

122
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CAMPUS IZTACALA

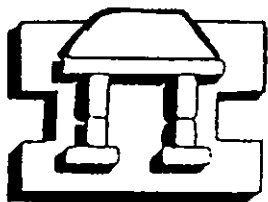
INTERACCION COLINERGICA Y GABAERGICA EN
UNA TAREA DE EVITACION INHIBITORIA
ENTRENADA CON BAJAS INTENSIDADES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A
LETICIA VELOZ GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SARA E. CRUZ MORALES

SINODALES:
DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA
MTRO. PEDRO ARRIAGA RAMIREZ



IZTACALA

TLALNEPANTLA, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27 1194



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 esta 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.

A mi Hermana Elisa

De quien su memoria siempre
me trae sus palabras
de aliento y bellos
recuerdos.

A mi Hija y Esposo

Jessica y Jesús con mucho
cariño y a quienes
sé les tuve que robar
tiempo y dedicación.

A Dios

Por darme unos Padres, Hermanos
y Familia tan grande y unida como
la que tengo.

A mi Directora de Tesis:

Dra. Sara con todo mi agradecimiento
por el gran apoyo que siempre recibí para
hacer posible este anhelo.

A mis Asesores

Dr. Roberto A. Prado Alcalá y
Mtro. Pedro Arriaga Ramírez por su inapreciable
apoyo y contribución para el mejoramiento de
este escrito.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCIÓN	4
1.- APRENDIZAJE	7
1.1.- Desarrollo de las diferentes teorías sobre aprendizaje.....	7
1.2.- Definición de aprendizaje	17
1.3.- Tipos de aprendizaje	18
2.- MEMORIA	27
2.1.- Definición de memoria	27
2.2.- Tipos de memoria	29
2.3.- Neuroanatomía de la memoria	39
3.- NEUROFARMACOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y DE LA MEMORIA.....	55
4.- ACETILCOLINA	61
5.- GABA	65
6.- SECCION EXPERIMENTAL	71
6.1.- Antecedentes relevantes	71
6.2.- Metodología	73
6.3.- Resultados	77
6.4.- Discusión	85
6.5- Conclusiones	91
REFERENCIAS	93

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue estudiar la participación e interacción de los sistemas colinérgico y GABAérgico en la consolidación de la memoria. Se evaluó el efecto de la administración sistémica de muscimol (M) y de bicuculina (B), agonista y antagonista de los receptores GABA_A respectivamente, sobre la amnesia inducida por escopolamina (E), en una tarea de evitación inhibitoria (EI) entrenada con diferentes intensidades de estímulo nociceptivo (1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 mA). Se asignaron aleatoriamente ratas machos Wistar (250-350 g), a grupos de 10 sujetos (Ss) y cada grupo se entrenó con una sólo de las intensidades y recibió uno de los siguientes tratamientos: solución salina isotónica (SAL), E(8.0 mg/kg), M(2.0 mg/kg), B(2.0 mg/kg), E en combinación ya sea con M (M+E), o con B (B+E) (mismas dosis); las administraciones se realizaron intraperitonealmente cinco minutos después del entrenamiento en EI. A las 24 hr fue evaluada la retención. Todos los grupos de SAL aprendieron y mejoraron su retención en relación directa con la intensidad de estímulo nociceptivo (EN) con que fueron entrenados. El M produjo amnesia, en todas las intensidades, lo cual confirma que los agonistas gabaérgicos producen amnesia. La B produjo amnesia excepto con 2.5 mA, y como se ha reportado anteriormente, puede producir amnesia o facilitación que depende de la dosis que se administre. En este estudio empleando una dosis amnésica, el efecto de la B dependió también de la magnitud de la estimulación aversiva. Respecto a la combinación con E, ni el M ni la B revirtieron su efecto amnésico. Se concluye que el M produce amnesia, que el efecto de la B sobre la memoria depende de la intensidad de entrenamiento y que en estas condiciones no se revierte la amnesia inducida por E. Se concluye que existe participación de ACh y GABA en el proceso de memoria y que ésta es modulada por la magnitud del reforzamiento.

INTRODUCCION

La psicología en su afán de dar respuesta al porqué es que somos capaces de percibir, conocer, comunicar, pensar, recordar, etc., se ha encaminado al estudio de las bases biológicas de la conducta. Aunque no sólo en la psicología se ha tratado de dar explicación a cómo es que en el cerebro se produce la marcada individualidad de la acción humana. Durante este siglo surgió el área de las neurociencias a partir de estudios del sistema nervioso realizados por diferentes disciplinas clásicas tales como: Psicología fisiológica, biopsicología, neuropsicología, neurofisiología, etc., y que desde su perspectiva metodológica abordan este objeto de estudio (Kandel, Jessell y Schwartz, 1996).

Ahora sabemos que es en el cerebro y sistema nervioso donde se llevan a cabo los procesos de aprendizaje. Existen gran cantidad de autores que con el uso de diversos procedimientos y herramientas experimentales, como las lesiones ó administración de droga, han trabajado con el fin de identificar la participación de los neurotransmisores y su interacción en la modulación del aprendizaje y la memoria. El aprendizaje se ha estudiado desde diferentes perspectivas, como los estudios realizados por investigadores como, Lashley, Pavlov, Guthrie, Thorndike, Hull, Skinner, etc.

En este apartado se describen a los procesos de aprendizaje y memoria como procesos separados sólo con el fin de análisis, aunque se sabe perfectamente que ambos son procesos complementarios e interdependientes.

A través de la administración de drogas o fármacos se han analizado los procesos químicos y fisiológicos que intervienen en la memoria, pero aún queda por aclarar la participación de los diferentes sistemas neuroquímicos, básicamente se ha estudiado cómo se modifica la ejecución de una respuesta como resultado de la experiencia ante diferentes manipulaciones farmacológicas. En los estudios sobre memoria existe la evidencia de la participación de neurotransmisores y neuroreguladores, entre los que podemos mencionar a los sistemas: colinérgico, GABAérgico, catecolaminérgico, etc. En los sistemas que centramos nuestra atención son el colinérgico y gabaérgico, de este último aún no se ha determinado su participación exacta con respecto a la memoria.

Los estudios sobre la acetilcolina han resurgido debido a que se han descrito alteraciones del sistema colinérgico en la enfermedad de Alzheimer caracterizada por alteraciones importantes en la memoria. El sistema colinérgico cerebral se le ha relacionado también con mecanismos de regulación de temperatura, control de movimiento, sueño, conducta sexual y estrés.

La acetilcolina como neurotransmisor tiene inhibidores de su síntesis, así como agonistas y antagonistas. Se ha encontrado que la administración de drogas que aumentan la actividad de la acetilcolina (agonistas), producen facilitación o por el contrario que drogas antagonistas producen deterioro en la adquisición y mantenimiento de una gran variedad de conductas. En nuestro particular caso se utilizó el antagonista colinérgico escopolamina del cual se conoce el efecto amnésico que produce lo cual fue corroborado en nuestro estudio.

En relación al sistema gabaérgico su funcionamiento es

esencialmente el inhibitorio y una de las sustancias importantes en su actividad es el ácido gama-aminobutírico (GABA), se conoce que existen sustancias capaces de producir deterioro en memoria (agonistas) y por el contrario sustancias que cuando son administradas producen facilitación. Como dijimos antes, el GABA tiene una función inhibitoria en el sistema nervioso central y está involucrado en trastornos neurológicos y conductuales como la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, depresión, enfermedades de Parkinson y de Huntington.

De los compuestos utilizados Muscimol (agonista) y Bicuculina (antagonista) se tienen resultados contradictorios en otros estudios, parte de las inconsistencias observadas en cuanto al efecto de los compuestos GABAérgicos sobre memoria, se han explicado por diferencias en los procedimientos, intensidad de choque, número de ensayos, tarea, dosis, etc.

CAPÍTULO 1

APRENDIZAJE

Los estudios sobre aprendizaje son antiguos, pero tuvieron mayor auge a finales del siglo pasado y principios de éste. Se postularon diferentes teorías tendientes a explicar al aprendizaje. La dirección de la tesis de Wolfson, un estudiante del ruso Iván Pavlov los llevó a importantes hallazgos sobre los reflejos condicionados, estos resultados se publicaron en ruso y años más tarde en 1927 se tradujo al inglés su libro "Reflejos condicionados". Este libro provocó que en Estados Unidos se llevaran a cabo investigaciones sobre aprendizaje, entre los principales investigadores se encuentran Thorndike, Guthrie, Hull, y Watson, quien publica en 1913 el libro "manifiesto conductista". A continuación se describe de manera general el desarrollo que ha tenido la psicología conductual y la psicología cognoscitiva en relación a la explicación y aportación a las teorías de aprendizaje a través de sus autores más representativos (citado en Hilgard & Bower, 1986).

1.1.- Desarrollo de las diferentes teorías sobre aprendizaje.

Iván Petrovich Pavlov (1849-1936).- Como se dijo anteriormente, Pavlov dio un gigantesco paso en la investigación psicológica específicamente en el área de aprendizaje, mientras desarrollaba técnicas quirúrgicas enfocadas al estudio de la digestión. Cuando desarrollaba este trabajo, observó que un perro secretaba ácido

gástrico al acercarle comida en polvo al hocico a pesar de que el perro tenía insertado en la garganta un tubo que impedía que el alimento llegara a su estómago. Además de que el animal secretaba ácido gástrico también tenía secreciones de saliva, que eran provocadas ante la presentación de estímulos asociados con la presentación de alimento. Este afortunado hallazgo dio lugar al paradigma del condicionamiento clásico que es el soporte básico en el cual se apoyan los estudios del condicionamiento.

John Broadus Watson (1878-1958).- Watson introdujo el término "conductista" en el bagaje psicológico, y rechazó radicalmente el término "mentalismo". Su postura fue que no eran posibles las mediciones de la mente porque éstas no eran observables, en cambio, la conducta sí podía ser medida y cuantificada de manera objetiva. Según él, e influenciado por la teoría de Pavlov, lo que se aprende es un hábito o reflejo condicionado consistente en respuestas musculares eslabonadas. Expuso dos leyes donde se describen las condiciones en las cuales se forman los vínculos entre los E (estímulos) y las R (respuestas): La ley de la frecuencia y la ley de la proximidad temporal. Con los hallazgos del famoso experimento del "pequeño Albert" al cual se le provocó fobia por las ratas. Watson fue el primero en obtener experimentalmente un condicionamiento en un ser humano. Otra aportación interesante fue que también observó la respuesta de generalización a animales u objetos con características físicas parecidas a la que le provocaban miedo al pequeño.

Edwin R. Guthrie (1886-1959).- Influenciado por Watson, pero a diferencia de éste, postuló una sola ley, la "ley de la contigüi-

dad" donde expuso que una pauta de estímulos alcanza su máxima fuerza asociativa sobre la base de su primer apareamiento con una determinada respuesta y que las habilidades se forman poco a poco con base en un grupo de hábitos. Una de sus más importantes aportaciones fue la de sugerir tres métodos para la eliminación de malos hábitos, métodos que aplicados y adecuados en el salón de clase a los alumnos fueron muy útiles. Dichos métodos son los siguientes: método de la respuesta incompatible, método de fatiga y método del umbral (Swenson, 1984).

Edward Lee Thorndike (1874-1949).- Para este autor la consecuencia que seguía a una respuesta era importante en la producción de aprendizaje, difiriendo de Guthrie, que sólo defendía la contigüidad. De esta forma se convertía en uno de los primeros teóricos del reforzamiento. Introdujo a la psicología norteamericana el "principio de equipotencialidad" (citado en Swenson 1984). Este supuesto indica que las leyes del aprendizaje son independientes de los tipos de estímulos usados, de las respuestas estudiadas y de las especies a las que se aplican las leyes. Por lo tanto, se justifica el empleo de animales en el análisis de las leyes del aprendizaje y que éstas puedan ser aplicadas al ser humano. Este principio llevó a Thorndike a la experimentación con animales tal como lo hizo Pavlov, aunque la naturaleza de dicha experimentación fue distinta a la de éste. Thorndike encerró a un gato con el fin de observar cómo este animal encontraba la forma de salir. Los resultados de este experimento lo condujeron a sostener que el aprendizaje es principalmente un proceso de ensayo y error, en donde el estado satisfactorio que proporciona el éxito, deja establecidas las conexiones E-R. Propuso varias leyes para el

aprendizaje, de acuerdo a los estudios que realizó: La ley del efecto, la ley de la predisposición y la ley del ejercicio; adicionalmente formuló otras cinco leyes menores: La ley de la respuesta múltiple, la ley de la predisposición o actitud, la ley de la prepotencia de los elementos, la ley de la respuesta por analogía y la ley del cambio asociativo.

Clark L. Hull (1884-1952).- La teoría psicológica de Hull, pretendía tomar las características que Newton trazó para la física, es decir, establecer leyes del comportamiento humano, a partir de que la conducta es concreta y observable. Es en su libro titulado "Teoría matemático-deductiva: Un estudio en metodología científica" donde expresa más claramente sus ideas. Dicha teoría contempló las necesidades físicas o fisiológicas a las que denominó "impulsos", como parte importante en la interacción del organismo con su medio ambiente en el proceso de aprendizaje. Formuló ecuaciones matemáticas mediante las cuales trató de explicar las relaciones de estímulo-respuesta, identificó al estímulo como variable independiente y a la respuesta como variable dependiente. Su intención era obtener valores a través de sus ecuaciones a fin de predecir con certeza las variables de respuesta. Este planteamiento físico-matemático para explicar la conducta le trajo algunos problemas en el terreno práctico, en sus aplicaciones.

Burrus Frederick Skinner (1904-1990).- Skinner dió el paso definitivo en la organización de una nueva ciencia experimental de la conducta. A pesar de haber tenido fuertes críticas, sus hallazgos han trascendido para otras ciencias. Entre sus aporta-

ciones más importante están el desarrollo de técnicas y procedimientos que conforman el condicionamiento operante, enfocado al estudio experimental de la conducta. Recibió influencia de Pavlov con respecto a la importancia de la investigación y de Watson tomó los elementos del conductismo. Eliminó de su estudio los estados mentales internos del organismo y dijo que en el medio ambiente podía encontrar los elementos que controlan la conducta. Elaboró un método de análisis causal o funcional donde se podían observar las variables que intervienen en la determinación y predicción de la conducta. Según Skinner las leyes de la conducta consisten en las relaciones entre variables independientes (agentes ambientales que funcionan como estímulos) y variables dependientes (conducta).

Sus investigaciones al igual que las de Thorndike, fueron llevadas a cabo con animales. Asimismo, coincidió en que las consecuencias eran las que tenían efecto sobre las respuestas. Hizo la distinción entre dos tipos de respuestas: las provocadas y las emitidas. Las respuestas provocadas tienen que ver con un estímulo(E) que educa una respuesta(R); este estímulo es específico para cada respuesta, ó sea que la respuesta está en función de un estímulo y la relación que se establece aquí es E-R, por ejemplo un golpe en el tendón rotuliano provoca necesariamente un movimiento. Por lo que concierne a las respuestas simplemente emitidas y los estímulos que las controlan, no se tienen plenamente identificados a los estímulos que las "provocan", por ejemplo como: cantar, reír, llorar, etc. Lo que sí se puede observar y medir es el efecto de una determinada consecuencia (C) a una respuesta que se ha dado. La relación que se establece es E-R-C.

Para este planteamiento, es importante la cuantificación del número de respuestas o la tasa de respuestas, ya que en este tipo de relación, es la consecuencia la que determina el aumento o disminución de éstas. Por otra parte para estudiar la relación entre las respuestas y sus consecuencias, Skinner observó que era necesario contar con un espacio que permitiera controlar el ambiente y elegir una respuesta simple, susceptible de ser medida (caja de Skinner). Para ello diseñó una caja dentro de la cual, el organismo debía hacer funcionar un mecanismo para recibir alimento. Para cuantificar las respuestas utilizó un aparato, al que llamó registrador acumulativo.

Skinner (1953) distinguió entre cinco tipos de reglas que gobiernan las contingencias entre respuestas y reforzadores:

1. El reforzamiento es un procedimiento donde se proporciona un reforzador ante la aparición de una determinada respuesta.
2. Dar un reforzador no contingente a la respuesta elegida produce condicionamiento supersticioso.
3. La presentación de un estímulo aversivo como consecuencia a la emisión de una respuesta, disminuye la probabilidad de ocurrencia de la misma; este procedimiento se llama castigo.
4. Al procedimiento de eliminar la presentación del reforzador positivo como consecuencia de una respuesta se le considera como extinción y tiene como resultado la disminución de la probabilidad de la emisión de la respuesta.
5. A la eliminación de un estímulo aversivo mediante la aparición de una nueva respuesta se le conoce como, reforzamiento negativo, este procedimiento incrementa la tasa de respuestas.

La aportación tal vez más importante de Skinner junto con Fester fue que dieron a la psicología los programas de reforzamiento que pueden ser de razón o de intervalo. Los de razón se basan en los efectos de la entrega del reforzamiento ya sea en forma continua o intermitente en función del número de respuestas (tasa de respuestas); el primer caso indica que a cada respuesta se entrega un reforzamiento y el segundo, que la entrega del reforzador se otorga cuando el sujeto ha dado un número de respuestas ya determinado con antelación. En los programas de intervalo la entrega del reforzador se da si el sujeto cumple con un determinado número de respuestas en un tiempo específico que puede ser fijo o variable (Hilgard & Bower, 1986).

Edward Chace Tolman (1886-1959).- Tolman se doctoró en Harvard, por lo que simpatizaba con el movimiento conductista, pero también se declaró por la existencia de "cogniciones" como parte del aprendizaje. Se ha considerado a este autor como el puente entre los conductistas y los cognoscitivistas. Su tendencia era un conductismo propositivo al que también se le conoce como aprendizaje de signos (citado por Hilgard & Bower, 1975). Tolman propuso que en la experiencia del aprendizaje los estímulos constituyen signos, los cuales tienen un significado de valor importante en la consecución de un propósito y el sujeto actúa entonces con base en un esquema o mapa cognoscitivo que se da en función a la relación signo-significado.

Uno de los experimentos más conocidos es el que llevó a cabo con Honzik en 1930. En dicho experimento, en un laberinto complejo, se estudió a tres grupos de ratas: al primer grupo se le privó de alimento y se le enseñó a encontrar la meta por medio de

recompensa, el segundo grupo no fue privado de alimento y sólo se le dejó explorar el laberinto y al tercer grupo nunca se le recompensó si llegaba a la meta. La ejecución del primer grupo fue mejorando durante las sesiones, la explicación esta dada en relación a la recompensa obtenida; el segundo grupo mejoró notablemente e incluso igualó súbitamente al primer grupo sólo cuando se le privó de alimento y fue recompensado. Se afirmó entonces que el sujeto al explorar tiene un conocimiento del laberinto (aprendizaje latente) que utiliza para encontrar el camino más corto cuando se encuentra en estado de privación, que es motivante para obtener alimento en forma rápida. Por último el tercer grupo nunca mejoró su ejecución debido a que la meta nunca funcionó como signo, por lo tanto ésta no adquirió significado debido a la ausencia de un reforzador que hubiese propiciado que el sujeto utilizara su aprendizaje latente.

