia cuando fué administrada sólo.

Asimismo el grupo de salina difirió del grupo inyectado con la combinación de BI (1.0) y E8* (entrenado con 3.0 mA) y del grupo sin choque (0 mA).

En la figura 7, puede observarse el efecto del entrenamiento con diferentes intensidades sobre la administración de E8, BI (1.0 mg/kg) y la combinación de la misma dosis de estos compuestos. Sólo en el caso de la escopolamina, se observan diferencias debidas a la intensidad del estímulo nociceptivo. Por otro lado, al compararse los grupos de bicuculina sólo o en combinación con E8 no se encontraron diferencias con el grupo de E8 entrenado con la misma intensidad de 2.5 mA. Sin embargo cuando se hicieron comparaciones de estos grupos entrenados con la intensidad de 3.0 mA se encontró que estos grupos difirieron del grupo de E8 ($U = 12.5$, $p < 0.005$; $U = 10.5$, $p < 0.005$) respectivamente.

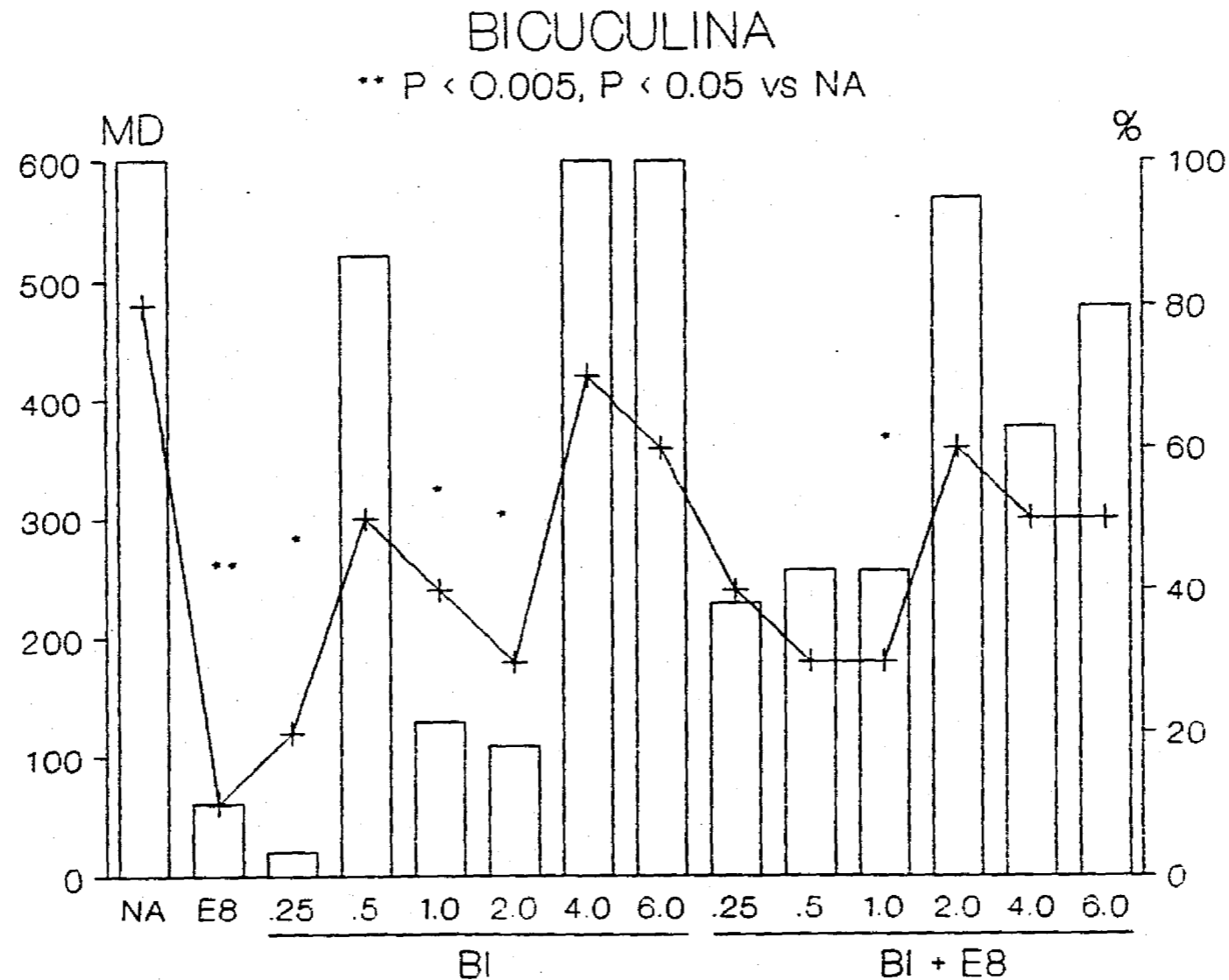


Fig. 6. Efectos de la administración de bicuculina sobre la retención (segundos). La retención se presenta en medianas (barras) y en el porcentaje de sujetos que aprendieron la tarea (líneas). La abscisa representa cada dosis de bicuculina administrada sólo o en combinación con escopolamina. Abreviaturas: NA, solución salina; BI, bicuculina; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

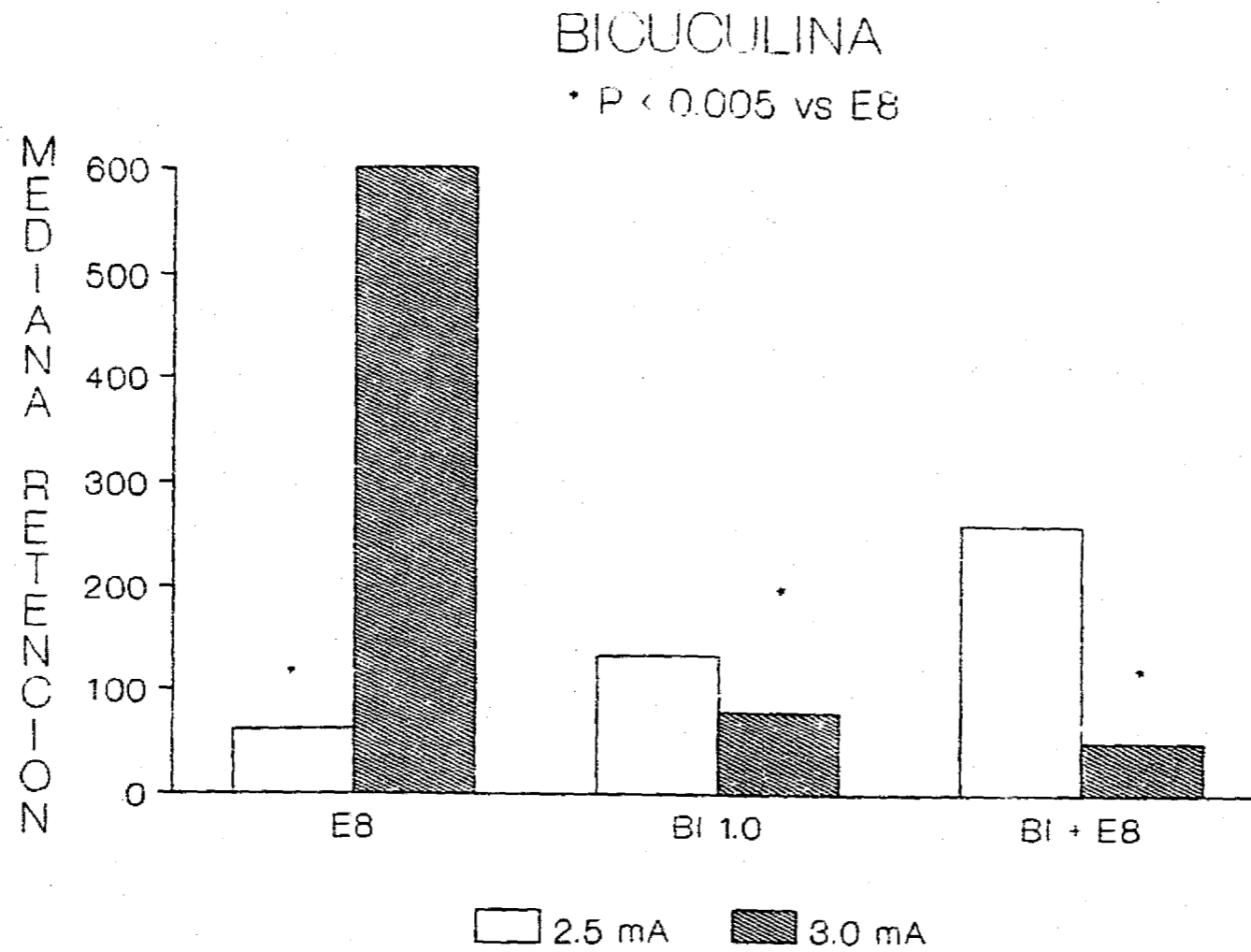


Fig. 7. Medianas de la retención (segundos) obtenidas después del entrenamiento en evitación pasiva con 2.5 y 3.0 mA. Abreviaturas: E8, grupos inyectados con escopolamina (8.0 mg/kg); BI, grupos inyectados con bicuculina (1.0 mg.kg); BI + E8, grupos inyectados con la combinación de las mismas dosis de bicuculina y escopolamina.

Discusión

Al igual que en los experimentos previos, la escopolamina produjo amnesia. Cuando la bicuculina fue administrada sólo, también produjo amnesia comparada con el grupo que fue tratado con solución salina. Sin embargo, el efecto amnésico de la bicuculina no es tan dramático ni tan claro como el inducido por la escopolamina. Como puede verse en la gráfica 8, excepto en el grupo de 0.5 mg, las dosis bajas causaron amnesia y las dosis de 4.0 y 6.0 no tuvieron efecto sobre la retención, o bien podría pensarse que hay facilitación, sin embargo si se analiza el porcentaje de Ss que aprenden la tarea, puede verse que no existe tal facilitación.

Sin embargo hay datos que no coinciden con los resultados observados en este experimento, esto puede deberse a diferencias en los procedimientos, dosis, intensidad del estímulo, etc. Por ejemplo el grupo de McGaugh (Brioni y McGaugh, 1988) reporta facilitación de la memoria en evitación inhibitoria y en laberinto; mientras que el grupo de Nabeshima reporta que la bicuculina produjo amnesia en supresión condicionada y evitación pasiva o inhibitoria. (Nabeshima y cols., 1988).

Cuando la bicuculina se administró en combinación con la escopolamina, se revirtió el efecto amnésico. Más aún. la bicuculina revirtió el efecto de la escopolamina, a las mismas dosis que produjeron amnesia cuando la bicuculina se administró sólo, excepto en el grupo que recibió 1.0 mg de bicuculina.

Al comparar los efectos de los tratamientos empleando diferentes intensidades de choque, se eligió este último grupo de 1.0 mg de bicuculina. Como puede observarse en la figura 7 sólo los grupos de E8 son diferentes entre sí; mientras que los grupos de BI sólo o en combinación con E8 no difieren de su respectivo grupo, ni del grupo E8 entrenado con 2.5 mA, pero son diferentes del grupo de E8 (3.0 mA). Si comparamos estos resultados con los obtenidos con picrotoxina, se pone de manifiesto la importancia de las variables conductuales (intensidad de choque en este caso) y su interacción con variables farmacológicas (dosis). En otras palabras, si se consideran en forma aislada los resultados obtenidos con estas intensidades y con ésta dosis, las conclusiones que se obtienen son diferentes de las obtenidas en forma general en el experimento con PX y de el resto de los grupos de bicuculina. Es decir, se puede afirmar que a esta particular dosis de bicuculina se obtiene amnesia y que cuando la bicuculina se administra en combinación con la escopolamina se potencia el efecto amnésico empleando las dos intensidades.

