

11261

6



**CORTICOESTEROIDES Y MEMORIA
UN ESTUDIO EXPERIMENTAL**

Andrea Cristina Medina Fragoso

Centro de Neurobiología

Universidad Nacional Autónoma de México

Tesis presentada para obtener el grado de
Maestro en Ciencias (Neurobiología)

Directora de la Tesis:
DRA. GINA LORENA QUIRARTE

Campus Juriquilla, Qro. Mayo del 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**CORTICOESTEROIDES Y MEMORIA:
UN ESTUDIO EXPERIMENTAL.**

Andrea Cristina Medina Fragoso.

**Centro de Neurobiología
Universidad Nacional Autónoma de México**

**Tesis presentada para obtener el grado de
Maestro en Ciencias (Neurobiología)**

**Directora de la Tesis:
Dra. Gina Lorena Quirarte**

Campus Juriquilla, Qro. Mayo del 2000



CENTRO DE NEUROBIOLOGIA

CAMPUS UNAM-UAQ JURIQUILLA APDO. POSTAL 1-1141 QUERETARO, QRO. 76001

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Los miembros del Comité de Tesis certificamos que la tesis elaborada por Andrea Cristina Medina Fragoso, titulada "Corticosteroides y memoria: Un estudio experimental" y presentada como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente Dr. Manuel Salas Alvarado

Secretario Mtro. Carlos Manuel Romero Ramírez

Primer Vocal Dra. Gina Lorena Quirarte

Suplente Dra. Carmen Yolanda Aceves Velasco

Suplente Dra. Maricela Luna Muñoz

Aprobado por el Comité Académico

Dra. Sofia Y. Diaz Miranda
Coordinadora de Posgrado

RESUMEN

Diversas investigaciones han demostrado que la activación de sistemas neuroquímicos cerebrales específicos es necesaria para que se lleve a cabo la consolidación de la memoria. Una forma clásica de saber qué sistemas son los que participan consiste en aplicar un tratamiento que interrumpa la activación de un sistema en particular durante el período de consolidación de la memoria; si la información no se consolida, es decir si se presenta amnesia, se dice que ese sistema neuroquímico participa en el proceso. De esta manera se sabe que los sistemas colinérgico, GABAérgico, etc. participan en la consolidación de la memoria. Sin embargo, cuando un animal ha sido entrenado con estímulos nociceptivos de intensidad relativamente alta (sobrerreforzamiento) la interferencia de estos sistemas neuroquímicos no afecta la memoria. Otro sistema neuroquímico que se sabe que participa en el almacenamiento de información es el hormonal, el cual no ha sido estudiado en condiciones de sobrerreforzamiento.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si al inhibir la síntesis de corticosterona de ratas sobrerreforzadas en una tarea de evitación inhibitoria se ve afectada la memoria probada a las 48 horas.

Se realizó una curva de intensidades con la finalidad de determinar niveles, bajos, moderados y altos (sobrerreforzamiento) de choque eléctrico recibido en el entrenamiento. En otro estudio se administró un inhibidor de corticosterona (metirapona 50 mg/kg) en animales que fueron entrenados con bajos (0.4 mA), moderados (0.7 mA) o altos (4.0 mA) niveles de reforzamiento. También se obtuvo una curva dosis-respuesta en animales entrenados con alto nivel de reforzamiento. Con la finalidad de saber si la inhibición de corticosteroides afecta la memoria de corto plazo se entrenaron dos grupos con intensidad alta de choque eléctrico que fueron inyectados con metirapona (50 mg/kg), y se probó la retención de la tarea a los 30 minutos y a las dos horas, respectivamente.

Encontramos que la cantidad de información retenida es proporcional a la intensidad de choque eléctrico utilizada durante el entrenamiento, a mayor intensidad, mejor retención. Al inhibir la síntesis de corticosteroides, se encontraron efectos sólo en el grupo entrenado con una intensidad alta, lo cual nos permite deducir que existe una participación de los corticosteroides en el efecto del sobrerreforzamiento. Los efectos conductuales de la droga son dosis-dependientes. Además podemos concluir que la inhibición de corticosteroides no afecta la memoria de corto plazo.

De manera general, los estudios realizados en la presente tesis, nos permiten concluir que la liberación de corticosteroides es importante para la retención de una tarea sobrerreforzada.

ABSTRACT

Many studies have reported that certain neurochemical systems are necessary for the consolidation of memory. In order to know which systems are involved in the processing of memory, we can use a technique to interrupt the normal function of a particular neurochemical system. If the information is lost, the neurochemical system has a role in the consolidation of memory. In this way, it is known that the cholinergic system, the GABAergic system, etc. are involved in the consolidation of memory. However, when an animal has received a high-intensity noxious stimulus, the interruption of these neurochemical systems does not deteriorate memory. On the other hand, it is also known that hormonal systems are involved in information storage, although this has not been studied using high-intensity noxious stimuli.

The aim of this work was to determine if the inhibition of corticosterone synthesis in rats affects the memory process when rats receive high-intensity noxious stimuli during a one-trial inhibitory task.

In the first experiment, rats were trained using one of various footshock intensities; retention was measured 48 hours later. We selected three stimuli: low (0.4 mA), medium (0.7 mA) and high (4.0 mA). In the second experiment we examined the effects of metyrapone, a corticosteroid inhibitor. Rats were injected with metyrapone (50 mg/kg s.c.) 90 min prior to a training session with a low, medium or high intensity stimulus. At high intensity, metyrapone significantly reduced memory retention. We then measured the effects of different doses of metyrapone upon retention after high intensity stimulation. In the fourth experiment retention was measured 30 minutes or 2 hours after training, in order to test whether corticosteroid inhibition affects short-term memory.

We found that when we applied high intensity footshock there was greater retention of information. With inhibition of corticosterone in the high-intensity stimulus group, the retention of the task was impaired. The effects of metyrapone on memory are dose-dependent. In addition, corticosteroid inhibition does not affect short-term memory.

In conclusion, corticosteroid release is important for the retention of a task during a high-intensity noxious stimulus.

DEDICATORIA

A mi amado esposo Sergio y a mi amada hija Andrea:

Por llenar mi vida de ilusión, dicha y felicidad.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi reconocimiento a las siguientes instituciones,
por el apoyo que me brindaron para la realización del
presente trabajo:

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Centro de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ.

Laboratorio de Análisis de Imagen, Centro de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ.

Biblioteca, Centro de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ.

Bioterio, Centro de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Beca No. 118224)

Dirección General de Estudios de Posgrado (Beca complemento. No. de cuenta 8936461-5)

Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT IN202197)

Agradezco de manera especial el apoyo técnico de las siguientes personas: Angel Méndez, Ma. Del Pilar Galarza, Ma. de Lourdes Lara Ayala y M.V.Z. Martín García.

Además quiero expresar mis más sinceros agradecimientos:

A Dios por prestarme vida para seguir desarrollándome profesionalmente, en un ambiente grato de salud y bienestar.

A la Universidad Nacional Autónoma de México porque siempre me ha brindado sus riquezas y la oportunidad de seguir preparándome profesionalmente.

A la Dra. Quirarte por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias; así como también por haberme brindado su apoyo incondicional y su valiosa amistad.

Al Dr. Prado por darme su apoyo incondicional ante cualquier situación, por prestarme unos minutos de su valioso tiempo cuando lo requiero, por compartirme sus conocimientos y por su bonita amistad.

Al Sr. Angel por haberme brindado su apoyo técnico de manera constante y amigable.

A los Sinodales por haberme dado sus valiosas opiniones para enriquecer esta tesis con su vasto conocimiento en sus respectivas áreas.

A mis maestros por todas esas horas que ocuparon para preparar las semillas que sembraron en mí y en mis compañeros durante sus clases.

A mis compañeros: Laura, Norma, Bety, Eileen, Héctor, Juan, Icnelia, Rafael y Alejandra por su linda amistad, su apoyo y su compañerismo.

A Pily por haber sido el principal medio informante para el ingreso al programa de maestría; pero sobretodo por ser una excelente persona y amigocha conmigo.

A mi esposo por todo su amor, su compañía, sus palabras de aliento, su consuelo, su confianza y su apoyo para continuar con mis estudios de posgrado.

A mi pequeña bebé por todas las maravillas del mundo que me muestra cada vez que nos miramos a los ojos, cada vez que jugamos y reímos o lloramos juntas. Además, por iluminar una vez más mi vida.

A mi amada familia: mis padres, mis suegros, mis hermanos (Lili, Belem, David A.) y mis cuñados (Charlie, Luis A. y su esposa Sandra), que siempre están en contacto y al pendiente con los aconteceres de nuestras vidas.

A la familia Martínez por aceptarme e integrarme a su núcleo familiar incondicionalmente.

A la familia Vargas por abrirme las puertas de su casa, y principalmente de su corazón, desde que me conocieron.

A la familia Barrera por haber brindado, a mí y a mi familia, todo el cariño y apoyo desde que nos conocimos. Además, por todas las experiencias vividas juntos durante este tiempo.

Existe un lenguaje en el mundo
que todos comprendemos.
Es el lenguaje del entusiasmo,
de las cosas hechas con amor
y con voluntad, en busca de algo
que se deseaba o en lo que se creía...

*“Cuando deseas alguna cosa todo el Universo
conspira para que puedas realizarla”.*
(Paulo Coelho)

ÍNDICE

RESUMEN EN ESPAÑOL	i
RESUMEN EN INGLÉS	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	4
III. EL EFECTO DE SOBRRERFORZAMIENTO	14
IV. GLÁNDULAS SUPRARRENALES	18
ANATOMÍA.....	18
DESARROLLO EMBRIONARIO	20
HORMONAS ADRENALES	21
BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES Y MINERALOCORTICOIDES	25
FUENTES DEL COLESTEROL Y PRODUCCIÓN DE GLUCOCORTICOIDES	25
MECANISMOS DE SECRECIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES	27
TRANSPORTE DE GLUCOCORTICOIDES EN LA SANGRE	27
DROGAS QUE ANTAGONIZAN A LOS GLUCOCORTICOIDES.....	28
GLUCOCORTICOIDES Y ESTRÉS	31
V. MEMORIA Y HORMONAS	34
HORMONA ADRENOCORTICOTRÓFICA (ACTH).....	34
CORTICOSTEROIDES.....	36
VASOPRESINA.....	39
PÉPTIDOS OPIOIDES	40
CATECOLAMINAS.....	41
VI. ANTECEDENTES DIRECTOS	45
JUSTIFICACIÓN	47
HIPÓTESIS	47
OBJETIVO.....	47
VII. MÉTODO	48
SUJETOS.....	48
APARATOS Y PROCEDIMIENTO	48
DROGAS Y TRATAMIENTOS	50
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	51
EXPERIMENTO I.....	51
EXPERIMENTO II.....	52
EXPERIMENTO III.....	52
EXPERIMENTO IV	52
VIII. RESULTADOS	54
IX. DISCUSIÓN	70

X. CONCLUSIONES	77
XI. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO	78
XII. REFERENCIAS	79
APÉNDICE	97

I. INTRODUCCIÓN

El interés y desarrollo del estudio experimental de los procesos cognitivos en los humanos, se han venido dando desde el siglo pasado; sin embargo, aún no se ha logrado entender con toda claridad los mecanismos fisiológicos que se encuentran involucrados en ellos. Uno de estos procesos cognitivos es la memoria; su estudio se ha abordado a partir de los cuatro campos más relevantes en el estudio de la Psicofisiología. El anatómico que nos proporciona métodos para el análisis de estructuras neurales, como las técnicas de lesión de una estructura o su disección anatómica. Bajo esta línea se ha postulado que la adquisición de información (aprendizaje) y el almacenamiento de la misma (memoria) dependen de los cambios estructurales que se suscitan en el sistema nervioso central (SNC), debido a que la experiencia de los individuos probablemente deja una huella, más o menos permanente, en alguna región cerebral.

El campo electrofisiológico ha desarrollado técnicas para el estudio de la actividad eléctrica del sistema nervioso (una célula o poblaciones de células). Se ha planteado que durante la adquisición de un aprendizaje, la activación de los diferentes sistemas sensoriales involucrados en este proceso deben inducir algún tipo especial de actividad eléctrica en el sistema nervioso. Se cree que durante la fase de adquisición, la información se mantiene en el sistema nervioso a través de la actividad eléctrica de conjuntos neuronales que forman circuitos de retroalimentación. El registro de esta actividad eléctrica en alguna región o sistema en particular permite involucrarlo en el proceso de aprendizaje.

La psicología experimental es un campo de estudio que nos proporciona métodos para el análisis de la conducta y los correlatos fisiológicos posibles, como los métodos de respuesta condicionada o instrumental. Es a través de la observación y el registro conductual que podemos determinar si un sujeto recuerda alguna tarea en la que fue entrenado.

Por último, el campo de la neuroquímica nos permite conocer diferentes procedimientos para el análisis de las sustancias que componen los tejidos biológicos,

ya sea "in vivo", "in vitro" o tejido procesado. Se ha postulado que el almacén permanente de la información aprendida debe estar representado por cambios constantes en el SNC, como por ejemplo, el incremento en la producción de proteínas. Hay tres técnicas básicas que se han utilizado para este planteamiento: a) la medición de la cantidad de proteínas formadas en una situación de aprendizaje; b) la determinación de los efectos de la aplicación de inhibidores de la síntesis de proteínas sobre el establecimiento de la memoria; y c) la medición de la incorporación de precursores de proteínas en el tejido cerebral.

Con la aplicación de estos métodos se ha encontrado que las neuronas están utilizando una mayor cantidad de precursores de proteínas para la producción de nuevas proteínas que se desarrollan sólo en animales entrenados. Así como también, hay incremento en el número de receptores a neurotransmisores como la acetilcolina y la noradrenalina en las membranas neuronales de regiones corticales y subcorticales involucradas en el aprendizaje y la memoria (Prado-Alcalá, 1991; Thompson, 1967).

El trabajo de nuestro laboratorio se ha venido desarrollando en el campo conductual y el anatómico para el estudio de la consolidación de la memoria utilizando diferentes técnicas farmacológicas como la administración de bloqueadores de la acetilcolina y de otros neurotransmisores, anestésicos locales, neurotóxicos, etc.

Toda la investigación ha llevado a postular que existen diferentes estructuras cerebrales que se encuentran involucradas en este proceso, entre las que se encuentran: la amígdala, el hipocampo, la sustancia nigra y el núcleo caudado. Además diferentes vías de neurotransmisión están también involucradas como acetilcolinérgicas, GABAérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas. Cuando a un sujeto se le lesiona alguna de éstas vías, se altera la consolidación de la memoria causando la pérdida de la información aprendida. Sin embargo cuando el sujeto experimental es sobrentrenado (término que implica múltiples sesiones de entrenamiento) o sobrerreforzado (término que implica la aplicación de un estímulo aversivo de alta magnitud en la sesión de entrenamiento) en alguna tarea, desaparece el deterioro visto en la consolidación de la memoria, con la interferencia de alguna vía o con el funcionamiento de alguna estructura.

Lo anterior permite plantear la hipótesis de que en situaciones de alto grado de entrenamiento, estas estructuras dejan de ser necesarias para que se lleve a cabo la consolidación de la memoria, o que las estructuras implicadas sufren un rearrreglo funcional comportándose como si estuviesen conectadas en paralelo. En ambas hipótesis se tiene que considerar que los recuerdos duraderos de eventos únicos generalmente tienen que ver con las experiencias que producen una gran activación del sistema nervioso simpático y la liberación de hormonas suprarrenales (Prado-Alcalá, 1998; Prado-Alcalá y Quirarte, 1998).

En este trabajo se pretende demostrar la participación de la corticosterona en el proceso de consolidación de la memoria, cuando las ratas son entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria empleando un choque eléctrico de alta intensidad (sobrerreforzamiento).

II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Dentro del desarrollo de la Psicología muchos investigadores se han enfocado en el estudio de la conducta y de los procesos mentales del ser humano, de esta manera ha surgido el interés en el estudio de los procesos del aprendizaje y de la memoria (en la sección de apéndice se da la definición de ambos procesos).

El primer laboratorio en Psicología Experimental fue fundado por W. Wundt en Leipzig, Alemania, en el año de 1879. En este laboratorio Wundt desarrolló el método de introspección, analizando la propia experiencia y las sensaciones dentro de sus elementos esenciales. Este método fue utilizado en los primeros estudios de conducta animal, por Rommanes (1881) y por Morgan (1894), de forma sistemática y analítica. El trabajo de Wundt fue exitoso en el análisis de las sensaciones, pero sus métodos no se aplicaban para el análisis de procesos mentales superiores como la memoria y el pensamiento (Martínez y Kesner, 1986).

En América, William James estableció un nuevo campo en la Psicología al escribir el texto "Principios de Psicología" en 1890, en el cual señala el contraste entre la pequeña cantidad de información que puede ser guardada conscientemente en la mente contra la basta cantidad de conocimientos que almacenamos en el cerebro, distinguiendo así entre una limitada memoria primaria y una estable memoria secundaria (James, 1890). Su aproximación, basada en la experiencia fenomenológica y subjetiva, fue empírica y pragmática, con gran influencia de los asociacionistas británicos Locke y Hume.

El planteamiento básico de James es que aprendemos asociaciones por contigüidad (aprendizaje asociativo). Además, éste autor ilustró cómo el cerebro debe construir sobre reflejos para aprender por asociación.

James desarrolló un análisis realístico del fenómeno mental y fue el primero en definir la atención selectiva. Además, fue el primero en dar una clasificación a la memoria: denominó como memoria primaria a la información que forma el foco del flujo de atención y que ocupa la raíz del pensamiento, es decir, es la memoria temporal que está asociada con el encuentro inicial de un estímulo o un pensamiento; y memoria

secundaria, que es el conocimiento de un estado ya formado de la mente después de que éste tiene previamente un descenso desde la consciencia (James, 1890; Martínez y Kesner, 1986; Squire, 1987).

William James, también señaló que la memoria primaria tiene dos aspectos: a) una imagen tardía sensorial que automáticamente preserva la vivencia de la experiencia por un breve momento, y b) una impresión mental más abstracta que codifica y captura algún remanente de la experiencia si ésta es atendida pronto. Esta memoria de corto plazo representa el flujo de información de la consciencia, el presente prorrogado (James, 1890).

Durante este período la teoría de la evolución de Darwin influyó en las propuestas sobre los procesos cognitivos. Para la Psicología el planteamiento de Darwin permitía postular que las características conductuales y mentales de una especie están formadas por el mismo proceso tal como la morfología de las especies (por selección natural). Por lo tanto, una característica presentada en una especie debía ser representada en algún grado en las especies relacionadas. A partir de esto se desarrolló la Psicología Comparativa, con la tarea inicial de trazar la evolución de la mente humana para comparar las habilidades intelectuales humanas con las habilidades intelectuales de varias especies animales a través de la observación natural y después a través de la experimentación sistemática.

Edward Thorndike se interesó por el estudio de la inteligencia animal. En Columbia realizó su clásico trabajo con gatos en cajas problema (1898). Concluyó que los gatos aprendieron a resolver los problemas a los que él les enfrentaba, pero era a través de pruebas de ensayo y error más que porque de un momento a otro llegara la experiencia del ¡ajá! ("insight"). De sus resultados experimentales formuló la ley del efecto: "Una conducta dada incrementa su probabilidad de aparición si está asociada a un reforzador y disminuye si es asociada a un castigo". Thorndike fue el primero en utilizar una aproximación experimental para el estudio del aprendizaje animal, enfatizando la objetividad en la observación, la replicación y la cuantificación de los resultados, que revolucionó el estudio del aprendizaje animal (Thorndike, 1898; 1933).

Además, este investigador propuso la “ley del desuso”, en la cual afirma que la memoria decreta su fuerza durante el transcurso del tiempo si no es usada la información almacenada (Thorndike, 1914).

Paralelamente en Rusia, el psicólogo Sechenov publicó un artículo: “Who must investigate the problems of psychology?” en 1870, dando como respuesta que eran los fisiólogos los que deben de abordar este tipo de problemas a través del estudio de los reflejos; a pesar de que no fue bien aceptada su propuesta ésta influyó en dos jóvenes fisiólogos: Pavlov y Bechterev (Martínez y Kesner, 1986).

Pavlov en su laboratorio, trabajando con perros para el estudio del aparato digestivo, descubrió la respuesta salivaria condicionada, al observar que su perro salivaba cuando, llegada la hora, se acercaba a darle su comida; y creyó que este “reflejo psíquico” proveía un método para estudiar la fisiología y las funciones de la corteza cerebral en animales. Pavlov trató de explicar el fenómeno de aprendizaje en términos de ondas de excitación e inhibición que ampliamente cruzan la corteza, y planteó las representaciones corticales de los estímulos (Pavlov, 1927).