Tolman, como ya se dijo, tomó elementos de la aproximación cognoscitiva, donde se postula que lo que se conoce es posible a través de ideas o cogniciones, y que el aprendizaje más importante es discontinuo y súbito (Swenson 1987). En este sentido, la teoría cognoscitiva sostiene que el aprendizaje es posible hasta que el sujeto, ser único e individual, es capaz de encontrar la respuesta adecuada al problema que se le presenta y esta solución esta dada en función de la capacidad que tiene para hacerlo por medio de mapas o esquemas conceptuales que reproduce en su cerebro. Por lo tanto según esta teoría, los resultados nunca serán los mismos respecto a la de otros sujetos.

Investigadores cognoscitivistas de origen alemán elaboraron la teoría de la Gestalt (la palabra Gestalt significa totalidad, esquema, forma o configuración). Entre sus principales exponentes

se encuentran Wertheimer, Köhler y Koffka. El punto principal en oposición con los teóricos del reflejo en relación al aprendizaje, es el rechazo del ensayo y error por el de la percepción, ya que según los cognoscitivistas los sujetos son capaces de resolver una tarea con base en la reorganización individual de sus procesos perceptuales. Koffka al respecto publicó su libro "Principles of Gestalt Psychology" en 1935. Por su parte Wertheimer como iniciador de la teoría de la Gestalt, se interesó por el fenómeno Fi, que consiste en una serie de luces que se prenden y apagan en forma intermitente y de manera continua, de tal manera que dan la ilusión de movimiento. La importancia de dicha ilusión, reside en que demuestra que la totalidad de la experiencia visual no siempre puede predecirse a partir de estímulos particulares, por lo que para entender al aprendizaje es necesario estudiar los estímulos ambientales y los principios de organización del propio organismo. Estos principios o leyes son los siguientes: Ley de la semejanza o similitud, ley de la proximidad, ley del cierre y la ley de la buena continuidad. Entonces, en el proceso de aprendizaje del individuo la investigación concreta debe ser "no solo una teoría acerca de los resultados sino un medio hacia posteriores descubrimientos" (Sahakian, 1982).

Otro aspecto de importancia para la teoría Gestalt en la solución de un problema, reside en primer lugar en la experiencia pasada a la que se denominó teoría de la huella, y en segundo lugar al concepto de discernimiento. Este último permite deducir un principio básico en la teoría gestaltista que implica en los organismos superiores, la comprensión inmediata o intuición y no el aprendizaje que implica ensayo y error.

Según Swenson (1987) con respecto al aprendizaje, el discernimiento cuenta con características descriptivas para la solución de problemas:

1. Cuanto más inteligente es un organismo, más eficaz es su desempeño.
2. Un organismo con experiencia en la solución de un problema, logra la solución de un problema novedoso más fácilmente.
3. Cuando la situación de aprendizaje está arreglada para una buena percepción de la situación (es decir, que no se encuentran ocultos los elementos que permiten la solución), es altamente probable el acierto.
4. El ensayo y error no se descarta como una posibilidad en la resolución de los problemas, pero sólo si el razonador las utiliza para probar su hipótesis de cómo resolver un problema en particular.

Wolfgang Köhler al respecto inició sus investigaciones con animales como chimpancés y pollos observando que ambos diferían en el tipo de respuestas, de acuerdo a la complejidad de las mismas, ya que los pollos no podían resolver problemas que los monos hacían con facilidad.

La conducta que Köhler investigó en primates fue la de rodeo; el chimpancé veía su alimento a través de una ventana pero tenía que pasar por una sala y dar vuelta hasta alcanzar su objetivo. En otro experimento a un mono se le encerró en una jaula de la cual pendía del techo un plátano y para comerlo tenía que alcanzarlo, esto lo logró al golpearlo con una vara. Después, los experimentos cada vez fueron más complejos hasta que el sujeto pudo llegar a la solución que era el apilamiento de cajas.

Estos resultados ratificaron a Köhler la idea de que el aprendizaje se basa en la reorganización de procesos perceptuales.

1.2. Definición de aprendizaje.

Podemos decir que las teorías revisadas anteriormente acerca del aprendizaje son las más representativas aunque sabemos que no son las únicas, y por otro lado es necesario una definición general de aprendizaje que nos señale los aspectos importantes para su estudio y explicación. William James, por ejemplo (en Thompson, 1975), sugiere el término de plasticidad conductual para referirse al aprendizaje, mientras que Dudai (1989), nos dice que el aprendizaje es una experiencia que depende de la generación permanente de representaciones internas y/o una duradera experiencia dependiente de la modificación de tales representaciones. Por otro lado Bower & Hilgard, (1989) dan una definición de aprendizaje que es la que toca varios aspectos útiles para nuestro análisis: "El aprendizaje se refiere al cambio en la conducta o en el potencial de la conducta de un sujeto en una situación dada, como producto de sus repetidas experiencias en esa situación, siempre que el cambio conductual no pueda explicarse con base en sus tendencias de respuestas innatas, su maduración, o estados temporales (como la fatiga, la intoxicación alcohólica, los impulsos, etc.)".

De manera general se ha revisado el desarrollo que ha tenido el estudio experimental sobre el aprendizaje así como algunas definiciones. A continuación se detallan cuatro formas posibles de aprendizaje y los principios que las sustentan.

1.3. Tipos de aprendizaje.

1.- **Habitación:** es la disminución de la respuesta ante la estimulación repetitiva, es decir, aprender a no responder a ella (Thompson, 1975). Un ejemplo de habitación es el fuerte tic tac de un nuevo reloj en una habitación, al principio el sonido puede ser molesto para el que desea dormir en ese lugar, pero con el paso del tiempo ni siquiera se percibirá tal sonido. Pavlov ya la había identificado como una inhibición a las respuestas de atención, es decir una inhibición al reflejo orientación ante señales conocidas poco importantes.

2.- **Impronta:** Este fenómeno, observado claramente en gansos y patos, se estudió por primera vez por etólogos europeos, pero entre ellos fue Lorenz quien observó que las pequeñas aves apenas salidas del cascarón, no necesariamente seguían a la madre, sino que seguían a lo primero que veían (impronta), en este caso a Lorenz.

Se puede establecer que este tipo de aprendizaje se basa principalmente en la identificación con la especie. Los seres vivos cuentan con una predisposición innata a comportarse de determinada manera, es decir, desarrollan una pauta de acción fija y estas conductas se desencadenan generalmente por un estímulo específico que puede llamársele estímulo signo y dado a que la emisión de pautas de acción fijas son reforzadas se cree que los animales buscan el estímulo signo apropiado y desarrollan aquellas conductas apetitivas que llevan a tener acceso a la

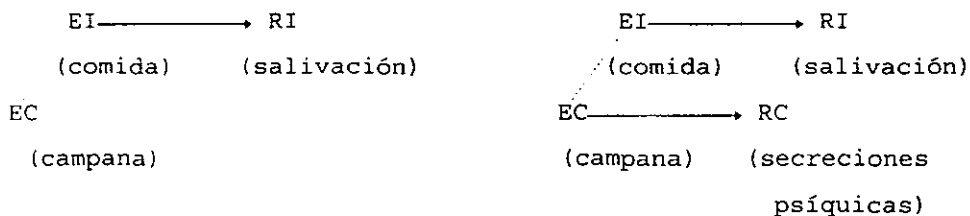
oportunidad de emitir esa pauta de acción fija que por lo general lleva al sujeto a su supervivencia (Hess, 1978).

3.- Condicionamiento clásico o pavloviano: También llamado condicionamiento respondiente, es un proceso por el cual la capacidad de desencadenar una respuesta se transfiere de un estímulo a otro. Fue estudiado por Pavlov quien observó la relación que existía en el fenómeno de la salivación de un perro después de que se le presentaba alimento, a lo que le llamó reflejo condicionado, ya que este evento ocurría debido a una condición asociada a la aparición de comida. Esto lo llevó a realizar un experimento que a la postre sería famoso, el cual se llevó a cabo de la siguiente manera:

El primer paso fue tocar una campana y observó que su sonido no provocaba salivación alguna, entonces procedía a colocar carne en polvo en el hocico del animal, que ocasionaba como era natural, la respuesta incondicionada (RI) de salivación, y después durante tres sesiones diarias, se apareaba la aparición del alimento (EI) con el tono de la campana; a éste último lo identificó como estímulo neutro (EN) que pasaba a ser el estímulo condicionado (EC).

Estas repetidas asociaciones provocaban que, al sonar la campana y en ausencia de alimento, se diera una respuesta de salivación a las que se les designó como secreciones psíquicas para distinguirlas de las secreciones de salivación originadas de manera normal. A este tipo de respuesta de salivación sin la presentación de carne se le llama respuesta condicionada (RC).

El siguiente esquema representa el paradigma del condicionamiento clásico:



A partir de estos estudios se derivaron los siguientes paradigmas que se basan en variaciones temporales de la presentación del estímulo condicionado en relación a la aparición del estímulo incondicionado:

- a) Condicionamiento simultáneo. El estímulo incondicionado (EI) y condicionado (EC) se presentan al mismo tiempo.
- b) Condicionamiento de retardo o demorado. Se anticipa la presentación del EC y se mantiene hasta el inicio del EI (generalmente medio segundo antes).
- c) Condicionamiento de huella. El EC se presenta y se termina antes del inicio del EI.
- d) Condicionamiento temporal. El EI se presenta a intervalos regulares (podría ser cada minuto), lo que hace probable que la respuesta condicionada aparezca en el momento que debe aparecer el EI de nuevo.
- e) Condicionamiento retrógrado. El EC se presenta a la terminación de EI.

4.- Aprendizaje instrumental u operante: Proceso en el cual la

frecuencia con que esté ocurriendo una conducta se modifica o altera debido a las consecuencias que esa conducta produce. En este sentido a las diferentes conductas que emite el organismo se llaman operantes. La conducta puede ser dividida en unidades llamadas respuestas (R), al medio ambiente se le divide en unidades llamadas estímulos (E). A un determinado estímulo puede definírsele como reforzador dependiendo de sus efectos sobre la frecuencia posterior de la R que inmediatamente le precede, es decir, hace probable el aumento o disminución de la ocurrencia de una respuesta. Los efectos o consecuencias de la conducta podrían hacer aparecer ó no ciertos estímulos, siendo éste el aspecto medular del condicionamiento operante ya que el organismo es el que con su respuesta hace aparecer el reforzador. Como en el caso de la rata en la caja de Skinner, la respuesta de presionar una palanca hace aparecer una bolita de comida. De manera general se puede decir que se llama condicionamiento operante porque el organismo opera en su ambiente, ó condicionamiento instrumental porque las respuestas desempeñan una función instrumental en la determinación de una consecuencia. Tenemos entonces que el condicionamiento operante difiere del condicionamiento clásico en que éste último considera que la mayoría de las respuestas son provocadas por estímulos, en cambio, en el operante se tiene que cuando no se puede identificar fácilmente los estímulos que producen a ciertas respuestas. Entonces se supone que a cualquier clase de movimiento o a un tipo de conducta específica se le denomina operante y esta operante es susceptible de aumentar o disminuir la probabilidad de aparición mediante la consecuencia que provocó dicha aparición.

En la actualidad el estudio del condicionamiento operante ha

progresado de manera impresionante (como ejemplo el condicionamiento del ritmo cardíaco). Son diversas las corrientes de la psicología que intervienen en dicho estudio, sin descartar por supuesto otras disciplinas. Sus usos y aplicaciones han podido ser llevadas a diferentes áreas tales como: educativa, clínica, social, de investigación etc.

Uno de los procedimientos estudiados del condicionamiento operante se refiere al control aversivo sobre la conducta. Un estímulo aversivo puede definirse como aquel que cuando se presenta después de la emisión de una respuesta, disminuye la probabilidad de que ésta se pueda presentar, a este procedimiento se le llama castigo. Skinner definió conductualmente al castigo pero no se dedicó a su estudio e investigación, debido a los efectos adversos que su aplicación implica aún en el caso de una correcta aplicación, como podría ser el resentimiento en un niño golpeado. Azrin y Holz (1980) definen al procedimiento de castigo "como una reducción de la probabilidad futura de una respuesta específica, como resultado de la administración inmediata de un estímulo ante una respuesta". Cuando la presentación de un estímulo como consecuencia de la emisión de una respuesta decrementa la probabilidad de aparición de esta conducta, a este estímulo se le denomina punitivo. Debe considerarse que pueden existir otros factores que disminuyan la probabilidad de aparición de una respuesta tales como: una enfermedad, saciedad, extinción, drogas. etc. Existen otros procedimientos que emplean el control aversivo como es el reforzamiento negativo que incluye a la evitación y el escape. En estos estudios sobre control aversivo se pueden emplear una variedad de estímulos como serían la temperatura, ruido, etc., pero el estímulo aversivo utilizado

generalmente por los investigadores es el choque eléctrico, que en la mayoría de los casos son aplicados a las patas del sujeto experimental. Las ventajas que tiene el empleo del choque en la tarea de investigación son las siguientes: Su administración es fácil, susceptibles de medición, se pueden hacer variaciones paramétricas, como la intensidad, duración frecuencia, además se puede trabajar con una amplia gama de valores.

Se han considerado como castigo a: la estimulación aversiva (castigo condicionado); el tiempo fuera del reforzamiento (supresión del reforzador), y el costo de una respuesta (disminución de reforzamiento condicionado).

Como se señaló, existen otras técnicas de control aversivo como el reforzamiento negativo. En un momento dado puede entenderse a este procedimiento como castigo, pero es pertinente aclarar por qué no lo es.

El reforzamiento negativo se utiliza como un procedimiento donde al eliminarse un estímulo aversivo se incrementa la probabilidad de aparición de una respuesta del sujeto, el ejemplo de la aparición o incremento de una respuesta sería la de pasar con una vara en la mano ante un perro bravo que se acerca amenazante, la actitud amenazante del perro (estímulo aversivo) sería eliminada ante dicha conducta.

A este procedimiento no se le puede considerar como castigo porque no se está eliminando conducta o respuesta alguna, sino al contrario, se esta aumentando la probabilidad de aparición de una respuesta en el sujeto.

Existen otros dos paradigmas que describen el control de la conducta por medio de aversión, además del castigo: escape y evitación.

Podría confundirse a ambos en un momento dado, por lo que es adecuado conocer las diferencias que estriban precisamente en su procedimiento y que se basan en la experiencia del sujeto.

En el escape, el sujeto al experimentar un estímulo aversivo novedoso se aleja rápidamente de él, es decir, sale huyendo, escapando de esta forma de la situación aversiva. Pero cuando se habla de evitación, se sabe que el sujeto ya ha experimentado un determinado estímulo aversivo, por lo que al estar expuesto ó tener acceso a él tratará de no entrar en contacto, evitándolo.

Sidman (1980) distingue entre dos tipos de evitación: evitación pasiva y evitación activa, la evitación pasiva se refiere a que el sujeto debe de abstenerse, es decir dejar de emitir una respuesta en particular, para no tener acceso a un estímulo o situación que le fue aversiva. En el procedimiento de evitación activa se observa que para que el sujeto no tenga acceso a un estímulo o situación aversiva, se requiere que éste emita una respuesta particular que implique movimiento.

Se han empleado diferentes procedimientos de evitación pasiva y de evitación activa donde las variaciones dependen del número de ensayos, la respuesta de evitación, etc. Por ejemplo en el que a continuación se describe, al inicio del experimento, en una plataforma de madera se coloca al sujeto el cual baja hacia el piso del aparato que consta de una rejilla electrificada, cuando el sujeto tiene sus cuatro patas en dicha rejilla recibe el choque eléctrico durante algunos segundos, esto obliga al sujeto a regresar a la plataforma de madera; al siguiente día se mide la latencia de retención que es el tiempo en que el sujeto tarda en bajar de la plataforma.

Gold (1986) señala que el procedimiento de evitación pasiva

o inhibitoria es uno de los métodos más utilizados para el estudio de la modulación de la memoria y que consiste en entrenar a los sujetos a evitar un compartimento oscuro asociado con la presentación de un estímulo aversivo.

En dicho procedimiento se emplea una cámara de condicionamiento dividida en dos compartimientos; al inicio del entrenamiento se coloca al sujeto en un compartimento iluminado llamado de seguridad y se le permite la entrada al compartimento de castigo (oscuro); una vez ahí se le administra un choque, después de esto se le saca de la cámara y se devuelve a su jaula, o bien se le da algún tratamiento amnésico. La retención es evaluada a las 24 horas; esta sesión es muy similar a la sesión de entrenamiento, el animal se coloca en el compartimento de seguridad y se mide el tiempo que el sujeto tarda en cruzar al compartimento de castigo, a esta medida se le denomina latencia de retención. La latencia para entrar al cuarto de choque es la medida más común de la ejecución de la retención. Las latencias altas se interpretan como una buena retención y las latencias bajas son indicativas de mala retención (amnesia).

Una variante del procedimiento se refiere a privar de agua a los sujetos y se les pre-entrena a tomar agua de una fuente al final de un compartimento oscuro; al finalizar el pre-entrenamiento se les aplica un choque al estar bebiendo el agua, a las 24 horas se lleva a cabo la prueba ensayo, la latencia de retención se mide en función del tiempo en que el sujeto tarda en beber nuevamente de la fuente de agua.

Las ventajas que aporta la tarea de evitación inhibitoria para la investigación de la modulación de la memoria es que la tarea es aprendida rápidamente (un solo ensayo) y puede ser

probada en relativamente poco tiempo, esto implica poder manejar una mayor cantidad de sujetos experimentales.

CAPITULO 2

MEMORIA

La memoria es un apasionante tema que ha inspirado diversos enfoques para su explicación, como ejemplo tenemos la teoría que nos ofrece Karl Pibram, quien explica que existen dos fuentes de activación para que un recuerdo que evoca una respuesta sea posible: una huella mnémica previamente establecida y nueva información entrante, que a su vez hace posible la formación de nuevas huellas mnémicas. Su explicación esta basada en que la memoria se parece a un holograma, este holograma requiere de 2 luces de rayos laser (que análogamente serían esa huella mnémica ya establecida y la otra la nueva información entrante), para proyectar una imagen no solo bidimensional sino tridimensional. Así como la imagen puede ser vista desde diferentes ángulos, la memoria también puede ser recobrada a través de diferentes señales. Aún este enfoque parece ser insuficiente para explicar el proceso de la memoria, por lo que los estudios encaminados a su comprensión son múltiples y extensos.