Es interesante comparar los efectos de la picrotoxina con los obtenidos con la bicuculina, cuando ambas drogas fueron administradas solas; a pesar de ser ambas drogas antagonistas gabaérgicos, la bicuculina, a diferencia de la picrotoxina, produjo amnesia. Sin embargo cuando se administraron en combinación con la escopolamina, en ambos casos se revirtió el efecto amnésico de la escopolamina. El efecto protector de la bicuculina contra la amnesia inducida por la escopolamina no es

tan notable como el observado con la picrotoxina. Las diferencias observadas por la administración de estos antagonistas podrían ser explicadas de diferentes formas.

Una posible explicación es que dichos compuestos tienen mecanismos de acción diferentes para antagonizar al GABA. La bicuculina actúa por competencia sobre los receptores GABA_A y la picrotoxina actúa bloqueando los canales de cloro de los receptores GABA_A.

Otra explicación posible tiene que ver con los efectos de la bicuculina sobre el sistema colinérgico. Se sabe que la administración de bicuculina produce un aumento de la liberación de ACh en la corteza cerebral (Hemsworth y Neal, 1968). También se ha reportado que este incremento en la liberación de ACh por la bicuculina está asociado con la actividad convulsiva (Gardner y Webster, 1973). La bicuculina al igual que la picrotoxina aumenta el contenido de ACh cerebral (Svenneby y Roberts, 1974); inhibe competitivamente a la AChE cerebral in vitro (Svenneby y Roberts, 1973); y cuando es aplicada por iontoforésis en neuronas aisladas aumenta la excitación inducida por ACh, lo cual es consistente con los reportes en el sentido de que la bicuculina es un inhibidor de la AChE (Miller y MaLennan, 1974).

El que ambos antagonistas reviertan el efecto de la escopolamina se puede deber a que ambos compuestos elevan del contenido de ACh cerebral.

Sin embargo a diferencia de la picrotoxina, la bicuculina inhibe la actividad de la enzima responsable de la degradación

de la acetilcolina (AChE) (Svenneby y Roberts, 1973), lo cual produce aumento en los niveles de ACh.

La administración de escopolamina produce disminución de los niveles de ACh cerebral y esto se ha correlacionado con deficiencias en la ejecución de evitación (Domino y Domino, 1976), por lo que la reversión del efecto amnésico de la escopolamina, podría deberse a que la bicuculina restablece los niveles de ACh.

Las diferencias en los mecanismos de acción de la bicuculina y la picrotoxina sobre el sistema colinérgico podrían ser responsables de los efectos diferenciales obtenidos por ambos antagonistas sobre la retención y sobre la reversión del efecto amnésico.

EXPERIMENTO 4

En los dos experimentos anteriores se encontró que la administración de los antagonistas a receptores GABA_A, bicuculina y picrotoxina, revirtió el efecto amnésico de la escopolamina. Para observar la consistencia de los resultados, en este experimento se exploró el efecto de la administración de muscimol un agonista a los receptores GABA_A sobre la amnesia inducida por escopolamina. De acuerdo a a los resultados obtenidos, sería de esperarse que la administración de agonistas a GABA produjera déficits en la ejecución, y que en combinación con la escopolamina el efecto amnésico fuera mayor.

Procedimiento

En este experimento se formaron 15 grupos de ratas; a dos grupos se les administró escopolamina (4 o 8 mg/kg) (E4 y E8); tres grupos fueron inyectados con muscimol (0.125, 0.5 ó 2.0 mg/kg); otros tres grupos recibieron escopolamina (8mg/kg) en combinación con una dosis de muscimol (0.0125, 0.5 ó 2.0 mg/kg); tres grupos fueron usados como controles: un grupo inyectado con solución salina (NA), un grupo íntegro (INT) y un grupo sin choque (0.0 mA); todos estos grupos fueron entrenados con una intensidad de choque de 2.5 mA con excepción del grupo sin choque. Como en los experimentos anteriores se entrenaron otros grupos con una intensidad de 3.0 mA: un grupo recibió escopolamina (8mg/kg); otro grupo fue inyectado con 0.125 mg/kg

de muscimol y E8; y a los dos grupos restantes se les administró muscimol (0.5 mg/kg) sólo o en combinación con 8 mg/kg de escopolamina (Tabla VI). Los grupos controles fueron los mismos grupos empleados en los experimentos previos; el grupo de escopolamina (8.0 mg/kg) se volvió a repetir. Los análisis estadísticos se realizaron empleando los datos del nuevo grupo de escopolamina.

Tabla VI

EXPERIMENTO 4

E	M	M + E	CONTROL
4.0	0.125	0.125 E8	INTEGRO
8.0	0.5	0.5 E8	NACL
8.0 *	2.0	2.0 E8	SC
	0.125 *	1.25 E8	
	0.5 *	0.5 E8 *	

E, escopolamina (4.0 o 8,0 mg/kg, IP); Nacl, solución salina isotónica administrada en un volumen equivalente; SC, sin choque; M, muscimol (mg/kg, IP). Todos los grupos fueron entrenados con 2.5 mA, excepto *, entrenados con 3.0 mA).

Resultados

Al realizar el análisis de varianza para las latencias de adquisición se encontraron diferencias significativas. Lo mismo que para las latencias de escape ($H = 29.41$, $gl = 9$, $p = 0.0006$) y de retención ($H = 50.91$, $gl = 14$, $p < 0.0001$) respectivamente. Adicionalmente se empleó la prueba U de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre los grupos. Los grupos controles de solución salina (Na) e íntegro (I) no difirieron entre sí, ambos grupos mostraron una buena ejecución (Figura 8) por esta razón el resto de las comparaciones se hicieron con respecto al grupo de salina ya que las condiciones son equivalentes a las de los grupos tratados. Cuando se compararon las retenciones del grupo de E8 entrenado con 2.5 mA con las del grupo de salina se encontraron diferencias significativas ($U = 2.0$, $p < 0.0001$), es decir la escopolamina produjo amnesia. Asimismo el grupo tratado con solución salina difirió del grupo tratado con la combinación de E8 y la más baja dosis de MU (0.125 mg/kg) ($U = 17$, $p < 0.5$), (ver figura 9).

En otras palabras, el muscimol no produjo déficits en la ejecución, sin embargo cuando se administró en combinación con la escopolamina, revirtió el efecto amnésico.

Es importante notar que en los casos en los que se entrenó a los Ss con intensidades de 3.0 mA, la escopolamina no produjo

amnesia; la administración de muscimol sólo o en combinación con escopolamina, tuvo efectos similares en los grupos entrenados con ambas intensidades (figura 10).

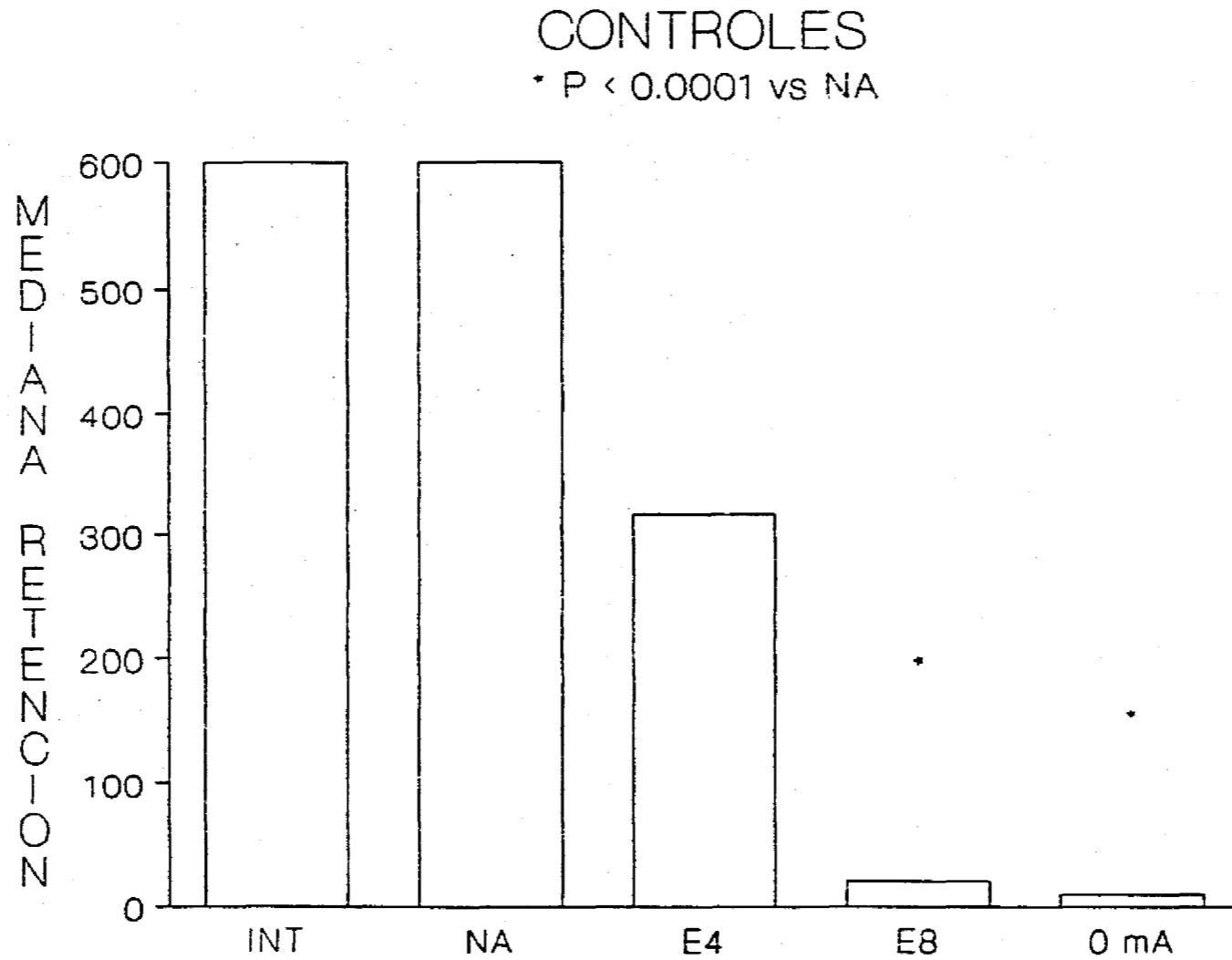


Fig. 8. Efectos de la administración de escopolamina cinco minutos después del entrenamiento. Cada barra representa la mediana de la retención (segundos) obtenida 24 horas después del entrenamiento con 2.5 mA. Abreviaturas: NA, grupo inyectado con solución salina isotónica; E4, escopolamina 4.0 mg/kg; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