Bechterev también investigó los reflejos condicionados y utilizó pruebas como la flexión de la pierna y otras respuestas motoras. Sus estudios tuvieron mucho impacto en el Occidente, y junto con el trabajo de Pavlov nuevamente se enfatizó el valor de los métodos objetivos para medir el aprendizaje en los animales y su uso en el estudio de las funciones cerebrales.

En el Occidente, a los estudiantes de la conducta animal se les pedía interpretar los resultados en términos de la experiencia consciente del animal, durante el entrenamiento. Watson, psicólogo, y Donaldson, neurólogo, publicaron un artículo sobre sus investigaciones de las sensaciones y experiencias en ratas utilizadas, para resolver un problema en un laberinto (Martínez y Kesner, 1986).

Watson (1919; 1924) enfatizó que para entender la conducta era necesario medir el estímulo y la respuesta que se produce utilizando técnicas objetivas, o a través de la introspección. La consciencia o el conocimiento era un medio innecesario. Para Watson mucho de la conducta podría ser explicada en términos de aprendizaje como lo postularon Bechterev, Pavlov y Thorndike: “Toda la conducta aprendida está construida

por reflejos condicionados, siendo así una forma de aprendizaje dado tanto por ensayo y error como por premios y castigos". Watson ignoró la neurofisiología y puso énfasis sobre la noción de asociación de conexiones en un circuito (switchboard association).

Watson estableció el conductismo casi al mismo tiempo en que llegaba el positivismo lógico que encabezó en la filosofía de la ciencia: "Toda ciencia es medible, y las teorías son maneras simples de relacionar los tipos de medida. La Psicología se tuvo que iniciar con el establecimiento de relaciones entre estímulos y respuestas y las leyes que explican cómo estas relaciones cambian como una función de la experiencia".

Al menos cuatro teorías principales del aprendizaje se desarrollaron de la influencia de Thorndike y Watson: el sistema mecánico y sistemático de Clark Hull (1943) enfatizando que el reforzamiento es importante para el mecanismo del aprendizaje. La noción de Guthrie (1935) de la asociación elemental estímulo-respuesta (E-R) establecida a través de la contigüidad; el enfoque sobre la ley del efecto de Skinner (1938) y sus demostraciones de los efectos de un amplio rango de programas de reforzamiento y castigo en conducta operante. El desarrollo de Tolman (1932) de un conductualismo que enfatizó la naturaleza cognitiva de la conducta animal. Estos antecedentes explicaron el aprendizaje en términos de principios asociativos abstractos llevados al análisis conductual, más que a los mecanismos fisiológicos.

En los 1940's y 1950's, hubo teorías dominantes sobre el aprendizaje. La mayoría de los investigadores no siguieron una teoría, pero se desarrolló una investigación más empírica; de esta manera creció el acervo de datos con respecto al aprendizaje animal.

El interés para entender el aprendizaje y la memoria en términos de sus sustratos biológicos comenzó en Estados Unidos de América con Karl Lashley. Él inició su investigación sobre el engrama en la universidad John Hopkins colaborando con Sheppard Franz. Después desarrolló un programa de investigación extenso con el objeto analizar la rehabilitación funcional posterior al recobrar una función después de

un daño cerebral en humanos y animales, y llegó a ser escéptico de la localización precisa de las funciones intelectuales en la corteza cerebral.

Lashley y Franz hicieron un análisis crítico y le dieron un enfoque moderno al tema de la localización funcional. Ellos consideraron ampliamente los problemas experimentales para distinguir entre los efectos de las lesiones corticales sobre la memoria, *per se*, o sobre habilidades motoras o sensoriales. Sus experimentos se concentraron en el estudio de la corteza frontal de la rata, utilizando un laberinto simple y una caja de superficie inclinada. El animal tenía que aprender a escalar sobre el punto más alto de la caja, luego presionar la terminal elevada de un plano inclinado, bajar e ir hacia la comida en una caja abierta en la parte baja del plano inclinado. Observaron que las lesiones frontales bilaterales causaban pérdida del desarrollo de dicha tarea. Dentro de otras áreas lesionadas que afectaron el aprendizaje se encontró el hipocampo. Además, señalaron que ante grandes lesiones frontales no se alteraban ni el aprendizaje ni la memoria cuando las ratas ejecutaban una tarea en un laberinto simple (Lashley y Franz, 1917).

Lashley continuó con la localización del trazo de la memoria en la corteza cerebral, culminando en su clásica monografía en 1929. En este documento él expuso el punto de localización cortical extremo, la teoría "panel o cuadro de distribución". Luego, en 1942 en el laboratorio de Orange Park Florida, Lashley estudió las funciones de la corteza de asociación en primates. Las tareas de aprendizaje fueron el método primario utilizado para definir varias funciones conductuales de las áreas de asociación, tales como discriminaciones complejas (Lashley, 1950). Finalmente, concluyó que el trazo de la memoria no estaba almacenado en la corteza cerebral y que no era localizable.

En los estudios de Goldman-Rakic del circuito esencial en la respuesta retardada o en la memoria de corto plazo, se manifiesta la influencia que dejó Lashley para hacer su modelo. En ellos se plantea que el área parietal de asociación se conecta con la corteza prefrontal del surco principal y se llega a tener una comunicación interhemisférica. De esta manera, se propone que el almacén de cierto

tipo de información de eventos recientes está dado por estas estructuras de asociación (Goldman-Rakic, 1984).

Los estudios electrofisiológicos de Goldman-Rakic, en regiones de la corteza prefrontal, muestran que ciertas células responden, no cuando el sujeto está procesando el estímulo sino cuando el estímulo está siendo retenido en la memoria para completar la respuesta siguiendo un retardo impuesto. Además, las lesiones en este lugar dañan la memoria de trabajo sin alterar el procesamiento del mismo estímulo cuando se da una respuesta enseguida.

También esta investigadora señaló que el lóbulo parietal está involucrado en todas aquellas tareas que requieran de memoria espacial y visual, y que la corteza prefrontal es un área crítica para la memoria de trabajo.

Cowan (1988) señaló al respecto que el área prefrontal está dividida como parte del sustrato neural del ejecutivo central y del foco de atención, mientras que las áreas difusas de la corteza de asociación en otras partes del cerebro deben ser incluidas como parte del sustrato neural de los elementos de la memoria que pueden ser localizados en un estado de la atención intensificada temporalmente. Este investigador da importancia a la abundancia de las vías neuronales que conectan a los lóbulos temporal y parietal; y más reciente a la vía que conecta la corteza frontal con el hipocampo (Cowan, 1992).

Por otra parte, los proponentes de la teoría del campo, fundada por los psicólogos de la Gestalt, tales como Wertheimer, Koffka, y Köhler, basaron sus estudios de percepción y memoria en esta teoría, desarrollando así planteamientos acerca de que estos procesos existen como campos eléctricos en el cerebro. La teoría del campo de sustratos cerebrales de memoria está representada por Roy John (1967) y Karl Pribram (1971) en su analogía holográfica.

Donald Hebb publicó una teoría de la función cerebral y del aprendizaje que tuvo mucho impacto y reforzó la teoría del campo. Una memoria dada estaba representada por un grupo de neuronas que han desarrollado una conexión funcional incrementada. Sin embargo, estas neuronas no están localizadas en un lugar específico, sino que están distribuidas en todo el cerebro. Es decir, sugirió que una nueva información es

codificada como un patrón específico de disparo neuronal o ensamble celular, el cual persiste sólo por un momento, pero luego es transformada esa información en un patrón químico y por último consolidada en un patrón de crecimiento sináptico que de manera permanente guarda aspectos del aprendizaje original. El nuevo crecimiento sináptico podría fortalecer la vía neuronal involucrada en un patrón original de disparo neuronal, permitiendo así que este patrón sea reconstruido posteriormente formando así un circuito reberverante.

Hebb fue muy específico en señalar la existencia de los mecanismos sinápticos. Además, este investigador distinguió entre la existencia de una memoria de corto plazo (MCP) y una de largo plazo (MLP). La MCP es para eventos que justamente han ocurrido en el momento, mientras que la MLP es para eventos que no están ocupando nuestra atención, pero si requerimos de ellos tenemos que recordarlos o recuperarlos de nuestro almacén de memoria (Hebb, 1949).

La estimulación eléctrica del cerebro como una herramienta para la localización de circuitos neuronales que constituyen un trazo de la memoria, fue la primera utilizada sistemáticamente en una serie clásica de estudios. Gantt, Loucks y Brogden, entre otros, intentaron definir la "relación de la función del reflejo condicionado hacia las vías anatómicas" usando la estimulación eléctrica para provocar la presentación de la respuesta conductual que va a ser condicionada. Loucks (1936) mostró que la flexión de la pierna obtenida por la estimulación del área motora de la corteza cerebral no podía ser condicionada por un estímulo condicionado. Brogden y Gantt (1942) demostraron que la estimulación eléctrica del cerebelo podría servir como un estímulo incondicionado efectivo. Ellos encontraron que una gran variedad de movimientos obtenidos por la estimulación cerebelar podría ser condicionada por estímulos condicionados como un tono o una luz.

Dentro de la teoría cognitiva, son característicos los trabajos de Tolman (1932;1948), en donde propone que los animales adquieren el conocimiento de "qué es lo que conduce a qué" que resulta de las expectativas de las consecuencias de su conducta. Además, introdujo el paradigma de laberinto de cruz, el cual es esencialmente un laberinto en forma de T construido de tal manera que el punto de

elección conecte las dos cajas meta en donde se coloca el reforzador (ya sea de una o en la otra caja). Durante el período inicial del entrenamiento, los animales son colocados en la caja de inicio y en una de las cajas meta se coloca el reforzador (p.e. en la izquierda), después de varios ensayos el animal aprenderá dónde encontrará el reforzador. De acuerdo con la teoría cognitiva los animales deberían aproximarse a la caja meta que tenía el reforzador durante el entrenamiento, y de esta manera ellos adquieren la información concerniente a la localización espacial del reforzador (Tolman, Ritchie y Kalish, 1946; 1947).

Comparando este paradigma con otros como teorías del aprendizaje estímulo-respuesta, más recientemente los investigadores se han topado con hallazgos de dobles disociaciones¹ de los efectos de las lesiones cerebrales, las cuales se refieren a que dos funciones deben ser fisiológicamente diferentes, y del efecto de drogas intracerebrales involucrados en los procesos de memoria; al respecto, una hipótesis fuerte es que el sistema hipocampal y el núcleo caudado median diferentes formas de memoria. Por lo tanto, se ha planteado que la memoria cognitiva está mediada por el sistema hipocampal, mientras que la formación del condicionamiento estímulo-respuesta está mediado por el núcleo caudado. Además, el hipocampo media la conducta espacial allocéntrica² dentro de un sistema de memoria basado en datos y el núcleo caudado media el aprendizaje egocéntrico³ dentro de un sistema de memoria basado en la expectativa (Cook y Kesner, 1988; Kesner y DiMattia, 1987; Packard y McGaugh, 1992; Packard, Cahill y McGaugh, 1994; Potegal, 1969).

Actualmente el estudio del aprendizaje y de la memoria se ha enfocado en el uso de diferentes modelos y paradigmas utilizando diferentes técnicas como lesiones corticales, subcorticales, de las vías involucradas, administrando fármacos para lesión

¹ El concepto de doble disociación de la función es una estrategia importante para la evaluación de los efectos de una lesión. Es decir, es importante hacer la demostración de que la lesión 1 altera la conducta A, más que la B; mientras que la lesión 2 altera la conducta B, más que la A (Kalat, 1995).

² La conducta espacial allocéntrica se refiere a que la localización de la dirección a seguir, en un laberinto, requiere del procesamiento de señales externas e independientes de la posición corporal del animal.

³ La conducta espacial egocéntrica se refiere a que la localización de la dirección a seguir, en un laberinto, requiere del procesamiento de señales relativas a la posición corporal del animal.

reversible, bloqueo de receptores, alteración de la polaridad de la membrana en las neuronas, alterando los niveles de la liberación de hormonas y neurotransmisores, etc.

El estudio bioquímico de los procesos de aprendizaje y memoria inicia con Halstead (1951), ya que fue el primero en sugerir que el engrama debe de estar almacenado en una "plantilla" de moléculas proteínicas en las células nerviosas. Posteriormente, Hydén fue entre los primeros en publicar la evidencia de que el RNA estaba implicado en la memoria y que era la base molecular del aprendizaje (Hydén y Egyházi, 1964).

Thompson y McConnell (1955) y McConnell (1962), en la Universidad de Michigan, tenían planarias entrenadas que daban de alimento a otras planarias no entrenadas, y observaron que las planarias no entrenadas exhibían la respuesta entrenada (reflejo condicionado: luz-choque-contracción); a esto le llamaron "memoria transferida". También en otros trabajos se reportó que el reflejo condicionado podía ser transferido al inyectar el RNA de planarias entrenadas en planarias novatas (A. L. Jacobson, Babich, Bubash y A. Jacobson, 1965; A. L. Jacobson, Fried y Horowitz, 1966; Jacobson y Schlecter, 1970). En estudios con ratas se observó el mismo fenómeno al inyectar extractos de cerebro de ratas entrenadas a ratas novatas (Babich, A.L. Jacobson, Bubash y A. Jacobson, 1965; Fjerdingstad, Nissen y Roigaard-Petersen, 1965; Reinis, 1965; Ungar y Ocegüera-Navarro, 1965). Sin embargo, en los 70's se replicaron todos los estudios anteriormente mencionados y los resultados no fueron consistentes por lo que actualmente no se acepta que estos experimentos sean válidos ni confiables (Krech y Bennett, 1971).

Por otra parte, Bernard Agranoff entrenó peces a estar en una de dos partes de un estanque. Cuando la luz se encendía el pez debía de nadar hacia el otro lado del estanque para evitar un choque eléctrico. Los animales fueron entrenados y luego se les administró inyecciones intracerebrales de puromicina, que es una droga que bloquea la síntesis de proteínas. La administración antes o dentro de los 30 minutos de la experiencia del aprendizaje no deterioraba el aprendizaje inicial, pero dañaba la retención (MLP). Sin embargo, las inyecciones dadas después o más de 30 minutos del aprendizaje no afectaban la formación de la MLP (Agranoff, 1967; Agranoff, Davis y

Brink, 1966). De estos experimentos se concluye que la síntesis de proteínas está involucrada en la formación de la MLP.

Las dos estrategias principales hacia la bioquímica de la memoria han sido frecuentemente denominadas como de tipo interventiva y correlacional; el significado de interventivo es que se manipula la química del cerebro y el significado del término correlacional es el análisis de los cambios químicos en el cerebro inducidos por el aprendizaje (Dunn, 1980).

Con respecto a la estrategia interventiva muchos estudios se han hecho dentro del contexto de la consolidación de la memoria. La mayoría de los sistemas de neurotransmisión han sido estudiados en términos de acciones de drogas. Se ha hecho un gran énfasis en la participación de la noradrenalina al estar involucrada en el refuerzo o expresión de la memoria (Gold y Zornetzer, 1983). También, con el estudio de la acetilcolina se ha reportado su gran participación en los procesos de aprendizaje y de memoria (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979a; Prado-Alcalá, Bermúdez-Rattoni, Velázquez-Martínez y Bacha, 1978).

El estudio de los efectos de los péptidos hipofisarios sobre la memoria se inició con el reporte de Wied y Bohus, 1966. Ellos reportaron que la pitresina (extracto de la pituitaria posterior) prolonga la resistencia de extinción de una respuesta aprendida. Otros investigadores se han enfocado en el estudio de la vasopresina, la ACTH y péptidos opioides (Martinez, Jensen, Messing, Rigter y McGaugh, 1981a).

Dentro del enfoque correlacional, el modelo conceptual cambió de moléculas de memoria a procesos sintéticos (Dunn, 1980), los cuales resultan de las interacciones sinápticas alteradas, ya sea a través de cambios estructurales o cambios de procesos (como enzimas, neurotransmisores, receptores, etc.).

III. EL EFECTO DE SOBRRERFORZAMIENTO

Una estructura que ha sido muy estudiada en los procesos del aprendizaje y la memoria es el núcleo caudado. Se ha descrito que la interferencia permanente o reversible en esta estructura produce una deficiencia cuando se quiere adquirir y mantener una conducta (tarea condicionada instrumental). Efectos similares se han observado cuando se bloquea la actividad colinérgica en la región anterodorsal del estriado, y cuando se administra un precursor colinérgico el efecto es inverso (Bermúdez-Rattoni, Mujica-González y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977; 1979a; Prado-Alcalá et al., 1978).

Prado-Alcalá y colaboradores, propusieron que los mecanismos colinérgicos se encuentran involucrados principalmente en las etapas iniciales del mantenimiento de conductas instrumentales aprendidas. Así, ante la inyección de escopolamina o atropina en el núcleo caudado se produce un deterioro (amnesia) en una conducta relativamente sencilla como el abatir una palanca (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979a; Prado-Alcalá et al., 1978).

Sin embargo, ante las mismas condiciones, cuando los animales son sobrentrenados, es decir que reciben un número mayor de sesiones, no existe tal deficiencia (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977; 1979b).

Estos mismos autores plantearon que existen dos "engramas colinérgicos" que están formados dentro del núcleo caudado: uno es el que controla respuestas menos elaboradas y que es liberado primero de la influencia colinérgica en el sitio de inyección, y el otro que involucra respuestas más complejas (como alternación espacial) que pueden permanecer más tiempo, pero después de un largo entrenamiento probablemente sea transferido a otras estructuras o sistemas neuroquímicos en el SNC (Prado-Alcalá, et al., 1978).

Se ha demostrado que cuando los gatos o las ratas aprenden una respuesta operante y después se les aplica una alta concentración de cloruro de potasio en el caudado, presentan un cuadro amnésico. Cuando el período de entrenamiento se

prolonga, es decir se sobrentrena, el tratamiento ya no produce amnesia (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiaín, 1979b; Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980b).

Utilizando el paradigma de evitación inhibitoria también se ha encontrado que la aplicación de atropina o de escopolamina en el estriado anterodorsal, poco tiempo después del entrenamiento, produce amnesia cuando la retención es medida 24 horas después. Además se ha reportado que el efecto amnésico producido es dependiente del tiempo y de la dosis utilizada (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Haycock, Deadwyler, Sideroff y McGaugh, 1973; Prado-Alcalá et al., 1980a; Prado-Alcalá, Fernández-Samblancat y Solodkin-Herrera, 1985; Prado-Alcalá, Signoret-Edward y Figueroa, 1981; Prado-Alcalá, Signoret-Edward, Figueroa y Barrientos, 1984a).

El sobrentrenamiento tal como ha sido estudiado, implica múltiples sesiones de entrenamiento, un alto número de reforzadores positivos y una prolongada exposición a la situación experimental. En el caso del entrenamiento de evitación inhibitoria solamente hay una sesión de entrenamiento, se aplica un sólo reforzador y la duración de la única sesión de entrenamiento es breve. Por lo tanto, en este paradigma la única variable a modificar es la magnitud del reforzador, aplicando diferentes intensidades de choque eléctrico; cuando la magnitud rebasa cierto límite se le llama sobrerreforzamiento.

Se han estudiado los efectos de la inyección de atropina, después del entrenamiento, en la región anterodorsal del estriado sobre la retención de la evitación inhibitoria. Grupos independientes de ratas recibieron diferentes intensidades de choque eléctrico en las patas (0.25, 0.5 ó 1.0 mA) durante el entrenamiento. Como se esperaba, se observó amnesia sólo en el grupo que recibió un choque de 0.25 mA durante el entrenamiento, y no en aquellos animales que se entrenaron con choques altos (Giordano y Prado-Alcalá, 1986).

Para determinar si algún otro sistema neuroquímico en esta región estaba participando en la consolidación de la memoria durante el sobrentrenamiento, grupos de ratas fueron entrenadas utilizando intensidades bajas, medianas o altas de choque eléctrico. Posteriormente se les inyectó un anestésico local (lidocaína) en el estriado, para interrumpir la actividad electrofisiológica de la estructura. Se observó que las

ratas que fueron sobrerreforzadas mostraron una retención tan efectiva como los animales a los que no se les aplicó el tratamiento (Pérez-Ruíz y Prado-Alcalá; 1989).

También el efecto de sobrerreforzamiento se ha visto en el estudio de otras estructuras. Por ejemplo, se ha demostrado que la aplicación de picrotoxina en la sustancia nigra produce un profundo estado amnésico en la tarea de evitación inhibitoria, y cuando el mismo tratamiento se aplica a sujetos sobrerreforzados no se observan deficiencias en la memoria (Cobos-Zapiaín et al., 1996).