2.1. Definición de memoria.

Sabemos que el aprendizaje no sería posible sin la memoria, ya que como mencionamos antes estos dos procesos son complementarios entre sí, pero para fin de análisis es necesario estudiarlos por separado. La cuestión sería: ¿en que parte del cerebro queda

guardado lo que el sujeto ya aprendió? ó ¿qué mecanismos intervienen para que sea posible recordar? por ello es fundamental conocer el concepto de memoria. John (1977), al respecto nos menciona que cualquiera que sea la naturaleza del almacenamiento en el cerebro, cuando recuperamos dicha información, podemos darnos cuenta de ella, podemos recordar, entonces tenemos conciencia del pasado. Dudai (1989), define a la memoria de la siguiente manera: La memoria es la retención de la experiencia que depende de las representaciones internas, la recuperación es el uso de la memoria en operaciones neurales y conductuales. Schwartz (1978) señala que se puede inferir que el aprendizaje ha ocurrido si alguna vez después del entrenamiento un organismo puede mostrar la conducta modificada bajo condiciones apropiadas de estímulo, es decir el organismo "recuerda" o "evoca" puesto que la respuesta correcta se ha ejecutado. Según Adams (1983) "el aprendizaje tiene por objetivo las operaciones que por principio colocan en la memoria un potencial conductual relativamente estable y memoria es el almacén de ese potencial por un tiempo determinado y su activación cuando se verifica la evocación. El tiempo entre el aprendizaje y el intento por activar la memoria se llama intervalo de retención y toda pérdida que ocurre entre el aprendizaje y la prueba se llama pérdida de la retención u olvido".

Al proceso mnémico se le ha descrito como una experiencia que modifica la conducta del organismo. Es claro entonces que el sujeto al desplegar dicha conducta ha codificado ó registrado, almacenando en algún lado dicha información. No siempre la memoria es permanente; al parecer, en ocasiones los nuevos recuerdos podrían ser más débiles que los viejos recuerdos ya establecidos.

El paso de una débil a una permanente condición de la memoria se conoce como consolidación, proceso necesario para la evocación.

Al proceso de la memoria generalmente se divide en fases:

- 1.- Registro del evento o información.
- 2.- Consolidación.
- 3.- Evocación o recuperación de la información.

2.2 Tipos de memoria.

En la actualidad se puede afirmar que existen diferentes tipos de memoria: memoria sensorial, memoria de corto plazo y memoria de largo plazo.

MEMORIA SENSORIAL.

La memoria sensorial se caracteriza por la rapidez que necesita para su codificación y garantiza un lapso mínimo de tiempo para su procesamiento al mantener temporalmente la estimulación o los efectos sensoriales del estímulo. Wingfield (1988), explica que se tiene conocimiento de dos tipos de memoria sensorial: icónica y ecoica.

George Sperling en Harvard (en Davidoff, 1989) desarrolló su trabajo con la memoria sensorial de cortísima duración (milisegundos), que ha llegado a denominarse memoria icónica. Por ejemplo, si cerramos los ojos y los abrimos tan pronto como sea posible, al volverlos a cerrar se sigue viendo una imagen durante un instante. De este hecho se deduce entonces que las caracterís-

ricas de la memoria icónica son: a) Su contenido se refiere sólo a un registro de los efectos sensoriales del estímulo; b) Su capacidad relativamente grande, ya que una sola mirada abarca gran espectro de visión que depende obviamente de las condiciones físicas relativas a la luz; c) Su breve duración, en milisegundos, que representa una persistencia del estímulo a nivel sensorial durante cierto período de tiempo después de su terminación objetiva.

Acerca de la memoria ecoica se tiene que su duración puede estar dada en segundos, en función de un almacenamiento breve de la información recibida. Puede ser ejemplificado de la siguiente forma: una persona puede estar viendo la televisión y al mismo tiempo escuchar un mensaje por parte de un familiar que le dice "¿quieres un refresco?" él no ha puesto aparentemente atención a la pregunta, pero cuando se le dice la segunda parte de ella que es: ¿sí ó no? el sujeto es capaz de retomar la información que se le dio previamente y puede contestar si ó no a esa pregunta.

Respecto a los otros dos tipos de memoria, de corto plazo (MCP) y memoria de largo plazo (MLP) es importante señalar que la naturaleza de ambas, difieren del sistema de representación sensorial (memoria icónica y memoria ecoica), en el sentido que en el sistema de representación sensorial sólo se retienen imágenes visuales ó auditivas, dicho de otra forma, se da a nivel únicamente sensorial, en cambio en las primeras dos ocurre un proceso más complejo, porque no sólo se retienen las imágenes visuales sino que se interpretan los datos sensoriales, números, letras, palabras importantes de una conversación, lectura o evento (Davidoff, 1989).

MEMORIA DE CORTO PLAZO.

El químico Hebb (citado por Squire, 1987) proporciona una teoría con base neurológica de la memoria que implica la existencia de 2 formas de almacén de la memoria. Menciona que la memoria puede ser explicada por dos procesos distintos pero complementarios: la memoria de corto plazo (MCP) y la memoria de largo plazo (MLP). La primera es un proceso activo de duración limitada mientras que la segunda implica un cambio real de la estructura del sistema nervioso. Hebb (citado en Kolb, 1986) propuso que la manera en que se lleva a cabo la MCP es a través de la sinapsis: Cuando dos neuronas A y B son excitadas al mismo tiempo, se vinculan funcionalmente; en el momento en que el axón de la célula A está suficientemente apto para excitar a la célula B contribuye a dispararla repetida y persistentemente, entonces en una o en las dos células se produce algún proceso de crecimiento ó algún cambio metabólico de tal forma que la eficiencia de A a una de las células B, aumenta. Si la excitación es débil como arriba se señala, esta huella desaparece o se extingue perdiéndose la información completamente, pero si este proceso llega a repetirse varias veces ocurre una actividad reverberante que deja huella que retiene la información sólo temporalmente.

De esta manera se produce un cambio funcional o estado especial que es la MCP y que puede llegar a ser incorporado o transferido a un almacén más permanente de largo plazo.

La MCP se puede ejemplificar con el rápido aprendizaje de un número telefónico y el pronto olvido de éste (Kimble, 1982). La MCP nos ayuda a recordar una indicación ó a retener información durante breves periodos, segundos y aún minutos antes de perder-

la. Se ha propuesto que la MCP es regulada por la actividad de diferentes sistemas neuroquímicos (McGaugh, 1989).

MEMORIA DE LARGO PLAZO.

Como se dijo anteriormente, existen recuerdos de corto plazo que pueden ser almacenados en el sistema de memoria de largo plazo gracias al proceso de consolidación. Esto es posible a través de la repetición de la experiencia o en ocasiones por sucesos dramáticos o muy vivos que dejan impresiones que perduran toda la vida. Hebb (1949) describe a este proceso como un cambio real estructural y duradero que ocurre en el sistema nervioso. Squire (1987) señala que la formación de la MLP depende de cambios en la conductancia sináptica y esos cambios pueden depender de sucesivas etapas biológicas (metabolismo, síntesis de macromoléculas, cambios morfológicos). La MLP implica cambios más permanentes en la síntesis de proteína y ha sido más estudiada porque supone un etapa crítica para su almacenamiento (consolidación), debido a esto, la persona puede mencionar los recuerdos que aún están presentes.

Antes del inicio de este siglo se consideraba a la memoria como un proceso unitario, y fue William James en 1890 (citado en Kolb, 1986) el primero en distinguir entre dos tipos de memoria: memoria primaria y memoria secundaria, otra manera de entender estos conceptos son el de distinguir entre hábito y memoria.

A partir de la distinción realizada por William James acerca de dos tipos de memoria, diversos autores han contribuido a este estudio y a continuación se presentan los conceptos mediante los cuales se les denomina:

Tabla 1. Presenta los equivalentes de los conceptos de hábito y memoria de acuerdo con su(s) autor(es).

I	II	AUTOR
Hábito	Memoria	James(1890); Mishkin y Petri (1984)
Memoria semántica	memoria episódica	Bergson (1911); Tulving (1972)
Saber cómo	Saber qué	Ryle (1949)
Memoria sin registro	Memoria con registro	Bruner (1969)
Conocimiento procedimental	Conocimiento declarativo	Squire (1984); Winograd (1975)
Estímulo-respuesta	Representacional	Ruggerio y Flagg (1976)*
Asociación horizontal	asociación vertical	Wickelgren (1979)
Memoria de habilidades	Memoria de hechos	Squire (1980)
Memoria asociativa	Memoria representacional	Oakley (1981)*
Memoria semántica	Mediación Cognoscitiva	Warrington y Weiskrantz (1982)
Habilidades	Recuerdo consciente	Moscovitch (1982)
Memoria implícita	Memoria explícita	Graf y Schacter (1985)
Conocimiento no declarativo	Conocimiento declarativo	Shimamura (1988)

*parte de un sistema con tres divisiones.

De acuerdo a lo anterior, Squire (1987) propone un estudio de los dos tipos de memoria de la siguiente manera:

MEMORIA DECLARATIVA (MEMORIA EXPLÍCITA).

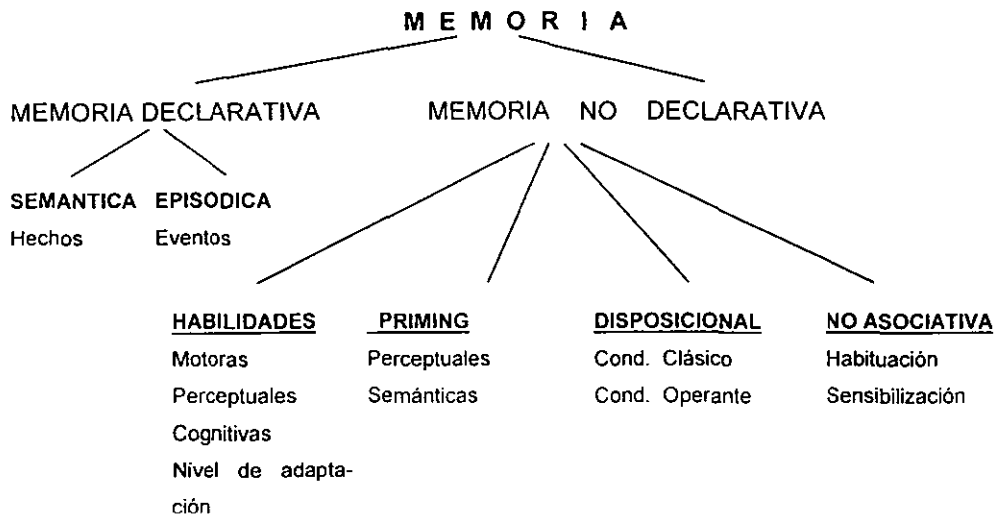
Da la capacidad para recolectar en forma consciente hechos o eventos, comúnmente se le conoce como memoria o recuerdo. Cuando existe un episodio amnésico, este es el sistema de memoria que se daña; su integridad dependerá de las estructuras afectadas por algún daño.

MEMORIA NO DECLARATIVA (MEMORIA IMPLÍCITA).

Este sistema de memoria no se daña ante una lesión cerebral, y se refiere a la existencia de una colección heterogénea de habilidades inconscientes que incluyen el aprendizaje de habilidades y hábitos, como pueden ser la habituación y sensibilización, algunas formas de condicionamiento clásico y de "priming".

Los estudios acerca del "priming" (preparación), se refieren a la habilidad que facilita identificar palabras u otros objetos perceptuales basados en exposición de indicios, fueron realizados en primer término por Schacter en 1985 (citado por Rosenzweig y Leiman, 1992) en pacientes amnésicos. Al igual que los pacientes normales los pacientes amnésicos presentan esta habilidad, aunque no son capaces de recordar una palabra (ya identificada en la prueba de "priming") en una prueba de reconocimiento. Es decir, la habilidad del "priming" no se afecta debido a la amnesia. El descubrimiento de este hecho a permitido la evolución de las ideas sobre memoria.

La siguiente clasificación de memoria declarativa y memoria no declarativa ilustrada por Zola-Morgan y Squire (1990), presenta de manera más clara lo expuesto:



Anteriormente, los estudios que se realizaban eran únicamente a nivel cognoscitivo; los nuevos conceptos sobre memoria, se derivan de los estudios con personas que han tenido lesiones o cirugías cerebrales. Además estos avances tanto en la investigación sobre memoria así como también en el desarrollo de tecnología para el estudio de la misma, nos la proporciona la experimentación con animales.

Otro importante aspecto en relación directa a la consolidación de la memoria es la que se refiere a dos tipos de amnesia que pueden darse a partir de una cirugía o lesión cerebral: amnesia anterógrada y amnesia retrógrada. La amnesia anterógrada se refiere a la incapacidad que tiene el sujeto de consolidar o retener nueva información. En cambio, la amnesia retrógrada

contempla la incapacidad del sujeto de evocar recuerdos que desde luego ya estaban consolidados antes de que ocurriera la lesión.

El funcionamiento del sistema nervioso central es parte medular de la investigación en memoria; en los primeros estudios anatómicos se estudió el papel del hipocampo y de alguna otra estructura del sistema límbico.

En los trabajos realizados por Penfield y Jasper con 1,132 casos en el año de 1954 (citado en Squire, 1987) se mencionan los primeros experimentos en donde a los pacientes se les estimulaba el lóbulo temporal o hipocampo por medio de electrodos. Los resultados muestran que en el momento de la estimulación y dependiendo de la zona que fuese estimulada, el paciente describía recuerdos que no tenían relación alguna al evento que en ese momento le estaba ocurriendo. Estos recuerdos de las respuestas experienciales se dividieron en cuatro tipos: auditivas, visuales, combinación de auditivas con visuales y por último por experiencias que no podían aclarar, tales como destellos de pensamiento, situaciones fantásticas, alucinaciones, etc. En trabajos posteriores hechos por Halgren en 1978 (en Squire, 1987), se estimuló eléctricamente diferentes regiones con conexiones aferentes y eferentes a la neocorteza temporal tales como: la región media temporal del hipocampo, la amígdala y el girus hipocampal. Los pacientes reportaron la presencia de alucinaciones, imágenes, incluso emociones y sensaciones viscerales, que apoyan el hecho de que las estructuras límbicas no sólo tienen que ver con memoria sino también con otro tipo de habilidades.

Zola-Morgan y Squire (1993) proponen que diversas estructuras cerebrales están relacionadas con la memoria y describen los casos de los sujetos R.B y N.A que fueron estudiados para obtener

dicha información. De acuerdo a estos datos entonces se sabe que las áreas cerebrales relacionadas con el lóbulo medio temporal tienen gran importancia en la memoria (específicamente en la memoria declarativa que es la que se refiere al recuerdo consciente de hechos o eventos). Estas áreas son el hipocampo, que incluye al girus dentado y el complejo subicular; y áreas corticales adyacentes especialmente en la corteza perirrinal, entorrinal y parahipocampal. Según dichos estudios, estas áreas no son sólo rutas por las cuales la información de la neocorteza puede llegar al hipocampo, sino que cuando esas regiones se dañan los déficits de la memoria son más severos. Por otra parte, se tiene que el hipocampo es vital en relación a estos déficits, ya que el daño parcial de esta estructura produce alteraciones de memoria. Como lo demuestra el caso del sujeto R.B quien desarrolló amnesia anterógrada y una leve amnesia retrógrada después de un episodio de hipoxia asociado con una cirugía del corazón a la edad de 52 años; el análisis histológico post mortem, determinó que fue una lesión bilateral que involucraba el campo CA1 del hipocampo y pequeñas patologías en otras áreas cerebrales como el globo pálido medio, la lámina izquierda medular interna del tálamo, el área amigdaloides anterior, el cerebelo y la corteza cerebral. Se presume que esta lesión interrumpió el procesamiento de la información a los circuitos límbicos, que fueron suficientes para causar un daño en memoria. Y por último, experimentos con ratas y monos sugieren que la amígdala es importante para otras clases de memoria tal como la afectiva.

Se ha encontrado que algunas estructuras cerebrales que forman parte del diencefalo, como los cuerpos mamilares y el núcleo talámico medio dorsal, están involucradas en la memoria.

Existen datos que demuestran que cuando se dañan los núcleos mamilares y el núcleo talámico medio dorsal, se produce amnesia. Tal es el caso del sujeto N.A quien en tomografía axial computarizada mostró daños específicamente en el núcleo talámico así como pequeños daños asociados a esta zona, y por último respecto a los núcleos mamilares, se puede citar el dato de que se producen alteraciones en la memoria debido a este tipo de daño, que es parecido al que presentan los alcohólicos con síndrome de Korsakoff, solo que en este caso este síndrome se produce debido a una deficiencia de tiamina (Zola-Morgan & Squire, 1993).

Haciendo un resumen de lo anterior, Zola-Morgan y Squire (1993) mencionan que en la última década se dieron tres avances importantes en investigación, esto con respecto a los procesos mnémicos y cognoscitivos en humanos:

1.- La identificación de dos clases de memoria de largo término como dos sistemas separados de memoria, que pueden clasificarse en memoria declarativa o explícita y memoria no declarativa ó implícita.

2.- El desarrollo de un modelo experimental en monos para estudiar la amnesia humana, este modelo consiste en cirugía del lóbulo medio temporal. Estos estudios se dieron a partir de los descubrimientos reportados por Brenda Milner en 1970 en un paciente epiléptico (H.M.) a quien debido a fuertes ataques epilépticos y ante la imposibilidad de seguir trabajando se le practicó una cirugía denominada resección radical bilateral del lóbulo temporal medio por el Dr. W.B. Scoville. Esta operación provocó en el paciente una dificultad para elaborar nuevos recuerdos (amnesia anterógrada) que suponen la existencia de una dificultad en la consolidación de la memoria, pero curiosamente

sí podía recordar claramente eventos pasados de su vida y era capaz de resolver problemas de inteligencia en forma satisfactoria (Kimble, 1982). De tales hallazgos se pudo observar que la memoria es una función cerebral distinta que puede ser disociada de otras habilidades cognoscitivas y perceptuales.

3.- De los puntos anteriores, se prevé la necesidad de elaborar nuevas técnicas para estudiar la anatomía y función de memoria en sujetos vivos; como la resonancia magnética que puede auxiliar a detallar datos de la anatomía del daño en pacientes con deficiencia en memoria; estudios de tomografía por emisión de positrones, en donde se observan imágenes del flujo sanguíneo local, o del metabolismo local de la glucosa en el cerebro de sujetos normales cuando ejecutan tareas específicas de aprendizaje y memoria (Squire & Zola-Morgan 1991, citado por Zola-Morgan & Squire, 1993).

2.3 NEUROANATOMÍA DE LA MEMORIA

El Sistema Nervioso Central (SNC) que es el lugar donde se llevan a cabo los procesos de aprendizaje y memoria, incluye cerebro y médula espinal, que básicamente se componen de cuerpos celulares, fibras, células gliales no nerviosas y una gran diversidad de otros tipos de células. El SNC es bilateralmente simétrico por lo que se puede afirmar que la mayoría de sus estructuras están duplicadas. Al encéfalo se le ha dividido en cinco regiones (Tabla 2); Thompson (1979) expone este tema y menciona que el cerebro tiene un color gris que indica mayoría de cuerpos celulares en su contenido.

La médula espinal está encargada de transportar la actividad que envía tanto la corteza cerebral como otras estructuras encéfalicas que controlan el movimiento; también las sensaciones corporales se transmiten a través de la médula espinal.