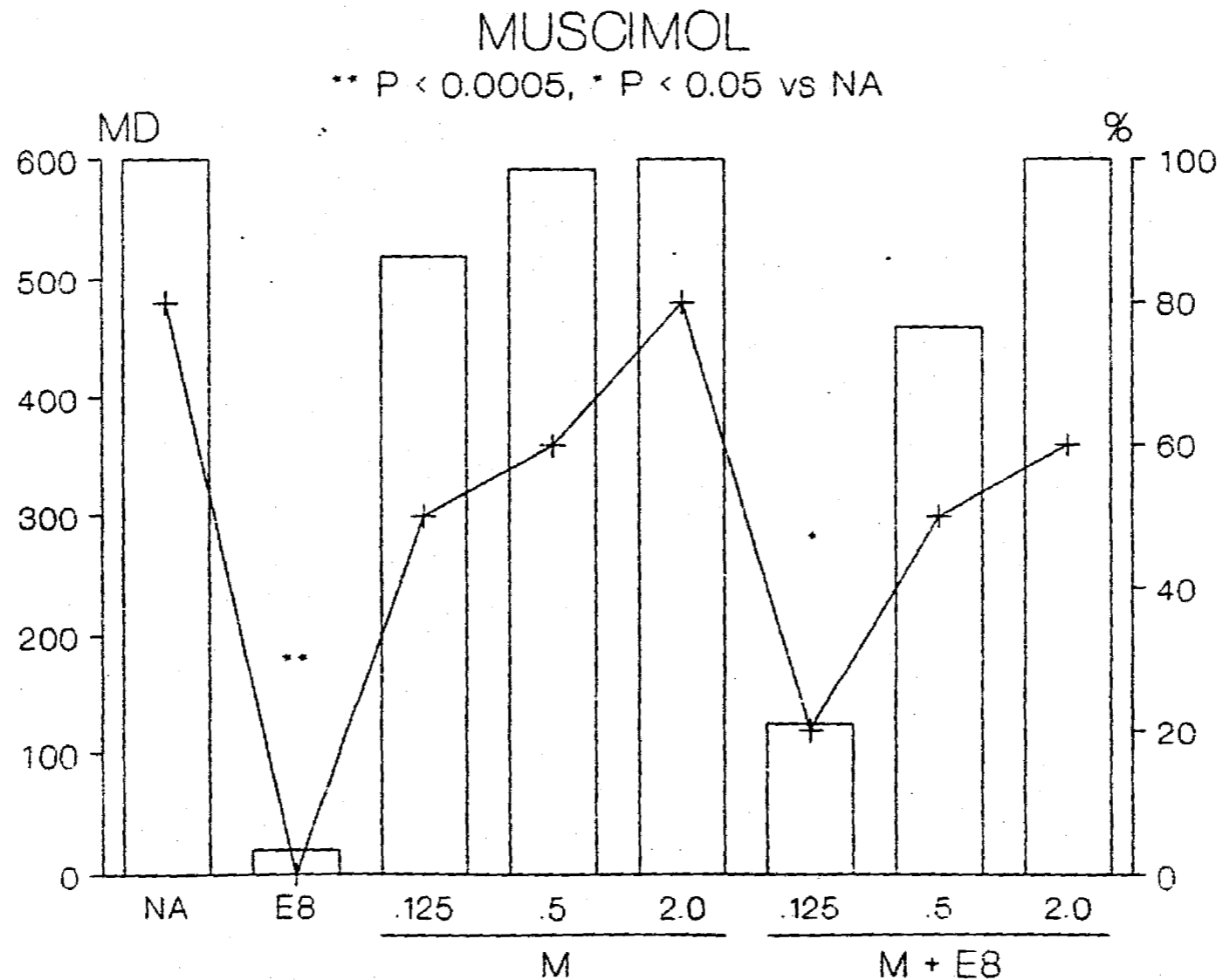


Fig. 9. Efectos de la administración de muscimol sobre la retención (segundos). La retención se presenta en medianas (barras) y en el porcentaje de sujetos que aprendieron la tarea (líneas). La abscisa representa cada dosis de muscimol administrada sólo o en combinación con escopolamina. Abreviaturas: NA, solución salina; MU, muscimol; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

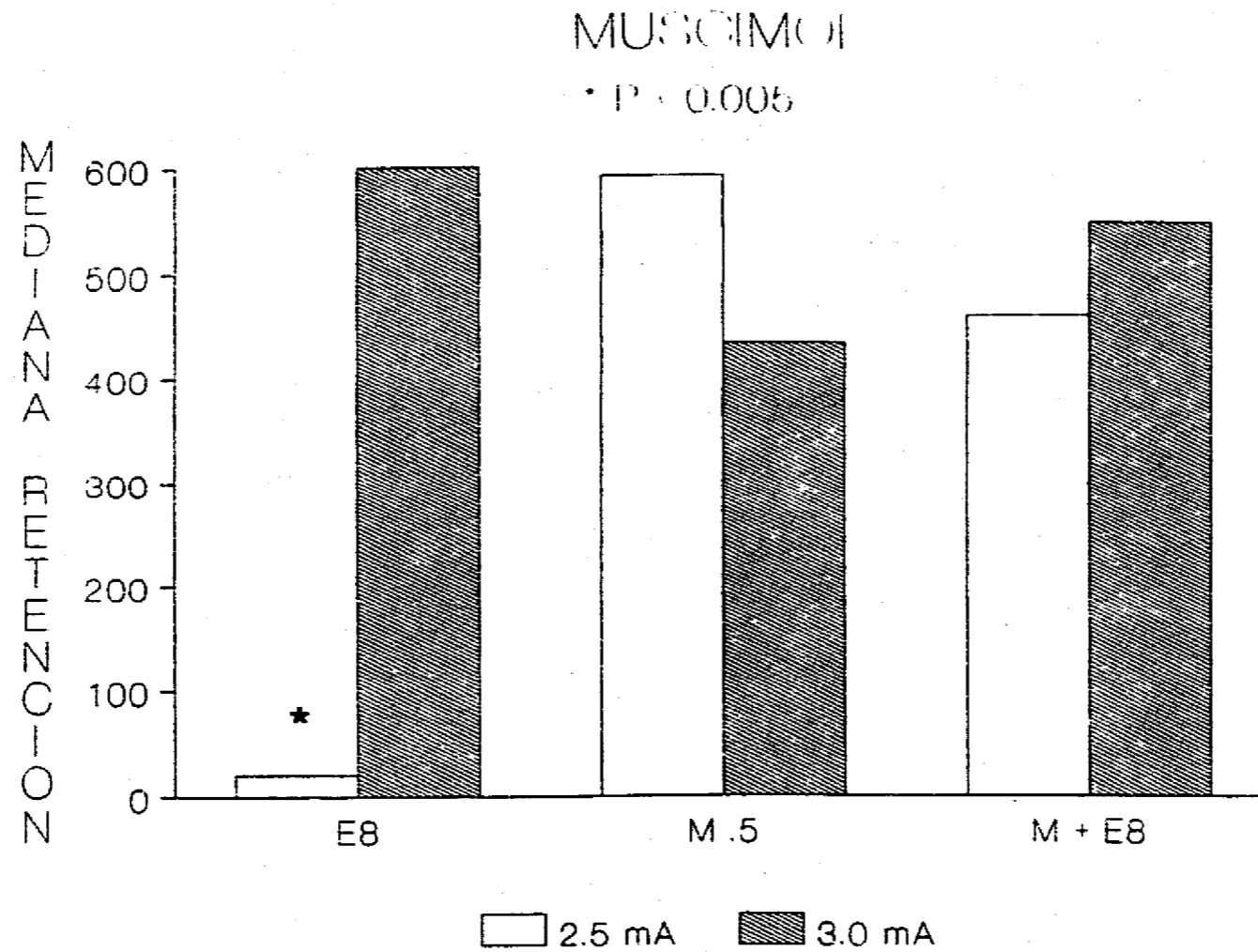


Fig. 10. Medianas de la retención (segundos) obtenidas después del entrenamiento en evitación pasiva con 2.5 y 3.0 mA. Abreviaturas: E8, grupos inyectados con escopolamina (8.0 mg/kg); MU, grupos inyectados con muscimol (0.5 mg/kg); MU + E8, grupos inyectados con la combinación de las mismas dosis de muscimol y escopolamina.

Discusión

El muscimol, administrado sólo, no produce efectos sobre la retención, sin embargo cuando es administrado en combinación con una dosis amnésica de escopolamina, revierte el efecto amnésico de esta.

Desafortunadamente, existen pocos datos en la literatura, donde se haya estudiado el efecto de este agonista sobre la memoria. Cuando este compuesto se ha administrado antes de la prueba de retención produce déficits en la ejecución (Dubrovina y Il'yuchenok, 1988); lo mismo sucede cuando se le administra después del entrenamiento (Castellano y Pavone, 1988). Las diferencias obtenidas con los resultados de este experimento, pueden deberse en el primer caso a que dado que el muscimol se administró antes de la prueba de retención, lo que se pudo haber afectado, más que la consolidación, fue la ejecución. Se ha reportado que la administración de muscimol produce alteraciones en la actividad motora (Delini-Stula, 1979). Mientras que en el segundo caso se emplearon ratones que fueron entrenados con intensidades de choque bajas, por lo tanto las diferencias pueden deberse al uso de diferentes dosis y de intensidades.

Existen más trabajos en donde se ha estudiado el efecto del muscimol en combinación con otros compuestos, que producen amnesia o facilitan la memoria. Cuando el muscimol se ha administrado en combinación con drogas que producen amnesia se ha

reportado que éste compuesto revierte la amnesia inducida por picrotoxina, bicuculina y 3 MP, tanto en evitación pasiva como en supresión condicionada (Nabeshima, Noda y Kameyama, 1988). Resultados similares se han obtenido sobre la amnesia inducida por cicloheximida en evitación pasiva (Nabeshima, Noda, Itoh y Kameyama, 1988). Estos reportes coinciden con los resultados obtenidos en este experimento.

Al igual que con baclofen, se ha propuesto que el muscimol puede revertir el efecto amnésico inducido por cicloheximida a través de su influencia en el sistema colinérgico (Nabeshima y cols., 1988).

De los resultados obtenidos en el presente experimento, puede concluirse que el muscimol no tiene efecto sobre la consolidación de la memoria, pero que cuando es aplicado en combinación con la escopolamina, revierte el efecto amnésico de ésta. El hecho de que este agonista a receptores GABA_A, tenga el mismo efecto que los antagonistas empleados previamente, sugiere que existe una modulación del sistema GABAérgico sobre el sistema colinérgico en la consolidación de la memoria, pero que este efecto no es a través de la activación exclusiva de receptores a GABA_A. Por lo tanto sería necesario evaluar el efecto de la administración de algún agonista a los receptores GABA_B.

EXPERIMENTO 5

En este experimento se determinó la consistencia del efecto protector de antagonistas GABAérgicos contra la amnesia inducida por escopolamina. En virtud de que en los experimentos anteriores, tanto la administración de antagonistas como de agonistas a receptores GABA_A, revirtió el efecto amnésico de la escopolamina, este experimento se diseñó con el propósito de explorar el efecto de la administración de baclofen, un agonista a receptores GABA_B sobre el efecto amnésico de la escopolamina.