El paradigma de evitación inhibitoria se ha utilizado para definir el límite temporal entre dos tipos de memoria: de corto y de largo plazo. En diferentes grupos de ratas se inyectó en el estriado una dosis de un bloqueador de acetilcolina a tiempos crecientes a partir del momento del entrenamiento (1.0, 3.5, 7.0, 15.0, 30.0 ó 60.0 minutos) y veinticuatro horas más tarde se midió la retención. Se encontró un estado amnésico significativo en los animales inyectados en los primeros tres intervalos y una deficiencia en la retención de alrededor del 50% de aquellos inyectados 15 min después del entrenamiento. A los 30 y 60 min se encontró retención normal. Por lo tanto, la memoria de corto plazo tiene una duración menor a 30 min, ya que a partir de este intervalo la memoria se consolida en forma permanente (Prado-Alcalá et al., 1981).

Se ha reportado que la amnesia producida por la aplicación, sistémica o en áreas específicas en el cerebro, de drogas antimuscarínicas puede ser protegida por el sobrentrenamiento y el sobrerreforzamiento (Cruz-Morales, Durán-Arévalo, Díaz del Guante, Quirarte y Prado-Alcalá, 1992). En el caso de evitación inhibitoria se encontró que la administración sistémica de escopolamina, 5 minutos después del entrenamiento, produjo una interferencia con la consolidación de la memoria cuando las ratas fueron entrenadas con baja intensidad de choque eléctrico (2.5 ó 2.7 mA). Mientras que los grupos de ratas entrenadas con alta intensidad de choque eléctrico (2.8 ó 3.0 mA) no presentaron amnesia, su retención fue casi perfecta (Cruz-Morales et al, 1992). Estos autores concluyeron que la acetilcolina está involucrada en la consolidación de la memoria, pero que al aumentar la magnitud del reforzador negativo

se rebasa un umbral en donde la actividad colinérgica no es necesaria para el desarrollo del proceso de consolidación.

En otro estudio se encontraron resultados similares. Al administrar escopolamina, después de entrenar a ratas con un choque moderado de 0.7 ó 0.8 mA, se interfirió con la consolidación de la memoria por lo que se manifiesta amnesia. Cuando la intensidad del choque aumentó a 0.9 y 1.0 mA, las ratas tratadas con escopolamina presentaron una perfecta retención en la tarea de evitación inhibitoria. También se observó que la escopolamina no produjo una deficiencia en la retención cuando las ratas fueron sometidas a un aprendizaje de bajo reforzamiento (0.3 a 0.6 mA), por lo que estos autores sugirieron que hay un umbral para el efecto protector del sobrerreforzamiento contra la amnesia inducida por la escopolamina.

Hay una mínima cantidad de estimulación aversiva que debe ser aplicada para activar los mecanismos colinérgicos que están involucrados con la consolidación de la memoria, ya que hay un rango de intensidades aversivas que activan los receptores acetilcolinérgicos para que la consolidación ocurra. Sin embargo, cuando el reforzamiento es bajo la acetilcolina no es esencial para almacenar la información derivada por esta estimulación. La escala de las intensidades nos señala que hay un umbral máximo (0.9 y 1.0), en donde el bloqueo colinérgico es también inefectivo para producir amnesia porque probablemente otros sistemas neuroquímicos se involucren en el funcionamiento mnémico. La acetilcolina puede participar en un aprendizaje sobrerreforzado, pero no es indispensable para su establecimiento (Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García y Prado-Alcalá, 1993).

Estos resultados indican que la acetilcolina central está involucrada en la consolidación de la memoria de una tarea que ha sido aprendida con ciertos parámetros de entrenamiento.

IV. GLÁNDULAS ADRENALES

ANATOMÍA

En el humano, las glándulas adrenales son pequeños órganos de 6 a 12 g de peso que se encuentran en los polos superiores de ambos riñones, a la altura de la decimoprimerá vértebra dorsal y la primera lumbar; en la rata están localizadas en el polo craniomedial de cada riñón y se encuentran unidas al extremo rostral de éste. Se ha descrito que estas glándulas son más pequeñas en las ratas de laboratorio que en las ratas que viven en un ambiente natural. Además, en las hembras las glándulas son más grandes que en los machos (Baker, Russell y Weisbroth, 1979).

Cada glándula está compuesta por dos partes bien definidas: la médula y la corteza (Figura 1). La médula, es la porción central que representa el 20% de la glándula, embriológicamente y funcionalmente está relacionada con el sistema nervioso simpático. Sus células, llamadas cromafines, reciben estimulación por medio de señales a través de sinapsis colinérgicas con axones provenientes de neuronas del sistema nervioso simpático (materia gris lateral de la médula toracolumbar). Las células cromafines producen catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), las cuales son derivadas de la tirosina o de la fenilalanina.

Las respuestas a las catecolaminas se han clasificado según su regulación en receptores alfa o beta. El receptor alfa se une a la noradrenalina principalmente y, en menor grado, a la adrenalina. Los receptores beta tienen mayor afinidad por la adrenalina, pero su respuesta a noradrenalina es mucho menor. Estas hormonas preparan al cuerpo para el gasto rápido de energía, y sus efectos principales se simplifican en la Tabla 1.

Las catecolaminas, en especial la adrenalina, estimulan el metabolismo de los carbohidratos para provocar rápidos cambios y proporcionar una fuente de energía inmediata para respuestas de "pelea o huida" (Ruckebush, Phaneuf y Dunlop, 1994).

Tabla 1. Muestra los efectos que se generan al activarse ya sea un receptor alfa o un receptor beta al ser regulados por las catecolaminas noradrenalina y adrenalina, respectivamente.

Sitio de Acción (efector)	Noradrenalina (receptor alfa)	Adrenalina (receptor beta)
Lechos vasculares	Vasoconstricción	Vasodilatación
Músculo liso bronquial		Relajación
Contracción cardiaca		Estimula
Velocidad de conducción		Aumenta
Liberación de insulina	Inhibe	Estimula
Gluconeogénesis		Estimula
Glucogenólisis		Estimula
Lipólisis	Estimula	
Piloerección		Estimula
Síntesis de melatonina		

La corteza es la parte responsable para la formación de hormonas esteroides (sexoesteroides: andrógenos y progesterona), mineralocorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol e hidrocortisona), y dehidroepiandrosterona (DHEA); así como también gran cantidad de hormonas análogas las cuales son metabolitos en la vía de síntesis de estas hormonas (Greenstein, 1994; Kawamura y Kikuyama, 1987; Norman y Lytwack, 1987; Norris, 1997; Zarco y Ninomiya, 1995).

El nombre de los mineralocorticoides se debe a que estas hormonas actúan principalmente sobre los electrólitos de los líquidos extracelulares, en particular el sodio, potasio y los cloruros. Los glucocorticoides son llamados así porque uno de sus principales efectos es elevar la concentración de glucosa en la sangre. Sin embargo, los glucocorticoides tienen efectos sobre el metabolismo de las grasas y proteínas, quizá de igual importancia para el organismo que su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos (Greenstein, 1994; Norris, 1997).

La corteza está involucrada en las reacciones de estrés de corto y largo plazo, mientras que la médula participa en reacciones agudas o rápidas y se encuentra bajo el control del sistema nervioso (Norman y Lytwack, 1987).

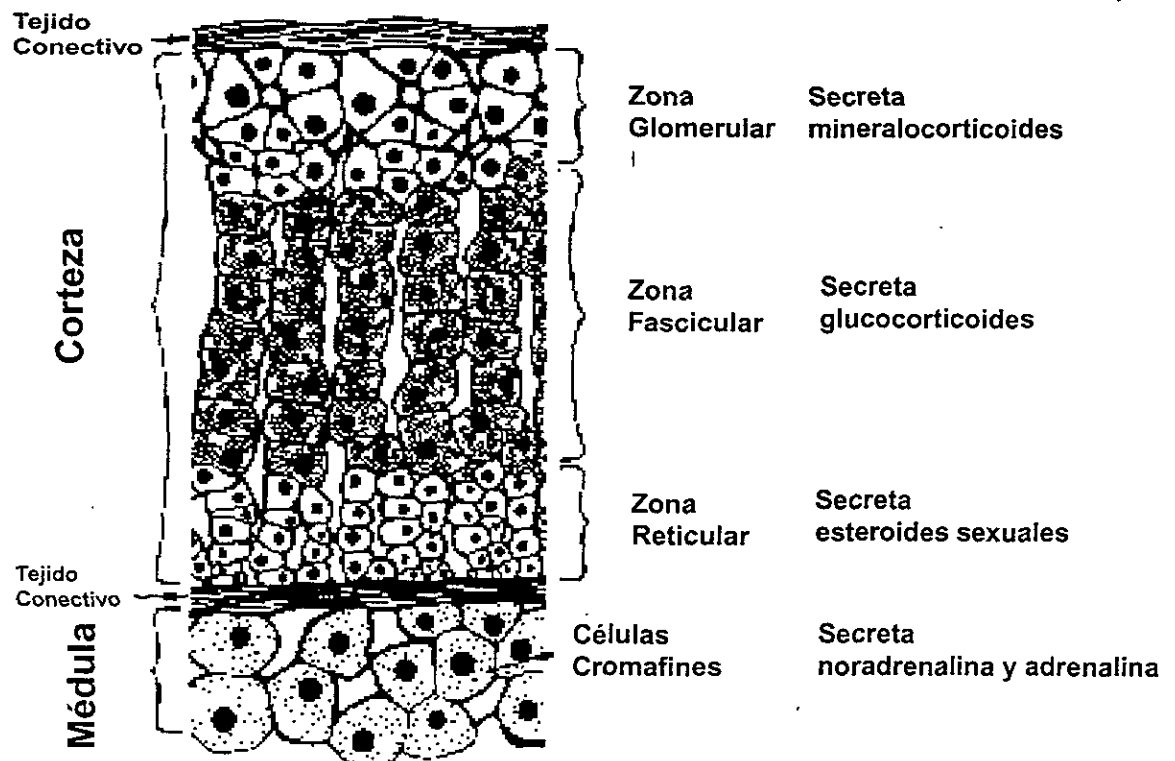


Figura 1. Nos muestra un esquema de los componentes de las glándulas adrenales. En la columna de la izquierda se indica las dos estructuras que forman las glándulas adrenales. En la columna derecha se nombran las capas celulares de las glándulas y lo que secretan principalmente. Figura modificada de Norris, 1997.

DESARROLLO EMBRIONARIO

Como se describió anteriormente la corteza y la médula adrenal difieren funcionalmente y, además surgen de diferentes tejidos precursores durante su desarrollo. La corteza es mesodérmica en origen, formada por el crecimiento del peritoneo. La médula surge de la cresta neural y es ectodérmica en origen. Esencialmente, la médula puede ser considerada como un tejido nervioso especializado que fue diseñado para la secreción (Norman y Lytwack, 1987).

En la diferenciación final de una célula de la cresta neural, ésta llega a estar encaminada a ser una célula adrenomedular (cromafin) o una neurona simpática.

Para llegar a ser una célula adrenomedular los glucocorticoides parecen actuar en dos formas: a) inhiben las acciones de aquellos factores que promueven la diferenciación neuronal, y b) promueven aquellas enzimas características de las células adrenales.

Aquellas células expuestas secuencialmente al factor de crecimiento del fibroblasto básico (bFGF) y al factor de crecimiento del nervio (NGF) se llegan a diferenciar en las neuronas simpáticas (Anderson y Axel, 1986; Vogel y Weston, 1990).

Se sabe que la presencia de esteroides maternos en concentraciones excesivas afectan adversamente el desarrollo normal del sistema nervioso fetal, lo cual puede contribuir a generar defectos en el nacimiento. El hipocampo, una región del cerebro involucrada en el aprendizaje, en la memoria y en varios estados de enfermedad neurológica, es un blanco de los esteroides adrenales y se cree que juega un papel en la función endócrina (Katziung, 1995).

HORMONAS ADRENALES

Las hormonas de la corteza adrenal son secretadas por tres capas más o menos definidas de la corteza (Figura 1). La zona glomerular que secreta aldosterona (la hormona que retiene la sal), es la capa más delgada que se encuentra en la superficie. La zona fasciculada es la capa intermedia, y es el principal productor de cortisol (principal glucocorticoide en el humano) que es una sustancia secretada en respuesta al estrés. Esta es la más grande de las tres zonas de la corteza. La zona reticular, que es la zona más profunda o interna con células adyacentes a la médula. La zona fasciculada y reticular probablemente funcionan como una unidad para producir cortisol, andrógenos, progesterona y DHEA; y están reguladas por la ACTH. La zona glomerular se regula principalmente por el sistema de la renina-angiotensina. Este sistema se establece a través de la transformación del angiotensinógeno en angiotensina I (por la acción de la renina) la que se transforma en angiotensina II, esta a su vez produce el aumento de la síntesis y la liberación de aldosterona. Esta hormona ayuda en la conservación de sodio en la secreción urinaria, jugando así un papel importante en el balance de agua y en la regulación de la presión sanguínea

(Fundre y Sheppard, 1987; Greenstein, 1994; Kawamura y Kikuyama, 1987; Norman y Lytwack, 1987; Zarco y Ninomiya, 1995).

La ACTH convierte las células fasciculadas a células reticulares que son las responsables de la producción de la mayoría de esteroides. Las células reticulares son más pequeñas y más pigmentadas (color oro oscuro) que las células fasciculadas; además, son células capaces de secretar glucocorticoides, pero principalmente producen y secretan un andrógeno débil, la dehidroepiandrosterona (DHEA), en grandes cantidades (15-25 mg/día). EL DHEA puede ser convertido por un sistema de enzima aromatasa en un estrógeno activo. También la testosterona, en pequeñas cantidades, es formada en la capa reticular (Norman y Lytwack, 1987).

La zona fasciculada, que es la más grande de las tres zonas, está constituida por células columnares que son poligonales y forman cordones que radían hacia la zona superior. Las mitocondrias de estas células varían en tamaño, pero generalmente son más grandes que las de otras zonas. Con respecto a las células de la zona glomerulosa se sabe que contienen mitocondrias largas, que son células elongadas y extendidas, no tienen color y están arregladas en columnas (Norman y Lytwack, 1987).

Los principales glucocorticoides en los mamíferos son el cortisol, la corticosterona y el 11-deoxicortisol. En la rata la corticosterona es el único glucocorticoide con actividad más importante. Los principales mineralocorticoides son la aldosterona y la desoxicorticosterona. En la rata la desoxicorticosterona es el único mineralocorticoide con actividad importante (Ruckebusch, et al., 1994).

Se ha reportado que el máximo valor del nivel en suero, en promedio, en un grupo de ratas macho, con un ciclo de luz-obscuridad de 6:00-18:00 horas, es de 367.7 ± 28 ng/ml, a las 18 horas del día, y un valor mínimo de entre 160 y 170 ng/ml, a las 9 horas del días (Luna, Guzmán, Navarro, Sánchez de la Peña y Valverde-R, 1995).

El episodio diario de la liberación de cortisol en humanos es máximo entre las 6:00 y las 9:00 horas en la mañana, con valores bajos en la tarde y mínimos en la noche. Este ritmo diario puede ser alterado por el almuerzo, pero no por la cena. En animales nocturnos, tal como la rata, el patrón rítmico de secreción es inverso (Norris, 1997). En general, las concentraciones plasmáticas de los glucocorticosteroides

disminuyen con actividad física y aumentan después de un periodo de reposo continuo (Ruckebusch et al., 1994)

Las acciones principales de los glucocorticoides son la regulación de carbohidratos, catabolismo de proteínas, supresión de la ACTH y tienen un efecto inmunosupresor en el sistema inmunológico (Zarco y Ninomiya, 1995).

Los glucocorticoides no son esenciales para la vida y actúan en diferentes células de diferentes maneras. Frecuentemente inducen proteínas o reprimen la expresión de ciertas proteínas por acciones transcripcionales. Un efecto general de la acción de los glucocorticoides es el de incrementar glicógeno, en el hígado, y el de incrementar los niveles de glucosa en la sangre. También estimulan la recaptura de sodio en las células epiteliales tubulares a lo largo del intestino y del riñón por un proceso que involucra la regulación por parte de los mineralocorticoides. El animal con hipofisectomía vive aunque con deficiencias y con adrenalectomía también vive siempre y cuando se le proporcione una dieta pobre en potasio y rica en sodio. En ambos casos los animales son pocos resistentes al frío y a otras condiciones que demandan un gasto adicional de energía.

Los mineralocorticoides promueven el transporte de sodio y de potasio en el riñón, generalmente seguido por los cambios de balance de líquidos. Mantienen el control de la recaptura de sodio junto con el sistema de vasopresina a través del control de la reabsorción de agua. Esta función es esencial para la vida, pero puede ser dado también por la acción de glucocorticoides. Los glucocorticoides y los mineralocorticoides generalmente actúan a través de sus propios receptores específicos, pero en ciertas situaciones pueden unirse a uno u otro receptor

La dehidroepiandrosterona circula a muy altos niveles en el torrente sanguíneo, principalmente como su derivado sulfato. Aún no se ha descubierto un receptor para esta hormona. Probablemente sea una fuente principal para los andrógenos (vía testosterona) en hembras. Es aparentemente importante en el desarrollo fetal, en suplir células con un precursor para la síntesis de estrógenos, y para ciertas funciones de protección de tejidos.

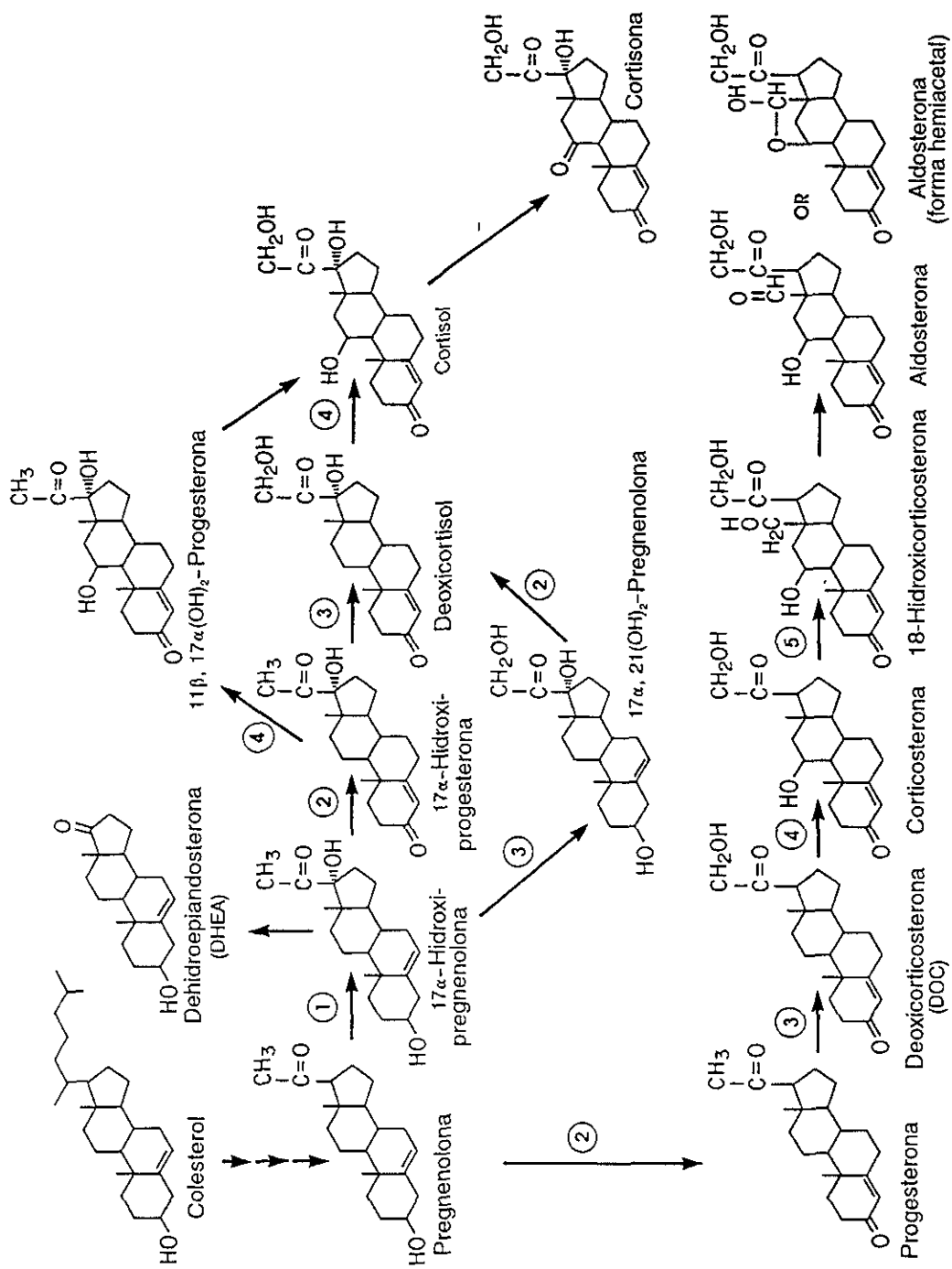


Figura 2. Muestra un esquema de la biosíntesis de los principales glucocorticoides y mineralocorticoides. Los números encerrados en un círculo indican la enzima que participa en esa reacción: 1. 17 α -hidroxilasa; 2. Deshidrogenasa-3 β -hidroxiesteroide; 3. 21-hidroxilasa; 4. 11 β -hidroxilasa; 5. Deshidrogenasa-18-hidroxiesteroide.

BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES Y MINERALOCORTICOIDES

Los corticosteroides carbono-21 incluyen los glucocorticoides y los mineralocorticoides; ambas subclases son producidas por la corteza adrenal como ya se mencionó. Ambos están caracterizados por un grupo ceto en el carbono-3 y un doble puente en el carbono-4; por una cadena del lado del carbono-2 sobre el carbono-17; y por un grupo oxo en el carbono-20 y un hidroxilo sobre el carbono-21. Los glucocorticoides se caracterizan por la presencia de hidroxilos en el carbono-11 ó en el carbono-17.

Los corticosteroides sintetizados por la corteza adrenal se forman a partir de un compuesto esteroide de 27 átomos de carbono, que es el colesterol.

Los mineralocorticoides son caracterizados por un hidroxilo en el carbono-11 y por tener el carbono-18 oxidizado por un aldehído.

En la corteza adrenal, principalmente en la zona reticular, también hay capacidad enzimática para producir esteroides con una actividad androgénica ligera. Los principales andrógenos adrenales son la androsterona, 4-androstena-3,17-diona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y 4-androstena, 3- β , 11- β -diol-17-1 (Figura 2) (Norman y Lytwack, 1987).

FUENTES DEL COLESTEROL Y PRODUCCIÓN DE GLUCOCORTICOIDES.

El sustrato intermedio de la biosíntesis de las hormonas esteroides es el colesterol, derivado de lipoproteínas circulantes, desde almacenes intracelulares de colesteril éster o desde colesterol libre.

El colesterol es sintetizado principalmente por el hígado y el intestino; y en pequeñas cantidades en otros tejidos. El colesterol puede ser transportado hacia células periféricas como componente de lipoproteínas circulantes. Las lipoproteínas son absorbidas por muchas células, como las de la corteza adrenal, y son degradadas dentro de la célula para aprovechar el colesterol libre, el cual es almacenado como ácido graso éster de colesterol en una gota lipídica. La activación de la colesteril esterasa puede darse por la estimulación celular de ACTH, la cual eleva los niveles de

AMPC, y la esterasa puede ser activada por fosforilación o por iones de calcio (Figura 3).

Es importante enfatizar que la naturaleza del producto de las hormonas esteroides está dada por las enzimas específicas producidas en los tipos de células de cada capa de la corteza adrenal (zona glomerulosa, zona fasciculada y zona reticular), de esta manera la especialización constituye la función fenotípica de la célula. Por ejemplo, los genes que están expresados en las células de la zona fasciculada codifican información para 17α -hidroxilasa y 21 -hidroxilasa citosólicas, y 11β -hidroxilasa mitocondrial quienes reaccionan juntas con otras enzimas celulares para producir cortisol o corticosterona.

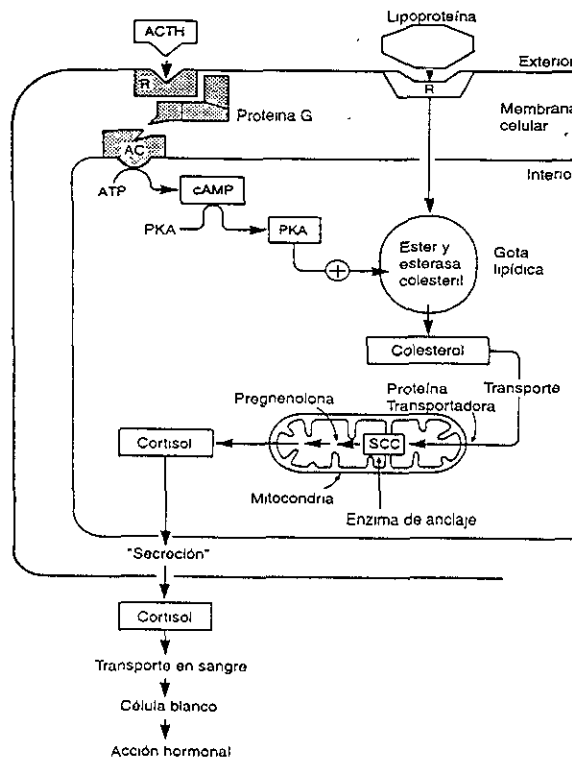


Figura 3. Muestra la acción de la hormona ACTH en una célula de la zona fasciculada de la corteza adrenal. Figura modificada de Norman y Lytwack, 1987.

Las señales específicas hacia las células de la corteza adrenal son las que determinan qué hormona esteroide será sintetizada (Norman y Litwack, 1987).

MECANISMOS DE SECRECIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES

La secreción ocurre en dos niveles en el proceso de síntesis y liberación de hormonas esteroideas. Los biosintéticos intermediarios se mueven entre los compartimentos citoplásmicos como el retículo endoplásmico y mitocondriales, y finalmente pasan hacia el citoplasma y hacia el exterior celular en el caso del cortisol como producto final.

Por lo tanto, el transporte de Δ^5 -pregnenolona desde la mitocondria hacia el citoplasma por la acción del microsomal 3β -hidroxi- Δ^5 -esteroide dehidroxigenasa a nivel del retículo endoplásmico, para producir progesterona es un evento de transportación. La 17α -hidroxilasa también está localizada en los microsomas en el citoplasma, tal como la 21-hidroxilasa.

La 17α -hidroxideoxicorticosterona producida debe ser transportada de regreso a la mitocondria, probablemente por medio de una proteína transportadora. La 11β -hidroxilación, para formar cortisol, ocurre en la membrana mitocondrial interna. El cortisol sale de la mitocondria, al parecer es empaquetado, y es secretado fuera de la célula hacia el espacio extracelular y al torrente sanguíneo.

TRANSPORTE DE GLUCOCORTICOIDES EN LA SANGRE

Una globulina transportadora de corticosteroide (CBG) está presente en la sangre y es conocida también como transcortina. Esta globulina es sintetizada en el hígado y exportada hacia la circulación. Esta proteína une al cortisol con una alta afinidad (constante ligando $\cong 10^8 \text{ M}^{-1}$; la constante de disociación para la reacción: $\text{CBG} + \text{cortisol} \leftrightarrow \text{CBG-cortisol}$ es aproximadamente 10^{-8} M cortisol).

Debido a la afinidad de la proteína para el cortisol, la mayoría de la hormona circulante en forma ligada está reflejada en el equilibrio el cual favorece el complejo: $\text{CBG} + \text{cortisol} \leftrightarrow \text{CBG-cortisol}$; hay solamente una pequeña cantidad de hormona libre, la cual probablemente, a través del proceso de difusión libre, pueda hacer

contacto con las células blanco. La fuerza de conducción retrasada al movimiento de la hormona libre, dentro de la célula blanco, parece ser proporcional al número de moléculas receptoras de la hormona específica en el citoplasma de las células blanco, el cual tiene sitios de unión ligando vacíos (receptores desocupados). La afinidad de este receptor para el cortisol es similar (20 nM) que del complejo CBG-cortisol circulando (10^8 M^{-1}). Tal y como la hormona libre es recapturada por las células blanco, más hormona libre será liberada del complejo CBG-cortisol (Norman y Lytwack, 1987).

Después de entrar a los tejidos, los glucocorticoides se difunden o se transportan a través de las membranas celulares y se unen a un receptor citosólico y a proteínas resistentes al calor formando el complejo receptor-glucocorticoide-proteínas de resistencia al calor (proteína heat shock). Esta proteína se libera y el complejo hormona-receptor se transporta al núcleo en donde interactúa con los elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs) presentes en el DNA, y con otras proteínas reguladoras, estimulando o inhibiendo su expresión. En ausencia de la hormona, la proteína receptora inhibe su unión al DNA; mientras que el complejo hormona-receptor activa la transcripción de ciertos genes (Arriza et al., 1987).

Los glucocorticoides tienen actividad amplia sobre la función de la mayoría de las células del cuerpo, sin embargo muchos de estos efectos importantes son mediados por la insulina y el glucagón. Aunque los efectos de los glucocorticoides están relacionados a la dosis, también existen los efectos permisivos, es decir, muchas de las reacciones normales que tienen lugar a una tasa significativa de glucocorticoides no se estimulan sino que por la presencia de grandes cantidades de éstos (Katzung, 1995). Además, los glucocorticoides pueden generar un ambiente celular apropiado en el cual otras hormonas pueden ejercer sus acciones (Norris, 1997).

DROGAS QUE ANTAGONIZAN A LOS GLUCOCORTICOIDES

Para eliminar casi completamente de la circulación a los glucocorticoides se requiere de la adrenalectomía en un animal experimental. En la rata los niveles más bajos de corticosterona son vistos después de tres días de la adrenalectomía y también

pueden ser disminuidos por la hipofisectomía. Estos animales deben colocarse en cajas habitación con ambiente bien controlado, ya que no sobreviven ante una situación de estrés. Además, se les debe dar agua con sal para beber porque la adrenalectomía remueve las hormonas que secretan las tres capas, por lo que no hay aldosterona para regular los electrolitos de los líquidos del cuerpo.

Otro método para disminuir los glucocorticoides de la circulación es a través del uso de fármacos, como la metirapona y la aminoglutetimida (Figura 4).

La metirapona inhibe selectivamente a la enzima 11β -hidroxilasa en la corteza adrenal, que forma parte de la cadena de síntesis de cortisol o corticosterona. Esta inhibición provoca por un lado la acumulación de precursores inactivos del cortisol y de la corticosterona como el 11-deoxicortisol y la 11-deoxicorticosterona, respectivamente (Figura 5). Por otro lado, la disminución de la síntesis de los glucocorticoides provoca la interrupción del asa de regulación negativa de este esteroide hacia el hipotálamo y la adenohipófisis, generándose una elevación en la síntesis y liberación de ACTH por las células corticotrópicas de la hipófisis anterior. Los precursores pueden unirse débilmente a receptores glucocorticoides y generar una mínima actividad glucocorticoide (Norman y Lytwack, 1987).

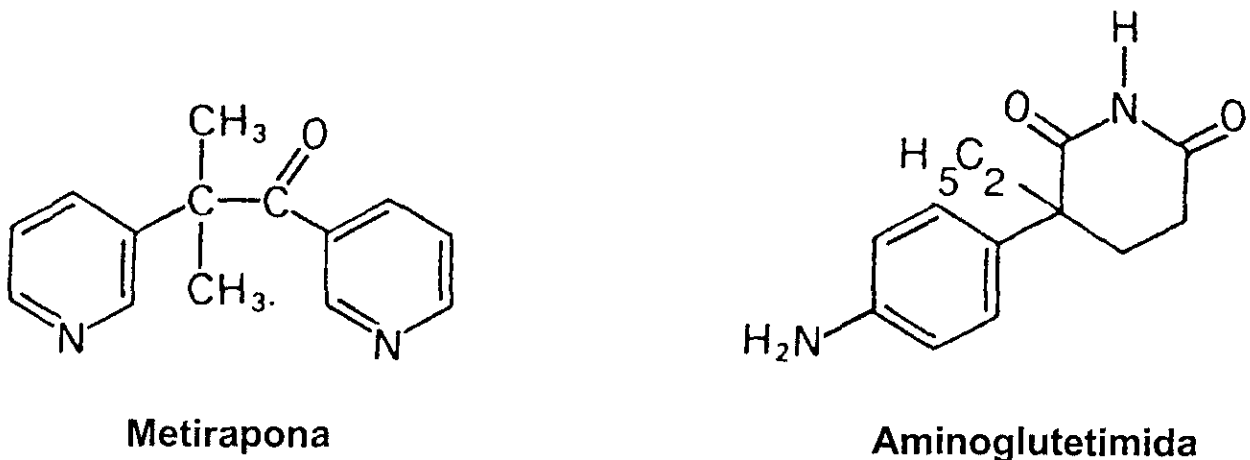


Figura 4. Presenta la estructura química de la metirapona y la aminoglutetimida que antagonizan la síntesis de glucocorticoides.

La aminoglutetimida inhibe la biosíntesis de corticosterona en la glándula adrenal; su efecto inhibitorio se encuentra entre la conversión de colesterol a pregnenolona en la primera etapa; es decir, bloquea la conversión de colesterol a 20 α -hidroxicolesterol (ver Figura 5) (Dexter, Fishman, Ney y Liddle, 1967).

Se sabe que la pregnenolona es el mayor precursor de todas las hormonas esteroides, por lo tanto, la aminoglutetimida inhibe la producción no solamente de corticosterona sino también de componentes tales como la aldosterona, el cortisol, el estradiol y la testosterona (Dexter et al., 1967).

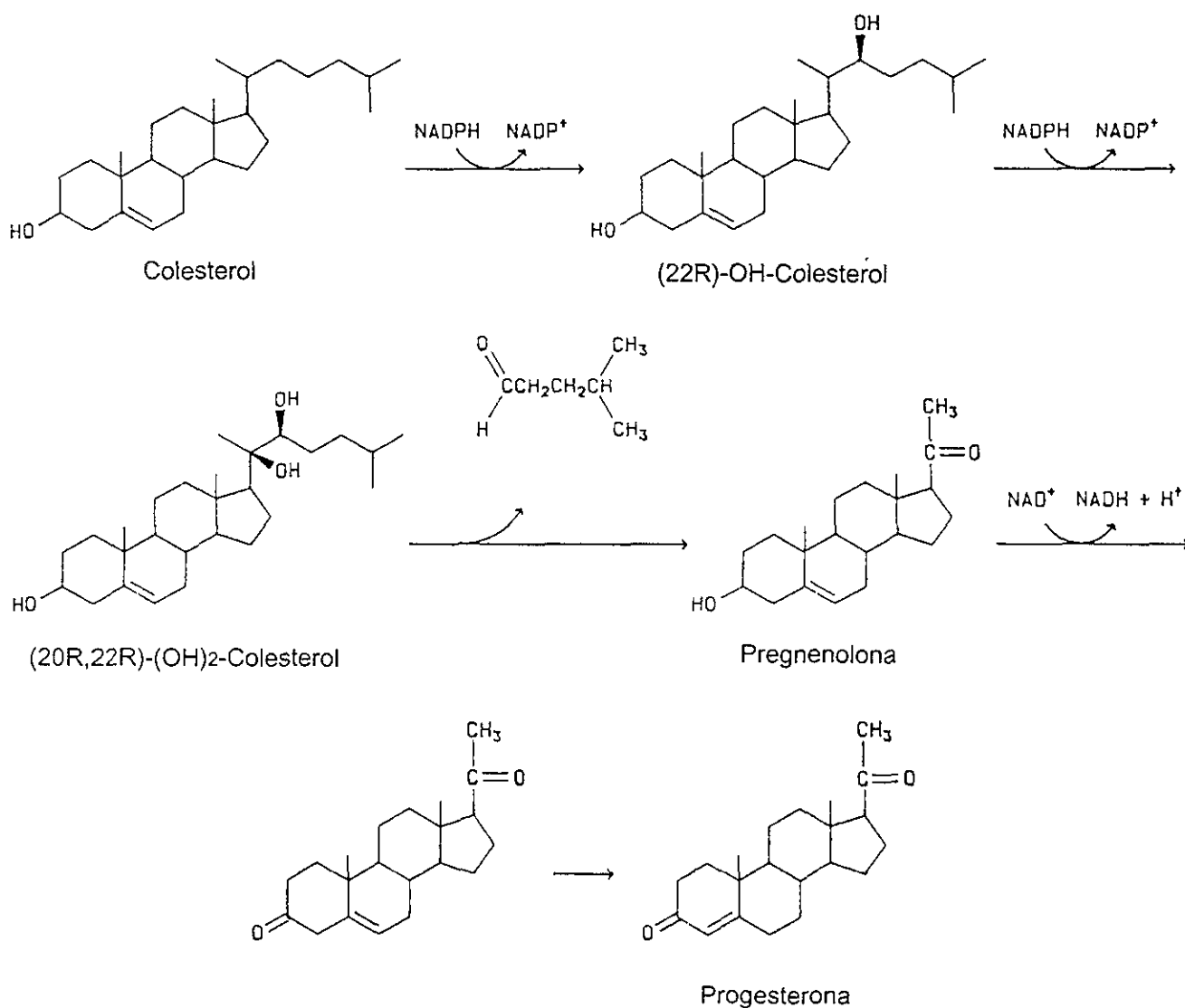


Figura 5. Muestra la biosíntesis de pregnenolona y de progesterona a partir del colesterol.

GLUCOCORTICOIDES Y ESTRÉS

El estrés es la respuesta sistémica estereotipada del organismo ante una amplia variedad de agentes nocivos. Hans Selye definió originalmente al estrés como el sobreesfuerzo que realiza el organismo para enfrentar agentes nocivos (alarmógenos) que atentan contra su conservación (sobrevivencia u homeostasis). El organismo en condiciones de estrés reacciona presentando el síndrome general de adaptación, el que consiste en tres etapas: la reacción de alarma, la fase de resistencia y la fase de agotamiento. En la primera hay una movilización inmediata de los recursos defensivos del organismo, la que se logra a través de la activación general del sistema nervioso simpático y del aumento de la secreción de hormonas en la corteza y en la médula de las glándulas adrenales; durante la segunda, los mecanismos reguladores muestran un cierto grado de adaptación a las condiciones adversas, lo que permite una supervivencia prolongada; en la última etapa, la adaptación adquirida se pierde nuevamente y puede llevar al organismo a la muerte (Zarco y Ninomiya, 1995).

Se ha reportado que las glándulas adrenales participan de manera importante durante la respuesta de estrés. Los glucocorticoides son secretados en grandes cantidades en el hombre, aproximadamente 25 mg/día o más, y representan la respuesta química mayor del cuerpo al estímulo estresante. Una persona que permanece estresada por largo tiempo tendrá altas cantidades de cortisol circulando en el torrente sanguíneo en comparación a una persona que no está estresada.

Los esteroides actúan en muchos de los tejidos del cuerpo hacia un extenso número de receptores de glucocorticoides presentes en las células de un tejido particular. El hígado, el cual contiene aproximadamente 65,000 moléculas receptoras por célula en un animal experimental como la rata, es el blanco principal de la corticosterona (principal glucocorticoide en ratas). Otro importante blanco son las células linfoides, la glándula timo, el riñón y el sistema nervioso central. Muchos otros tejidos parecen tener bastantes moléculas receptoras que responden ante el estímulo estresante, especialmente si es de largo plazo. En efecto, son muchos los tejidos del

cuerpo los que son afectados ante situaciones estresantes (Figura 6) (Norman y Lytwack, 1987).

VÍAS ACTIVADAS EN RESPUESTA AL ESTRÉS

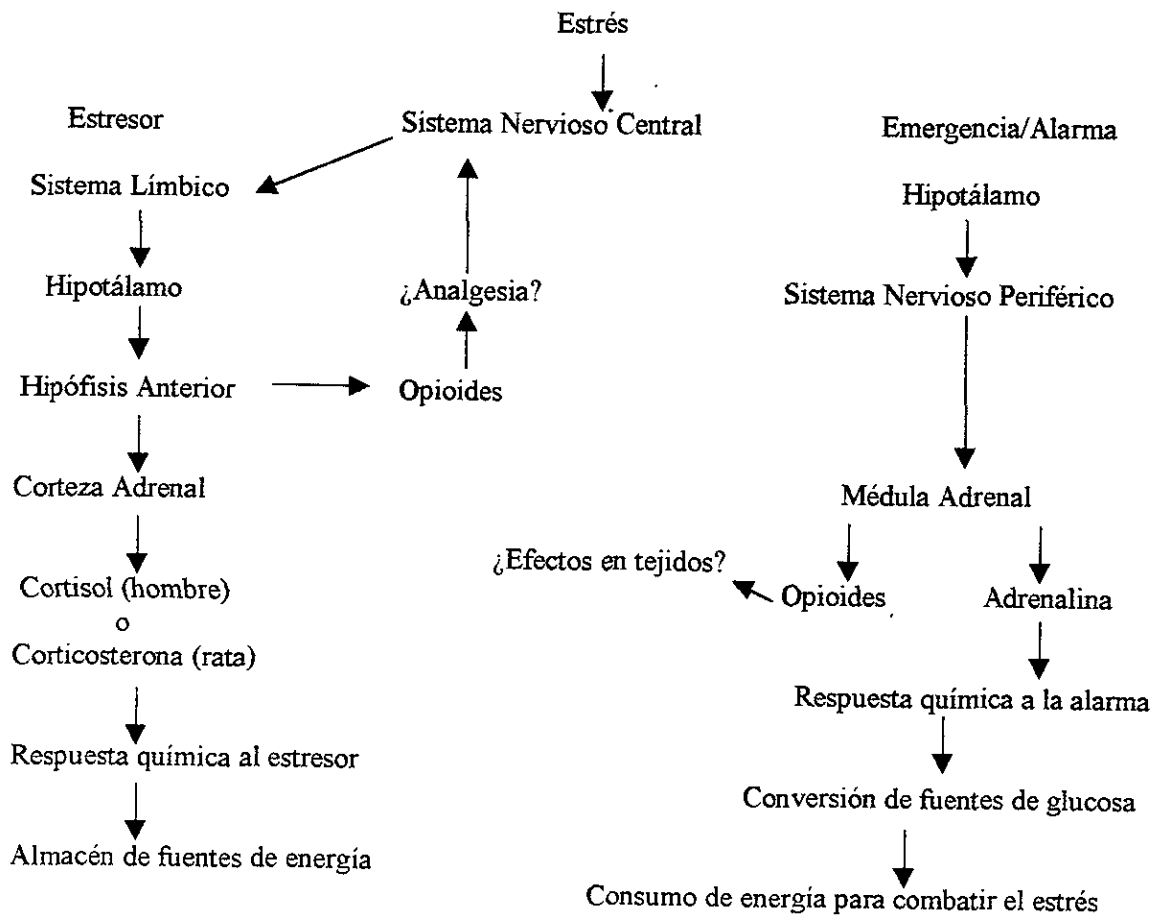


Figura 6. Muestra las vías activadas durante una situación estresante y ante una situación de emergencia o alarma. Figura modificada de Norman y Lytwack, 1987.