Tabla 2. Las cinco regiones del encéfalo con sus respectivas estructuras principales :

DIVISIÓN GENERAL	ESTRUCTURAS PRINCIPALES
Mielencéfalo	Bulbo Raquídeo
Metencéfalo	{ Puente (o Protuberancia) Cerebelo
Mesencéfalo	Cerebro Medio
Diencéfalo	{ Hipotálamo Glándula Pituitaria Fascículos Ópticos Subtálamo Tálamo
Telencéfalo	{ Hemisferios Cerebrales Ganglios basales Bulbo Olfatorio y Fascículos

Tomado de Thompson, 1979.

Por otro lado, en el cerebro específicamente, al igual que todos los órganos del cuerpo, se requiere de un sistema vascular que proporcione nutrientes y oxígeno, así como para eliminar los desechos metabólicos y el bióxido de carbono. Sin embargo, esta conducción de sustancias se encuentra limitada por la presencia de un sistema que es la barrera hematoencefálica que es la encargada de seleccionar el paso sólo de determinadas sustancias al cerebro.

En los estudios sobre memoria es innegable la comunicación en el sistema nervioso que existe entre las neuronas. La neurona está compuesta por el cuerpo celular y axón. En el cuerpo celular se encuentran: dendritas, membrana, citoplasma, núcleo. La membrana es una barrera de la célula y su propiedad es la de regular la entrada y salida de iones manteniendo en equilibrio a las moléculas. Al agrupamiento de cuerpos celulares se le conoce como núcleos. El axón es la fibra principal larga y un agrupamiento de estas fibras se llama nervio. La sustancia gris contiene cuerpos celulares y la sustancia blanca fascículos de largas fibras recubiertas con vainas de mielina.

La base del SNC lo conforman las neuronas a través de las cuales se llevan a cabo las sinapsis las que hacen sea posible el aprendizaje, a través de su habilidad para producir señales eléctricas y su capacidad de secretar moléculas "mensajeras" que se encargan de la transmisión de las señales a otras células, vías y circuitos neurales. Existen sinapsis excitatorias e inhibitorias.

En lo que se refiera a la habilidad de las neuronas para producir señales eléctricas, se sabe que normalmente en estado de reposo hay más iones negativos en el interior de una célula que

iones positivos, causando así una diferencia de voltaje o de potencial. Una sustancia soluble en agua como el NaCl se disocia en dos partes, el Na⁺ lleva carga positiva y el Cl⁻ lleva carga negativa, cada parte se llama ion. Estos iones se distribuyen en ambos lados de la membrana, positivo de un lado y negativo del otro, a este fenómeno se le llama polarización. Se convierte en potencial de acción cuando ingresa a la célula una carga positiva provocando de este modo un impulso nervioso. Una despolarización ocurre cuando hay una baja de voltaje próxima a cero lo que permite una mayor permeabilidad de la membrana a iones positivos. Existe una ley conocida como "ley de todo o nada", que es la capacidad de un estímulo para provocar un impulso nervioso: es decir, un estímulo fuerte no provoca un impulso fuerte: la neurona transmite el impulso si el estímulo fue apenas suficiente para provocarla, un estímulo mayor causará la misma respuesta, pero si esto no es así, el impulso no se llevará a cabo porque no se acercó al umbral para su registro "la fuerza de un impulso nervioso, medida por la magnitud del cambio de voltaje es constante para una neurona dada e independiente de la intensidad del acontecimiento que inicia el impulso nervioso" (Kimble, 1982).

Respecto a la capacidad de secretar moléculas "mensajeras", las neuronas liberan sustancias químicas que se almacenan en pequeñas bolsas denominadas vesículas sinápticas. Si una neurona libera alguna sustancia a una célula muscular a ese punto de interacción se le llama sinapsis neuromuscular, pero si es otra neurona a la que le libera la sustancia entonces a ese sitio de interacción también se le llama sinapsis. En este sitio o área existen tres elementos: terminación libre presináptica, espacio sináptico y área receptiva postsináptica. En las sinapsis existe

la evidencia de la participación de neurotransmisores y neurorreguladores. Como lo señalan Noback et al., (1993) los neurotransmisores se pueden identificar porque: (a) se sintetizan en la neurona; (b) se localizan en la terminal presináptica; c) son liberados en la hendidura sináptica; (d) deben unirse con un sitio receptor, ya sea en la membrana sináptica de otra neurona o efector donde modifica los canales iónicos; (e) se remueven por un mecanismo específico de su sitio de acción. Los signos electrofisiológicos de la acción de un neurotransmisor son básicamente dos: excitación por despolarización e inhibición por hiperpolarización (Velasco & Alvarez, 1988)

Se han identificado un poco más de veinte tipos de sustancias neurotransmisoras que se clasifican en pequeñas moléculas transmisoras y en péptidos neuroactivos; las pequeñas moléculas transmisoras son todas aminas y se sintetizan a partir de moléculas distribuidas en muchas regiones de la neurona, incluso en las terminales nerviosas y se clasifican en tres tipos:

1. Acetilcolina: Es el único transmisor con bajo peso molecular que no es producto de un aminoácido.
2. Cuatro monoaminas biogénicas: tres de las cuales son catecolaminas: Norepinefrina, dopamina y epinefrina y una indolamina que es la serotonina.
3. Tres aminoácidos: ácido aminobutírico (GABA), glicina y glutamato.

Además existen los péptidos neuroactivos, son numerosos y se sintetizan nuevamente de proteínas secretoras que se hallan por completo dentro del cuerpo celular transportándose axónicamente a

las terminales nerviosas. Se incluyen neurotransmisores como: Péptidos opioides, hormonas y péptidos asociados con el hipotálamo y glándula pituitaria, y sustancia P.

El avance de la investigación sobre la memoria, permite que se puedan mencionar diversas teorías. A principios de este siglo Richard Semon (citado por Squire, 1987) llamó engrama al grupo de cambios en el sistema nervioso que implican el almacenamiento de la memoria. Esta aseveración de la existencia del engrama causó controversias y la investigación se inclinó hacia la búsqueda de un sitio en que pudiera localizarse dicho engrama o explicar cómo es que éste funciona.

Actualmente se acepta que el paso de MCP a MLP se da gracias al proceso de consolidación. La forma para estudiar y poder evaluar la consolidación se ha hecho, tradicionalmente, a través del olvido ó del grado de amnesia que un sujeto determinado puede presentar, como resultado de alguna manipulación experimental.

Inicialmente se propuso que la información que se adquiría producía cierta actividad nerviosa. Ya con anterioridad Müller y Pilzecker en 1900 (citados por E. Roy John, 1977), indicaban que la actividad neural es la responsable de almacenar un cambio físico capaz de codificar una experiencia, los cambios físicos pueden establecerse con más firmeza y alcanzar una mayor magnitud, pero también pueden ser bloqueados por alguna otra actividad interferente, lo que indicaría un cambio físico o interferencia retroactiva (olvido). Esta idea fue ignorada por algún tiempo porque trataba de explicar la interferencia de manera cognoscitiva ya que se utilizaba para recordar materiales verbales, pero como puede apreciarse, propiamente ya se estaba hablando del proceso de consolidación.

Esto dio como resultado el desarrollo de dos aproximaciones o puntos de vista que dominaron la investigación del aprendizaje y la memoria: las posturas localizacionista y antilocalizacionista.

1.- Localizacionista.

Se afirmaba que la memoria establecida durante el aprendizaje se podía localizar en un lugar determinado del cerebro.

Esta idea se basaba principalmente en los hallazgos de Broca en 1861 (en Finger, 1994), referentes a que los daños o contusiones localizadas en zonas específicas del cerebro tenían que ver directamente con un déficit en el buen desempeño tanto del lenguaje como de la visión así como el de la actividad motora. Se suponía que el aprendizaje consistía en algún cambio físico o estructural duradero en algún lugar determinado y específico del sistema nervioso y que tales cambios podían persistir a pesar de que los circuitos nerviosos originales, que hicieron que se estableciera este aprendizaje, hubieran dejado de estar activos por mucho tiempo (Hebb 1949, citado en Squire, 1987).

2.- Antilocalizacionista.

Se postula que la memoria no puede localizarse en un sitio específico y el problema entonces es cómo explicar el proceso de consolidación. Poco a poco y sustentados en las teorías que en el momento estaban en boga, los resultados apuntaban a apoyar especialmente la idea antilocalizacionista. En los estudios de

mayor importancia llevados a cabo para dar explicación a cómo se da este proceso de memoria, entre otras, se utilizaron diferentes técnicas: choques electroconvulsivos (CEC), que tenían como finalidad alterar la actividad eléctrica; ablación de la corteza cerebral, para evaluar daños en el aprendizaje; y la administración de drogas con el fin de observar los cambios conductuales que pudieran ocurrir debido a cambios químicos en el cerebro.

Duncan en 1949 realizó experimentos donde se manipularon CEC (citado en Bower & Hilgard, 1989). A la rata se le insertaban electrodos por los oídos donde se le suministraba corriente eléctrica. El entrenamiento consistía en una tarea de evitación activa que se llevaba a cabo en una caja con dos compartimentos. Inicialmente se introducía a la rata al compartimiento de castigo, si no pasaba al compartimento seguro después de 10 segundos se le daba un choque en las patas para que pasara. Cuando el sujeto estaba en el compartimento seguro se le administraba un CEC. El momento en que se daba el CEC dependía del grupo al que perteneciera el sujeto, es decir, si era al que se le iba a administrar dicho CEC después de que hubieran cumplido las demoras establecidas de 20, 40, 60 s o 4, 15 min o 1, y 4 hr después del entrenamiento. Los resultados de este experimento mostraron que existió un período de consolidación, porque el sujeto dependiendo del tiempo en que se le habían aplicado el CEC, podía recordar lo aprendido a pesar del CEC recibido. Duncan lo sintetizaba así: "la rata olvida, ejecuta mal después del CEC, mientras más cerca del final del ensayo de aprendizaje se aplica CEC, más grande es la perturbación en la ejecución". Los resultados de este trabajo presentaron desventajas ya que podría creerse que los CEC actuaron como castigo por lo que se procedió

a eliminar este inconveniente cambiando las condiciones del aprendizaje. En este caso se colocaba a la rata en una plataforma, cuando el animal bajaba de ella, enseguida se le daba un choque en las patas; a la siguiente sesión el sujeto rehusaba bajar de la plataforma, pero esto no ocurrió a los sujetos a los que se les aplicó el CEC inmediatamente después del choque aversivo, es decir, encontraron que entre más cercanos los CEC al entrenamiento había mayor amnesia (Chorever & Schiller, 1965 en Bower & Hilgard, 1989).

Otro procedimiento utilizado en los estudios de memoria fue el de ablación consistente en lesionar partes de la corteza cerebral a animales. Estos estudios fueron llevados a cabo después de la primera guerra mundial y debido a los numerosos reportes donde traumatismos cerebrales ocurridos a los soldados, se correlacionaban con la pérdida de memoria, identificándose en primer término dos tipos de amnesia: la amnesia anterógrada y la amnesia retrógrada.

Los trabajos de Lashley y de Franz en 1929, son de sumo valor para el apoyo de la idea antilocalizacionista (en Finger, 1994). Franz, (1902) había realizado experimentos con gatos y monos a los que se les lesionó los lóbulos frontales. Encontró que estas lesiones no impedían el reaprendizaje de algunas tareas, lo que indicaba que aunque se dañase un sitio que se creía específico para almacenar los recuerdos, se podría de alguna manera recuperar la función. Es decir, que de alguna forma el resto del cerebro trabajaba para que esto fuera posible.

Para dar explicación a este fenómeno estudios posteriores fueron llevados a cabo en ratas por Lashley (1917) quien utilizó el método de ablación. En sus experimentos se hicieron lesiones

de diferentes tamaños en la corteza de ratas que originalmente habían aprendido una tarea o hábito en laberinto. Se registró el número de ensayos, de errores y de aciertos; después de la cirugía, nuevamente se probaba a los sujetos (retención) y en la segunda parte del experimento se les volvía a enseñar lo que habían olvidado para evaluarlos nuevamente (reaprendizaje). Los resultados mostraron que hubo déficits (pero no la pérdida total) en la retención de la tarea aprendida después de que se les había practicado la cirugía, sin embargo los sujetos podían reaprender; y que según el tamaño de las lesiones corticales o cantidad de la corteza dañado era el déficit (principio acción de masas). Lashley (1929) propuso también el principio de equipotencialidad para explicar el hecho de que a pesar de que se hicieran lesiones de diferentes áreas corticales, los sujetos pudieran reaprender la tarea. Lashley definió sus hallazgos de la siguiente manera "la equipotencialidad no es absoluta pero esta sujeta a una ley de acción de masas, por lo cual la eficiencia de la ejecución de una completa función compleja se puede reducir en proporción a la extensión de la lesión cerebral dentro de un área la cual no es más especializada para la función de un componente que para otro". Por otra parte, también su contribución fue la de dejar establecido que al ejecutar tareas como la de laberinto, en el sujeto existen áreas con alto grado de especialización anatómica, por ejemplo, es necesaria la integridad de la corteza occipital para que un mono pueda guiarse visualmente.

La cuestión es ¿Cómo podrían explicar los localizacionistas que si se destruía una parte del cerebro (que presumiblemente tuviese que ver con la memoria), el sujeto fuera capaz de recordar o de volver a aprender?, y por otro lado: ¿qué podrían

argumentar los antilocalizacionistas para explicar pórque el aprendizaje y la memoria no se pierden al recibir el cerebro unos CEC o una descarga paroxística como la que ocurre a un epiléptico.

Los estudios realizados indican que los dos puntos de vista revisados aportan importantes datos que unidos señalan la existencia de una unidad funcional y esta idea fue definida más claramente por Young (1979, citado en Squire, 1987). Mencionó que "todas las partes del cerebro contribuyen a el aprendizaje, pero cada parte contribuye en diferente forma". En pocas palabras la mejor alternativa es la antilocalizacionista puesto que el estudio de la memoria se basa en un proceso integral no localizable, es decir que este proceso se identifica como un cambio físico estructural, que requiere de un almacenamiento o de la consolidación de la información (Squire, 1987).

Las investigaciones sobre aprendizaje y memoria pueden darse a diferentes niveles: conductual, anatómico, farmacológico, molecular etc. En estudios donde se ha evaluado el efecto del medio ambiente se han observado resultados muy importantes, como los estudios realizados por Rosenzweig y Bennet en los 60's (citados por Thompson, 1979). Se refieren a las situaciones de aprendizaje en ambientes empobrecidos o ambientes enriquecidos. Ellos encontraron que ratas nacidas en las mismas condiciones cuando se les cambia a un ambiente enriquecido (teniendo su grupo control en ambiente normal), tienen mayor aumento de peso en la corteza cerebral. Greenough y Volkmar en 1976 (en Rosenzweig & Leiman 1992) encontraron un aumento en las ramificaciones dendríticas así como de espinas dendríticas que originan que el sujeto sea más "inteligente" que los sujetos que fueron expuestos a ambien-

tes empobrecidos. Ellos continuaron sus estudios en un grupo de ratas que desde su nacimiento hasta los 105 días vivieron juntas, fueron separadas en grupos diferentes durante 85 días en los dos tipos de ambientes mencionados. Descubrieron que la edad que los sujetos tenían al exponerlos a uno de los dos tipos de ambiente no interfería con los resultados, ya que estos eran similares a la de los primeros experimentos.

Otros estudios que se han llevado a cabo manipulando dos variables: la constitución genética y la administración de drogas. En unos estudios llevados a cabo por McGaugh (en Bower & Hilgard, 1989) demostró que pequeñas dosis de drogas que estimulan el sistema nervioso como la estricnina, el diazamantano y la picrotoxina pueden acelerar el aprendizaje o mejorar la retención cuando son administradas antes o después del entrenamiento. En su trabajo sobre constitución genética comparó dos cepas diferentes de ratas en el aprendizaje de diversos problemas de laberinto y la administración de CEC a diferentes tiempos y encontró que:

1. Los CEC producen mayores déficits en las ratas "tontas".
2. Si los ensayos prueba son espaciados, las ratas "tontas" aprenden tan rápidamente como las "inteligentes" pero;
3. Si se hacen ensayos masivos, las "tontas" demoran más el aprendizaje.

La picrotoxina facilita el aprendizaje de ensayos masivos de las ratas "tontas" pero las "inteligentes" para tener un aprendizaje más rápido necesitaban dosis más altas.

Por otro lado otro los avances en las investigaciones insistían en que la base física de la memoria se debía a un cambio relativamente duradero de los constituyentes bioquímicos

de las neuronas que controla selectivamente su respuesta. Un componente de las neuronas es el ácido ribonucléico (ARN) que se encuentra en abundancia y contiene en su estructura un gran almacén para guardar la información bien codificada. Existen diferentes tipos de ARN entre los que se encuentran: el mensajero, el de transferencia y el ribosomal, el ARN mensajero es el responsable de la lectura genética que provienen del ácido desoxirribonucleico (ADN) (Hilgard & Bower, 1986).

El ADN es una gran molécula en forma de hilera (polímero), compuesta de un fosfato y azúcares que se conectan en cualquiera de estas cuatro bases: adenina, guanina, urocil y citosina, de tal forma que una de las cuatro bases seguida por un fosfato y un azúcar componen los cuatro tipos de eslabones que en suma forman una larga cadena en forma de rosario. Es bien sabido que el ADN es un codificador de los "recuerdos genéticos y hereditarios que se expresan a través de la estructura física del organismo" (Kimble, 1982). Conductualmente se ha observado que la concentración de ARN aumenta, primero con la edad y luego disminuye de forma similar a la capacidad de aprendizaje, además se ha probado que la memoria de la gente senil mejora si se agregan suplementos de ARN en su dieta.

Para probar la teoría que subraya la importancia del ARN en la memoria se hicieron estudios con planarias ya que éstas se regeneran fácilmente. McConell et al., en 1959 (citado en Schwartz, 1978), encontraron que al seccionar a la mitad planarias condicionadas clásicamente, la parte que no tenía la cabeza, al cabo del tiempo era regenerada con una nueva cabeza y esta planaria era capaz de mostrar el condicionamiento ante el estímulo adecuado sin haber sido previamente condicionadas. En

estudios posteriores (McConnell, 1962; en Bower & Hilgard, 1989), se condicionaron planarias para contraerse ante un choque eléctrico en asociación a una luz. Se alimentó posteriormente a planarias no condicionadas con planarias condicionadas pulverizadas. Después del entrenamiento, aquellas mostraron menor tiempo para el aprendizaje, lo que hacía suponer que al alimentarse caníbalmente obtenían sustancias químicas. Se creía que especialmente el ARN facilitaba dicho aprendizaje.