Procedimiento

Se formaron 23 grupos, de los cuales dos fueron inyectados con escopolamina (4.0 u 8.0 mg/kg); a siete grupos se les administró baclofen (0.156, 0.375, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 ó 20.0 mg/kg); otros siete grupos recibieron 8 mg/kg de escopolamina combinado con baclofen (0.156, 0.375, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 ó 20.0 mg/kg); un grupo recibió 4.0 mg/kg de escopolamina en combinación con 10 mg/kg de baclofen; todos estos grupos fueron entrenados con una intensidad de 2.5 mA. Tres grupos más fueron entrenados con 3.0 mA e inyectados con la dosis mayor de escopolamina; con baclofen (1.25 mg/kg) sólo, o en combinación con la misma dosis de escopolamina. Los tres grupos restantes fueron controles, un grupo sin choque (0.0 mA), un grupo inyectado con solución salina y un grupo íntegro, ambos entrenados con 2.5 mA (ver Tabla VII).

Tabla VII

EXPERIMENTO 5

E	BA	BA + E	CONTROL
4.0	0.156	0.156 E8	INTEGRO
8.0	0.375	0.375 E8	NaCl
8.0 *	1.25	1.25 E8	SC
	2.5	2.5 E8	
	5.0	5.0 E8	
	10.0	10.0 E8	
	20.0	20.0 E8	
	1.25 *	1.25 E8 *	
		10.0 E4	

E, escopolamina (4.0 o 8,0 mg/kg, IP); NaCl, solución salina isotónica administrada en un volumen equivalente; SC, sin choque; BA, baclofen (mg/kg, IP). Todos los grupos fueron entrenados con 2.5 mA, excepto *, entrenados con 3.0 mA).

Resultados

Como era de esperarse, no se encontraron diferencias entre los grupos en las latencias de las sesiones de adquisición. Igual que en los casos anteriores se encontraron diferencias en las latencias de escape debidas al grupo sin choque ($H = 57.52$, $gl = 21$, $p < 0.0001$). Al comparar las latencias obtenidas en la sesión de retención se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($H = 58.32$, $gl = 21$, $p < 0.0001$). Con el fin de determinar a que se debían estas diferencias, se empleó la prueba U de Mann-Whitney para pares de grupos. Al comparar el grupo de solución salina con el resto de los grupos, se encontró que este difería significativamente de los grupos de escopolamina 8 mg/kg, ($U = 2.0$, $p < 0.0001$); del grupo de 0.0 mA ($U = 0.0$, $p < 0.0001$); y del grupo inyectado con la dosis más baja de baclofen en combinación con escopolamina ($U = 15.0$, $p < 0.005$) respectivamente. Es decir, la administración de escopolamina (8mg/kg) indujo amnesia, ya que se comportó en forma similar al grupo que no recibió choque (figuras 11 y 12).

El grupo de escopolamina 8 mg/kg difirió de todos los grupos, es decir sólo en este grupo se encontró amnesia, cuando se administró el baclofen sólo no produjo amnesia y cuando se administró en combinación con la escopolamina, revirtió el efecto amnésico de ésta.

Al igual que en los experimentos anteriores, sólo la administración de escopolamina es sensible a las intensidades

del estímulo aversivo; la administración de baclofen sólo o en combinación con escopolamina no son sensibles a estas intensidades del estímulo aversivo (Figura 12).

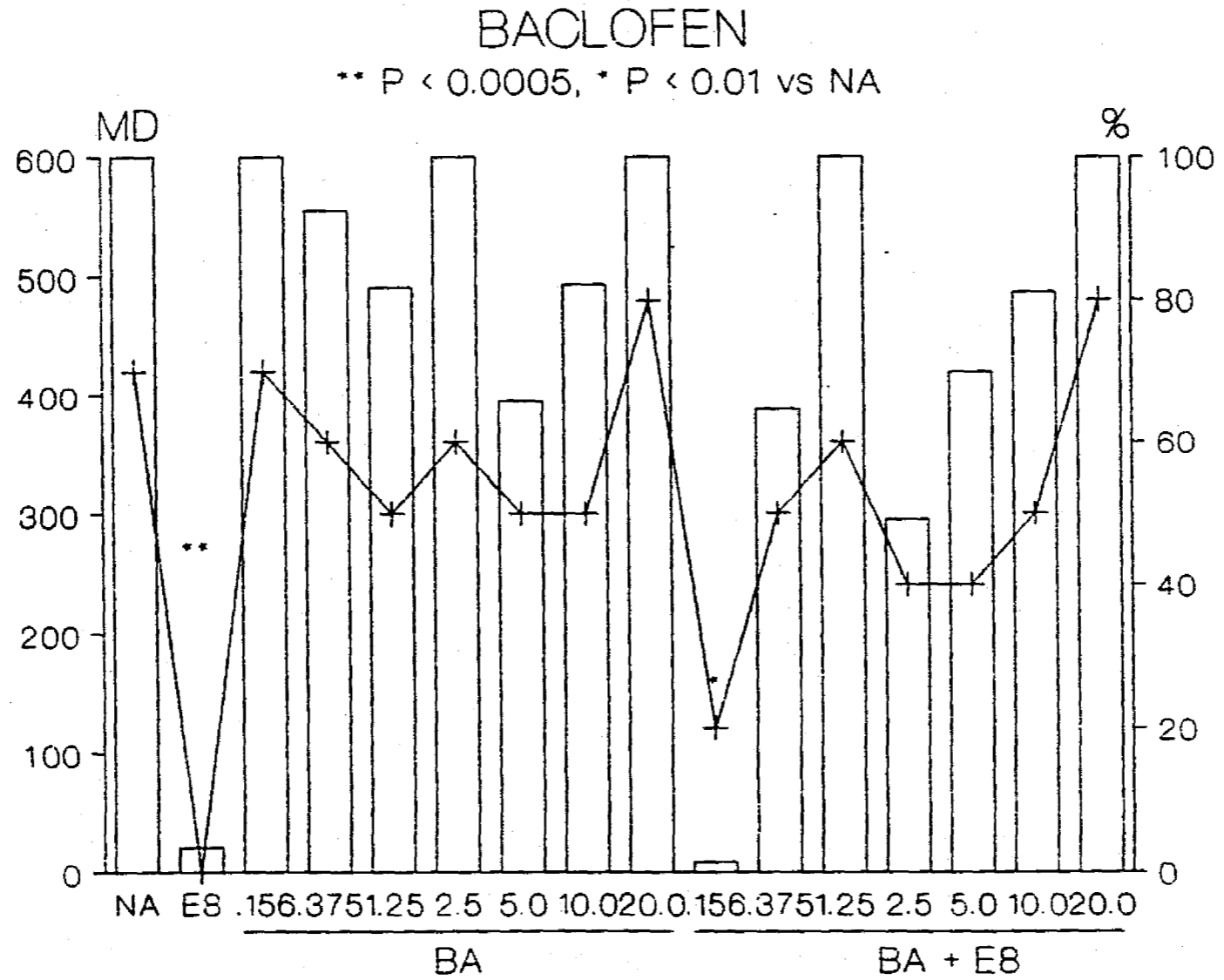


Fig. 11. Efectos de la administración de baclofen sobre la retención. La retención (segundos) de presenta en medianas (barras) y en el porcentaje de sujetos que aprendieron la tarea (líneas). La abscisa representa cada dosis de baclofen administrada sólo o en combinación con escopolamina. Abreviaturas: NA, solución salina; BA, baclofen; E8, escopolamina 8.0 mg/kg.

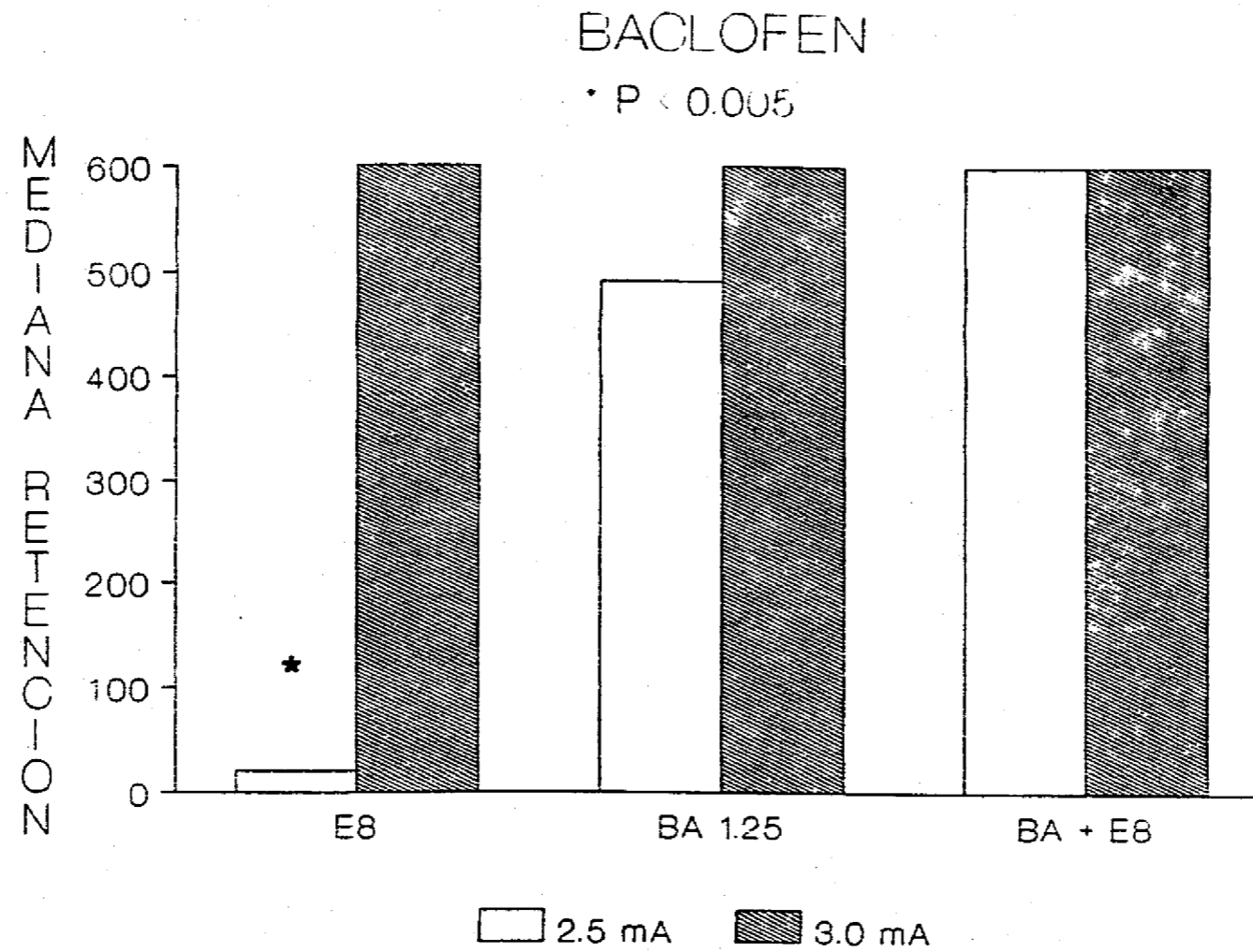


Fig. 12. Medianas de la retención (segundos) obtenidas después del entrenamiento en evitación pasiva con 2.5 y 3.0 mA. Abreviaturas: E8, grupos inyectados con escopolamina (8.0 mg/kg); BA, grupos inyectados con baclofen (1.25 mg/kg); BA + E8, grupos inyectados con la combinación de las mismas dosis de baclofen y escopolamina.