Las situaciones estresantes dan paso a la liberación de glucocorticoides; sin embargo, hay otras hormonas que están involucradas en situaciones estresantes como: catecolaminas, glucagón, hormonas de crecimiento, prolactina, beta-endorfinas, vasopresina, angiotensina II y prostaglandinas (Norman y Litwack, 1987).

La respuesta neuroendócrina al estímulo estresante en el período posnatal temprano ha sido estudiada, principalmente en la rata; en éstas, las evidencias muestran que las hormonas glucocorticoides son las primeras en secretarse; es decir, son las primeras en producirse cuando se estimula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

(Fundre y Sheppard, 1987; Momoer y Lohite, 1993; Munck, Guyre y Holbrock, 1984; Sapolsky, Krev y Macfwen, 1986).

Durante la exposición crónica o continua de estímulo la activación del sistema hipófisis-adrenal es transitoria y los niveles de ACTH en plasma retornan cerca de su nivel basal a las 24 horas, a pesar de la presencia del estímulo aversivo (Selye, 1976; Keller-Wood y Dallman, 1984). En las pruebas de conducta, tales como sobresalto, campo abierto, nado, etc. o las condiciones ambientales en la que se expone al sujeto, se ha considerado que estresan al sujeto experimental; sin embargo, el sujeto llega a adaptarse a tales condiciones, por lo que disminuye la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Stewart, 1985). Esta respuesta adaptativa puede ser atribuida a ciertos mecanismos como la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, la disminución de la liberación del factor liberador de corticotropina en el hipotálamo y por la desensibilización de los reguladores de la ACTH en la hipófisis (Aguilera, Millan, Hauger y Catt, 1987; Keller-Wood y Dallman, 1984; Rivier y Plotsky, 1986).

V. MEMORIA Y HORMONAS

Durante la segunda mitad del siglo XX surge la inquietud de investigar el papel que juegan las diferentes hormonas en los procesos cognoscitivos, ya que se comenzó a considerar los efectos emocionales que una experiencia puede generar en un individuo. Levine y de Wied fueron de los primeros en sugerir que las hormonas probablemente influyen en el aprendizaje y la memoria (Levine, 1968; de Wied, 1964).

Se ha descrito que las hormonas que influyen en ambos procesos son la adrenalina, la noradrenalina, la oxitocina, la vasopresina, la sustancia P, varios péptidos opioides, como las endorfinas y las encefalinas, la ACTH y los corticosteroides (Martinez et al., 1981a). McGaugh y Martinez propusieron que estas sustancias en conjunto deberían ser llamadas hormonas moduladoras del aprendizaje; debido a que las hormonas son moduladores endógenos de estos procesos neurobiológicos (McGaugh, 1983; McGaugh y Martinez, 1981).

Además, se ha postulado que la respuesta hormonal que sigue a un evento ambiental particular sirve para establecer la importancia de dicho evento, y al parecer es esto lo que repercute en el almacén y en la recuperación de la información (Gold y McGaugh, 1977; Martinez et al., 1983a). Es decir, dependiendo del estado de activación de los sistemas hormonales, estos influyen en la retención de la información almacenada, ya sea aumentándola o debilitándola.

HORMONA ADRENOCORTICOTRÓFICA (ACTH)

Diversas investigaciones han determinado que la fisiología del aprendizaje y de la memoria involucra a las hormonas hipofisarias. Las primeras observaciones hechas en monos y ratas sugirieron que el ACTH disminuye la efectividad de un estímulo para producir ansiedad. En 1955 se encontró que la ACTH retarda la extinción⁴ de una respuesta de evitación en ratas, y cuando hay hipofisectomía se deteriora la adquisición de tal respuesta (Applezweig y Baudry, 1955; Murphy y Miller, 1955).

⁴ Este término es definido en la sección de apéndice.

Más adelante, de Wied observó que al extirpar la adenohipófisis se deterioraba el aprendizaje de una tarea de evitación activa, y al administrar ACTH, α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos o melanotrofina) o un pequeño fragmento de las moléculas de MSH o ACTH, como ACTH₁₋₁₀ y ACTH₄₋₁₀, (los cuales son carentes de efectos en la función adrenocortical) la respuesta se revertía; pero no sucedió lo mismo con el fragmento ACTH₁₁₋₂₄ (Bohus, Gispen y de Wied, 1973; de Wied, 1964; 1969; 1974). La región conductualmente activa de la ACTH está localizada en la amino-terminal, al principio de la cadena de aminoácidos de esta molécula (los aminoácidos del 1 al 24); y el fragmento ACTH₄₋₁₀ está presente en α -MSH, β -MSH y β -LPH.

Los efectos conductuales de la ACTH, el fragmento ACTH₄₋₁₀ y los péptidos relacionados también se han observado en ratas intactas en una variedad de situaciones, como por ejemplo, retardan la extinción de conductas condicionadas en diferentes tareas, tales como brincar hacia la barra (Greven y de Wied, 1967), conducta de evitación en la caja problema (Greven y de Wied, 1973), conducta de evitación inhibitoria (Levine y Jones, 1965; de Wied, 1974), el laberinto T (Leonard, 1969), condicionamiento de aversión al sabor (Rigter y Popping, 1976), conducta motivada con alimento (Garrud, Gray y de Wied, 1974; Guth, Levine y Seward, 1971; Leonard, 1969; Sandman, Kastin y Schally, 1969) y el condicionamiento de una conducta motivada sexualmente (Bohus, Hendricx, van Kolfshoten y Kredit, 1975). Esta hormona ACTH aumenta la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria (Martinez, Vasquez, Jensen, Soumireu-Mourat y McGaugh, 1979) y la retención en tareas de evitación inhibitoria y laberintos complejos (Flood, Jarvik, Bennett y Orme, 1976; O'Reilly, Coleman y Ng, 1983).

Existen, además, estudios en los que se plantea que la ACTH y los péptidos relacionados afectan el proceso de la memoria, ya que se ha reportado que mejora la amnesia, en tareas de evitación pasiva, producida por inhalación de CO₂, choques electroconvulsivos o por la administración intracerebral de puromicina, un inhibidor de la síntesis de proteínas (Flexner y Flexner, 1971; Rigter y van Riezen, 1975; Rigter, van Riezen y de Wied, 1974). Rigter, Elbertse y van Riezen, (1975) demostraron que la amnesia retrógrada inducida por la inhalación de CO₂ puede ser revertida por el

fragmento ACTH₄₋₁₀ dado una hora antes de la prueba de retención. Estos autores interpretaron que el efecto de la ACTH₄₋₁₀ influye en la reproducción de la información almacenada.

Posteriormente, con la finalidad de saber si la ACTH interfiere con el almacén de la información y si es razonable la conclusión de que la liberación de ACTH durante el aprendizaje está involucrada como un evento modulador endógeno de la memoria, se realizaron otra serie de trabajos (Gold y McGaugh, 1977). En estudios con ratas entrenadas en tareas de discriminación en laberintos "Y" y de evitación inhibitoria de un ensayo se reportaron deterioros en la retención de la información cuando fueron hipofisectomizadas. El efecto se revirtió cuando se administró ACTH sistémicamente después del entrenamiento. También se ha reportado que la retención es modulada cuando se administra ACTH después del entrenamiento en ratas intactas. Además, el efecto es dosis-dependiente (de U invertida) y varía de acuerdo a la intensidad de choque eléctrico (Gold y van Buskirk, 1976b).

La ACTH y los péptidos o fragmentos relacionados actúan en el cerebro, principalmente en las estructuras del sistema límbico. La administración en pequeñas cantidades del fragmento ACTH₁₋₁₀ en el área parafascicular del tálamo posterior retarda la extinción de una respuesta de evitación en la tarea de brincar hacia la barra (van Wimersma Greidanus y deWied, 1971). La lesión de esta área, del septum rostral o del hipocampo dorsal evita el efecto conductual de los péptidos relacionados a ACTH (Bohus y de Wied, 1967; van Wimersma Greidanus, Bohus y de Wied, 1975).

CORTICOSTEROIDES

Con los resultados de diferentes experimentos se ha argumentado que el efecto conductual de la molécula ACTH es mediado por la corteza adrenal de las glándulas adrenales. Como mencionamos anteriormente, Murphy y Miller (1955) fueron los primeros en demostrar el efecto conductual de la ACTH en ratas. Ellos reportaron que la ACTH administrada durante la adquisición retarda la subsecuente extinción de la conducta de evitación utilizando la caja problema. En un estudio, realizado en 1958 y no publicado, Miller y de Wied determinaron el efecto de la prednisolona

(corticosteroide sintético) en la misma tarea y encontraron el efecto opuesto de la ACTH; es decir, facilitaba la extinción de la conducta de evitación. También se ha reportado que la administración de cantidades farmacológicas de cortisol, corticosterona o cortisona produce una rápida extinción en una tarea de evitación activa (Bohus, 1970a; Bohus y Lyssák, 1968; Greven y de Wied, 1967) y en una tarea de aproximación motivada con alimento (Garrud et al., 1974), una atenuación en una tarea de evitación inhibitoria (Bohus, 1970a; Bohus, Nyakas y Endröczi, 1968) y facilitación de la extinción de una tarea de respuesta discriminativa (Bohus, 1970b).

La administración de corticosteroides puede inhibir la liberación de ACTH en la hipófisis, y la influencia de los corticosteroides en tareas de evitación es independiente de la ACTH (de Wied, 1977).

La corticosterona es también activa conductualmente en ratas hipofisectomizadas; además, la implantación local de corticosteroides en estructuras límbicas produce similar efecto conductual a los esteroides administrados sistémicamente, sin una marcada reducción de ACTH (Bohus, 1970a; 1970b).

Además, se ha reportado que la corticosterona, dexametasona, progesterona y la pregnenolona, en contraste a la testosterona, el colesterol o al estradiol, facilitan la extinción de una tarea de evitación (van Wimersma Greidanus, 1970).

Los estudios en donde administraron corticosteroides en el cerebro de ratas muestran que el sistema límbico es el sitio de acción de estas hormonas. Entre las regiones sensibles a los corticosteroides se ha encontrado que son el área septal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo anterior el tálamo medial y la formación reticular mesencefálica (Bohus, 1970a; Endröczi, 1972).

Existen estudios que indican que la corticosterona está fisiológicamente involucrada en la conducta adaptativa (Bohus, Grubits, Kovács y Lissák, 1970; de Wied, 1977). Se ha reportado que si se eliminan las glándulas adrenales una hora antes de que la rata sea expuesta a extinción forzada de una tarea de evitación inhibitoria, no se presenta extinción de la respuesta. La administración de cantidades fisiológicas de corticosterona, inmediatamente después de la adrenalectomía, normaliza la conducta de extinción (Ader y Grotta, 1973; Bohus y de Kloet, 1981).

Además, incrementa las potencias discriminativas del organismo cuando está bajo la influencia de la corticosterona (Bohus, 1970b).

En roedores se ha observado que la corticosterona incrementa la extinción en una tarea de evitación inhibitoria (Flood, Bennet, Orme, Vasquez y Jarvik, 1978; Kovács, Telegdy y Lissák, 1977), y restaura el efecto amnésico generado por un inhibidor de la síntesis de proteínas o por un choque electroconvulsivo (Cottrell y Nakajima, 1977; Flood et al, 1978; Nakajima, 1975).

Se ha planteado que diferentes niveles de corticosteroides en plasma producen diferentes estados emocionales y diferentes efectos en los procesos de aprendizaje y memoria. Uno de los estados emocionales más estudiados es el estrés. Se sabe que las hormonas adrenocorticales son liberadas durante la respuesta de estrés, por lo que se ha sugerido que estas hormonas están involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria cuando se utilizan tareas motivadas aversivamente (Dominique, de Quervain, Roozendaal y McGaugh, 1998; Harvey et al., 1984; Roozendaal, Koolhaas y Bohus, 1991). En un estudio Roozendaal, Portillo-Marquez y McGaugh (1996c) encontraron que el tratamiento con una dosis alta de metirapona (droga que bloquea la síntesis de corticosteroides), 50 mg/kg, se deteriora la adquisición de las ratas para encontrar la plataforma en un laberinto de agua; mientras que el tratamiento de esta misma droga con una dosis baja y otra alta (25 y 50 mg/kg, respectivamente) aumentaron la latencia de llegada a la plataforma; es decir, interfirieron con la retención de la tarea aprendida.

En otro reporte se demostró que pollitos de un día de nacidos, entrenados a evitar picar una canica pequeña brillante que contenía metilantranilato (droga que causa malestar estomacal), disminuyeron su respuesta de evitación cuando se les administró metirapona o aminoglutetimida, (Loscertales, Steven y Sandi, 1997).

Estos y otros muchos estudios postulan que los glucocorticoides modulan el proceso de consolidación de la memoria (Bohus y de Kloet, 1981; Gold, Rose, Spanis y Hankins, 1977; Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y McGaugh, 1996; Sandi y Rose; 1994).

VASOPRESINA

La vasopresina u hormona antidiurética es una hormona secretada en la neurohipófisis y cuya función es incrementar la permeabilidad de los túbulos distales y de los túbulos colectores del riñón. de Wied encontró que las ratas con neurohipofisectomía extinguieron una respuesta de evitación más rápidamente que las ratas normales (de Wied, 1965). Esta deficiencia fue restaurada por vasopresina sintética o por un fragmento de la vasopresina: des glicinamida lisina vasopresina, DGLVP (Bohus, et al , 1973). Sin embargo, el efecto también era revertido por otras hormonas como la ACTH y la MSH- α , por lo que se concluyó que el déficit producido no fue específico a la remoción de vasopresina (Bohus et al., 1973; de Wied, 1969).

En otro estudio con ratas, con una variante homocigota de la cepa Brattleboro, que no producen vasopresina y consecuentemente expresan diabetes insípida hipotalámica, se demostró que se presenta un deterioro en la habilidad para aprender una respuesta de evitación inhibitoria que es restaurada por DGLVP. Hay autores que señalan que esto es una evidencia de que la vasopresina es una hormona importante para el aprendizaje (de Wied, Witter y Greven, 1975). Pero otros investigadores han argumentado lo contrario debido a que estas ratas presentan una reducida respuesta hipofisiaria-adrenal ante una situación que genera estrés y tienen un balance electrolítico alterado (Bailey y Weiss, 1981); y en otros estudios no han encontrado deterioro en el aprendizaje en ratas de dicha cepa (Brito, Thomas, Gingold y Gash, 1980; Williams, Carey y Miller, 1983).

En otras investigaciones se ha reportado que el uso de un pequeño fragmento activo de la vasopresina, mil veces más potente que la vasopresina, llamado (pGlu⁴Cyt⁶)AVP-(4-9), aumenta el aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria. Esta hormona es la única que presenta una curva dosis-respuesta en forma de U, cuando es inyectado directamente en el cerebro (Burbach, Kovács, de Wied, vanNispen y Greven, 1983).

También se ha propuesto que es la secuela autónoma periférica (como el incremento de la presión sanguínea), que genera la vasopresina, la que afecta el

funcionamiento cerebral y por ende se alteran los procesos de aprendizaje y memoria, y no la vasopresina como tal (Ettenberg, van der Kooy, Le Moal, Koob y Bloom, 1983; LeMoal et al., 1981).

PÉPTIDOS OPIOIDES

Por otra parte se sabe que los péptidos opioides (las endorfinas y las encefalinas) son hormonas que son liberadas cuando los sujetos están estresados (Amirat et al., 1980). En los estudios de aprendizaje y memoria, ambos péptidos muestran diferentes efectos en estos procesos (Martinez, Jensen, Messing, Rigter y McGaugh, 1981b; Riley, Zellner y Duncan, 1980).

Se ha reportado que ante la administración periférica o central de antagonistas opiáceos como la naloxona los sujetos manifiestan un aumento en la retención en la ejecución de tareas como evitación inhibitoria, evitación activa y en habituación; mientras que con la administración de agonistas opiáceos como la morfina, sucede el efecto contrario (Izquierdo, 1979; Messing et al., 1979). Lo mismo se ha reportado cuando se administra naloxona, la retención aumenta, y levorphanol (agonista opiáceo), la retención disminuye, en la amígdala de ratas después del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria; y en el condicionamiento del ritmo cardíaco en conejos (Gallagher y Kapp, 1978).

Con respecto a las encefalinas, se ha reportado que la Leu-encefalina y la Met-encefalina administradas sistémicamente (dosis pequeñas) poco antes del entrenamiento, disminuyen la retención en las ratas entrenadas en una tarea de evitación activa. El efecto solamente fue bloqueado con naloxona cuando se administró Met-encefalina, mientras que la administración de altas dosis de Leu-encefalinas revierte el efecto presentado por las dosis pequeñas. Pero cuando las ratas eran adrenodemeduladas el efecto con ambas encefalinas fue bloqueado (Martinez, 1981c; Martinez, 1982; Rigter et al., 1980a; 1980b).

Cuando la administración de estas sustancias, se hace después del entrenamiento hay controversias en cuanto a la modificación de la retención de una tarea de evitación inhibitoria. Es decir, se ha reportado que la administración sistémica

de α y β -endorfina aumenta la retención, mientras con γ -endorfinas la retención se deteriora (Kovács y de Wied, 1981; Kovács, Bohus y de Wied, 1981). Por otra parte, Martínez y Rigter (1980), reportaron que la retención disminuye con la administración de β -endorfina, mientras que con α -endorfina no encontraron efectos. Izquierdo, Perry, Días, Souza y Elisabetsky (1981) reportaron que la administración sistémica de encefalinas y endorfinas (bajas y moderadas dosis) después del entrenamiento, deterioraba la retención de una tarea de evitación activa. Además, propusieron que el entrenamiento causa la liberación y la síntesis de β -endorfinas. Días, Perry, Carrasco e Izquierdo (1981) reportaron que la inmunoreactividad de β -endorfinas es también liberada por un choque electroconvulsivo. Por lo que se sugiere que la liberación de β -endorfinas en el cerebro contribuye en el efecto amnésico que produce un choque electroconvulsivo, ya que la administración de naloxona, después del entrenamiento pero antes del choque electroconvulsivo, disminuye el efecto amnésico, electrofisiológico y conductual (Carrasco, Días, e Izquierdo, 1982; Tortella, Cowan, Belenky y Holaday, 1981).

Izquierdo también sugiere que los péptidos opioides dañan la retención debido a la inhibición de sistemas adrenérgicos, y que los efectos de las encefalinas son influenciados por adrenalina periférica, ya que la demedulación adrenal bloquea el efecto de las encefalinas sobre la retención (Izquierdo, 1982).

CATECOLAMINAS

Existen diversos estudios en donde se ha descrito la participación de las hormonas adrenomedulares como moduladores endógenos en los procesos de aprendizaje y memoria.

Entre las primeras investigaciones se reporta que la administración de agonistas y antagonistas de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), tanto centrales como periféricas, afectan la retención de lo aprendido. Por ejemplo, se observó que la retención de una tarea de evitación inhibitoria es dañada por la administración, post-entrenamiento, de antagonistas adrenérgicos en la amígdala (Gallagher y Kapp, 1981; Gallagher, Kapp, Musty y Driscoll, 1977). En otro estudio administraron DDC

(dietilditiocarbamato, un inhibidor de la biosíntesis de noradrenalina), a ratas antes del entrenamiento en evitación inhibitoria, y noradrenalina (i.c.v. y s.c., respectivamente) después del entrenamiento. Observaron que la noradrenalina bloqueó el efecto del DDC y las ratas recordaron lo aprendido (McGaugh, Gold, Handwerker, Jensen y Martinez, 1979; Meligeni, Lederberger y McGaugh, 1978; Stein, Belluzzi y Wise, 1975).