Al ser el ARN el tipo de ácido necesario en la síntesis de proteína y para todo crecimiento y desarrollo, se estudió más detenidamente a las proteínas, ya que son los bloques químicos fundamentales en la construcción de las neuronas así como de todos los tejidos. Flexner, Flexner y Stellar en 1963 (citados por Schwartz, 1978) llevaron a cabo dos estudios sobre la importancia de la síntesis de proteínas en la memoria. En el primero produjeron amnesia al inhibir la síntesis de proteína por medio de antibióticos (puromicina); entrenaban en una sesión a los ratones para que evitaran el choque en un laberinto. Después del entrenamiento se inyectó el antibiótico a diferentes tiempos y en diferentes sitios, como en la corteza temporal y otras en sitios más extensos, incluso hasta abarcar el cerebro entero. Tres días después de la aplicación de las inyecciones se evaluaba la retención durante el reentrenamiento, cuando ya la síntesis de proteína era recuperada nuevamente y se encontró que:

1. Las inyecciones hechas de uno a dos días después del entrenamiento produjeron daños en la retención, dependiendo de la localización de la inyección.
2. Si las inyecciones se demoraban de 6 ó más días después del

entrenamiento, los déficits se presentaban sólo si las inyecciones involucraban gran parte o al cerebro entero.

Una conclusión de los trabajos mencionados sugiere que inicialmente la memoria puede depender en un proceso localizable, pero al paso del tiempo se tiene una propagación del engrama a mayores áreas del cerebro, y que algunos antibióticos (que inhiben la síntesis de proteínas) pueden interrumpir el proceso de almacenamiento y recuperación cuando el engrama no se ha expandido aún. Actualmente se conoce que la puromicina produce una actividad eléctrica anormal en el hipocampo. Otra sustancia a la cual se evaluó su efecto es la cicloheximida, debido a que también inhibe la síntesis de proteína durante algunas horas, pero se encontraron dos inconvenientes:

Primero, para obtener un nivel de inhibición necesario para provocar amnesia se necesitaban dosis tóxicas del fármaco; y segundo, esta inhibición sólo afectaba a sujetos con poco entrenamiento. Por esta razón se empezó a trabajar con la anisomicina que es un inhibidor de la síntesis de proteína y un efectivo agente amnésico a dosis bajas. Los resultados obtenidos empleando tareas entrenadas en evitación activa o pasiva, sugieren que la administración de anisomicina, durante el período que sigue a el aprendizaje, impide la formación de la memoria de largo plazo (Bennett Hebert & Orme, 1972; Flood et al., 1973; citados en Rozensweig & Leiman, 1992).

De la investigación llevada a cabo en el área de aprendizaje y memoria se desprenden tres modelos explicativos: el anatómico, el electrofisiológico y el bioquímico (Prado-Alcalá, 1991).

El anatómico se refiere entonces a que el aprendizaje y la

memoria dependen de cambios estructurales que se dan lugar en el sistema nervioso central (SNC) donde la experiencia deja una huella permanente en alguna región cerebral. Se pensaba anteriormente que esto no era posible después que el sistema nervioso había alcanzado su desarrollo final. Ahora se sabe que sí es posible gracias a los experimentos con ratas donde se manejaron situaciones de aprendizaje en ambiente empobrecido o enriquecido.

El modelo electrofisiológico propone que la información se mantiene a través de la actividad eléctrica (potencial de acción) de conjuntos neuronales que forman circuitos reverberantes o de retroalimentación y ha podido ser investigada a través de los experimentos con choques electroconvulsivos. Se considera que la memoria puede dividirse en dos etapas: una de corto plazo (MCP) y la otra de largo plazo (MLP). Existe un almacén de la información en ambas, pero en la primera sólo se conserva un período breve que puede pasar a formar parte en forma permanente a la MLP. Por lo tanto se supone que la actividad eléctrica neuronal de la que depende la memoria lábil, puede inducir cambios bioquímicos que en sí formarían parte de la de largo plazo.

Y por último la teoría bioquímica se refiere a los cambios constantes en el sistema nervioso inducidos por un incremento en la producción de proteínas, ya que las nuevas proteínas sirven para el crecimiento de las membranas (aumentando así el tamaño de las dendritas y el número de espinas dendríticas).

CAPÍTULO 3

NEUROFARMACOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Durante mucho tiempo y a través de la historia del hombre se ha considerado al cerebro como la residencia principal del pensamiento, incluso hasta del alma. Desde el período neolítico hasta la edad media se ha encontrado evidencia de trepanaciones (Finger, 1994), que seguramente se llevaron a cabo para aliviar alguna dolencia e incluso algunas alteraciones conductuales.

Paralelamente los efectos de las sustancias que son extrañas al organismo y que en primera instancia seguramente se ingirieron accidentalmente, han sido observados desde tiempos inmemoriales, los cuales en su mayoría, repercuten directamente en el sistema nervioso central, particularmente en las sinapsis.

Con base en estos efectos o propiedades de las drogas, han sido clasificadas como: venenos, estimulantes, drogas psicodélicas o alucinógenas, ansiolíticos (que reducen la ansiedad); antidepresivos y antipsicóticos (Rosensweig & Leiman, 1992).

Actualmente se conocen compuestos, como la fisostigmina, que aumentan los niveles de la ACh por medio de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Dicha sustancia ha sido utilizada en el tratamiento de enfermedades como la de Alzheimer ya que ésta incrementa los niveles de ACh cerebral. Se sabe que si se aplican cantidades excesivas puede funcionar como veneno, este hecho nos indica que en cuestión de drogas o fármacos es importante el estudio de las dosis que se suministren a un sujeto.

De manera general se puede decir que el estudio de los tratamientos químicos presentan muchas ventajas para la investiga-

ción ya que muchos de ellos son reversibles, en contraste a las lesiones cerebrales y otras intervenciones permanentes. Los agentes químicos pueden ser administrados sistémica o localmente.

Se ha encontrado que muchas sustancias han resultado con efecto excitatorio o facilitador en el SNC, como la estriquina, la picrotoxina, la nicotina, el pentilenetetrazol, la fisostigmina, la cafeína, las anfetaminas y el difenildiazamantanol (John, 1977). Con el fin de determinar el efecto de las drogas sobre el deterioro o facilitación de la memoria se han usado diferentes compuestos y se han encontrado resultados que podrían generalizarse afirmando que las sustancias anticolinérgicas, los barbitúricos o compuestos con acción depresiva, tienden a deteriorar el aprendizaje o la retención, y que los estimulantes o los espasmódicos en dosis no convulsivas, tienden a facilitar el aprendizaje o almacenamiento del recuerdo. Como puede observarse es a través de la administración de fármacos que se han analizado los procesos químicos y fisiológicos que intervienen en la memoria, pero aún queda por aclarar la participación de los diferentes sistemas neuroquímicos en el aprendizaje y la memoria.

Básicamente se ha estudiado cómo se modifica la ejecución de una respuesta como resultado de la experiencia ante diferentes manipulaciones farmacológicas. También se ha estudiado la influencia de otras variables que pueden intervenir en este proceso como son el tipo de tarea, intensidad del estímulo y el tiempo de aplicación. Respecto a esta última variable es importante notar que cuando se aplica la sustancia antes del entrenamiento (pre-entrenamiento), se está actuando directamente sobre la adquisición de la tarea, entonces la evaluación del tratamiento

será en función de ésta, pero cuando el tratamiento se aplica después del entrenamiento (post-entrenamiento) se incide directamente sobre la retención, ya que para entonces la adquisición tuvo lugar, por lo tanto la evaluación de la administración de una determinada substancia se llevará a cabo sobre dicha retención.

Otro aspecto importante se refiere al aprendizaje ligado a estado. Algunas drogas son capaces de sumarse a el complejo de estímulos que componen una experiencia de aprendizaje por lo que la presencia de las condiciones del aprendizaje así como la presencia de la droga en el período de prueba, actúan como señales para que sea posible la recuperación de la información, a este evento se le conoce como dependencia de estado (Barry 1978, Riccio & Concannon 1981; citados en Izquierdo 1991).

Overton(1991) menciona que existen drogas que pueden inducir un aprendizaje dependiente de estado, donde el sujeto es capaz de recordar algún suceso sólo si se encuentra en una situación o estado fisiológico similar al que estaba cuando ocurrió la experiencia de aprendizaje. Estas primeras consideraciones sobre la dependencia de estado condujeron a la idea de que por otro lado las drogas podrían actuar como estímulos discriminativos, entre los primeros estudios al respecto se encuentran los de Conger en 1951 (citado por Overton, 1991) quien estudio los efectos del alcohol en conducta de evitación y aproximación, observando que los efectos podían ser causados ya sea por efectos intrínsecos del etanol o por la deficiencia de la generalización de estímulos en el sujeto debido a un cambio en el estado de droga entre el entrenamiento y la prueba. Conger concluye la controversia indicando que si las señales de las drogas producen

efectos del aprendizaje dependiente de estado entonces las mismas señales podrían producir discriminación de drogas y viceversa.

Izquierdo y cols. (1984) mencionan que no sólo puede existir una dependencia ligada a estado cuando el sujeto a realizado una tarea bajo el efecto de una droga, sino que también puede lograrse este efecto cuando se aplica el fármaco pocos minutos después del entrenamiento. La situación de aprendizaje así como la aplicación de la droga provocan cambios endógenos de ciertos sistemas como el neurohumoral u hormonal que tienen que ver precisamente en el proceso de consolidación y por lo tanto dichos factores juegan un importante papel en la regulación de la memoria. Ellos encontraron que las inyecciones de beta endorfina causan amnesia cuando es aplicada después del entrenamiento y que dicho efecto es atenuado cuando se administra antes de la prueba de retención disminuyendo de este modo la amnesia. Estas consideraciones según Izquierdo y Cols. señalan que deberían de igualarse las condiciones incluyendo la administración de la droga antes de la prueba de retención.

McGaugh (1989) por su parte, señala que cuando los tratamientos son efectuados después del entrenamiento, éstos suelen ser más efectivos si son administrados inmediatamente después de dicho entrenamiento por lo que no coincide con lo que mencionan Izquierdo y cols. ya que según McGaugh ciertamente la administración de drogas post-entrenamiento además de modificar la consolidación, también puede actuar modificando o incorporando nueva información a la experiencia de aprendizaje, aunque ésto es improbable para todos los casos, ya que si esta suposición fuera cierta, implicaría que los resultados deben ser congruentes entre el estado después del entrenamiento y el estado antes de la

prueba de retención. Esto puede comprobarse con el trabajo de Castellano y Mc Gaugh quienes trabajaron con picrotoxina administrada ip en cierto rango de dosis, encontrando que no se altera la magnitud de la retención que se obtuvo por inyecciones aplicadas inmediatamente después del entrenamiento cuando éstas también son administradas antes de la prueba de retención, en una tarea de evitación pasiva.

Respecto a la intensidad del estímulo Gold y Zornetzer (1983) abordan el tema en este sentido indicando que al entrenar con un choque eléctrico débil a los sujetos, éstos muestran latencias bajas de retención a diferencia de los que son entrenados con una intensidad de choque mayor y que presentan latencias de retención altas. Esto, según ellos, puede explicarse debido a la magnitud de dolor que sienten al recibir un choque de una intensidad determinada.

Es muy probable que el entrenamiento con diferentes intensidades provoque respuestas endógenas que persisten por algún tiempo después de que la experiencia ha tenido lugar. Al parecer, los datos indican que varias hormonas y neurotransmisores pueden funcionar como moduladores en el almacenamiento de la memoria.

Gold y Zornetzer (1983) citan algunos de los primeros trabajos, por ejemplo el de Gold y van Buskirk en 1975. Ahí se muestra que otro sistema neuroquímico, en este caso el catecolaminérgico, puede intervenir cuando se administran diferentes intensidades de choque. Se encontró que las mismas dosis de adrenalina aumentan la efectividad de retención después del entrenamiento con un choque de baja intensidad, pero que puede producir amnesia cuando es administrada después del entrenamiento con una alta intensidad de choque. Estos resultados originaron dos

estudios: en el primero se midieron los niveles plasmáticos de adrenalina en ratas a las que se les implantó un catéter y se les aplicaban choques de alta o baja intensidad; los resultados señalan que una intensidad de choque baja provocaban un nivel plasmáticos bajo de adrenalina y los sujetos no mostraban una ejecución óptima en retención; en el caso contrario se tiene a la aplicación de una intensidad alta de choque alta origina niveles plasmáticos altos de adrenalina y una buena ejecución en la prueba de retención (McCarty & Gold, 1981 en Gold & Zornetzer, 1983).

Posteriormente, se trabajó en una tarea de evitación inhibitoria entrenada con una intensidad baja de choque, y donde además se administró subcutáneamente adrenalina para elevar los niveles plasmáticos. Se encontró que con una dosis de 0.1 mg/kg se provocaban niveles plasmáticos similares que cuando se trabajaba solamente con choques de una sola intensidad. Por lo tanto se obtenía una buena retención de la tarea. Por otro lado, cuando se utilizaron dosis cinco veces mayor (0.5 mg/kg) resultó que cuando los niveles plasmáticos eran altos se obtuvo amnesia de la tarea. En conclusión, los niveles de adrenalina muy bajos o muy altos producen una retención deficiente.

CAPÍTULO 4

ACETILCOLINA

Para el funcionamiento normal de la memoria se requiere un nivel óptimo de las concentraciones de acetilcolina (ACh) en las sinapsis (Deutsch, 1969). Los estudios sobre la ACh han resurgido debido a que se han descrito alteraciones del sistema colinérgico en la enfermedad de Alzheimer caracterizada por alteraciones importantes en la memoria.

La ACh se almacena en las vesículas de las terminaciones nerviosas y su liberación se debe a la llegada del impulso nervioso en el espacio sináptico por un mecanismo de exocitosis calcio-dependiente; de esta manera puede interactuar con sus receptores para inducir las respuestas específicas. Existen 2 tipos de receptores colinérgicos: muscarínicos y nicotínicos.

El grupo de McGeer (1987) acerca de la ACh señala varios aspectos. La ACh es un neurotransmisor de bajo peso molecular sintetizado por la enzima colinacetiltransferasa (ChAT) y degradado por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en la hendidura sináptica. Ambas enzimas se sintetizan en el cuerpo celular de la neurona y la ACh en las terminales nerviosas.

Los estudios sobre la ACh indican que es el primer neurotransmisor que se identificó utilizando los conceptos modernos de transmisión química en el sistema nervioso.

Fue difícil al principio para los investigadores, identificar la localización celular de estructuras colinérgicas, por lo que se trabajó tratando de modificar los niveles de ACh o por medio de la síntesis de su enzima ChAT y en estudios histoquímicos de la

degradación de su enzima (AChE).

Para inhibir a la AChE se utilizó al diisopropilfluorofosfato (DFP) ya que su pre-tratamiento suprime fibras teñidas colinérgicas; otro método que parece ser más definitivo fue el de teñido inmunohistoquímico utilizando anticuerpos selectivos de ChaT. Además las investigaciones sobre la ACh como se mencionó anteriormente, han evolucionado debido a que existen diversas enfermedades con alteraciones en el sistema colinérgico como la enfermedad de Alzheimer, además de otras enfermedades como el Parkinson, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral, poliomielitis y posiblemente otras enfermedades mentales.

La ACh abunda en el SNC, predomina en la corteza cerebral y los ganglios basales, se encuentra en mayor cantidad en la sustancia gris que en la blanca. Reciben principalmente inervaciones colinérgicas: la neurona de Renshaw, el hipocampo, el núcleo medio septal, el sistema reticular activador ascendente, las vías auditivas y visuales, el tálamo y la corteza.

Por otro lado, una vía colinérgica muy importante es la que parte del núcleo basal de Meynert a la corteza cerebral (Velasco & Alvarez, 1988). Se encuentra ampliamente distribuida, tanto en el sistema nervioso central como periféricamente, tiene vital importancia en las uniones neuromusculares, en las fibras postganglionares parasimpáticas y en las fibras preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático.

La función principal del sistema colinérgico es excitatoria, aunque existen excepciones en el que es inhibitoria (Thompson, 1975). Al sistema colinérgico cerebral se le ha relacionado con mecanismos de regulación de temperatura, control de movimiento, sueño, conducta sexual y estrés (Witkin, 1990).

En los primeros experimentos, en relación al sistema colinérgico, se encuentra el realizado por Stratton & Petrinovich (en McGaugh, 1989) con fisostigmina, que es una agente anticolinesterásico. Encontraron que la retención aumenta cuando inyecciones en dosis bajas de fisostigmina se administran sistémicamente después del entrenamiento.

En estudios posteriores se ha encontrado que la administración de drogas que aumentan la actividad de la ACh (agonistas), producen facilitación en la adquisición y mantenimiento de una gran variedad de conductas (Prado-Alcalá, 1985) y que otras la decrementan o inhiben (antagonistas). También se ha evaluado el efecto de otros compuestos relacionados con la ACh.

Tabla 3. Compuestos que afectan la actividad colinérgica.

A C E T I L C O L I N A	
AGONISTAS MUSCARÍNICO	OXOTREMORINA, MUSCARINA
AGONISTAS NICOTÍNICO	NICOTINA, EPIBATIDINA
AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS	FISOSTIGMINA, SERINA Y NEOSTIGMINA
ANTAGONISTAS MUSCARÍNICO	ATROPINA Y ESCOPOLAMINA
ANTAGONISTAS NICOTINICOS	TUBOCURARINA, MECAMILAMINA, COBROTOXINA, BUNGAROTOXINA

En estos estudios se ha encontrado que la oxotremorina (Brimblecombe, 1965; citado por Bammer, 1982) y la fisostigmina (Baratti, Intrioni, Huygens & Gusovsky, 1983), producen facilitación en la retención de una tarea de evitación pasiva sólo

si es administrada 10 minutos después y a determinadas dosis, porque si es mayor el tiempo que se deja pasar entre el entrenamiento y la administración, no hay efecto.

En otro trabajo, también se observaron efectos facilitadores de la oxotremorina y de la fisostigmina, si son inyectadas 10 min después del entrenamiento, pero este no fue el caso si se inyectaban 30 o 120 minutos posteriormente. Estos efectos facilitadores fueron bloqueados por el pre-tratamiento con atropina (antagonista colinérgico), pero este bloqueo no ocurrió cuando el pre-tratamiento se hizo con metilatropina, el bloqueo producido por la atropina podría indicarnos que los efectos de los agentes colinérgicos sobre el aprendizaje y memoria probablemente son debidos a mecanismos centrales atribuibles a una activación de receptores muscarínicos en el cerebro (Baratti, Huygens, Miño, Merlo & Gardela, 1979).

Otro aspecto se refiere al tipo de tarea. Por ejemplo, en un programa de evitación operante en monos, mantener la respuesta de presión de una palanca por la posposición de un choque eléctrico, depende de las dosis empleadas de oxotremorina (Witkin, 1989; citado por Witkin, 1990).

Por otro lado, la escopolamina (antagonista colinérgico) produce déficits en la adquisición que dependen de la dosis y del tiempo de administración con respecto al momento del entrenamiento (Meyers, 1965). Se han encontrado efectos similares cuando se administra después del entrenamiento, ya que produce amnesia que depende de la dosis y de la intensidad de choque eléctrico que se administre (Durán-Arévalo, Cruz-Morales & Prado-Alcalá, 1990).