Discusión

Una vez más se confirma que la administración de escopolamina induce amnesia. Mientras que la administración de baclofen aparentemente no tuvo efectos sobre la retención, como puede verse en la figura 11, la ejecución de los sujetos inyectados con baclofen es similar a la de los Ss que recibieron solución salina, incluso las retenciones son un poco menores, por lo que no se puede hablar de facilitación. Al compararse estas retenciones con las del grupo inyectado con escopolamina, puede observarse que estas son más altas, es decir no se puede hablar de un efecto amnésico.

Al igual que con el muscimol existen pocos datos en la literatura sobre los efectos del baclofen sobre aprendizaje y memoria y la tendencia es o no encontrar efecto o bien que producen deterioro. En el presente experimento se puede concluir que la administración de baclofen no tiene efecto sobre la retención.

Las diferencias con los datos reportados en la literatura pueden deberse a las diferencias en procedimiento, las dosis empleadas, la intensidad de choque etc.

Al igual que el muscimol, cuando el baclofen se administró en combinación con la escopolamina, revirtió el efecto amnésico de esta. Es decir la activación de los receptores a GABA_A y a GABA_B revierten el efecto de la escopolamina sobre la retención de una tarea de evitación pasiva o inhibitoria.

Los resultados obtenidos con baclofen sobre la reversión de la amnesia por escopolamina, son consistentes con los datos reportados por otros autores, en donde se ha revertido el efecto amnésico inducido por otros tratamientos, como la administración de cicloheximida (Nabeshima, Noda, Itoh, y Kameyama, 1988); y picrotoxina (Nabeshima, Noda y Kameyama, 1988).

De hecho se ha propuesto una participación de los sistemas GABAérgicos y colinérgicos en los procesos de memoria, basándose en los resultados obtenidos con fisostigmina y baclofen al revertir la amnesia inducida por cicloheximida (Nabeshima y cols., 1988).

Es interesante señalar que con la administración de baclofen y muscimol, se obtuvieron los mismos efectos que cuando se administraron los antagonistas PX y BI.

El hecho de que tanto la activación de receptores a GABA_A como a GABA_B produzca la reversión del efecto amnésico producido por un anticolinérgico, sugiere que la modulación de GABA sobre el sistema colinérgico podría ser mediada a través de otro receptor. Sin embargo sería necesario estudiar el efecto de algún antagonista a receptores GABA_B, como el baclofen.

Discusión General

Cuando se realizan estudios para identificar algún sistema neuroquímico que se encuentra relacionado con la memoria o con cualquier conducta el primer paso consiste en hacer estudios dirigidos a alterar en forma generalizada el funcionamiento o la actividad de ese sistema particular. Posteriormente es necesario emplear otro tipo de aproximación que permita identificar a las estructuras anatómicas que se encuentran comprometidas en la modulación de dicha función y que más tarde nos lleven a la postulación de circuitos que puedan estar involucrados.

Aunque en cada experimento se discutieron los puntos relevantes, es necesario hacer una integración de los resultados encontrados y discutir algunos puntos en común para todos los experimentos.

En el primer experimento se encontró que la administración de un antagonista colinérgico, la escopolamina, produjo amnesia en una tarea de evitación inhibitoria o pasiva. Este efecto es dependiente de la dosis y de la intensidad del estímulo con que los sujetos fueron entrenados. Cuando los Ss fueron entrenados con intensidades bajas, la mayor dosis de escopolamina produjo amnesia. Mientras que en condiciones de sobre-reforzamiento (intensidades altas), la escopolamina no tuvo efecto sobre la retención. Estos resultados sugirieron la participación de otro sistema neuroquímico.

Por lo anterior en los últimos experimentos se evaluó la

participación del GABA sobre el efecto amnésico de la escopolamina. En general la administración, tanto de antagonistas (PX, BI) como de agonistas (MU, BA) no tuvo efecto sobre la retención. Cuando estos compuestos fueron administrados en combinación con la escopolamina. en todos los casos se revirtió la amnesia.

Como ya se mencionó previamente, los resultados del primer experimento confirman que el sistema colinérgico se encuentra involucrado en la memoria (Bartus, 1982; Bammer, 1982 y Prado-Alcalá, 1985). Estos datos son consistentes con los estudios en humanos que presentan alteraciones en la memoria, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer, donde se encuentra alterado el funcionamiento del sistema colinérgico (Bartus, 1982). Asimismo se confirma que bajo situaciones de sobre-entrenamiento y de sobre-reforzamiento, el sistema colinérgico ya no participa de forma importante (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977 ; Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990).

En el caso del primer experimento se mencionó que dado que la escopolamina se administró después del entrenamiento, la amnesia o déficits observados en la sesión de retención eran debidos a que se alteraba el proceso de consolidación, y no debidos a alteraciones de otro tipo. Sin embargo esto no descarta que los efectos pudieran ser debidos o explicados en terminos de que las alteraciones observadas sean debidas a que hay un estado de dependencia (Izquierdo, 1988).

Izquierdo (1988) ha propuesto que en algunos casos la

amnesia inducida por la administración de drogas post-entrenamiento puede ser debida, más que a una alteración en la consolidación, a que se está produciendo un estado dependiente post-entrenamiento que no es congruente con el estado sin droga en que se encuentran los sujetos cuando son sometidos a la prueba de retención y por lo tanto la información no es accesible.

Esta postulación se basa principalmente en los hallazgos obtenidos por la administración post-entrenamiento de adrenalina y β -endorfina. En estos estudios los sujetos son tratados farmacológicamente después del entrenamiento y la retención es evaluada cuando los sujetos se encuentran en condiciones normales (sin droga); en estos casos se observa una disminución en las latencias de retención. Esta amnesia inducida por la administración post-entrenamiento puede ser revertida si los sujetos son inyectados antes de la sesión de retención con adrenalina y β -endorfina, respectivamente.

De acuerdo a esta interpretación, en el caso del primer experimento, el efecto amnésico inducido por la escopolamina en los sujetos entrenados con bajas intensidades podría ser explicado de la siguiente forma: la administración post-entrenamiento de escopolamina produjo un estado que es diferente del estado en que se encontraban los Ss cuando fueron evaluados en la sesión de retención, por esa razón la información no era accesible y se observaron déficits en la ejecución. Sin embargo esta postulación resulta poco plausible por las siguientes razones.

Se parte del supuesto de que después del entrenamiento se produce en los sujetos en condiciones normales (Ss controles) un estado (neurohormonal o neuroquímico) que es equivalente al estado en que se encuentran los sujetos durante la retención, lo cual no se ha demostrado.

Por ejemplo se ha demostrado que una hora después del entrenamiento en evitación pasiva aumenta la síntesis de ACh en el estriado, mientras que los niveles de colina y de ACh no se modificaron ni en el hipocampo ni en el estriado (Barker y cols., 1982), estructuras relacionadas con la consolidación. De acuerdo a la postulación anterior, sería de esperarse que dichos cambios se mantuvieran veinticuatro horas después del entrenamiento, es decir cuando la retención es evaluada.

En un trabajo realizado en el laboratorio empleando una tarea equivalente, se encontró que en sujetos entrenados con intensidades bajas, la administración de escopolamina produjo amnesia, no atribuible a un aprendizaje ligado a estado.

En este caso la escopolamina se administró antes de la sesión de entrenamiento (0.0, 4.0, 8.0 y 12.0 mg/kg, ip); mientras que en otros casos se administró (4.0 y 8.0 mg/kg) antes de la sesión de entrenamiento y de la sesión de retención. En ambos casos se observó amnesia dependiente de la dosis, lo cual descarta la dependencia de estado (Cepeda-Rubalcava y Prado-Alcalá, 1988).

Cuando los animales fueron sobre-reforzados la escopolamina sólo produjo amnesia en los sujetos inyectados antes de la sesión de entrenamiento. En este caso el efecto amnésico

observado fué explicado en términos de aprendizaje ligado a estado.

En el estudio anterior los sujetos recibieron la escopolamina antes del entrenamiento y de la sesión de retención, mientras que en el presente experimento se administró la escopolamina post-entrenamiento, por lo que no son comparables. Sin embargo en este experimento, si el efecto de la escopolamina se debiera a una dependencia de estado post-entrenamiento, se hubiera esperado el mismo efecto para todas las intensidades empleadas.

En los casos en los que la escopolamina se administró en combinación con agonistas y antagonistas GABAérgicos, se puede explicar de la siguiente forma: 1) Si el efecto amnésico observado con la escopolamina es debido a una dependencia post-entrenamiento, cuando esta es administrada en combinación con los otros compuestos, se hubiera esperado que se manifestara el mismo efecto amnésico, y no la reversión de la amnesia observada; y, 2) Los efectos de cada compuesto particular deberían haber producido el mismo efecto cuando son administrado sólo o con la escopolamina, lo cual no ocurrió. Por ejemplo en el caso de la bicuculina, con ciertas dosis se observó amnesia, pero en combinación con el anticolinérgico, se revirtió el efecto.

Por otro lado existe evidencia en el sentido de que los efectos facilitatorios de la picrotoxina sobre la memoria no son debidos a un estado de dependencia (McGaugh y Castellano, 1989). En este estudio la administración de picrotoxina después del

entrenamiento indujo facilitación de la memoria, mientras que la administración de picrotoxina antes de la sesión de retención no produjo cambios en la retención en sujetos que recibieron picrotoxina o salina después del entrenamiento.

Por todo lo anterior resulta claro que los efectos observados por la administración de escopolamina sólo y en combinación con los agonistas GABAérgicos son debidos a que se está alterando el proceso de consolidación de la memoria.

Lo que falta explicar es el porqué tanto los antagonistas como los agonistas a GABA ejercen este efecto sobre la reversión de la amnesia inducida por escopolamina.

Como puede verse (introducción) los efectos de los compuestos GABAérgicos sobre la memoria no son claros. En general, la administración sistémica de baclofen y de muscimol producen indistintamente facilitación o deterioro en la memoria; efectos similares se han reportado para la bicuculina y la picrotoxina. Por otro lado se ha reportado la reversión de amnesia producida por una gran variedad de tratamientos amnésicos, cuando esos tratamientos se combinan tanto con agonistas como antagonistas GABAérgicos.

Aunque existen pocos trabajos donde se administran estas drogas intracerebralmente, los resultados son más claros y pueden explicar en parte los resultados contradictorios observados por la administración sistémica. La administración de picrotoxina en el hipocampo (Grecksch y Mathies, 1981), en el estriado (Chávez-Martínez, 1988; Salado-Castillo, 1989), y en sustancia nigra (Kim y Routenberg, 1976; Cobos-Zapalaín y

Prado-Alcalá, 1989) produce amnesia.

La administración de bicuculina en la amígdala produce facilitación de la memoria y no tiene efecto cuando se aplica en el estriado (Brioni, Nagahara y McGaugh, 1989) o puede producir amnesia (Chávez-Martínez, 1988). Por otra parte la administración de muscimol en el septum (Brioni y cols., 1989) y de baclofen en la amígdala (Castellano, Brioni, Nagahara y McGaugh, 1989) producen deterioro en la adquisición y en la retención, respectivamente. El hecho de que la administración de picrotoxina induzca amnesia cuando es administrada en el hipocampo y facilitación de la memoria cuando es administrada sistémicamente (Grecksch y Mathies, 1981) señala la importancia de la vía de administración además de las diferencias en los procedimientos y puede ser una de las razones por las que se observan efectos tan contradictorios.

Estos resultados nos llevarían a postular la existencia de diferentes estructuras y circuitos involucrados en la memoria.