En otros estudios se ha reportado que cuando se lesiona el locus coeruleus y además se hace una adrenalectomía hay deterioro en el aprendizaje (Archer, Ogren, Fuxe, Agnati y Enroth, 1981; Ogren y Fuxe, 1974; Roberts y Fibiger, 1977; Wendlandt y File, 1979).

Con estos datos y con los siguientes se determina que los cambios de estas catecolaminas a nivel periférico alteran la retención de la información adquirida. Es decir, se ha reportado que cuando se administra reserpina, sirosingopina (componente que actúa de forma similar que la reserpina) y guanetidina (bloquea la liberación de catecolaminas en el sistema nervioso simpático), la retención es deteriorada en las ratas. Ante la administración periférica de agonistas catecolaminérgicos (noradrenalina y dopamina), antes o después del entrenamiento, el deterioro en la retención es bloqueado (Walsh y Palfai, 1979).

Martinez et al. (1980a; 1980b), compararon los efectos de i.p. e i.c.v. de d-anfetamina en la retención de la respuesta de evitación inhibitoria de un ensayo en ratas. Las inyecciones fueron administradas inmediatamente después del entrenamiento y la retención fue probada 24 horas después de la adquisición. Encontraron que sólo la administración i.p. aumentó la retención, mientras que la i.c.v. no tuvo efecto en la retención; sólo observaron un efecto dosis-dependiente en la actividad locomotora. Además, con la administración i.p. de dl-4-OH-anfetamina, metabolito de la anfetamina que no pasa la barrera hematoencefálica, encontraron el mismo resultado (Martinez et al., 1980a; Martinez, Jensen y McGaugh, 1983b).

Estos reportes manifiestan que el efecto de la anfetamina en la memoria es debido, al menos en parte, a influencias adrenérgicas periféricas (Weiner, 1985).

También, los efectos de la d-anfetamina y la dl-4-OH-anfetamina en la retención de una tarea de evitación activa y de evitación inhibitoria son atenuados por la

extirpación de la médula adrenal antes del entrenamiento. Esto permite sugerir que el efecto de la anfetamina en la memoria involucra a las catecolaminas adrenales (Martinez et al. 1980a; 1980b). En ratas y ratones la anfetamina produce un efecto dosis y tiempo dependiente en el mejoramiento de la memoria (Krivanek y McGaugh, 1969; Martinez et al., 1980a; 1980b; 1983b).

De manera contraria se ha descrito que la administración s.c. de adrenalina en dosis 0.01, 0.1, y 0.5 mg/kg después del entrenamiento aumenta la retención de una tarea de evitación inhibitoria; produciendo un efecto tiempo dependiente y dosis dependiente. Se encontró una curva dosis-respuesta en forma de U invertida, en donde dosis bajas y altas deterioran la respuesta y dosis moderadas producen facilitación de la respuesta (Gold y van Buskirk, 1975; 1976a).

Además, se ha reportado que el choque eléctrico incrementa los niveles de noradrenalina y adrenalina en plasma, el cual varía dependiendo de la intensidad del choque dado durante una tarea de evitación inhibitoria. Una dosis de adrenalina que aumenta la retención produce niveles de adrenalina en plasma comparables a aquellos encontrados después del entrenamiento con un choque alto (McCarty y Gold, 1981). En otros estudios se ha reportado que los niveles de noradrenalina en muchas regiones cerebrales se encuentran disminuidos después de una situación que genera un estrés agudo, tales como, choque eléctrico en las patas o en la cola y la inmovilización (Iimori et al., 1982; Nakagawa, Tanaka, Tohno, Noda y Nagasaki, 1981; Tanaka et al., 1982).

En otro estudio se encontró que en ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria, con un choque eléctrico de alta intensidad se provoca una disminución transitoria (20-30 min) de los niveles de noradrenalina en el cerebro y de adrenalina en la médula adrenal. En esta situación la retención está deteriorada. Por lo que la ejecución de la retención está relacionada a los niveles de noradrenalina y de adrenalina seguidos al entrenamiento (Gold y van Buskirk, 1978).

También, se ha reportado que los niveles de corticosterona en el plasma son un factor importante para determinar la sensibilidad de la adrenalina en la modulación de la memoria. Esto sugiere que hay un acoplamiento entre los sistemas simpatoadrenal y

adrenocortical durante los procesos de modulación de la memoria de tareas con influencia emocional (Borrell, de Kloet y Bohus, 1984; Borrell, de Kloet, Versteef y Bohus, 1983; Roozendaal, Carmi y McGaugh, 1996b).

VI. ANTECEDENTES DIRECTOS

De acuerdo a los estudios mencionados, cuando se lesionan diferentes estructuras involucradas en la retención de una tarea de evitación inhibitoria se produce amnesia. Lo mismo ocurre cuando se interfiere con la neurotransmisión colinérgica, serotoninérgica y GABAérgica con un entrenamiento con "niveles normales de reforzamiento". Sin embargo, en condiciones de sobrentrenamiento y de sobrerreforzamiento, los sujetos no retienen lo aprendido (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979b; Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980b; Quirarte et al., 1993).

Durante situaciones de estrés, varios sistemas fisiológicos se activan. Entre ellos la liberación de diferentes hormonas, que incluyen las hormonas adrenocorticales y adrenomedulares, corticotropina, prolactina y vasopresina. Es conocido que estas sustancias pueden modular el almacenamiento de la memoria (Roozendaal, Quirarte y McGaugh, 1997).

Se sabe que durante el entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria o de otras tareas motivadas aversivamente se liberan hormonas adrenales (McCarty y Gold, 1981; McGaugh y Gold, 1989). Se ha demostrado que la remoción de las hormonas adrenales por medio de una adrenalectomía produce deterioro en la memoria (Borrell et al., 1983; Roozendaal et al., 1996b).

Por otro lado, en ratas intactas la inyección de la hormona liberada por la médula suprarrenal, la adrenalina, después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria, produce mejoría en la retención (Gold y van Buskirk, 1975).

Existen evidencias que indican que las hormonas adrenocorticales también se liberan en situaciones de estrés, las cuales están involucradas en tareas aprendidas motivadas aversivamente. Al igual que las catecolaminas, los glucocorticoides producen una mejoría en la retención (Cotrell y Nakajima, 1977; Sandi y Rose, 1994).

Los efectos de las hormonas adrenomedulares y adrenocorticales son dosis dependientes, en donde dosis moderadas producen mejoría y dosis muy altas generalmente producen deterioro en la memoria.

En un estudio reciente, la administración de dosis bajas y altas de metirapona (bloqueador de la síntesis de corticosteroides) a ratas entrenadas en un laberinto de agua, provocaron un deterioro en la adquisición y retención de la tarea. Este deterioro es atenuado con dexametasona (glucocorticoide sintético) administrada inmediatamente después de la sesión de entrenamiento (Roozendaal, Bohus y McGaugh, 1996a). En ese mismo estudio se registró el tiempo que el animal permanecía inmóvil ante un estímulo estresante; las ratas que recibieron metirapona (25 y 50 mg/kg) disminuyeron más de la mitad del tiempo en que permanecían inmóviles.

En otro estudio se utilizaron pollos de un día de nacidos para inhibir la secreción de corticosterona estimulada, utilizando metirapona en dosis de 1, 5, 10 y 50 mg/kg y aminoglutetimida en dosis de 1, 10 y 50 mg/kg. Los pollos fueron pre-entrenados, en dos presentaciones de 10 seg, con un pequeño objeto redondo (2.5 mm) blanco seguido por una presentación de otro objeto redondo de cromo brillante cubierto con metilntranilato (MeA), el cual causa malestar gustativo. En la prueba de entrenamiento se registró si el pollo picaba o no picaba el objeto. Veinticuatro horas después se probó el picoteo del pollo durante 30 seg y se registró la respuesta nuevamente. La metirapona produjo una reducción en los niveles de la respuesta de evitación con las concentraciones de 10 y 50 mg/kg, mientras que la aminoglutetimida produjo una reducción en la respuesta con la dosis de 50 mg/kg (Loscertales et al., 1997).

Es posible que cuando el animal es entrenado con niveles altos de estrés, las hormonas liberadas tengan una participación importante por lo que suponemos que estos cambios hormonales están repercutiendo en la retención de la tarea aprendida.

En el presente proyecto se plantea el estudio de la participación de las hormonas adrenocorticales en animales entrenados con altos niveles de choque eléctrico en una tarea de evitación inhibitoria. Una estrategia para este estudio es inhibir la síntesis de la corticosterona, reduciendo los niveles a su estado basal.

JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios acerca del proceso de memoria han reportado que cuando un sistema neuroquímico es bloqueado (GABAérgico, colinérgico, dopaminérgico, etc.) se presenta un efecto amnésico en los sujetos entrenados en una tarea de evitación inhibitoria. Cuando se aumenta el número de sesiones de entrenamiento (sobrentrenamiento) con respecto a las ordinarias, o se incrementa la intensidad del choque eléctrico utilizado (sobrerreforzamiento), tal efecto amnésico no se presenta; es decir, los sujetos recuerdan casi perfectamente la tarea.

Se sabe que cuando un organismo es sometido a un entrenamiento en donde se emplea un estímulo aversivo, hay un aumento en la síntesis y liberación de corticosteroides (cortisol o corticosterona, según sea el organismo en estudio). Por lo tanto, en este trabajo se trata de demostrar que los corticosteroides liberados durante la sesión de entrenamiento participan en la consolidación de la memoria, en ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria empleando un choque eléctrico de alta intensidad (sobrerreforzamiento).

HIPÓTESIS

1. La disminución de la síntesis de corticosteroides en animales entrenados con intensidades bajas y moderadas de choque eléctrico, no afectará la retención de una tarea de evitación inhibitoria.

2. La disminución de la síntesis de corticosteroides en animales entrenados con intensidades altas de choque eléctrico, disminuirá la retención de una tarea de evitación inhibitoria.

OBJETIVO

Determinar si el bloqueo de la síntesis de corticosterona disminuye la retención de una tarea de evitación inhibitoria, utilizando un estímulo aversivo de alta intensidad.

VII. MÉTODO

SUJETOS

Se utilizaron ratas macho de la variedad Wistar, obtenidas del bioterio del Centro de Neurobiología con procedencia de los laboratorios Harlan Sprague Dawley, con un peso corporal entre 250 y 350 g. Se colocaron individualmente en cajas habitación de policarbonato transparente esterilizable (26.67 cm de ancho, 48.26 cm de largo y 20.32 cm de altura) con tapas de barras de acero inoxidable y, se les permitió acceso libre de agua y alimento (alimento estándar para roedores, lab diet pmi 5001). Permanecieron en el bioterio del laboratorio desde una semana antes de iniciar el experimento, con temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y manteniendo un ciclo de luz-obscuridad de 12 horas cada uno, iniciándose a las 7:00 am. El entrenamiento y las pruebas conductuales se realizaron entre las 8:00 am. y la 1:30 pm. La asignación de los sujetos a cada uno de los grupos que se estudiaron se hizo aleatoriamente.

APARATOS Y PROCEDIMIENTO

En la primer parte del procedimiento se manipuló cada animal durante 5 min, en 3 días consecutivos, antes de iniciar con la fase experimental correspondiente. La manipulación consistió en tomar a cada animal, pesarlo y jalar suavemente la piel del cuello. La finalidad de esta fase fue disminuir la respuesta de estrés.

El entrenamiento y la prueba se llevaron a cabo en una caja (de acrílico transparente de color rojo) de evitación inhibitoria con dos compartimentos del mismo tamaño (30x30x30 cm cada uno) separados por una puerta tipo guillotina. Un compartimento, llamado de seguridad, está iluminado y tiene barras de aluminio en el piso. El otro compartimento, llamado de castigo, es oscuro y las paredes laterales son en forma de V, de acero inoxidable, las cuales llegan al piso del compartimento (justo a la mitad de la caja), y tienen una distancia entre ellas de 1.5 cm. Estas láminas pueden ser electrificadas por un estimulador de corriente directa. La duración de la aplicación de los estímulos y las mediciones de las latencias de entrenamiento y

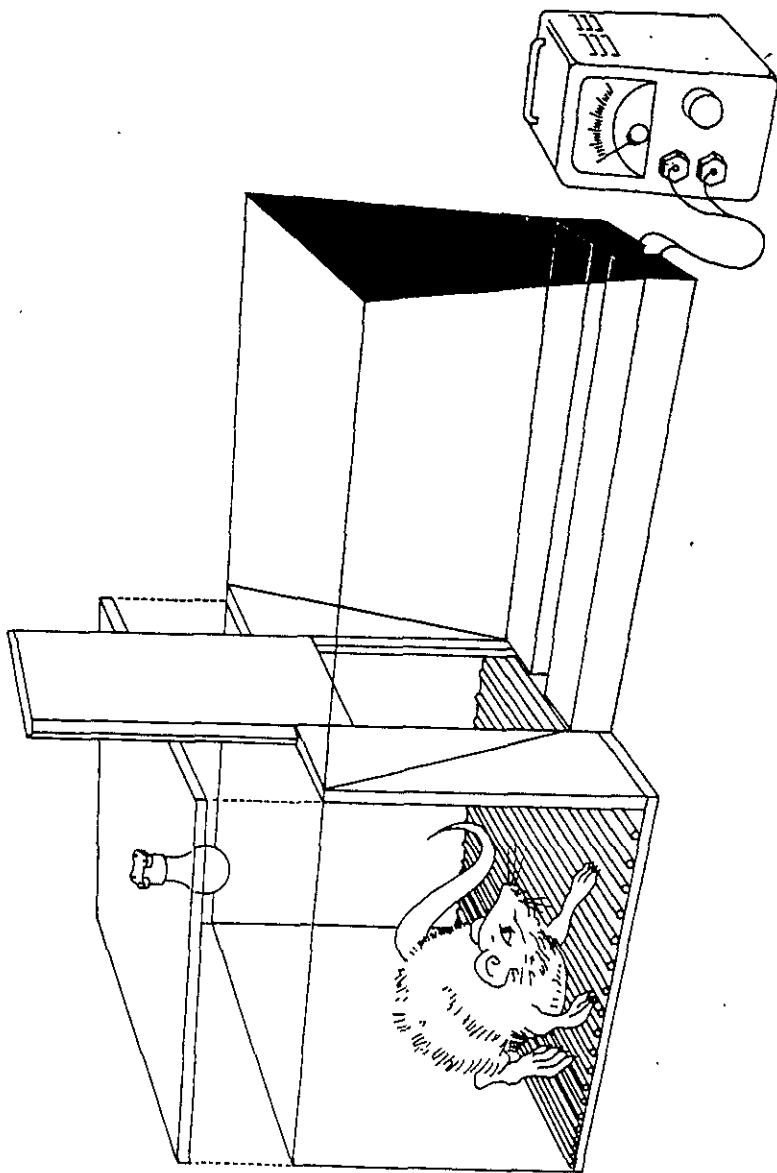


Figura 7. Esquema representativo de la caja para el condicionamiento de una tarea de evitación inhibitoria. El compartimento de seguridad se encuentra en el lado izquierdo del esquema. Figura tomada de Quirarte, 1991.

retención fueron controladas automáticamente con la ayuda de equipo electromecánico y digital (Figura 7).

Durante el entrenamiento cada animal fue colocado en el compartimento de seguridad de la cámara de condicionamiento, y diez segundos después la puerta de separación fue abierta; se midió la latencia para pasar al compartimento de castigo (latencia de entrada). Una vez en este compartimento la puerta se cerró y se aplicó un choque eléctrico a través del piso durante un segundo y luego se sacó al animal. El choque eléctrico fue de 100 volts, con una duración de pulso de 50 mseg, una tasa de estimulación de 10 pulsos por segundo. La intensidad del choque varió de acuerdo al grupo experimental que se realizó.

Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se evaluó la retención de la experiencia aversiva. Esta sesión se realizó tal y como ya fue descrito con la excepción de que no se aplicó choque eléctrico. Se registró el tiempo para pasar al compartimento de castigo (latencia de retención), si el animal no pasó a los 600 seg se dió por terminada la sesión.

DROGAS Y TRATAMIENTOS

La metirapona (2-metil-1.2-di-3-piridil-1-propoponona, Sigma) es un fármaco que bloquea la síntesis de corticosterona y la mantiene a nivel basal. Además, produce el incremento de la hormona adrenocorticotrófica y de los precursores a glucocorticoides el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona (Norman y Lytwack, 1987; Norris, 1997).

En roedores no se ha descrito su mecanismo de acción. En humanos, cuando su administración es oral, se sabe que la respuesta de la metirapona no ocurre inmediatamente; su absorbción es rápida; aparentemente su vida media es de 1 a 2.5 horas y su pico de excreción es dentro de las 24 horas (Physicians´ Desk Reference, 1993).

La metirapona fue inyectada de forma subcutánea, en una dosis de 50 mg/kg y en un volumen de 2.0 ml/kg, 90 min antes de iniciar el entrenamiento. Este fármaco fue disuelto en polietilen glicol (Sigma) y diluido con 0.9% de solución salina (NaCl). La concentración final del polietilen glicol fue de 40%.

La elección del tiempo de administración de la metirapona en este estudio fue con base en estudios previos acerca de los efectos conductuales y endocrinológicos en roedores (Loscertales et al., 1997; Roozendaal et al., 1996a; 1996b; Sandi y Rose. 1994).

Una droga puede ser administrada cerca del momento de entrenamiento, pero esto no afecta esta sesión porque factores como la recaptura, el metabolismo, etc. pueden no estar dentro del tiempo efectivo de acción de la droga, por lo que no afectan la adquisición de la tarea. Existe una relación estricta entre la efectividad de una droga y el tiempo de administración relativo a la sesión de entrenamiento. Un ejemplo que podemos recordar son los inhibidores de la síntesis de las proteínas, que producen amnesia ante diferentes tareas. Estos se administran un poco antes del entrenamiento asumiendo que tendrán su acción posterior a este (Barroco y Stettner, 1976).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Debido a que la variable dependiente (la retención) no puede seguir una distribución normal porque se eligió un corte arbitrario a los 600 segundos, se analizaron las latencias de entrada y de retención con las pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis para ver si las muestras son significativamente diferentes. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó para analizar las comparaciones entre pares grupos. Las hipótesis fueron evaluadas con un nivel de significancia menor o igual a 0.5.

EXPERIMENTO I

En esta parte del proyecto se obtuvo la curva de intensidades de choque eléctrico con la finalidad de encontrar los valores de intensidad adecuados para la clasificación baja, moderada y alta intensidad de choque. Para ello se entrenaron los animales, formando grupos ($n=10$), con diferentes intensidades de choque eléctrico: 0.1, 0.2, 0.3, 0.35, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1.0, 2.0, 3.0, y 4.0 mA. Además, se entrenó un grupo sin choque eléctrico.

Los términos de baja, moderada y alta intensidad se definieron de acuerdo con el efecto que producen en la respuesta de la rata durante la sesión de retención. Para

clasificar las intensidades del choque en bajas, moderadas y altas intensidades se hizo una prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la de U de Mann-Whitney, utilizando las latencias de retención. Así mismo, se identificaron aquellas intensidades que produjeron latencias estadísticamente diferentes del grupo que no recibió choque, y que además, tuvieran diferencias estadísticamente significativas entre las latencias de las intensidades seleccionadas.

EXPERIMENTO II

Se administró una dosis de 50 mg/kg de metirapona 90 min antes del entrenamiento, a grupos entrenados con intensidades bajas (0.4 mA), moderadas (0.7 mA) y altas (4.0 mA) de choque eléctrico. Además se estudiaron grupos controles para cada una de las intensidades, los cuales sólo recibieron el vehículo.

Las intensidades fueron seleccionadas de la siguiente manera: la intensidad de 0.4 mA fue seleccionada como baja porque a partir de 0.5 mA había diferencias estadísticas entre las latencias de retención anteriores. Para elegir la intensidad moderada se localizó aquella que fuera diferente estadísticamente a la intensidad de 0.4 mA. Por último, para la selección de la intensidad alta se tomó el valor mayor de nuestra curva de intensidades.

EXPERIMENTO III

Se obtuvo una curva dosis-respuesta administrando 12.5, 25, 50 y 75 mg/kg de metirapona, para ver el efecto de cada dosis en la latencia de retención. Los grupos fueron entrenados con un choque eléctrico de alta intensidad (4.0 mA).

EXPERIMENTO IV

Se formaron 4 grupos de ratas. A dos de ellos se les administró, 90 min antes del entrenamiento, metirapona (50 mg/kg) y el resto fueron los controles (se les inyectó el vehículo, 90 min antes del entrenamiento). Con estos grupos se realizaron pruebas de retención a los 30 minutos y a las 2 horas después del entrenamiento, para

determinar si a partir de alguno de esos tiempos la droga producía un efecto en la memoria de corto plazo.