CAPÍTULO 5

G A B A

Los aminoácidos son probablemente los transmisores más importantes en el SNC de los mamíferos. Se han separado en dos clases generales: aminoácidos excitatorios y los aminoácidos inhibitorios.

Los aminoácidos excitatorios como el ácido glutámico, ácido aspártico, ácido cisteico ácido homocistéico, tienen como función la de despolarizar las neuronas en el sistema nervioso.

Los aminoácidos inhibitorios como el GABA, glicina, taurina y beta-alanina están encargados de hiperpolarizar las neuronas de los mamíferos, por lo tanto el GABA produce inhibición a través de la hiperpolarización de las membranas al incrementar la conductancia iónica de Cl⁻ y K⁺. Su síntesis en el tejido nervioso es a partir de la alfa descarboxilación del ácido glutámico en presencia de la descarboxilasa del ácido glutámico. Este neurotransmisor se almacena en las vesículas sinápticas y su liberación se debe a un proceso calcio-dependiente que es inhibido por los iones de magnesio (Velasco & Alvarez, 1988).

El GABA fue sintetizado en 1883, se consideró por muchos años como un catabolito de los microbios y plantas hasta que en 1950 fue identificado como un componente normal del SNC en mamíferos.

Se distribuye principalmente en el cerebro y la médula espinal con concentraciones máximas en sustancia nigra, globo pálido e hipotálamo. Existen también altas concentraciones en el colículo inferior, núcleo dentado, colículo superior y gris

periacueductal. Se encuentra concentración media en el putamen, tegmento del puente, núcleo caudado y tálamo medio (Cooper, Floyd & Roth, 1984). Se calcula que el GABA está presente en la tercera parte de todas las sinapsis.

El GABA está involucrado en trastornos neurológicos y conductuales como la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, depresión, enfermedades de Parkinson y de Huntington (Witkin, 1990), así como también en respuestas fisiológicas importantes como la regulación de la presión de la sangre, liberación de hormonas, ingestión de alimentos, locomoción y conducta sexual (Brioni, 1993).

Los estudios llevados a cabo sobre la estriquina, que es un compuesto que inhibe las sinapsis inhibitorias produciendo facilitación, condujeron a la idea de que el GABA está involucrado en el proceso de la memoria. Entre los primeros estudios al respecto se encuentran los de Lashley en 1917 quien reportó facilitación en el aprendizaje por la administración de estriquina en ratas, 10 minutos antes del entrenamiento; esto ocasionaba que se redujera al 60% de los ensayos necesarios para que se alcanzara el criterio de aprendizaje.

Años después McGaugh (1961) encontró que el efecto facilitatorio de la estriquina para el aprendizaje dependía de dos aspectos: la dosis administrada y la ejecución previa de los sujetos, es decir, al utilizar dosis altas o dosis bajas, sólo con dosis bajas se encontró que había facilitación en los sujetos con buena ejecución pero no fue el mismo resultado para los sujetos que exhibieron previamente mala ejecución.

A continuación de manera muy general se presenta la clasificación de varios receptores agonistas de GABA, así como también sus respectivos antagonistas.

Tabla 4. Diferentes tipos de receptores GABA con sus respectivos agonistas y antagonistas:

G A B A		
RECEPTORES	A G O N I S T A S	ANTAGONISTAS
GABA A	MUSCIMOL, PIPERIDINA-4 ÁCIDO SULFÓNICO (P4S), PROGABIDE, TETRAHIDROISOXOZOLO-PIRIDINOL (THIP), 3 AMINOPROPANO ÁCIDO SULFÓNICO (3APS) E ISOGUVACINA	PICROTOXINA BICUCULINA
GABA B	BETA-P-CLOROFENIL GABA (BACLOFEN)	HYDROXI-SACLOFEN, FACLOFEN
GABA C	ÁCIDO CIS-4-AMINO CROTÓNICO (CACA), 5-HIDROXY-3-(1-AMINOPROPYL) ISOXAZOLE, TRANS-2 y TRANS-3-AMINOCYCLOHEXANE CARBOXYLIC ACID	

Existen diferentes receptores del GABA, lo que implica al mismo tiempo que numerosos agentes pueden aumentar o reducir la actividad de GABA. La activación de los receptores a GABA A causan la apertura los ionóforos de cloro, produciéndose una inhibición de la actividad neural ya sea debido a la hiperpolarización a una reducción en la resistencia de la membrana.

Particularmente, la bicuculina es un antagonista altamente específico (Paredes & Agmo, 1991) que reduce la actividad de GABA, actuando competitivamente con el sitio del receptor (Lummis, 1990; Satelle, 1990; en Cruz-Morales, 1992), de tal forma que esta

substancia es capaz de producir facilitación en el aprendizaje de una tarea.

Otro compuesto que produce efectos facilitadores en la memoria, es la picrotoxina (antagonista gabaérgico), si se aplica después del entrenamiento (Castellano & McGaugh, 1989). Efectos facilitatorios en memoria, se encontraron en el trabajo de García-Saldivar & Cruz-Morales (1997), en donde a sujetos entrenados con diferentes intensidades de choque (1.0, 1.5, 2.0 y 2.5) en una tarea de evitación inhibitoria, se les administró bicuculina (4.0 mg/kg) después del entrenamiento.

Con respecto al tipo de tarea, en evitación inhibitoria la retención mejora sólo si la picrotoxina se aplica inmediatamente después de el entrenamiento (Brioni & McGaugh, 1988). En ratones, la bicuculina aplicada intraperitonealmente 48 hr después del ensayo en la misma tarea aumentó la retención de manera dependiente de la dosis (Intrioni, Castellano & McGaugh, 1994). También en evitación inhibitoria la bicuculina produjo aumento de la retención, dicho aumento se trató de bloquear mediante lesiones al núcleo caudado, amígdala e hipocampo y sólo en estas dos últimas zonas se bloquearon dichos efectos (Ammasari, Pavone, Castellano & McGaugh, 1991).

En evitación activa, ya sea la picrotoxina o la bicuculina administrada a ratas intraperitonealmente, 30 días antes de la prueba y hasta 2 días después del entrenamiento mejora la ejecución de la respuesta (Dubrovina & Il'yuchenok, 1988).

En la mayoría de los trabajos con agonistas gabaérgicos, como el baclofen y el muscimol, se ha encontrado que deterioran la respuesta de diversas tareas, como evitación condicionada (Delini Stula, 1977) y evitación pasiva (Dubrovina & Il'yuchenok, 1988).

Estos autores reportaron déficits en la ejecución en ratas a las que se les administró baclofen y muscimol 30 minutos antes del entrenamiento (Dubrovina & Il'yuchenok 1988).

No todos los resultados son consistentes respecto a los efectos inducidos por los agonistas GABA, puesto que cuando se trabajó con baclofen en las tareas de evitación pasiva y evitación activa a dosis de 2.5 y 10.0 mg/kg, 20 minutos después del entrenamiento, se obtuvo facilitación (Georgiev, Yorkov & Kambourova, 1988).

Otro trabajo que confirma los resultados del deterioro de la respuesta de un grupo de ratones en una tarea de evitación pasiva al administrar muscimol son los de Ammassari, Pavone, Castellano & McGaugh (1991). Por su parte Intrioni, Castellano & McGaugh, (1994) encontraron resultados similares mediante la administración sistémica de muscimol al dañar la retención a un grupo de ratones en una tarea de evitación pasiva.

Se han encontrado resultados diferentes al administrar muscimol en los experimentos llevados a cabo por Nabeshima, Noda, Ito & Kameyama (1988), ya que este compuesto se utilizó para revertir el efecto amnésico de la cicloheximida (que es un inhibidor de la síntesis de proteínas). Nabeshima, Noda & Kameyama (1988) encontraron también que la bicuculina y la picrotoxina aplicadas subcutáneamente producen amnesia, resultados contrarios a los reportados por la mayoría de investigadores. En este caso estos compuestos en una tarea de evitación pasiva, produjeron amnesia y que tales efectos amnésicos fueron revertidos con la administración de muscimol. En este experimento el muscimol actuó como una droga con efectos antiamnésicos.

Las diferencias encontradas con los compuestos gabaérgicos,

pueden deberse a diferencias en el procedimiento, tarea, intensidades de choque, dosis, etc.

CAPÍTULO 6

SECCION EXPERIMENTAL

6.1.- Antecedentes relevantes

Sería importante conocer la manera exacta en que interactúa el sistema colinérgico con el gabaérgico, con respecto al proceso de consolidación de la memoria.

El presente trabajo trata de establecer el efecto del antagonista colinérgico la escopolamina (dosis que producen amnesia), en combinación con un antagonista (bicuculina) y un agonista (muscimol) de los receptores GABA_A, sobre la consolidación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria entrenada con diferentes intensidades de estímulo nociceptivo.

Uno de los aspectos por estudiar se refiere al efecto de la intensidad de choque cuando se administra algún fármaco y se ha encontrado que la administración de 8.0 mg/kg de escopolamina, induce amnesia si se entrena a los sujetos con intensidades intermedias (Cruz Morales, 1992).

Pero cuando los sujetos son entrenados con intensidades extremas bajas o altas no hay efecto (Durán-Arévalo, Cruz-Morales & Prado-Alcalá, 1990; Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García & Prado-Alcalá, 1993).

Quirarte, et al. (1993) encontraron que al inyectar escopolamina utilizando intensidades de choque de 0 a 1.0 mA con incrementos de 0.1 mA, sólo con las intensidades menores a 0.6 mA no se presenta la amnesia, pero si hay un efecto protector

amnésico de la E en intensidades de 0.7 y 0.8 mA; es decir que con bajo reforzamiento se obtiene un efecto protector contra la amnesia, en una tarea de evitación pasiva.

Sin embargo, cuando se administra un choque de intensidad alta (3.0, 6.0 y 9.0 mA) no se presenta el efecto amnésico de la escopolamina (Durán-Arévalo, Cruz-Morales & Prado-Alcalá, 1990).

Cuando se evaluó el efecto de los antagonistas GABAérgicos picrotoxina y bicuculina no se observó efecto sobre la ejecución en la tarea de evitación inhibitoria. Pero al administrarse cualquiera de ellos en combinación con escopolamina se revierte el efecto amnésico de ésta (Cruz-Morales en preparación).

Cruz-Morales (1992) reporta los resultados de varios agonistas y antagonistas GABAérgicos y muy en particular en este trabajo se citan los datos de los grupos tratados con bicuculina (B), muscimol (M) y los de cada uno de estos compuestos en combinación con escopolamina a dosis amnésicas. La bicuculina (2.0 mg/kg) produjo amnesia en una tarea de evitación inhibitoria entrenada con 2.5 mA. Al combinar esta misma substancia con escopolamina (B-E) se pudo observar que el grupo mejoró la retención. En el grupo tratado con muscimol los resultados mostraron que el muscimol no produjo déficits en la ejecución de la tarea, pero revirtió el efecto amnésico de la escopolamina.

Los resultados de estos trabajos sugieren la participación de otros sistemas neuroquímicos como el GABA, además del colinérgico, en la consolidación de la memoria; y que estos dos sistemas, el colinérgico y el gabaérgico interactúan entre sí en la modulación de la memoria, aunque no se conoce el mecanismo mediante el cual lo hacen.

6.2.- Metodología

OBJETIVO ESPECIFICO DE LA INVESTIGACION.- Estudiar el efecto de la administración de E en combinación con M o B después del entrenamiento, en una tarea de evitación inhibitoria, entrenada con intensidades de 1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 mA, de choque eléctrico.

MÉTODO GENERAL

Sujetos.

Tenían un peso aproximado de 250 a 350 gramos, con agua y alimento disponibles antes y durante el experimento. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a grupos de 10 ratas cada uno.

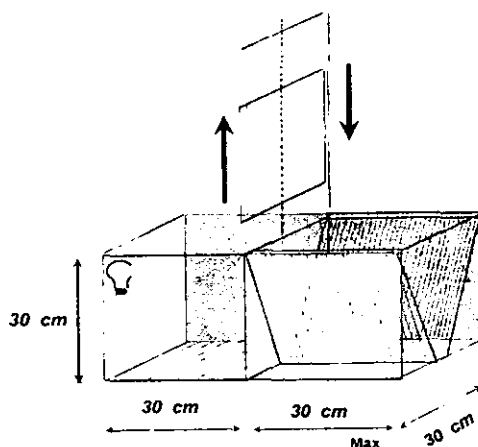
Drogas

Hidrobromuro de escopolamina (E), muscimol (M) y bicuculina (B) (SIGMA), disueltas en solución salina al 0.9 % (SAL).

Aparatos

Se utilizó una cámara de dos vías, construida de acrílico y madera. El comportamiento de seguridad se iluminó con un foco de 15 watts, el piso estaba conformado con barras de acero inoxidable. El compartimiento de castigo carecía de luz y el piso estaba formado por dos placas de acero inoxidable que estaban conectadas a un estimulador (marca Narco, modelo S1-10). Las placas se unían con las paredes del comportamiento, eso permitía que los sujetos hicieran contacto con las placas todo el tiempo y recibieran el choque eléctrico. Queda representado el esquema de

la cámara de la siguiente manera:



Por último, respecto a los aparatos utilizados, la cámara y el estimulador estaban conectadas a una computadora Commodore 64 que permitió el control de los eventos y el registro de las latencias. La cámara de condicionamiento se localizaba dentro de un cuarto oscuro sono-amortiguado provisto de ruido blanco.

Entrenamiento

El primer día se introducía al sujeto al compartimiento de seguridad durante 10 s, al término de los cuales se abría la compuerta que permitía acceso al compartimiento de castigo. Se medía el tiempo que tardaba en pasar a ese compartimiento (latencia de adquisición), una vez ahí se cerraba la compuerta y se administraba un choque de 5 s al término de los cuales se abría la compuerta y se tomaba el tiempo en que tardaba la rata en regresar al compartimiento de seguridad (latencia de escape), donde permanecía durante 30 s, después de 5 min se inyectaba intraperitonealmente al sujeto y se le regresaba a su jaula.

A las 24 horas en la sesión de retención se repetía el procedimiento anterior excepto por la presentación del choque y se registraba la latencia de retención; si el sujeto no cruzaba en 600 s se daba por terminada la sesión.

Tratamientos

Los sujetos fueron asignados a 25 grupos y entrenados con una corriente de 1.0, 1.5, 2.0 ó 2.5 mA (según el grupo); 80 volts; duración de 50 mseg; y una frecuencia de 100 cps. A excepción del grupo sin choque (SCH), todos los grupos fueron entrenados de manera independiente con una de las intensidades y recibieron uno de los siguientes tratamientos: cuatro grupos fueron entrenados con cada una de las intensidades y tratados con Sal; cuatro grupos fueron entrenados de la misma forma recibieron E (8.0 mg/kg); cuatro grupos fueron entrenados de la misma forma y se les aplicó M (2.0 mg/kg); otros cuatro grupos recibieron B (2.0 mg/kg); finalmente, cuatro grupos fueron inyectados con E en combinación con M (M+E) y otros cuatro grupos con E en combinación con B(B+E). Las drogas fueron administradas intraperitonealmente cinco minutos después del entrenamiento.

El criterio para determinar las dosis fue tomado de los resultados obtenidos en un trabajo previo (Cruz Morales, 1992), donde los resultados indican que la E en dosis de 8.0 mg/kg produjo amnesia en intensidades que oscilan de 2.5 a 3.0 mA.; la B al utilizar dosis de 1.0 y 2.0 mg/kg provocó amnesia, pero cuando se combinó con la E (B+E), se encontró que en la dosis de 2.0 mg/kg la B es capaz de revertir la amnesia causada por la E; y respecto al M, se encontró que la dosis utilizada de 2.0 mg/kg no produjo amnesia como podría esperarse por ser éste un agonista

colinérgico, además también se observó que el M es capaz de revertir la amnesia cuando se combina con E (M+E) a intensidades de choque de 2.5 o 3.0 mA.

Estos datos donde la intensidad de choque ha sido parte fundamental de los resultados así como los obtenidos en relación a determinadas dosis, nos conduce a experimentar intensidades de choque menores y elegir una dosis única con el fin de un mejor manejo de las variables independientes.

Tabla 5. Se muestra el total de los grupos empleados, por tratamiento e intensidad.

SAL	E	M	M+E	B	B+E	SCH
1.0 mA	1.0 mA	1.0 mA	1.0 mA	1.0 mA	1.0 mA	0.0
1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	
2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	

Análisis estadístico.

Se realizaron análisis de varianza no paramétricos independientes para comparar las latencias de adquisición, de escape y de retención, empleando la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando se encontraron diferencias significativas se empleó la prueba U de Mann-Whitney para comparar pares de grupos.

6.3.- Resultados

Se analizaron las latencias de adquisición, escape y retención para cada una de las intensidades. En las latencias de adquisición no se encontraron diferencias significativas, en ninguna de las intensidades. Cuando se compararon las latencias de escape por intensidad no se encontraron diferencias significativas. En las latencias de retención se encontraron diferencias significativas para todas las intensidades.

En la Figura 1 se muestran las latencias de retención para los grupos SCH, SAL, y E con cada una de las intensidades. La ordenada representa la mediana de las latencias de retención en segundos y en la abscisa a cada uno de los grupos tratados.

El grupo, al que no se aplicó choque (SCH), a las 24 horas mostró una latencia de retención baja, es decir, los sujetos pasaban al compartimiento de castigo de forma inmediata. Todos los grupos tuvieron diferencias significativas en relación a este grupo.