En cuanto al hecho de que la amnesia inducida por escopolamina sea revertida por agonistas y antagonistas podría ser explicado en el sentido de que el GABA modula la actividad de la ACh en el proceso de memoria, pero que esta modulación no es debida a la participación exclusiva de receptores GABA_A y GABA_B.

En el caso de los receptores a GABA_B, el baclofen revirtió el efecto de la escopolamina, sin embargo, faltaría observar el efecto de baclofen que es un antagonista de receptores GABA_B.

Por otro lado, si se revisa la participación del GABA en

diferentes funciones o conductas, se observa un panorama similar al que se observa en el área del aprendizaje y de la memoria.

En el caso de la conducta sexual y de analgesia donde se ha observado que la administración de agonistas GABAérgicos modifican dichas conductas, se ha reportado que estos efectos no son bloqueados por la administración de antagonistas específicos, por lo que se ha concluido que estas funciones no dependen de receptores GABA_A ni de GABA_B, y se ha sugerido que puede deberse a receptores GABA_C, GABA_X, o a autorreceptores (Paredes y Agmo, 1991).

Por ejemplo, la administración sistémica de agonistas a GABA_A (THIP y muscimol), a GABA_B (baclofen), y de antagonistas como la picrotoxina y bicuculina producen analgesia, y los efectos de THIP y muscimol no son bloqueados por la bicuculina (ver Paredes y Agmo, 1991). En este caso es muy claro que tanto los receptores GABA_A como los GABA_B parecen no estar involucrados. En ratones la administración de THIP y de baclofen en combinación produjeron una analgesia comparable a la obtenida por la administración del inhibidor de la GABAT, GAG. Sin embargo el inhibidor de la captura de GABA, SFK-89976A fue mucho más efectivo como analgésico. El hecho de que este compuesto sea más efectivo como analgésico, que los agonistas GABA_A y GABA_B empleados, sugiere un nuevo receptor a GABA más relacionado con la analgesia (Zorn, Willmore, Bailey y Enna, 1986).

Una posibilidad que permitiría explicar los resultados obtenidos en este trabajo, sería que estuviera ocurriendo algo similar a lo que se encuentra en el caso de la analgesia, por lo

que sería necesario estudiar el efecto de inhibidores de la captura de GABA y de compuestos que actúen a nivel de receptores a GABA_c.

Otra posibilidad es que al aplicar los compuestos sistémicamente, se esté enmascarando el efecto que podría ocurrir si alguna estructura en particular que estuviera involucrada en la modulación de los sistemas colinérgicos y GABAérgicos. De hecho existe evidencia que existe una interacción entre estos sistemas en amígdala, en el estriado y en la vía septo-hipocampal; así como de su participación en la memoria. Por lo que sería importante realizar estudios donde se administren estos tratamientos farmacológicos intracerebralmente.

CONCLUSIONES

De los resultados de estos experimentos y de los trabajos que existen en la literatura, se pueden derivar varias consideraciones importantes.

En el primer experimento se encontró que la administración sistémica de un anticolinérgico muscarínico, la escopolamina, produce amnesia; que esta amnesia depende de la intensidad del estímulo nociceptivo; y que es un efecto del tipo todo o nada.

Con respecto a los resultados obtenidos mediante la administración de antagonistas y agonistas GABAérgicos cuando son administrados sólo o en combinación con escopolamina, sería necesario hacer un análisis por separado.

En una reciente revisión sobre el papel de los diferentes subtipos de receptores a GABA y su relación con una variedad de conductas se pone de manifiesto que en algunas funciones o respuestas biológicas se puede obtener el mismo efecto por la administración de agonistas o antagonistas (Paredes y Agmo, 1991).

Parte de las inconsistencias pueden ser explicadas en términos de las diferencias en los procedimientos, como pueden ser: la administración sistémica contra la administración en zonas cerebrales específicas; diferencias en especies utilizadas; diferencias en los tareas con que los sujetos son evaluados; diferencias de la intensidad de choque con que los sujetos son entrenados, etc. Todo esto pone de manifiesto la

importancia de las variables conductuales y su interacción con variables farmacológicas.

Por otro lado, hace falta información sobre el papel que juegan los receptores GABA_B empleando antagonistas específicos a este tipo de receptores. Además de que se ha reportado la existencia de otro tipo de receptores a GABA, como son los receptores GABA_C, que son insensibles a la bicuculina y al baclofen, por lo que existe la posibilidad de que estos receptores GABA_C, de alguna forma también estén participando en la modulación de la memoria..

Los efectos observados en cuanto a la reversión de amnesia son difíciles de explicar, ya que depende del modelo que se utilice para producir la amnesia. Como se ha visto se han empleado como modelos para inducir amnesia la administración de: etanol, de inhibidores de la síntesis de proteínas (Cicloheximida); fisostigmina; los agonistas o antagonistas gabaérgicos, o bien la aplicación de choques electroconvulsivos.. Al darse estos tratamientos en combinación con los agonistas y antagonistas GABAérgicos, se obtienen diferentes resultados, lo que es de esperarse ya que cada tratamiento amnésico produce alteraciones en la memoria a través de diferentes mecanismos. Por esta razón los tratamientos con compuestos gabaérgicos producirán diferentes resultados.

En el caso de los resultados obtenidos en este trabajo, quizás la falta de la consistencia puede reflejar, además de los factores mencionados con anterioridad, que los diferentes compuestos GABAérgicos empleados tienen diferente mecanismo de

acción sobre el sistema colinérgico.

Lo que resulta indudable, es que aunque no se tenga claro por el momento cual es el mecanismo específico, parece haber una interacción entre los sistemas gabaérgico y colinérgico sobre la modulación de la memoria.

REFERENCIAS

Bammer,, G. Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: a review and some New results. Neuroscience & Behavioral Reviews. 6, 247-296, 1982.

Baraldi, M., Grandison, L., and Guidotti, A. Distribution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat. Neuropharmacology, 18, 57-62, 1979.

Baratti, C. M., Huygens, P., Miño, A. Merlo, A. and Gardella, J. Memory facilitation with posttrial injection of oxotremorine and physostigmine in mice. Psychopharmacology, 64, 85-88, 1979.

Baratti, C. M., Introini, I. B., Huygens, P. and Gusovsky, F. Possible cholinergic-dopaminergic link in memory facilitation induced by oxotremorine in mice. Psychopharmacology. 80, 161-165, 1983.

Barker, L. A., Glick, S. D., Green, J. P. and Khandelwal, J. Acetylcholine metabolism in the rat hippocampus and striatum following one-trial passive training. Neuropharmacology, 21, 183-185, 1982.

Barnard, E. A., Darlison, M. G., Fujita, N., Glencorse, T. A., Levitan, E. S., Reale, V., Shofield, P. R., Seeburg, P. H., Squire, M. D. and Stephenso, F. A. Molecular biology of the GABA_A receptor. Advances in Experimental Medicine and Biology, 236, 31-45, 1988.

Barrett, J. Modification of the behavioral effects of drugs by environmental variables. En: "Behavioral Pharmacology: the current status". L. S. Seiden and R. L. Balster (Eds.), New York: Alan Riss, 7-22, 1985.

Barrett, J. Behavioral history: residual influences on subsequent behavior and drug effects. En: Developmental Behavioral Pharmacology, Vol. 5. Na. A. Krasnegor, D. B. Gray and T. Thompson (Eds.), New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 99-114, 1986.

Bartus, R. T., Dean III, R. L., Beer, B. and Lippa, A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science, 217, 408-417, 1982.

Baxter, C. F. The nature of γ -aminobutyric acid. En: Handbook of Neurochemistry, 3. A. Lajtha (Ed.) 289-351, Plenum Press, 1970.

Beninger, R. J. The role of serotonin and dopamine in learning to avoid aversive stimuli. En: "Aversively motivated behavior". T. Archer (Ed.). New York: Lawrence Erlbaum, 265-284, 1988.

Beart, P. M. Basal ganglia transmitters and receptors. En: "The basal ganglia: structure and function". J. S. McKenzie, R. E. Kemm and L. N. Wilcock (Eds.). New York: Plenum Press, 261-298, 1984.

Becker, R., Giacobini, E., Elble, R., McIlhany, M. and Sherman, K. Potential pharmacotherapy of Alzheimer disease. A Comparison of various forms of physostigmine administration. Acta Neurol. Scand., 77, Supl. 116: 19-32, 1988.

Bermúdez-Rattoni, F., Mujica, M. and Prado-Alcalá, R. A. Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors? Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 24, 715-719, 1986.

Bignami, G., Rosic, N., Micha ec, M. and Gatti, G. L. Behavioral toxicity of anticholinesterase agents: Methodological, neurochemical and neuropsychological aspects. En: Behavioral Toxicology, B. Weiss and V. G. Laties (Eds.) New York: Plenum Press, 155-215, 1975.

Bignami, G. and Micha ek, H. Cholinergic mechanisms and aversively motivated behaviors. En: "Psychopharmacology of aversively motivated behavior". H. Anisman and G. Bignami (Eds.) Plenum Publishing Corporation, 173-255, 1978.

Birdsall, N. J. M. and Hulme, E. C. Muscarinic receptor subclasses. TIPS, 459-463, 1983.

Bohus, B., Kovács, G. L> and de Wied, D. Oxytocin, vasopressin and memory: Opposite effects on consolidation and retrieval processes. Brain Research, 157, 414-417, 1978.

Bovet, D., McGaugh, J. L. Oliverio, A. Effects of posttrial administration on drugs on avoidance learning on mice. Life Science, 5, 1309-1315, 1966.

Bowery, N. G., Hill, D. R., Hudson, A. L., Doble, A., Middlemiss, D. N., Shaw, J. and Turnbull, M. (-) Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. Nature, 283: 92-94, 1986.

Bowery, N. G., Maguire, J. J. and Pratt, G. D. Aspects of the molecular pharmacology of GABA_A receptors. Seminars in the Neurosciences, 3 (3), 241-249, 1991.

Bowery, N. G., Doble, A., Hill, D. r., Hudson, A. L., Shaw, S. J., Turnbull, M. J. and Wrrington, R. Bicuculline-insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals. Eur. J. Pharmacol., 71:53-70, 1981.

Breen, R. A. and McGaugh, J. L. Facilitation of maze learning with posttrial injections of picrotoxin. Journal of Comparative Physiol. Psychol., 54, 498-501, 1961.