VIII. RESULTADOS

EXPERIMENTO I

SESIÓN DE ENTRENAMIENTO

Cuando se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para analizar las latencias de entrada al compartimento de castigo, de cada uno de los grupos entrenados con las diferentes intensidades, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $H(15)=22.3605$ $p=0.0987$ (Figura 8).

SESIÓN DE RETENCIÓN

Cuando se analizaron las latencias de retención aplicando la prueba de Kruskal-Wallis se encontraron diferencias significativas $H(15)=89.7398$ $p=0.0000$. Por lo que se hizo una comparación entre pares de grupos, aplicando la prueba U de Mann-Whitney. Se encontró que todos los grupos fueron significativamente diferentes con respecto al grupo que no recibió choque (Figura 9). Se puede observar que hay un incremento gradual de la retención de la tarea, conforme aumenta la intensidad del choque eléctrico. Las diferencias significativas que se encontraron entre los grupos se pueden ver en la Tabla 2.

Con base en estos resultados se seleccionaron como intensidad baja, el choque de 0.4 mA, el choque de intensidad moderada de 0.7 mA y el choque de intensidad alta de 4.0 mA, para realizar el experimento II.

LATENCIA DE ENTRADA

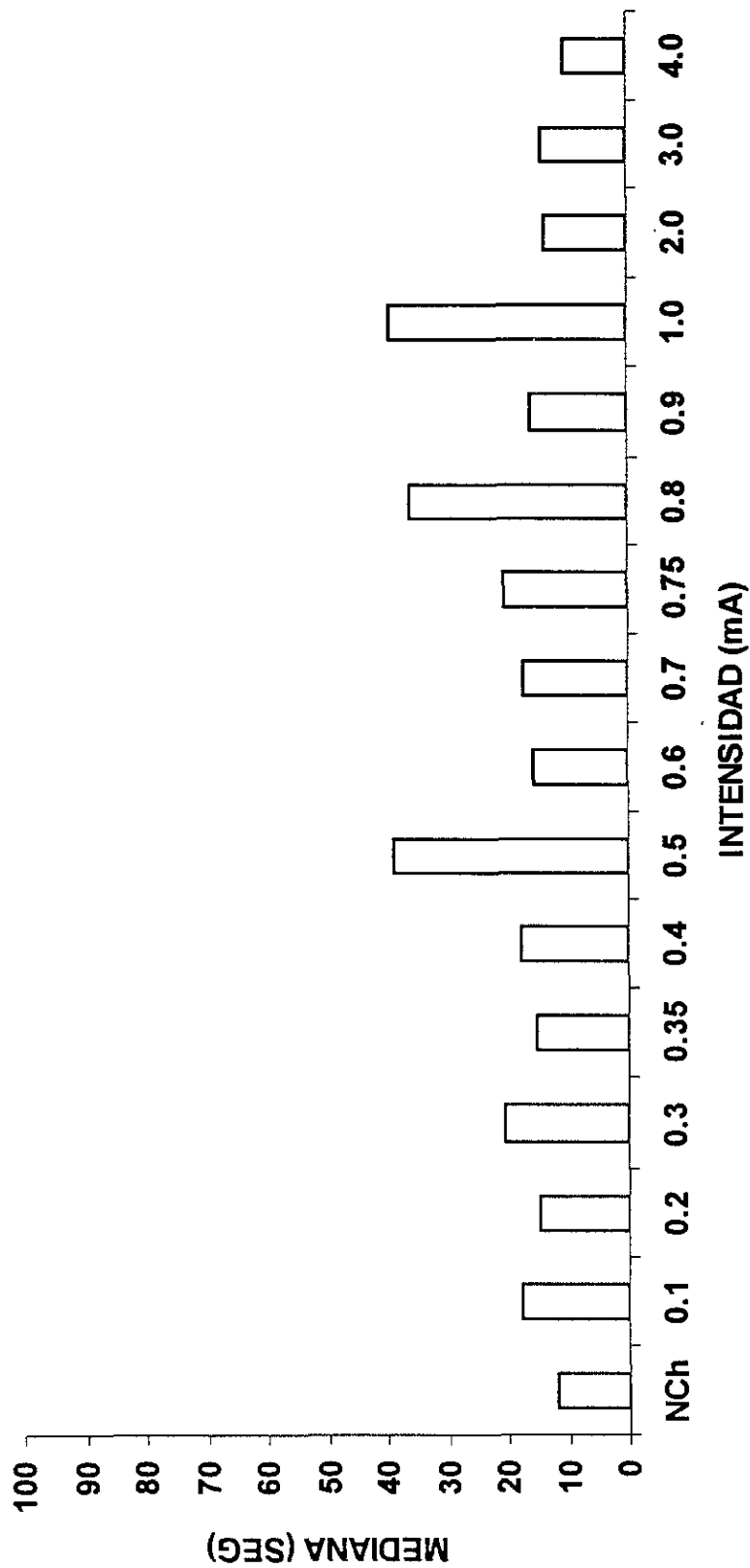


Figura 8. La gráfica muestra la mediana de la latencia de entrada de grupos independientes de ratas (n=10). Para cada grupo se especifica la intensidad de choque eléctrico que recibieron después de medir la latencia de entrada. NCh indica que ese grupo no recibirá choque eléctrico. No hay diferencias estadísticas entre los grupos.

LATENCIA DE RETENCIÓN A LAS 48 HORAS

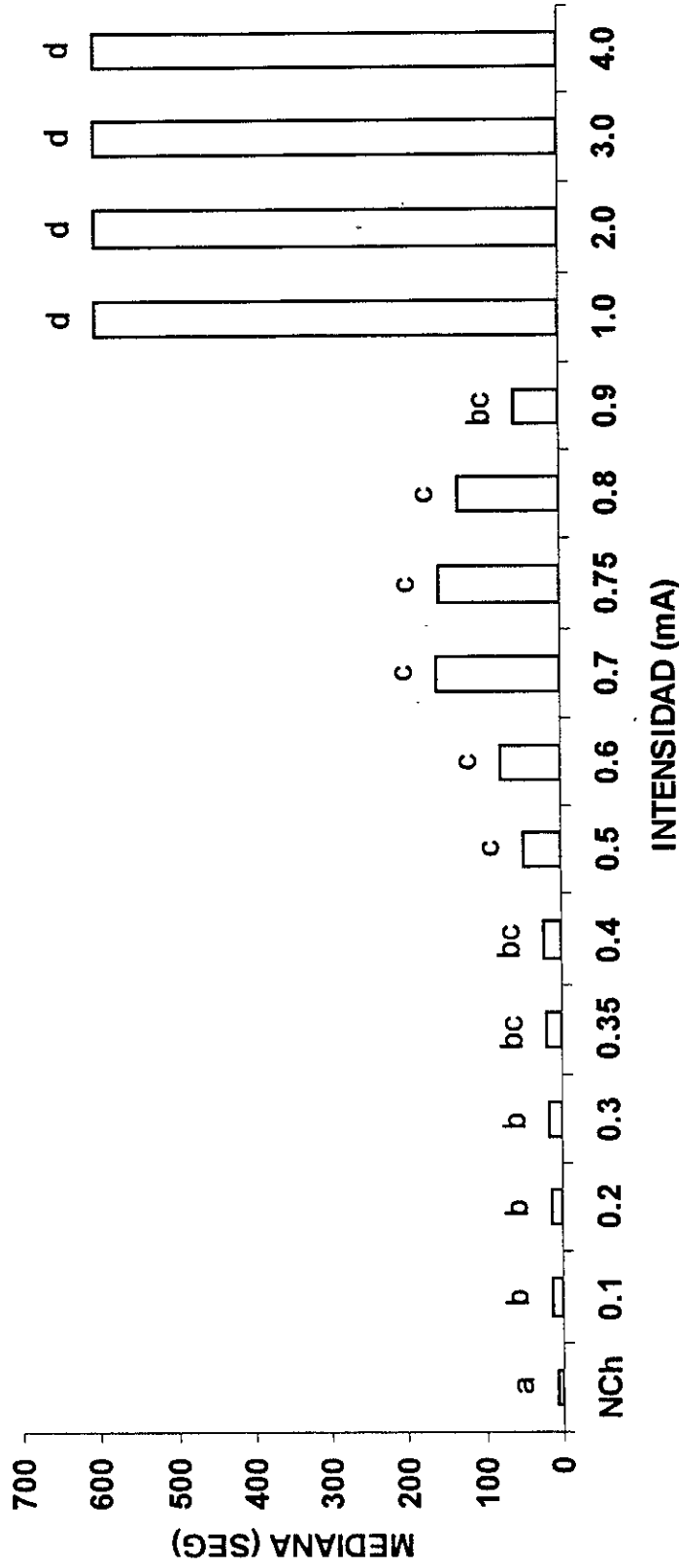


Figura 9. La gráfica muestra la mediana de la latencia de retención de grupos independientes de ratas (n=10) entrenadas con diferente intensidad de choque eléctrico. El análisis de varianza de pruebas no paramétricas reporta que hay diferencias estadísticas entre los grupos (H(15)=89.7398 p=0.0000). Las letras diferentes indican que hay diferencias significativas entre los grupos. Para más detalle acerca de la comparación entre pares de grupos ver la Tabla 1.

INTENSIDADES	VALOR DE U	PROBABILIDAD
0.1 vs 0.5*	16	0.0051
0.2 vs 0.5*	21	0.0142
0.3 vs 0.5	25	0.0294
0.3 vs 0.7	26	0.0348
0.3 vs 0.75	20	0.012
0.3 vs 0.8	15	0.004
0.3 vs 1.0*	1	0.000
0.35 vs 0.75	26	0.0348
0.35 vs 0.8	28	0.048
0.35 vs 1.0*	11	0.002
0.4 vs 0.7*	24	0.0247
0.5 vs 1.0*	16.5	0.0057
0.6 vs 1.0*	16.5	0.0057
0.7 vs 1.0*	22	0.0171
0.75 vs 1.0*	22	0.0171
0.8 vs 1.0*	8.5	0.0009
0.9 vs 1.0*	7.5	0.0007

Tabla 2. Muestra cuáles intensidades de choque eléctrico marcan diferencias estadísticas entre los grupos entrenados en una tarea de evitación inhibitoria. El asterisco (*) indica que de esa intensidad en adelante hay diferencias estadísticamente significativas.

EXPERIMENTO II

SESIÓN DE ENTRENAMIENTO

En la Figura 10 podemos observar las latencias de entrada para cada uno de los grupos. Se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para ver si hay diferencias entre los grupos (vehículo vs metirapona) con cada intensidad de choque eléctrico utilizado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que fueron entrenados con un choque de 0.4 mA ($U=37.0$ $p=0.1629$), ni con un choque de 0.7 mA ($U=40.0$ $p=0.2248$), ni con un choque de 4.0 mA ($U=105.0$ $p=0.50$). Es decir la latencia de entrada entre los grupos fue estadísticamente igual en todos los grupos.

SESIÓN DE RETENCIÓN

El análisis estadístico realizado con la prueba de U de Mann-Whitney, indicó que no hay diferencias entre los grupos (vehículo vs metirapona) que fueron entrenados con baja y moderada intensidad de choque eléctrico ($U=45.0$ $p=0.3527$ y $U=41.0$ $p=0.2481$, respectivamente). En cambio aquellos grupos entrenados con un choque eléctrico de alta intensidad son estadísticamente diferentes ($U=61.0$ $p=0.0274$), como se puede apreciar en la Figura 11.

La latencia de retención del grupo al que se le administró metirapona y que fue entrenado con un choque de 4.0 mA disminuyó en relación al grupo control entrenado con la misma intensidad.

LATENCIA DE ENTRADA

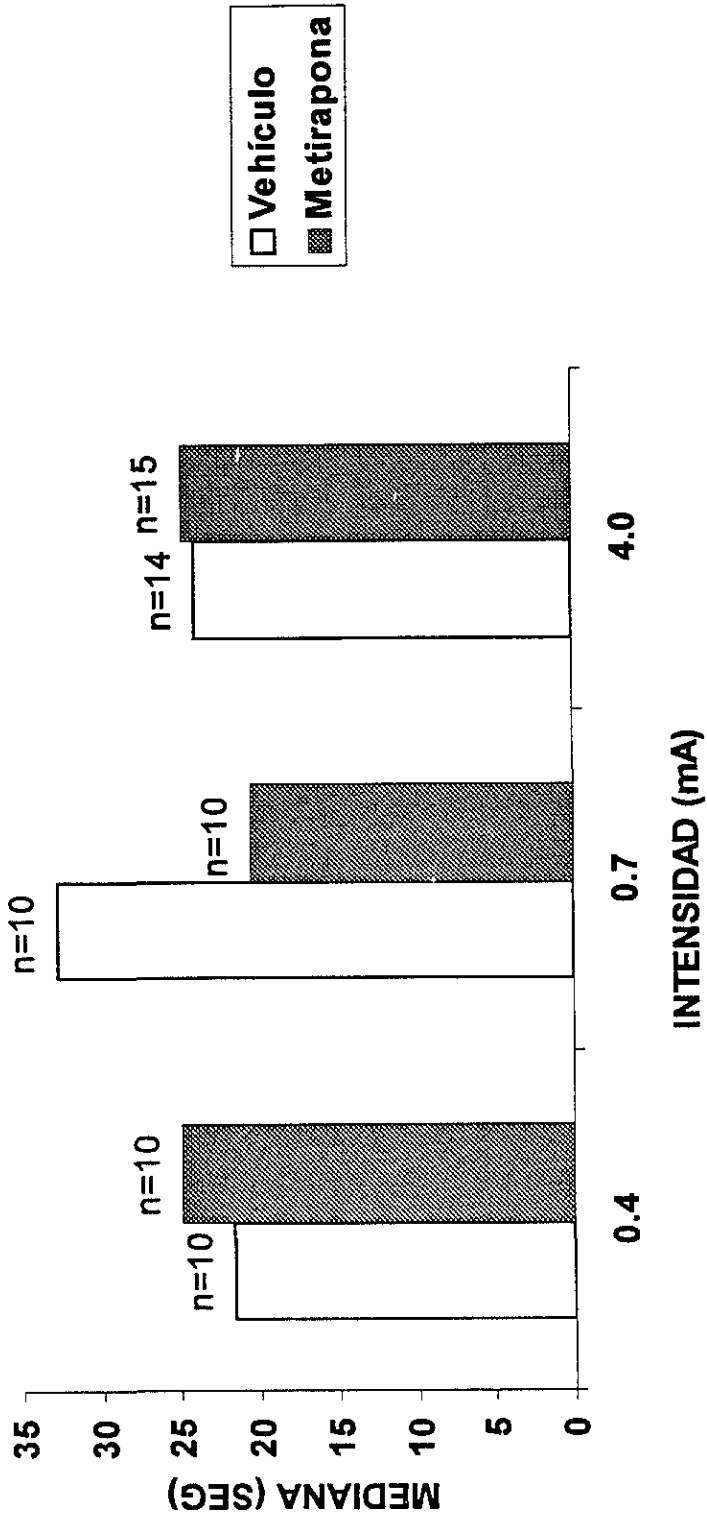


Figura 10. La gráfica muestra la mediana de la latencia de entrada de pares de grupos independientes que se les administró (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o vehículo (polietilén glicol) y que recibieron un choque eléctrico, después de medir la latencia de entrada, con una intensidad baja (0.4 mA), moderada (0.7 mA) o alta (4.0 mA). No hay diferencias estadísticas en ninguno de los pares de grupos.

LATENCIA DE RETENCIÓN

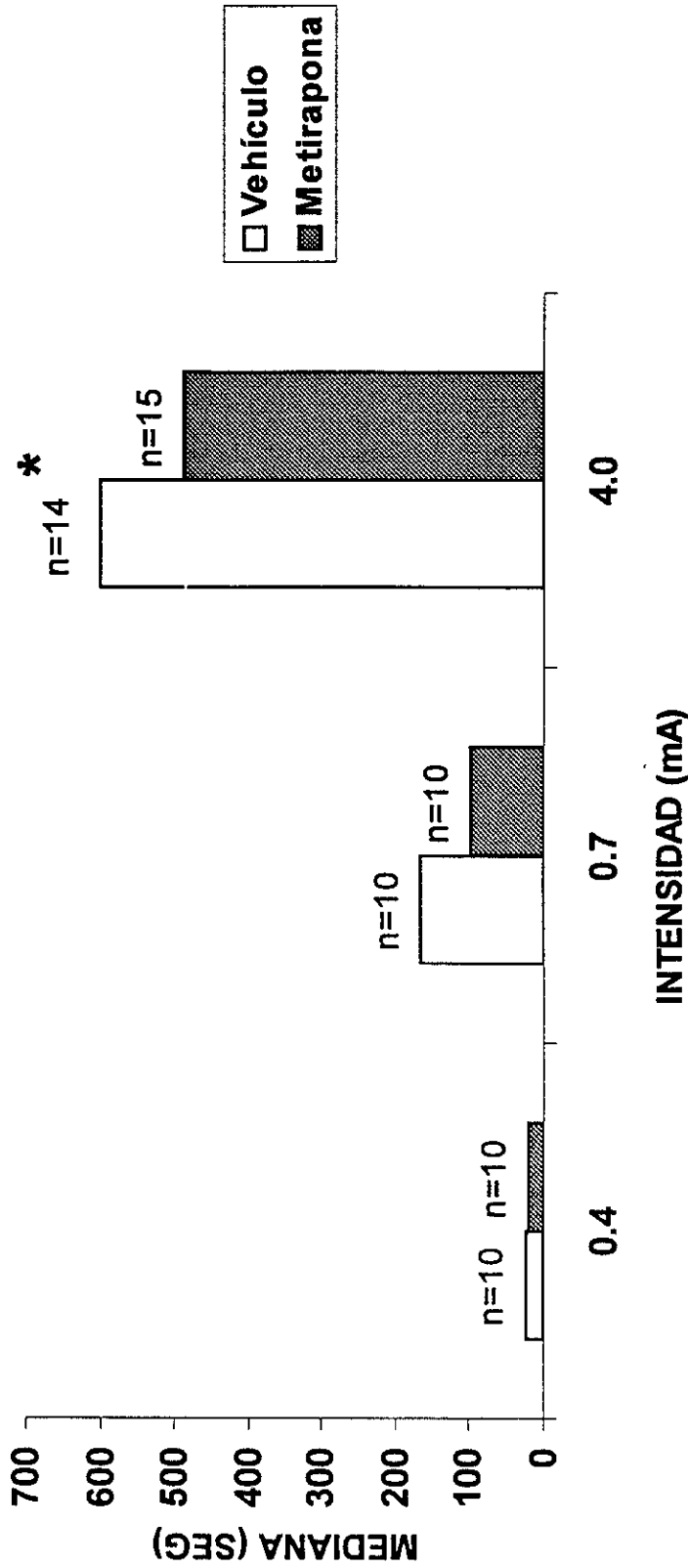


Figura 11. La gráfica muestra la mediana de la latencia de retención de pares de grupos independientes que se les administró (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o vehículo (polietilén glicol) y que fueron entrenadas con una intensidad baja (0.4 mA), moderada (0.7 mA) o alta (4.0 mA) de choque eléctrico. No hay diferencias estadísticas en los pares de grupos entrenados con baja y moderada intensidad de choque eléctrico, solamente hay diferencias estadísticas entre los grupos entrenados con una intensidad alta de choque eléctrico (U=61.0 p=0.0274).

EXPERIMENTO III

SESIÓN DE ENTRENAMIENTO

El análisis de varianza de pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis indicó que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con diferentes dosis de metirapona en la latencia de entrada, $H(3)=6.2656$ $p=0.0994$ (ver Figura 12).

SESIÓN DE RETENCIÓN

La prueba de Kruskal-Wallis mostró que hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con diferentes dosis de metirapona en la latencia de retención, $H(3)=26.8555$ $p=0.0001$. Al realizar un análisis entre pares de grupos con la prueba U de Mann-Whitney para determinar qué grupos marcan las diferencias, se encontró que entre las dosis 12.5 y 25 mg/kg no hay efectos diferentes en la latencia de retención ($U=94.0$ $p=0.3156$). Los efectos en la respuesta inician a partir de la dosis de 50 mg/kg, como se muestra en la Figura 13.

En la Tabla 3 se muestra los datos estadísticos correspondientes a cada uno de los pares de grupos analizados.

GRUPOS	VALOR DE U	PROBABILIDAD
12.5 vs 25.0 mg/kg	94.0	0.3156
12.5 vs 50.0 mg/kg	62.0	0.0303
12.5 vs 75.0 mg/kg	15.0	0.0000
25.0 vs 50.0 mg/kg	70.50	0.0407
25.0 vs 75.0 mg/kg	12.50	0.0000
50.0 vs 75.0 mg/kg	54.50	0.0081

Tabla 3. Muestra los pares de grupos de ratas a los que se les administraron diferentes dosis de metirapona, comparados estadísticamente. Todos los grupos fueron entrenados en una tarea de evitación inhibitoria, utilizando un choque eléctrico de alta intensidad (4.0 mA).