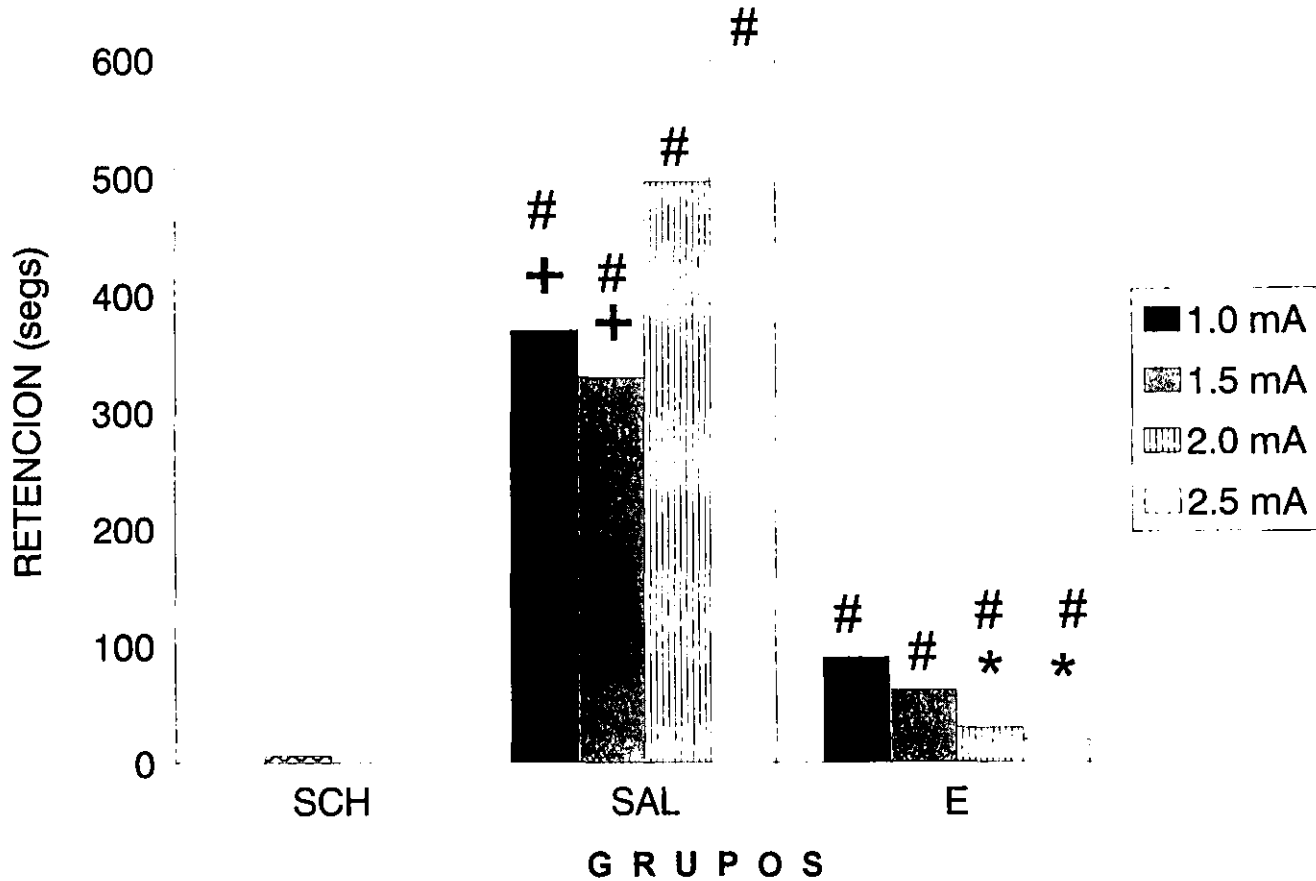
Los grupos tratados con SAL mostraron un mejoramiento en la retención al aumentar la intensidad del choque. Los grupos entrenados con 1.0 y 1.5 mA difirieron del grupo entrenado con la mayor intensidad de 2.5 mA ($U=23.00$, $p<0.05$; $U= 18.00$, $p<0.01$ respectivamente).

En el caso de los grupos tratados con E se observaron latencias de retención bajas en todas las intensidades. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de E. Al comparar los diferentes grupo de E contra sus respectivo grupos de SAL, se encontraron diferencias

significativas para las intensidades de 2.0 y 2.5 mA ($U=26.5$; $p=0.0378$, para 2.0 mA y $U=7.000$; $p=0.0006$; para 2.5 mA).

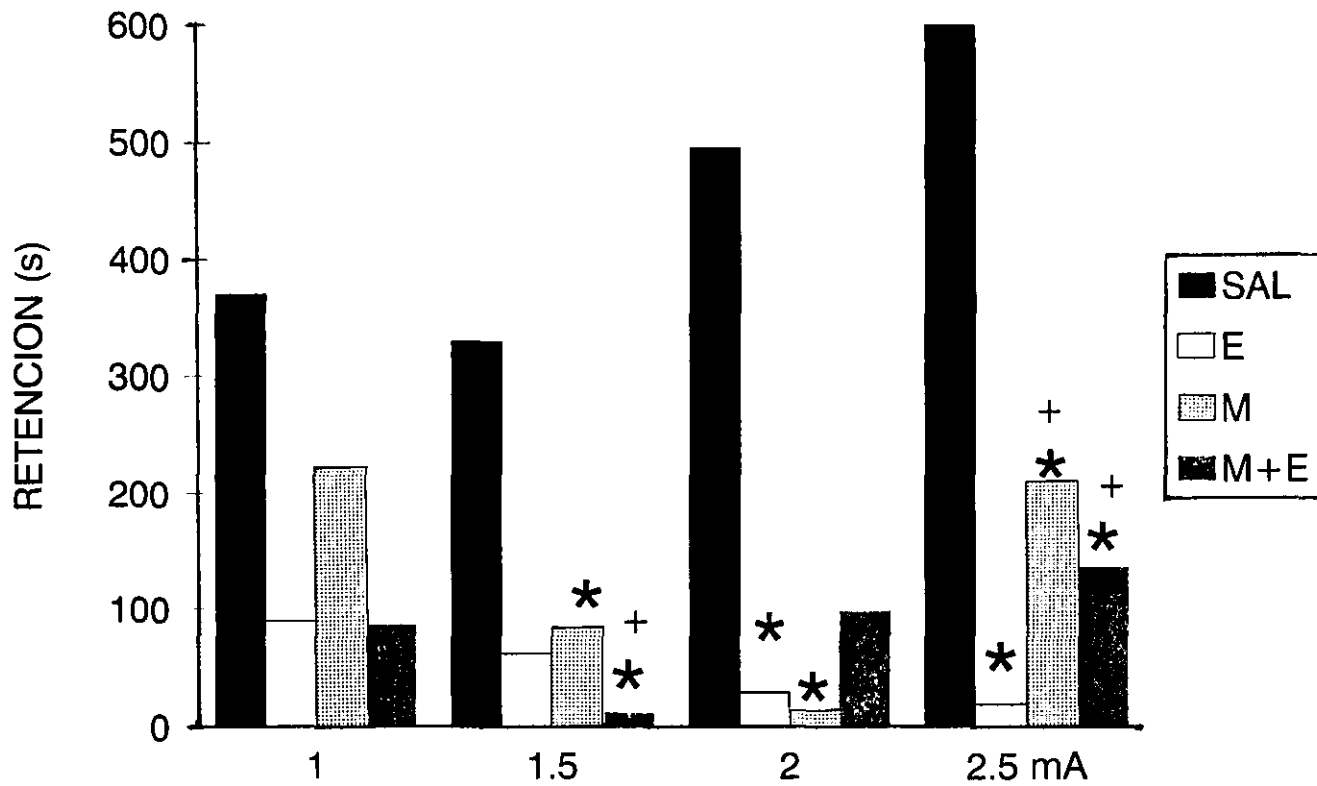
En la Figura 2, se muestran los resultados de los grupos tratados con M y M+E y la comparación de éstos con los grupos de SAL y E. En general los grupos tratados con M tienen latencias de retención bajas, se puede observar que al comparar los grupos tratados con M y sus respectivos grupos de SAL se presentaron diferencias significativas en los grupos de 1.5, 2.0, y 2.5 mA ($U=20.00$, $p<0.01$; $U=12.00$, $p<0.002$; y $U=19.00$, $p<0.01$); únicamente el grupo entrenado con 1.0 mA no mostró diferencias significativas. En cambio al hacer la comparación contra los grupos de E, sólo en el grupo entrenado con la intensidad 2.5 mA, se presentaron diferencias significativas ($U=27.00$, $p<0.05$).

Al comparar los grupos tratados con M+E contra los grupos de SAL se observó un patrón similar al observado con M (Figura 2). Se encontraron diferencias en los grupos entrenados con las intensidades de 1.5 y 2.5 mA: ($U=10.00$, $p=0.0012$ para el primer caso y $U=13.00$, $p=0.0026$ en el segundo) lo cual indica cierto grado de amnesia para M+E; la comparación de los mismos grupos de M+E con sus respectivos grupos de E, mostró diferencias significativas para la intensidad de 1.5 mA ($U=23.00$, $p=0.0206$) y 2.5 mA ($U=20.0$, $p=0.0117$).



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 1. Mediana de las latencias de retención en segundos de los grupos entrenados con cada intensidad y que recibieron los siguientes tratamientos: Solución salina (SAL), Escopolamina (8.0 mg/kg; E), y el grupo sin choque (SCH). * $p < 0.05$ vs SAL. # $p < 0.05$ vs SCH. + $p < 0.05$ vs E .



INTENSIDAD

Figura 2. Medianas de la retención evaluada a las 24 hrs después de los siguientes tratamientos: Solución salina (SAL), Escopolamina (E), muscimol (M), muscimol más escopolamina (M+E). * $p < 0.05$ vs SAL. + $p < 0.05$ vs E.

En la Figura 3, se muestran los resultados obtenidos para los grupos tratados con B y B+E y la comparación de éstos con los grupos de SAL y E. En general se observaron latencias de retención bajas, excepto en el grupo de 2.5 mA por la administración de B. En todos los grupos tratados con B+E se observaron latencias de retención bajas independientemente de la intensidad con que fueron entrenados.

Al comparar los grupos de B contra sus respectivos grupos de SAL se encontró que sólo el grupo entrenado en la intensidad de 1.5 difirió de su respectivo grupo de salina $U = p = .024$, en la intensidad de 2.0 a pesar de que en la gráfica puede observarse diferencias, éstas no son significativas debido a la variabilidad de los datos que presentó dicho grupo. Al hacer la comparación contra los grupos de E, en la misma gráfica se puede observar que sólo en la intensidad de 2.5 mA se presentan diferencias significativas ($U = 17.00$; $p = .0063$).

Al realizar la comparación de los grupos de B+E contra los de SAL (Figura 3) se encontraron diferencias significativas para todas las intensidades: ($U = 22.00$, $p = .0171$, para la intensidad de 1.0 mA; $U = 10.50$, $p = .0014$, para la de 1.5 mA; $U = 23.00$; $p = .0206$ en la de 2.0 mA y $U = 19.00$; $p = .0096$, para 2.5 mA). Al confrontar estos mismos grupos con sus respectivos grupos de E (Figura 3) el efecto es similar al de ésta, es decir no hubo diferencias significativas a excepción del grupo de 1.5 mA ($U = 24.50$ $p = .0270$).

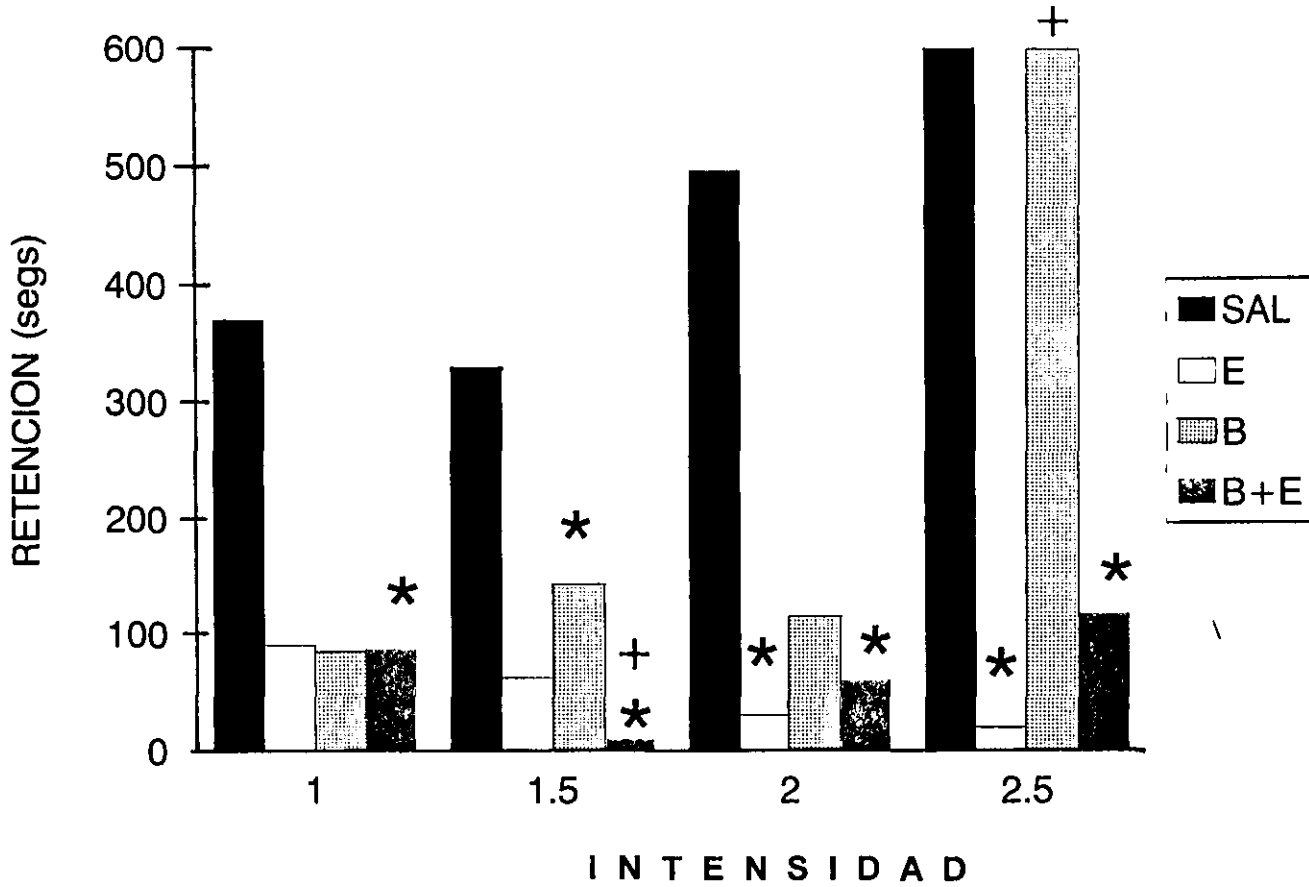


Figura 3. Medianas de la retención evaluada a las 24 hrs después de los siguientes tratamientos: Solución salina (SAL), escopolamina (E), bicuculina (B) y bicuculina más escopolamina (B+E). * $p < 0.05$ vs Sal. + $p < 0.05$ vs E

Tabla 6. Niveles de significancia de la prueba U de Mann Whitney.

mA		1. 0				1. 5				2. 0				2. 5			
mA	VS	E	SCH	M	M+E	SAL	E	M	M+E	SAL	E	M	M+E	SAL	E	M	M+E
1.0	SAL	--	.0001	--	--	--	--	.0117	.0010	--	.0229	.0016	--	.0206	.0016	--	--
	E	X	.0033	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	.0078	--	--	--
	SCH		X	.0003	.0001	.0001	.0003	.0003	.0320	.0001	.0003	.0078	.0012	.0001	.0003	.0004	.0001
	M			X	--	--	--	--	.0117	--	--	.0171	--	.0051	.0294	--	--
	M+E				X	--	--	--	.0041	--	--	.0020	--	.0254	.0247	--	--
1.5	SAL					X	--	.0117	.0012	--	.0206	.0012	--	.0078	.0010	--	--
	E						X	--	.0206	--	--	.0171	--	.0206	--	--	--
	M							X	.0348	.0348	--	.0206	--	.0010	--	--	--
	M+E								X	.0016	.0294	--	.0410	.0003	--	.0106	.0033
2.0	SAL									X	.0378	.0020	--	--	.0078	--	--
	E										X	--	--	.0078	--	--	--
	M											X	.0247	.0004	--	.0117	.0026
	M+E												X	.0096	--	--	--
2.5	SAL													X	.0006	.0096	.0026
	E														X	.0410	.0117
	M															X	--
	M+E																X

Abreviaturas: Solución salina (SAL), escopolamina (E), grupo sin choque (SCH), muscimol (M), muscimol en combinación con escopolamina (M+E).

Tabla 7. Niveles de significancia de la prueba U de Mann Whitney.

mA	1. 0				1. 5				2. 0				2. 5				
	VS	E	SCH	B	B+E	SAL	E	B	B+E	SAL	E	B	B+E	SAL	E	B	B+E
1. 0	SAL	--	.0001	--	.0171	--	--	.0247	.0020	.0294	--	--	.0078	.0206	.0016	--	--
	E	X	.0033	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	.0078	--	--	--
	SCH		X	.0003	.0010	.0001	.0003	.0002	.0482	.0001	.0026	.0063	.0026	.0001	.0003	.0001	.0012
	B			X	--	.0445	--	--	.0106	--	--	--	--	.0041	--	--	--
	B+E				X	.0070	--	--	.0320	.0482	--	--	--	.0026	--	.0348	--
1. 5	SAL					X	--	.024	.0014	--	.0206	--	.0051	.0078	.0010	--	--
	E						X	--	.0270	--	--	--	--	.0206	--	--	--
	B							X	.006	--	--	--	--	.0010	.0294	.0482	--
	B+E								X	.0033	.0348	--	--	.0010	--	.0041	.0294
2. 0	SAL									X	.0378	--	.0206	--	.0078	--	--
	E										X	--	--	.0078	--	.0410	--
	B											X	--	.04	--	--	--
	B+E												X	.0007	--	.0171	--
2. 5	SAL													X	.0006	--	.0096
	E														X	.0063	--
	B															X	--
	B+E																X

Solución salina (SAL), escopolamina (E), grupo sin choque (SCH), bicuculina (B), bicuculina en combinación con escopolamina (B+E).

6.4.- Discusión

En este paradigma de evitación pasiva o inhibitoria, se ha observado que cuando los Ss se introducen al compartimiento de seguridad que se encuentra iluminado y se les permite el acceso al compartimiento que está oscuro, los sujetos intactos exploran y terminan cruzando al compartimiento de castigo; si al día siguiente se repite el procedimiento los Ss cruzan con una latencia menor. En los casos en los que se entrena a los sujetos con una intensidad de choque en el compartimiento oscuro y se evalúa la retención a las 24 horas, los sujetos no cruzan el compartimiento o aumentan las latencias de retención, como ocurrió en el caso de SAL; las latencias de retención se emplean como un índice de adquisición y/o consolidación. Las latencias de retención bajas indican que no hubo aprendizaje o consolidación, mientras que latencias largas indican que hubo aprendizaje o una buena retención.

En los casos en los que se evalúa el efecto de la administración después del entrenamiento de alguna droga, y la ejecución es evaluada a las 24 horas, las latencias cortas son consideradas como un índice de amnesia, mientras que las latencias largas indican una buena memoria o recuerdo.

De acuerdo a lo antes dicho, en el presente experimento el grupo que no recibió choque, mostró una latencia de retención baja, ya que al no asociar el choque con el compartimiento, cruza rápidamente. Al comparar los grupos de solución salina con el grupo sin choque se encontraron diferencias significativas.

En los grupos controles inyectados con solución salina se observa que las latencias de retención son mayores que la del grupo sin choque, lo cual quiere decir que los sujetos sí

aprendieron. En segundo lugar, se observó una relación directamente proporcional entre las latencias de retención y la intensidad del choque, es decir a mayor intensidad del choque mayor retención. Este resultado concuerda con lo que mencionan Gold & Zornetzer (1983) en el sentido de que al entrenar a los sujetos con un choque eléctrico débil éstos muestran latencias bajas de retención, o por el contrario que al recibir un fuerte choque, los sujetos muestran latencias más altas. En esta situación podría deducirse que dicho efecto modula la relación con otros sistemas neuroquímicos como puede ser el catecolaminérgico.