- Brennan, M. J. W. GABA autoreceptors are not coupled to benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex. J. Neurochem., 38, 264-266, 1982.
- Brioni, J. D. and McGaugh, J. L. Post-training administration of GABAergic antagonists enhances retention of aversively motivated tasks. Psychopharmacology, 96, 505-510, 1988.
- Brioni, J. D., Nagahara, A. H. and McGaugh, J. L. Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. Brain Research, 487, 105-112, 1989.
- Brioni, J. D., Decker, M. W., Gamboa, L. P., Izquierdo, I. and McGaugh, J. L. Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. Brain Research, 522, 227-234, 1990.
- Castellano, C. and Pavone, F. Effects of ethanol on passive avoidance behavior in the mouse: Involvement of GABAergic mechanisms. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 29, 321-324, 1988.
- Castellano, C., Introini-Collison, I. B., Pavone, F. and McGaugh, J. L. Effects of naloxone and naltrexone on memory consolidation in CDI mice: involvement of GABAergic mechanisms. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 32 (2): 563-567, 1989.
- Castellano, C. and McGaugh. Retention enhancement with post-training picrotoxin: Lack of state dependency. Behavioral and Neural Biology, 51, 165-170, 1989.
- Cepeda-Ruvalcaba, A. y Prado-Alcalá, R. A. Escopolamina ip, estado dependencia y sobre-entrenamiento. XXXI C. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Querétaro, Qro. 1988.
- Cobos-Zapalaín, G. G. and Prado-Alcalá, R. A. Aplicación de picrotoxina en la sustancia nigra reticulada: efectos sobre la memoria de largo plazo, en una tarea sobrentrenada. XXIV. Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guanajuato, México, 1986.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Rhot, R. H. Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. Ed. Manual Moderno, Mexico, 1984.
- Cooper, B., Breese, G. R., Grant, L. D., Howard, J. L. Effects of 6-hydroxidopamine treatments on active avoidance responding: Evidence for involvement of brain dopamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 358-370, 1973.
- Corfield-Summer, P. K. and Stolerman, I. P. Behavioral tolerance. En: Contemporary research in behavioral pharmacology. D. E. Blackman and D. J. Sanger (Eds.) New York: Plenum Press, 391-448, 1978.

Cortés, R. and Palacios, J. M. Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the rat brain. I. Quantitative autoradiographic studies. Brain Research, 362, 227-238, 1986.

Curtis, D. R. and Johnston, G. A. R. Amino Acid Transmitters in the Mammalian Central Nervous System. Ergebn. Physiol., 69: 97-188, 1974,

Cummings, J. L. The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. European Neurology, 28: 1, 15-23, 1988.

Chase, T. N., and Tamminga, C. A. GABA system participation in human motor, cognitive and endocrine function. En: "GABA-Neurotransmitters." P. Krogsgaard-Larsen, J. Scheel-Kuger and H. Kofod (Eds.) Copenhagen, 1979, pags: 283-294.

Chávez-Martínez, M. E. Los antagonistas del GABA interfieren en la ejecución de un aprendizaje motor de prevención pasiva. Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas, Fac. de Medicina, UNAM, 1988.

Christie, J. E., Shering, A., Ferguson, J. and Glen, A. I. M. Physostigmine and arecoline: effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia. Brit. J. Psychiat., 138, 46-50, 1981.

DeFeudis, F. V. Physiological and behavioral studies with muscimol. Neurochemical Research, 5, 10, 1047-1068, 1980.

Delini-Stula, A. Baclofen-induced modification of conditioned discriminative avoidance behavior and contraversive turning in the rat. Eur. J. Pharmacol., 46, 265-274, 1977.

Delini-Stula, A. Differential Effects of baclofen and muscimol on behavioral responses implicating GABAergic transmission. En: "GABA Neurotransmitters." P. Krogsgaard-Larsen, J. Scheel-Krüger and H. Kofod (Eds.) Munksgaard, Copenhagen, 482-499, 1979.

de Wied, D. and Bohus, B. Long-term and short-term effects on retention of a conditioned avoidance response in rats by treatment with long acting pitressin and alpha-MSH. Nature, 212, 1484-1486, 1966.

de Wied, D., Gaffori, O., Van Ree, J. M. and Jong, W. Central target for the behavioral effects of vasopressin neuropeptides. Nature, 308, 276-278, 1984.

Deutch, A. J. The cholinergic synapse and the site of memory. En: "The physiological basis of memory." A. J. Deutch (Ed.). New York: Academic Press, Inc., 367-386, 1983.

Dews, P. B. Studies on behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 113, 393-401, 1955.

DiFligia,, M., Pasik, P. and Pasik, T. A golgi study of neuronal types in the neostriatum in monkeys. Brain Research, 114, 245-256, 1976.

Dews, P. B. Studies on behavior. IV. Stimulant actions of methamphetamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 122, 137-147, 1958.

Domino, K. B. and Domino, E. F. Effects of copolamine on acquisition and retention of rat one-way shuttle box behavior and total brain acetylcholine. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 224, 2, 248-257, 1976.

Dubrovina, N. I. and Il'yuchenok. Effect of activation and blockade of the GABAergic system on disturbance of memory trace reproduction. Neurosci. Behav. Physiol., 188, 18, 274-279, 1988.

Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. E. and Prado-Alcalá, R. A. Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning? Brain Research Bulletin, 24, 725-727, 1990.

Elliot, G. R., Edelman, A. M., Renson, J. A. and Berger, P. A. Indoleamines and other neuroregulators, En "Psychopharmacology: from theory to practice". (J. D. Barchas, P. A. Berger, R. Ciaranello and G. R. Elliot, Eds.). New York: Oxford University Press, 1977, pags.33-50.

Enna, S. J. GABA receptors. En: "The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pags: 1-23.

Estes, W. K. and Skinner, B. F. Some qualitative properties of anxiety. Journal of Experimental Psychology, 29, 390-400, 1941.

Fahn, S. Regional distribution studies of GABA and other putative neurotransmitters and their enzymes. En: "GABA in nervous function". E. Roberts, T. N. Chase and D. B. Tower (Eds.). New York, Raven Press, Raven Press, 1976, 169-186.

Feltz, A., Demeneix, B., Feltz, P., Taleb, O., Trouslard, J., Bossu, J-L., Dupont, J-L. Intracellular effectors and modulators of GABA_A and GABA_B receptors: a comentary. Biochimie., 69:395-406, 1987.

Fuxe, K., Agnati, L. F., Ögren, S. O., Andersson, K. and Benfenati, F. Neurobiology of central monoamine neurotransmission: functional neuroanatomy and noradrenaline and 5-hydroxytryptamine involvement in learning and memory. En: "Neural transmission, learning and memory". R. Caputto and C. Ajmone Marsan (Eds.). New York: Raven Press, 1983, 237-255.

Gallagher, J. P. and Shinnick-Gallagher, P. Electrophysiological characteristics of GABA-receptor complexes. En: "The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pags: 25-61.

Gallagher, M. Re-viewing modulation of learning and memory. En: "Memory systems of the brain", (N. M. Weinberger and J. L. McGaugh, Eds.). New York: Guilford Press, 1985, 311-334.

Gallagher, M., Kapp, B. S. Musty, R. E. and Driscoll, P. A. Memory formation: Evidence for a specific neurochemical system en the amygdala, Science, 198, 423-425, 1877.

García-Garduño, M. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo caudado y Aprendizaje XXVI. Efectos diferenciales del bloqueo colinérgico, gababérgico, generalizado y dopaminérgico sobre la prevención activa. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Gto. Gto., México, 1986.

Gardner, C. R. and Webster, R. A. The effect of some anticonvulsant drugs on leptazol and bicuculline induced acetylcholine efflux from rat cerebral cortex. British Journal of Pharmacology, 47, 652p, 1973.

Garg, M. and Holland, H. C. Consolidation and maze learning: the effects of post-trial injections of a stimulant drug (picrotoxin). Psychopharmacologia (Berl.), 12, 96-103, 1968.

Georgiev, V. P., Yonkov, D. I. and Kambourova, T. S. Interactions Between angiotensin II and baclofen in shuttle-box and passive avoidance performance. Neuropeptides, 12: 155-158, 1988.

Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". México: Ed. Panamericana, 1981.

Giordano, M. and Prado-Alcalá, R. A. Retrograde amnesia induced by post-trial injections of atropine into the caudate putamen. Protective effect of the negative reinforcer. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 24. 905-909, 1986.

Gold, P. E. and van Buskirk, R. Posttraining brain norepinephrine concentrations: correlation with retention performance of avoidance training with peripheral epinephrine modulation of memory processing. Behavioral Biology, 23, 509-520, 1978a.

Gold, P. E. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. Behavioral and Neural Biology, 46, 87-98, 1986.

Gold, P. E. and Zornetzer, S. F. The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. Behavioral and Neural Biology, 151-189, 1983.

Goyal, R. K. and Rattan, S. Neurohumoral, hormonal and drug receptors for the lower esophageal sphincter. En: Witkin, J. M. Behavioral pharmacology of compounds affecting muscarinic cholinergic receptors, En: "Advances in Behavioral Pharmacology". (J. E. Barrett, T. Thompson and P. B. Dews, Eds). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Vol,7, 79-118, 1990.

Graybiel, A. M. and Ragsdale, C. W. Fiber connections of the basal ganglia. Prog. Brain Research, 51, 239-283

Grecksch, G. and Matthies, H. Differential effects of intrahippocampally or systemically applied picrotoxin on memory consolidation in rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 14, 613-616, 1981.

Haycock, J. W., Deadwyler, S. A., Sideroff, S. I. and McGaugh, J. L. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. Experimental Neurology, 41, 201-213, 1973.

Haycock, J. H., van Buskirk, R., Ryan, J. R. and McGaugh, J. L. Enhancement of retention with centrally administered catecholamines. Exp. Neurol., 54, 199-208, 1977.

Hemsworth, B. A. and Neal, M. J. The effect of central stimulant drugs on acetylcholine release from rat cerebral cortex. Br. J. Pharmac., 34, 543-550, 1968.

Hilgard, E. "Teorias del aprendizaje". México: Fondo de Cultura Económica, 1966.

Hilgard, E. y Bower, G. H. "Theories of learning". New Jersey: Prentice Hall, 1975.

Hille, B. Ionic channels of excitable membranes. Sunderland, Mass.: Sinauer, 1992.

Hoernykiewicz, O., Lloyd, K. G. and Davidson, L. The GABA system and function of the basal ganglia and Parkinson's disease. En: "GABA in nervous function". E. Roberts, T. N. Chase and D. B. Tower (Eds.). New York, Raven Press, Raven Press, 1976, 479-486.

Johnston, G. A. R. Physiologic Pharmacology of GABA and its antagonists in the vertebrate nervous system. En: "GABA in nervous function". E. Roberts, T. N. Chase and D. B. Tower (Eds.). New York, Raven Press, Raven Press, 1976, 395- 411.

Ito, M., Yoshida, M., Obata, K., Kawai, N., and Udo, M. Inhibitory control on intracerebellar nuclei by the Purkinje cell axons. Experimental Brain Research, 10. 64-80, 1970.

Iversen, L. L. The cholinergic hypothesis of dementia. Trends in Pharmacological Sciences, suppl. 44-45, 1986.

Izquierdo, I., and Dias, R. D. Effect of ACTH, epinephrine, B-endorphin, naloxone and of the combination of naloxone or B-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. Psychoneuroendocrinology, 8, 81-87, 1983.

Izquierdo, I. Different forms of post-training memory processing. Behavioral and Neural Biology, 51, 171-202, 1989.

Kása, P. The cholinergic systems in brain and spinal cord. Progress in Neurobiology. Vol. 26, 22-272, 1986.

Keller, R. T. and Morse, W. H. Schedules using noxious stimuli. III. Responding maintained with response-produced electric shock. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 11, 819-838, 1968.

Kesner, R. P. and Calder, L. D. Rewarding periaqueductal gray stimulation disrupts long-term memory for passive avoidance learning. Behavioral and Neural Biology, 30, 237-249, 1980.

Kety, S. Biological concomitants of affective states and their possible role in memory processes. En: "Neural mechanisms of learning and memory." (M. R. Rosenzweig and E. L. Bennet, Eds.). Massachusetts: MIT Press, 1980, 321-328.

Kim, H. and Routtenberg, A. Retention disruption following post-trial injection into the substantia nigra. Brain Research, 113: 620-625, 1975.