Por otra parte la E, antagonista del sistema colinérgico, tal y como se esperaba, produjo amnesia en todas las intensidades. Estos datos coinciden con los reportes de Meyers (1965) donde la escopolamina administrada después del entrenamiento indujo amnesia en una tarea de evitación pasiva; efectos similares fueron reportados por Cruz-Morales et al. (1992) donde al estudiar el efecto de la administración de escopolamina en una tarea de evitación pasiva entrenada con intensidades de choque de 2.5 a 3.0 mA, encontró que dosis equivalentes de E produjeron amnesia en los sujetos entrenados con bajas intensidades, mientras que los grupos entrenados con altas intensidades no se manifestó el efecto amnésico de la escopolamina. En nuestro caso la escopolamina presentó un efecto amnésico en los grupos de 2.0 y 2.5 mA, al compararlos contra sus respectivos grupos de SAL ya que tuvo diferencias significativas. También los grupos de 1.0 y 1.5 mA presentaron diferencias significativas cuando se compararon los mismos grupos contra escopolamina en las intensidades de 1.0 y 1.5. Nuestros resultados muestran por lo tanto que de 1.0 mA a 2.5 mA la escopolamina produce amnesia y en un momento dado pueden servir

como referencia en los estudios llevados a cabo con diferentes intensidades, ya que los datos obtenidos por Durán-Arévalo (1990) reportan que la administración de E no tiene efecto en los sujetos entrenados con altas intensidades y los de Quirarte (1993) quien tampoco encontró efecto cuando se trabaja con bajas intensidades.

El bloqueo de la actividad colinérgica inducida por la escopolamina necesariamente tiene relación directa con una variable como la intensidad de choque, ya que al parecer, para que ocurra dicho bloqueo se necesita de una estimulación mínima suficiente y dentro de cierto rango para que esto ocurra. No debe descartarse el hecho de que cuando se utilizan intensidades de choque muy altas y ante las cuales el efecto amnésico no se presenta, se pongan en funcionamiento otros sistemas neuroquímicos como puede ser el catecolaminérgico, presumiblemente por la liberación de adrenalina de la situación aversiva durante el aprendizaje.

Los resultados de este experimento confirman que es esencial la integridad del sistema colinérgico en la consolidación de la memoria.

En lo concerniente al muscimol, éste es un agonista a receptores GABA A, y se sabe que cuando es administrado produce alteraciones en la actividad motora del sujeto, lo cual es controlado a través de su aplicación después del entrenamiento y llevando a cabo la prueba de retención 24 horas después.

Cuando se compararon los grupos del agonista GABAérgico M contra los grupos de SAL, hubo diferencias significativas en los grupos entrenados con 1.5 y 2.0. y 2.5 mA, lo cual indicó que el muscimol produjo amnesia. Por otra parte cuando se compararon estos mismos grupos contra los de E, sólo en la intensidad de 2.5 mA se encontraron diferencias significativas, lo cual indica que

en este grupo se produjo un menor grado de amnesia comparado con el grupo de E, ya que no se puede hablar de una buena ejecución por las diferencias observadas con su respectivo grupo de salina. Los datos obtenidos concuerdan con la mayoría de los reportes, por ejemplo: Delini Stula (1977) encontró deterioro de la respuesta en una tarea de evitación condicionada. Estos datos coinciden con los reportados por Dubrovina & Il'yuchenok en 1988, aunque en este caso el muscimol se aplicó 30 minutos antes del entrenamiento, por lo que se estaba evaluando la adquisición. También para el caso de post-entrenamiento, los resultados coinciden con los de Ammassari, Pavone, Castellano & McGaugh (1991) quienes hallaron amnesia en ratones a los que se les aplicó la sustancia sistémicamente. De la misma forma en el estudio de Intrioni, Castellano & McGaugh (1994) donde el muscimol causó deterioro de la respuesta en una tarea de evitación inhibitoria en ratones. En el presente estudio el efecto amnésico se manifiesta en función de la magnitud del reforzamiento, es decir la amnesia se observó en nuestro caso en las intensidades de 1.5, 2.0 y 2.5 mA, pero no en la intensidad de 1.0 mA donde el muscimol no tiene efecto, en esta intensidad se coincide con el caso de Cruz-Morales quien no encontró efecto sobre la retención, aunque en este caso las intensidades utilizadas fueron de 2.5 y 3.0 mA. Por otro lado, si comparamos los resultados obtenidos en la intensidad de 2.5 en nuestro caso hubo amnesia en el otro no la hubo tal vez debido a que en este caso la consolidación se apresuró debido a la intensidad, y las diferencias respecto a este trabajo se deriven quizá debido a diferencia de voltaje que se utilizó. Como puede observarse los resultados obtenidos con el M siguen siendo contradictorios porque por un lado las diferentes intensidades utilizadas arrojan resultados ya sea de deterioro o no de la respuesta,

desafortunadamente aún no se tiene claro la manera de interacción de los receptores del M.

Se ha reportado que el M tiene efectos antiamnésicos, es decir que es capaz de revertir la amnesia (Nabeshima et al., 1991), sin embargo, en el presente trabajo estos resultados no se confirman totalmente pues sólo se obtuvo este efecto en la intensidad de 2.5 mA. Otro aspecto interesante es el que se obtuvo cuando el M potenció el grado amnésico de la E en la intensidad de 1.5 mA. Los datos obtenidos en la intensidad de 2.5 mA coinciden con los de Cruz-Morales (1992) donde el muscimol revirtió el efecto amnésico de la escopolamina; y con los de Nabeshima et al., (1988) en las tareas de evitación pasiva y supresión condicionada, donde el muscimol también revirtió el efecto amnésico provocado en este caso por bicuculina. Por otra parte, de acuerdo con lo que mencionan Gold y Zornetzer (1983), nuevamente aparece en este caso un efecto neuromodulador que se deriva del entrenamiento con determinadas intensidades de choque .

Respecto al antagonista GABAérgico B se sabe que produce un aumento en la liberación de la ACh de la corteza cerebral (Hemsworth & Neal, 1968) al inhibir la actividad de la enzima responsable de la degradación de la acetilcolina la AChE, y que por otro lado, niveles muy altos de ACh puede provocar un efecto amnésico, lo que es indicativo de que la bicuculina tiene relación estrecha con el sistema colinérgico.

En la mayoría de los reportes sobre este antagonista se ha reportado un efecto facilitatorio sobre la memoria (Brioni, 1988; Castellano, 1993; Dubrovina & Il'yuchenok, 1988), sin embargo también se ha reportado que produce amnesia (Nabeshima, 1988), o que la produce en función de la dosis y de la magnitud del reforzamiento (Cruz-Morales, 1992). En un estudio equivalente al

del presente trabajo, se encontró que una dosis de 4.0 mg/kg de B tenía poco efecto sobre la retención pero en combinación con E revertía la amnesia en los grupos entrenados con 2.0 y 2.5 mA (García-Saldivar & Cruz-Morales, 1997). Nuestros resultados demuestran que la dosis empleada de B produjo amnesia en el grupo entrenado con 1.5 mA. Respecto al resultado obtenido en la intensidad de 2.5 que fue el de buena retención podría decirse que la B cumple con las expectativas como antagonista gabaérgico quizá actuando mediante su mecanismo de acción competitiva ocupando el sitio del receptor por un lado, y por otro la relación del sistema colinérgico y GABAérgico parece estar modulado por las diferentes intensidades de choque; en intensidades bajas al parecer se requiere de un mínimo de estimulación que active al sistema colinérgico a diferencia de cuando se entrena con intensidades mayores pues al parecer otros sistemas neuroquímicos participan en este caso.

La administración de B en combinación con E produjo amnesia, contrario a lo observado en otros trabajos, donde la administración de B revirtió la amnesia inducida por E, sin embargo se emplearon diferentes dosis e intensidades de choque (Cruz-Morales, 1992). Se sugiere que la dosis empleada de B es incapaz de revertir la amnesia inducida por E. En nuestro caso pudiera ser que para todas las intensidades el bloqueo colinérgico provocado por la E no pudo ser desactivado porque las dosis utilizadas de B no fueron suficientes, y que este efecto amnésico potenciado en la intensidad de 1.5 indica que se requiere cierta intensidad de choque para activar o desactivar el sistema colinérgico.

6.5.- Conclusiones

En los grupos tratados con solución salina se encontró que a mayor intensidad del estímulo nociceptivo, la retención fue más alta, es decir mientras más fuerte es la experiencia del aprendizaje, los sujetos tienen una mejor consolidación.

La administración de escopolamina produjo amnesia con todas las intensidades. Estos resultados confirman que la acetilcolina juega un papel importante en la consolidación de la memoria (Deustch 1969, Prado-Alcalá, 1985), y que este efecto efecto es dependiente de la magnitud del reforzamiento (Cruz-Morales, 1990; Quirarte, 1993).

Al igual que en el caso de la escopolamina, la administración de muscimol produjo amnesia en las diferentes intensidades en relación a los grupos de solución salina excepto con 1.0 mA; aunque este efecto no es tan claro en la intensidad de 2.5 debido a que también tuvo diferencias estadísticamente significativas en relación a E.

La combinación de escopolamina y muscimol (M+E) produjo amnesia en los grupos de 1.5 y 2.5 en comparación con los grupos de SAL.

Los resultados de B muestran dos aspectos diferentes, por un lado produjo amnesia sólo con 1.5 mA y por otro, en las otras (1.0, 2.0 y 2.5 mA) no hubo efecto.

La administración de B+E produjo amnesia para todas las intensidades, y en la intensidad de 1.5 la B potenció el efecto amnésico de la E. Los efectos de la bicuculina sobre la memoria dependen de la dosis y de la magnitud del reforzamiento.

El tipo de tarea que se ha empleado (evitación inhibitoria),

las diferentes intensidades de choque, dosis, así como la cepa utilizada, etc. pueden ser factores importantes en las diferencias con otro tipo de investigaciones. Los datos proporcionados en este estudio sugieren que existe una relación entre los sistemas colinérgico y gabaérgico con respecto a la intensidad de un estímulo nociceptivo que afecta el comportamiento de consolidación en el proceso de memoria.

REFERENCIAS

- Adams, J. A. (1983). Aprendizaje y memoria. México: El manual moderno.
- Ammasari, T. M., Pavone, F., Castellano C. & McGaugh, J. L. (1991). Amygdala and dorsal hippocampus lesions block the effects o GABAergic drugs on memory storage, Brain Research, 551, 104-109.
- Azrin, N. H. & Holz, W. C. (1980). Castigo. En W. K. Honig, Conducta operante, investigación y aplicaciones. México: Editorial Trillas, 2, 455-531.
- Bammer, G. (1982). Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: a review and some new results. Neuroscience and Behavioral Reviews, 6, 247-296.
- Baratti, C. M., Huygens, P., Miño, A., Merlo, A. & Gardela, J. (1979). Memory facilitation with postrial injection of oxotremorine and physostigmine in mice. Psychopharmacology, 64, 85-88.
- Baratti, C. M., Introini, Y. B., Huygens, P. & Gusovsky, F. (1983). Possible cholinergic-dopaminergic link in memory facilitation induced by oxotremorine in mice. Psychopharmacology, 80, 161-165.
- Bower, G. H. & Hilgard, E. R. (1989). Teorías del aprendizaje. México: Editorial Trillas.
- Brioni, J. D., Nagahara. A. H. & McGaugh, J. L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. Brain Research, 487, 105-112.
- Brioni, J. D. (1993) Role of GABA during the multiple consolidation of memory. Drug Development Research, 28, 3-27

- Brown T. & Wallace P. M. (1991). Psicología fisiológica. México: Editorial Mc Graw Hill.
- Carlson, N. (1994). Fisiología de la conducta. Barcelona: Editorial Ariel.
- Castellano, C. (1989). Retention enhancement with post-training picrotoxin: Lack of state dependency. Behavioral and Neural Biology, 51, 165-170.
- Castellano, C., Cestari, V, Cabib, S & Puglisi-Allegra, S. (1993). Strain-dependent effects of post-training GABA receptor agonists and antagonists on memory storage in mice. Psychopharmacology, 111, 134-138.
- Cooper, R. J., Floyd E. B. & Roth R.H. (1984). Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. México: Editorial Manual Moderno.
- Cruz Morales, S. E. (1992). Interacción de los sistemas Colinérgico y Gabaérgico en memoria. Tesis de Doctorado, Facultad de Medicina.
- Cruz Morales, S. E., Quirarte, G. Diaz del Guante M. A. & Prado Alcalá, R. (1993). Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. Life Science, 16, 1325-1330.
- Cruz Morales, S.E. & Prado Alcalá, R. (En preparación). Concurrent GABAergic and cholinergic blockades effects on memory consolidation of inhibitory avoidance trained with high and low footshock intensity.
- Davidoff, I. I. (1989). Introducción a la psicología. México: Editorial McGraw Hill.
- Delini-Stula, A. (1977). Baclofen-induced modification of conditioned discriminative avoidance behavior and contraversive turning in the rat. Eur. J. Phfarmacol., 46 265-274
- Deustch, A. J. (1983). The cholinergic synapse and the site of

- memory. En: A. J. Deustch. The physiological basis of memory. New York: Academic Press.
- Dubrovina, N.I. & Il'yuchenok. (1988). Effect of activation and blockade of the GABAergic system on disturbance of memory trace reproduction. Neuroscience Behavior Physiology, 188, 274-279.
- Dudai, Y. (1989). The neurobiology of memory: concept, finding, trend. Nueva York: Oxford University Press.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. E., & Prado-Alcalá, R. A. (1990). Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning?. Brain Research, 24, 725-727.
- Finger, S. (1994). Origins of neuroscience. a history of exploration into brain function. Nueva York: Oxford University Press.
- García-Saldívar, N. L. & Cruz-Morales S. E. (1997). Efectos de drogas GABAérgicas sobre la consolidación de la memoria en condiciones de bajo reforzamiento. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.
- Georgiev, V. P., Yonkov, D. Y. & Kambourova, T. S. (1988). Interactions between angiotensin II and baclofen in shuttle-box and passive avoidance performance. Neuropeptides, 12, 155-158.
- Gold, P. E. (1986). The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. Behavioral and Neural Biology, 46, 87-98.
- Gold, P. & Zornetzer S. (1983). The Nnemon and its juices: Neuromodulation of memory Processes. Behavioral and Neural Biology, 38, 151-189.
- Hemsworth, B.A. & Neal, M. J. (1968). The effect of central stimulant drugs on acetylcholine release from rat cerebral

- cortex. British Journal of Pharmacology, 34, 543-550.
- Hess, E. (1978). Improntación: experiencias tempranas y desarrollo psicobiológico de los vínculos. México: Editorial Trillas.
- Hilgard, E. & Bower, G. H. M. (1986). Teorías del aprendizaje. México: Editorial Trillas.
- Honig, W. K. (1980). Conducta Operante, investigación y aplicaciones. México: Editorial Trillas.
- Introini-Collison, I. B. Castellano, C. & McGaugh, J. L. (1994). Interaction of GABAergic and b-noradrenergic drugs in the regulation of memory storage. Behavioral and Neural Biology. 61 (2) 150-155
- Izquierdo, Y. (1989). Different forms of post-training memory processing. Behavioral and neural biology, 51, 171-202
- John E. R. (1977). Mecanismos de la memoria. México: Editorial Trillas.
- Kandel, E., Jessell, T. & Schwartz, J. (1996). Neurociencia y conducta. México: Editorial Prentice Hall.
- Kimble, D. P. (1982). La psicología como ciencia biológica, México: Editorial Trillas.
- Kolb, B. & Whishaw I. Q. (1986). Fundamentos de neuropsicología humana. Barcelona: Editorial Labor.
- McGaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage, Annual Review of Neuroscience, 12, 255-287
- McGeer, P. L., McGeer, G. E., Mizukawa H. T. & Peng J. H. (1987). Distribution of cholinergic neurons in human brain. En Dun N.J. & L. R. Perlman: Neurobiology of acetylcholine, New York: Plenum press.
- Meyers, B. (1965). Some effects of scopolamine on a passive avoidance response in rats. Psychopharmacology, 8, 111-119.

- Nabeshima, T., Noda, Y., Ito, K., & Kameyama T. (1988). Role of cholinergic, and GABAergic neural systems in cycloheximide induced amnesia in mice. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 31, 405-409.
- Nabeshima T., Noda Y. & Kameyama T. (1988). GABAergic modulation of memory with regard to passive avoidance and conditioned suppression tasks in mice. Psychopharmacology. 94, 69-73.
- Overton D. A. (1991). Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. Behavioural Pharmacology, 2, 253-264.
- Noback, CH. R., Strominger N. L. & Demarest R.J. (1993). El sistema nervioso. México: Interamericana Mc graw Hill.
- Paredes, R. G. & Agmo, A. (1991). GABA and behavior: The role of receptor subtypes. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 16, 145,170.
- Pavlov I. P. (1969)Conditioned Reflexes. Dover Publications, Inc. New York.
- Prado-Alcalá, R. (1985). Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory?. Life Sciences, 37,2135-2142.
- Prado-Alcalá, R. (1991) Fisiología del aprendizaje y la memoria: En Ninomiya J.G. México: Editorial Manual Moderno, 15, 492-507.
- Quirarte, G., Cruz-Morales, S.E., Diaz del Guante, M. A., García, M. & Prado-Alcalá, R. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine induced amnesia. Brain Research Bulletin. 32, 521-524.
- Rachlin, H. (1987). Comportamiento y aprendizaje. Barcelona: Ediciones Omega
- Rosenzweig, M. & Leiman, A. (1992). Psicología fisiológica. México: Editorial Mc Graw Hill.

- Schwartz, M. (1978). Physiological Psychology. Englewood Cliffs, N. J. Prentice Hall.
- Squire, L. R. (1987). Memory and brain. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. Knowlton B. & Musen G. (1993). The structure and organization of memory. Annual Review of Psychology, 44, 453-495.
- Stratton D. B. (1993). Neurofisiología. México: Noruega Editores.
- Strominger D. N. (1993) El sistema nervioso. México: Editorial Interamericana, Mc. Graw Hill.
- Swenson L. (1987). Teorías del aprendizaje, México: Editorial Paídos.
- Thompson, R.F. (1975). Introducción a la psicología fisiológica, México: Editorial Harla.
- Thompson, R. F. (1979). Psicología fisiológica. Selecciones de Scientific American. Madrid: Ediciones H. Blume.
- Velasco, A. & Alvarez, G. (1988). Compendio de Psiconeurofarmacología. Madrid: Ediciones Diaz de Santos S.A.
- Wingfield A. & Byrnes D. (1988). Psicología y memoria humana. México: Editorial Trillas.
- Witkin, J. M. (1990). Behavioral pharmacology of compounds affecting muscarinic cholinergic receptors. En: J.E. Barrett, T. Thompson & P.B. Dews, (Eds) Advances in behavioral pharmacology. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 7, 79-118, .
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory Annual review of neuroscience. 16, 547-563.
- Zola-Morgan, S, & Squire, L. R. (1990). The neuropsychology of memory: Parallel findings in humans and non human primates. Annals of the New York Academy. 608, 434-456.