Krogsgaard-Larsen, P., Jacobsen, P. and Falch, E. Structure-activity requirements of the GABA receptor. En: "The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pages: 150-176.

Kuffler, S. W., Nicholls, J. G. and Martin, R. "From neuron to brain". Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, 1984.

Lloyd, K. G. Zivkovic, B., Scatton, B. and Bartholini, G. Evidence for functional roles of GABA pathways in the mammalian brain. En : "Actions and interactions of GABA and benzodiazapines". (N. G. Bowery, Ed.) New York: Raven Press, 1984, 59-79.

Lummis, S. C. R. GABA receptors in insects. Comp. Biochem. Physiol. Vol. 9, 1-8, 1990.

Macdonald, R. L. and Twyman, R. E. Biophysical properties and regulation of GABA_A receptor channels. Seminars in Neurosciences, 3 (3): 219-230, 1991.

Meck, W. H., Smith, R. A. and Williams, C. L. Pre- and postnatal choline supplementation produces long-term facilitation of spatial memory. Developmental Psychobiology, 21, (4), 339-353, 1988.

Martínez, J. L. Memory: drugs and hormones. En: "Learning and memory: a biological view". J. L. Martínez and R. P. Kesner (Eds.), Orlando, Florida: Academic Press, 127-164, 1986.

McGaugh, J. L. and Petrinovich, L. The effect of strychnine sulphate on maze learning. Am. J. Psychol. 72, 99-102, 1959.

McGaugh, J. L. and Petrinovich, L. Effects of drugs on learning and memory. Intern. Rev. Neurobiol. 8, 139-191, 1965.

McGaugh, J. L. Drug facilitation of learning and memory. En: D. H. Efron (ed.) Psychopharmacology: A review of Progress. Washington, D. C. Public Health Service, 1836, 891-904.

McGaugh, J. L. and Gold, P. L. Hormonal modulation of memory. En: "Psychoendocrinology" (R. B. Brush and S. Levine, Eds.), New York: Academic Press, 1989, 305, 340.

McGeer, P. L., McGeer, E. G. The GABA system and function of the basal ganglia: Huntington's disease. En: "GABA in nervous function". E. Roberts, T. N. Chase and D. B. Tower (Eds.). New York, Raven Press, Raven Press, 1976, 487-496.

McGeer, P. L., McGeer, E. G. and Hattori, T. Biochemical interactions in the basal ganglia. Pro. Brain Res. 51, 285-301, 1979.

McGeer, E. G., Staine, W. A. and McGeer, P. L. Neurotransmitters in the basal ganglia. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 89-99, 1984.

McMillan, D. E. Drugs and punished responding. III. Punishment intensity as a determinant of drug effect. Psychopharmacology, 30, 61-74, 1973.

Meck, W. H. and Church, R. M. Cholinergic modulation of the content of temporal memory. Behavioral Neuroscience, 101, 4, 457-464, 1987.

Meyers, B. Some effects of scopolamine on a passive avoidance response in rats. Psychopharmacologia (Berl.), 8: 111-119, 1965.

Miller, J. J. and McLennan, H. M. The action of bicuculine upon acetylcholine-induced excitations of central neurons. Neuropharmacology, 785-787, 1974.

Morselli, P. L. and Lloyd, K. G. Clinical Pharmacology of GABA agonists. En: "The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pags: 1-23.

Nabeshima, T. A., Noda, Y., Itoh, K. and Kameyama, T. Role of cholinergic and GABAergic neuronal systems in cycloheximide-induced amnesia in mice. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 31, 405-409, 1988.

Nabeshima, T. A. and Kameyama, T. GABAergic modulation of memory with regard to passive avoidance and conditioned supression task in mice. Psychopharmacology, 94, 69-73, 1988.

Neil, D. B. and Grossman, S. P. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate in rats. J. Comp. Physiol. Psychology, 71, 311-317, 1970.

Nicoll, R., Malenka, R. C. and Kauer, J. A. Funtional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. Physiological Reviws, 70 (2): 513-565, 1990.

Oglesby, M. W. and Winter, J. L. Strychnine sulfate and piracetam. Lack of effect on learning in the rat. Psychopharmacologia, 36, 163-173, 1974.

Olsen, R. W. Biochemical properties of GABA receptors. En: "The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pags: 63-92.

Ögren, S. O. Analysis of the avoidance learning deficit induced by the serotonin releasing compound p-chloroamphetamine. Brain Research Bulletin, 16, 645-660, 1986.

Ortega Soto, A. Participación de los sistemas colinérgico muscarínico y α 2-noradrenérgico en dos tipos de aprendizaje. Tesis de maestría en Ciencias (Fisiología), CINVESTAV, 1987.

Paredes, R. G. and Agmo, A. GABA and behavior: the role of receptor subtypes. Neuroscience & Behavioral Reviews, (en prensa).

Prado-Alcalá, R. A., Grinberg-Zilberbaun, J., Alvarez-Leefmans, J., Gómez, A., Singer, S. and Brust-Carmona, H. A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. Psychopharmacologia (Berl.), 25, 339-346, 1972.

Prado-Alcalá, R. A. and Cobos-Zaplaín, G. G. Learning déficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. Brain Research, 138, 190-196, 1977.

Prado-Alcalá, R. A. and Cobos-Zaplaín, G. G. Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus. Neuroscience Letters, 14, 253-258, 1979.

Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D. N. and Bacha, G. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits. Life Sciences, 23, 889-896, 1978.

Prado-Alcalá, R. A., Cruz-Morales, S. E. and López-Miro, F. A. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. Neuroscience Letters, 18, 339-345, 1980.

Prado-Alcalá, R. A., Signoret, L. and Figueroa, M. Time-dependent retention deficits induced by pos-training injections of atropine into the caudate nucleus. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 15, 633-636, 1981.

Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Samblancant, M. and Solodkin-Herrera, M. Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 22, 243-247, 1985.

Prado-Alcalá, R. A. Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory?. Life Sciences, 37, 2135-2142, 1985.

Quartermain, D. The role of catecholamines in memory processing. En: "The physiological basis of memory." A. J. Deutch (Ed.). New York: Academic Press, Inc., 387-423, 1983.

Quirarte, G. L., Rivas-Arancibia, S and Prado-Alcalá, R. A. Lack of amnesic effect of scopolamine in under-reinforced passive avoidance. Presentado en el 21 Congreso Anual de la Sociedad de Neurociencias, N. O. Louisiana, 1991.

Rivas-Arancibia, S. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo caudado y Aprendizaje XXIV. Interacción entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico en procesos de memoria. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Gto. Gto., México, 1986.

Saito, S., Watabe, S., Matsumoto, A. and Ishikawa, K. A hypothesis concerning the plastic control of long-term memory formation by GABA and glutamic acid. En: Contemporary Psychology: Biological Processes and theoretical Issues. J. L. McGaugh (Ed.), 109-121, 1985.

Santi, A., Bogles, J. and Petelka, S. The effect of scopolamine and physostigmine on working and reference memory in pigeons. Behavioral and Neural Biology, 49, 61-63, 1988.

Salado-Castillo, R. Heterogeneidad funcional gabaérgica del estriado en la memoria de largo plazo. Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, UNAM, 1988.

Satelle, D. B. GABA receptors of insects. Avances in insect physiology. Academic Press, 1-111, 1990.

Scatton, B. and Bartholini, G. GABA-Acetylcholine interaction in the rat striatum. En: "Cholinergic Mechanisms", G. Pepeu and H. Ladinsky (Eds.). New York: Plenum Press, 1981: 771-780.

Schaeffer, B. H. Strychnine and maza behavior: limited effects of of varied concentrations and injection times. J. Comp. Physiol. Psychol. 66, 188-192, 1968.

Scheel-Krüger, J. Dopamine-GABAinteractions:evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. Acta Neurologica Scandinavica, Supl: 107, 73, 1986.

Seiden, L. S. and Dykstra, L. A. "Psychopharmacology: a biochemical and behavioral approach". New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1977.

Sims, N. R., Bowen, D. M., Allen, S. J., Smith, C. C. T., Neary, D., Thomas, D. J., Davidson, A. N. Presynaptic cholinergic disfunction in patients with dementia. Journal of Neurochemistry, 40. 503-509, 1983.

Smith, J. B., Branch, M. N. and McKearney, J. W. Changes in the effects of d-anphetamine on escape responding by its prior effects on punished responding. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 287, 159-164, 1978.

Solana-Figueroa, R. and Prado-Alcalá, R. A. Retrograde amnesia by intrastriatal atropine and its reversal by choline. Life Sciences, 46, 679-686, 1990.

Squire, L. and Davis, H. P. The pharmacology of memory: a neurobiological perspective. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 21, 323-356, 1981.

Straughan, A. W. Drug action and tha GABA System. Trends in NeuroScience, 1978, 97-100.

Svenneby, G. and Roberts, E. Bicuculline and N-methylbicuculline-competitive inhibitors of brain acetylcholinesterase. Journal of Beurochemistry, 21, 1025-1026, 1973.

Svenneby, G. and Roberts, E. Elevated acetylcholine contens in mouse brain after treatment with bicuculline and picrotoxin. Journal of Neurochemistry, 23, 275-277, 1974.

Tallman, J. F. GABA and benzodiazapine receptors. En: The GABA receptors". (S. J. Enna, Ed). Clifton, New Jersey: The Humana Press, 1983, pags: 93-107.

Tapia, R. El ácido γ -aminobutírico. En: "Aminoácidos y peptidos en la integracion de las funciones nerviosas" (H. Pasantes-Morales y H. Aréchiga, Eds.) Universidad Nacional Autónoma de México, 1983, pags. 57-70.

Taheuchi, A. and Taheuchi, N. On the permeability of the end plate membrane during the action of transmitter. J. Physiol., 154, 52-67, 1960.

Tobin, A. J. Molecular biological approaches to the synthesis and action of GABA. Seminars in Neurosciences, 3 (3): 183-1990, 1991.

Thompson, T. y Boren, J. J. Farmacología conductual operante. En: "Manual de conducta operante". W. K. Honig y J. E. R. Staddon (Eds). México: Trillas, 1983.

Wilson, Ch. J. Basal Ganglia. En: "The synaptic organization of the brain". G. M. Shepherd (Ed). New York: Oxford Univ. Press, 1990, 279-316.

Witkin, J. M. Behavioral pharmacology of compounds affecting muscarinic cholinergic receptors. En: "Advances in Behavioral Pharmacology". (J. E. Barrett, T. Thompson and P. B. Dews, Eds). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Vol,7, 79-118, 1990.

Yonkov, D., Georgiev, V., Kambourova, T. and Opitz, M. Participation of angiotensin II. Interactions of angiotensin II with GABAergic drugs. Methods and findings of experimental and clinical pharmacology, 9 (4): 205-208, 1987.

Zoltan, A. and Kamin, L. J. The conditioned emotional response as a function of intensity of the US. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 54, 428-432, 1961.

Zorn, S. H., Willmore, L. J., Bailey, C. M. and Enna, S. J. A comparison of the antinociceptive and convulsant effects of gabaergic drugs: Evidence for a GABA receptor system unrelated to GABA_A or GABA_B sites. En: Neurotransmitters, seizures and epilepsy III. (G. Nistico, P. Morselli, K. G. Lloyd, R. G. Fariello, J. Engel, Eds.) New York: Raven Press, 123-131, 1986.