LATENCIA DE ENTRADA

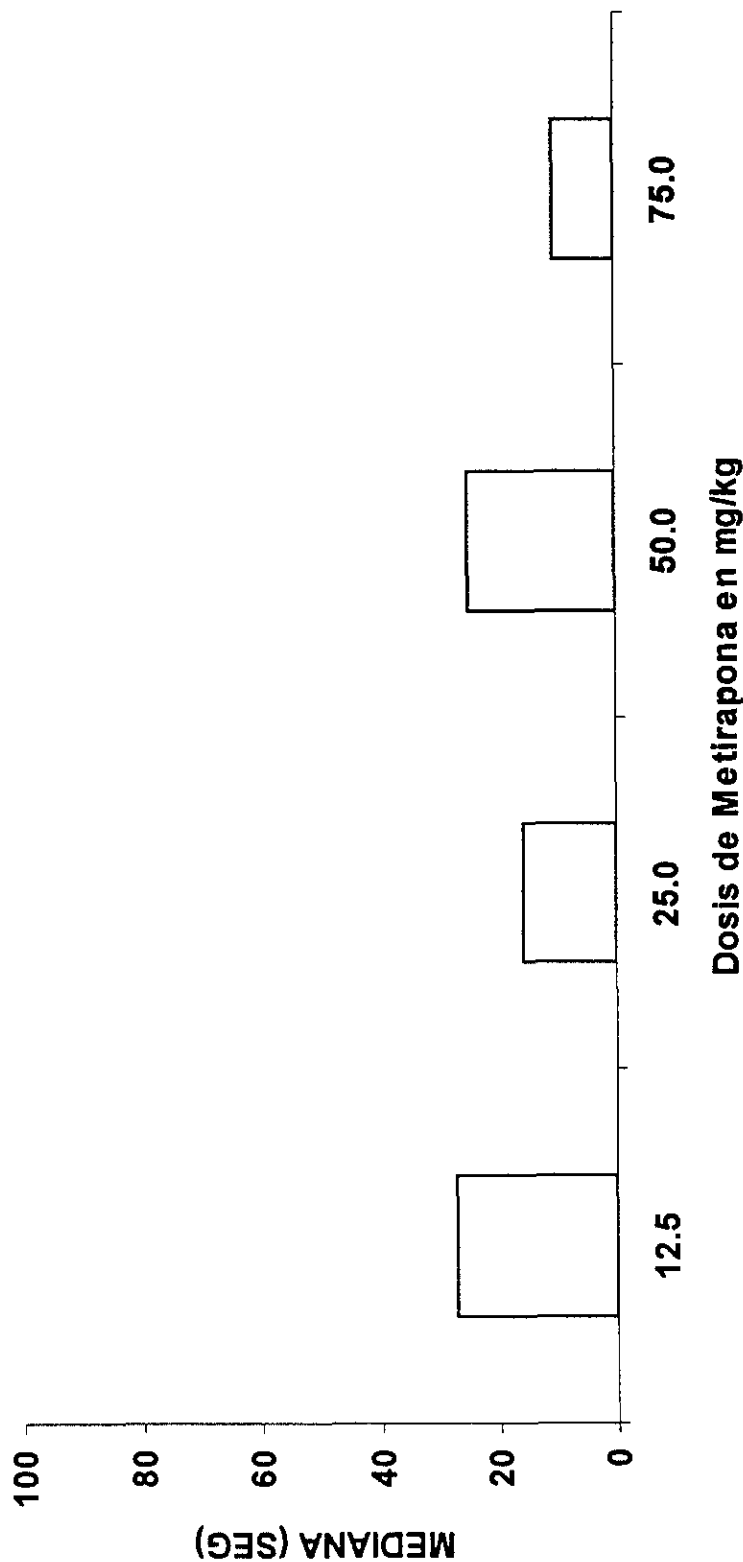


Figura 12. La gráfica muestra la mediana de la latencia de entrada de grupos independientes de ratas ($n=15$) que se les inyectó (s.c.) una dosis diferente de metirapona (12.5, 25.0, 50.0 y 75.0 mg/kg). Los sujetos recibieron un choque eléctrico con intensidad alta (4.0 mA) después de medir la latencia de entrada. No hay diferencias estadísticas entre ninguno de los grupos.

LATENCIA DE RETENCIÓN

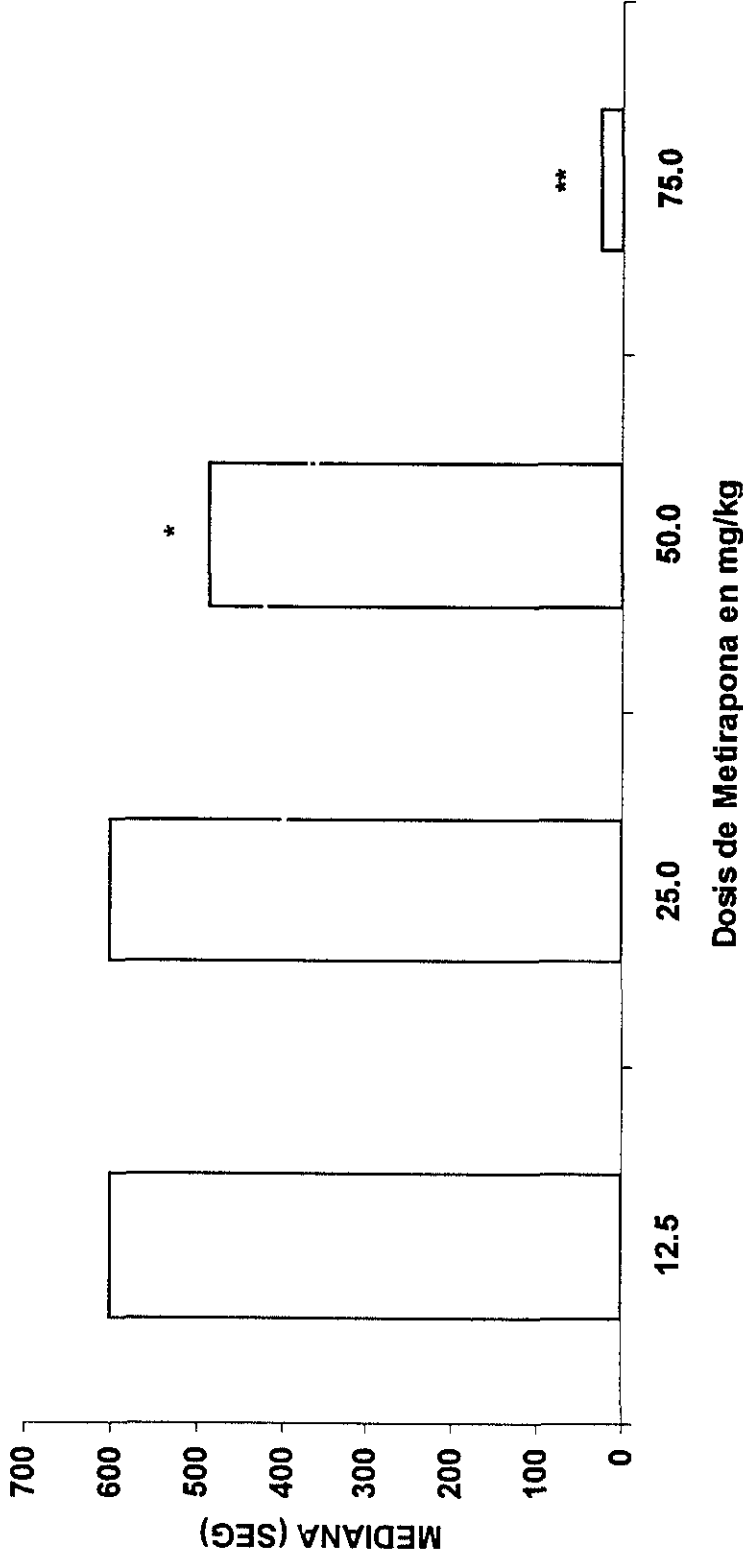


Figura 13. La gráfica muestra la mediana de la latencia de retención de grupos independientes de ratas ($n=15$) que se les inyectó (s.c.) diferente dosis de metirapona (12.5, 25.0, 50.0 y 75.0 mg/kg). Los sujetos fueron entrenados con un choque eléctrico de intensidad alta (4.0 mA). El análisis de varianza para pruebas no paramétricas Kruskal-Wallis muestra que hay diferencias estadísticas entre los grupos ($H(3)=26.8555$ $p=0.0000$). El * indica diferencias estadísticamente significativas con respecto a los dos grupos anteriores y ** indica que las diferencias son significativas con respecto a todos los grupos anteriores. Para más detalle ver Tabla 2.

EXPERIMENTO IV

SESIÓN DE ENTRENAMIENTO

Utilizando la prueba de U de Mann-Whitney se analizaron las latencias de entrada por pares de grupos (vehículo vs metirapona). Los grupos que posteriormente fueron probados a los 30 minutos después del entrenamiento (Figura 14) mostraron diferencias significativas en la latencia de entrada ($U=29.0$ $p=0.0336$).

Los grupos que posteriormente fueron probados a las 2 horas después del entrenamiento (Figura 15) no mostraron diferencias significativas en la latencia de entrada ($U=52.0$ $p=0.1241$).

SESIÓN DE RETENCIÓN

Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para analizar los grupos cuando fueron probados a los 30 minutos (Figura 16) ó a las 2 horas (Figura 17) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de retención ($U=52$ $p=0.4163$ y $U=45$ $p=0.0595$, respectivamente).

LATENCIA DE ENTRADA

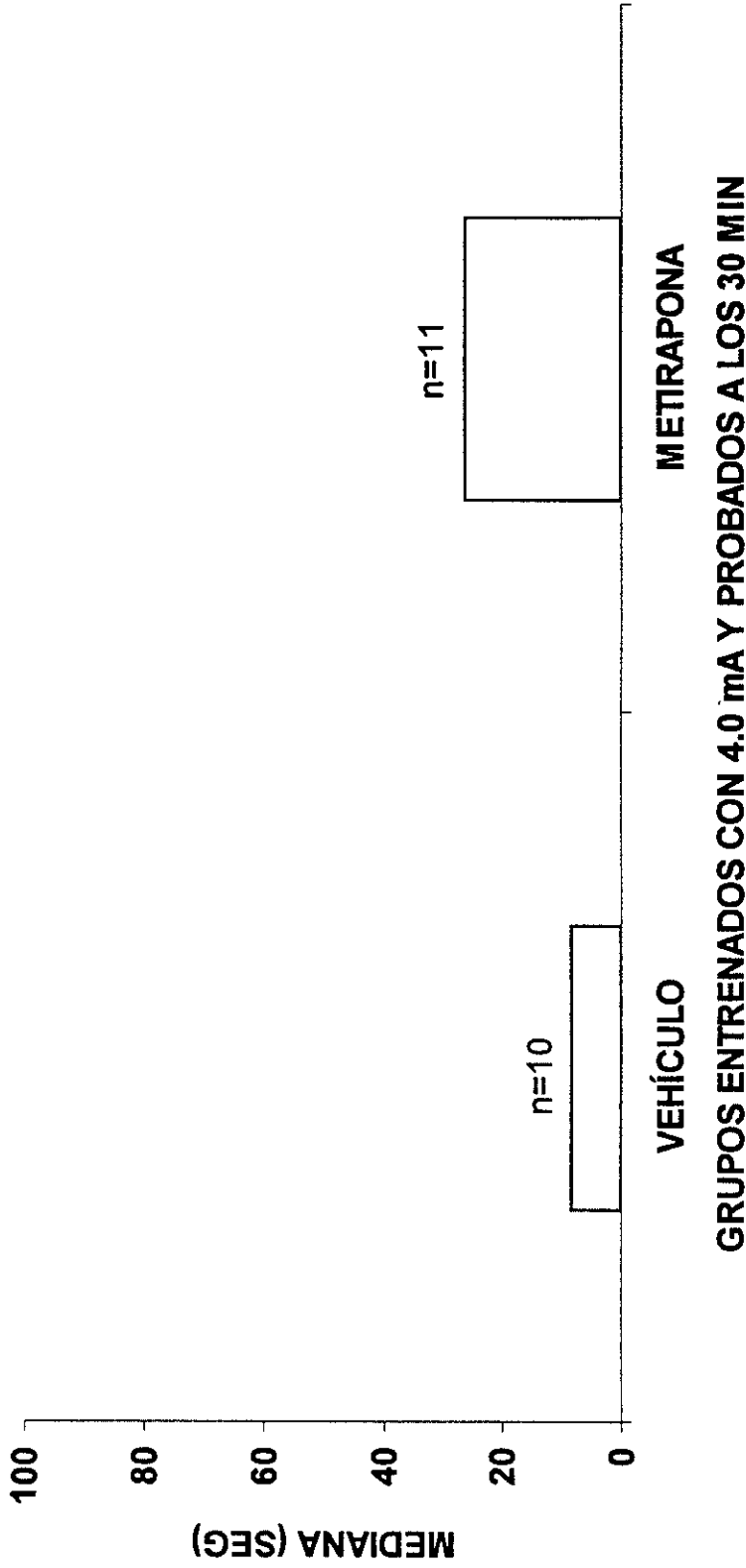


Figura 14. La gráfica muestra la mediana de la latencia de entrada de grupos independientes de ratas que se les inyectó (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o el vehículo (polietilén glicol). Los sujetos recibieron un choque eléctrico de intensidad alta (4.0 mA) después de medir la latencia de entrada. Hay diferencias estadísticas entre los grupos ($U=29.0$, $p=0.0336$).

LATENCIA DE ENTRADA

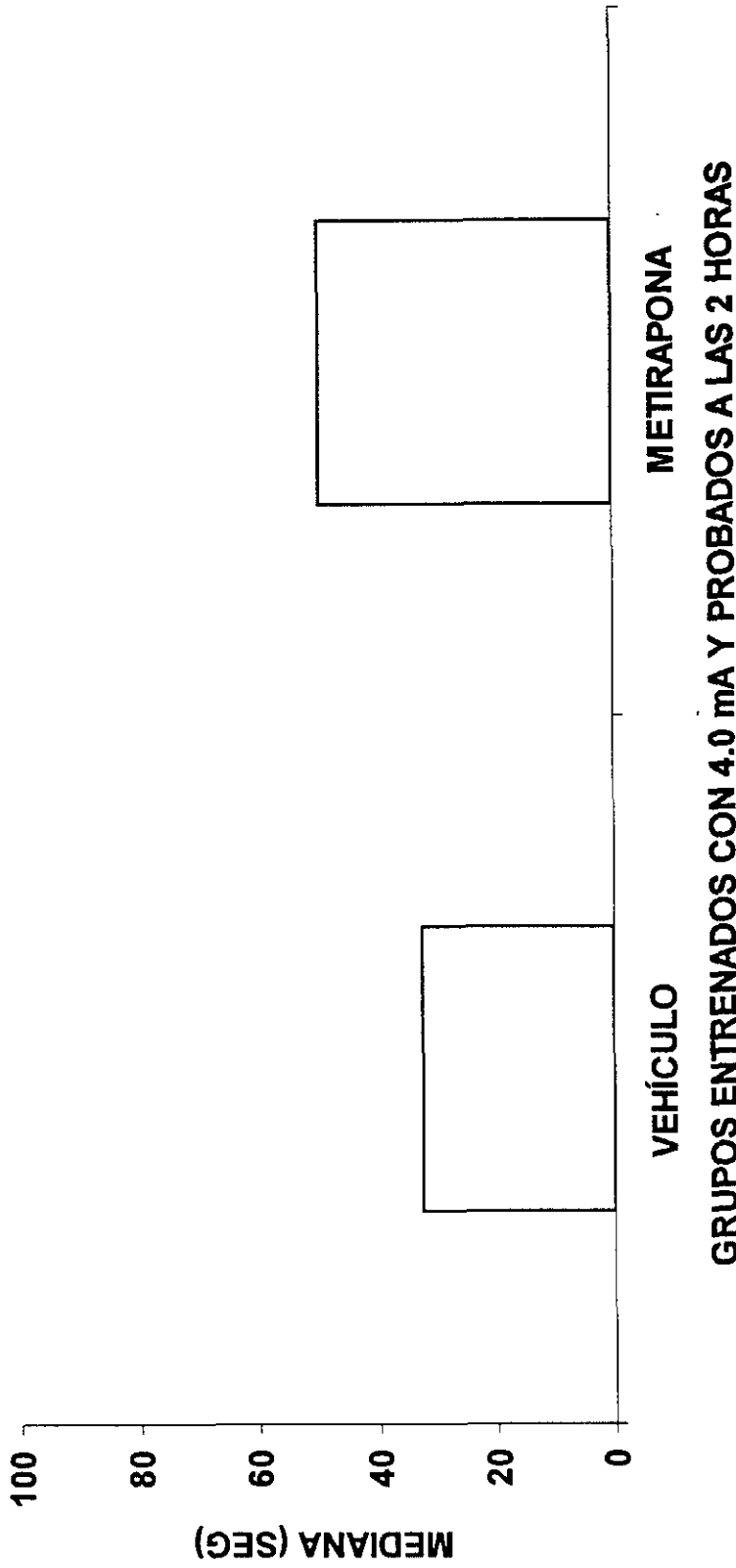


Figura 15. La gráfica muestra la mediana de la latencia de entrada de grupos independientes de ratas (n=12) que se les inyectó (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o el vehículo (polietilén glicol). Los sujetos recibieron un choque eléctrico de intensidad alta (4.0 mA) después de medir la latencia de entrada. No hay diferencias estadísticas entre los grupos.

LATENCIA DE RETENCIÓN A LOS 30 MINUTOS

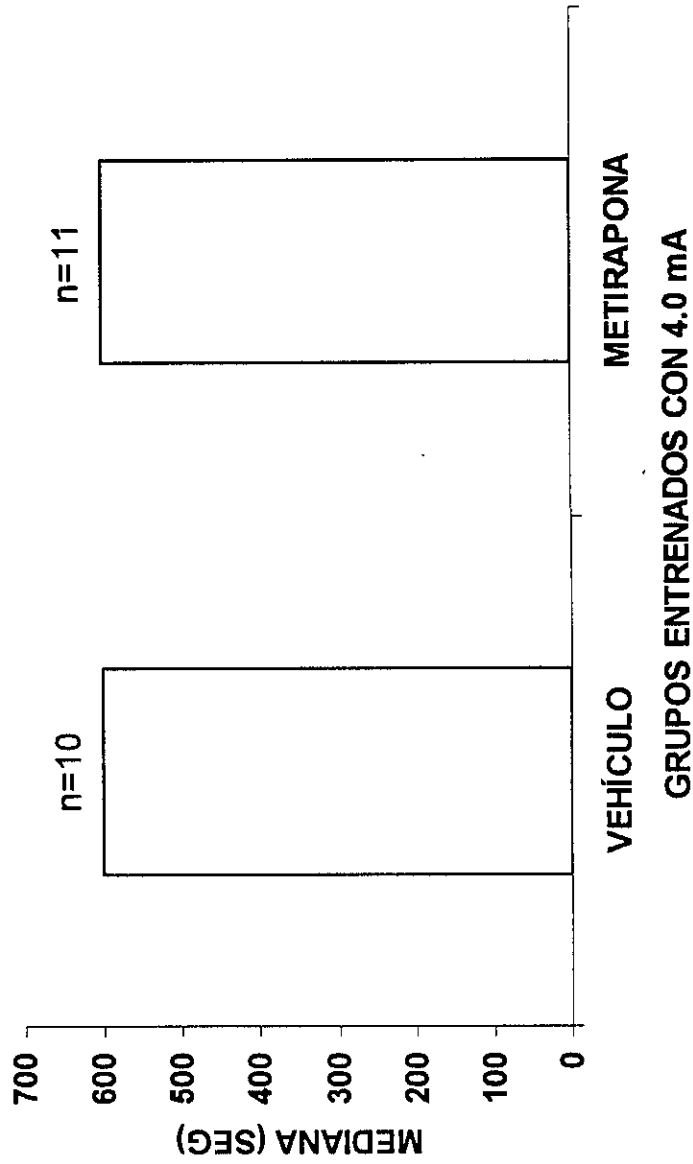


Figura 16. La gráfica muestra la mediana de la latencia de retención a los 30 minutos, de grupos independientes de ratas que se les inyectó (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o el vehículo (polietilen glicol). Los sujetos fueron entrenados con un choque eléctrico de intensidad alta (4.0 mA). No hay diferencias estadísticas entre los grupos.

LATENCIA DE RETENCIÓN A LAS 2 HORAS

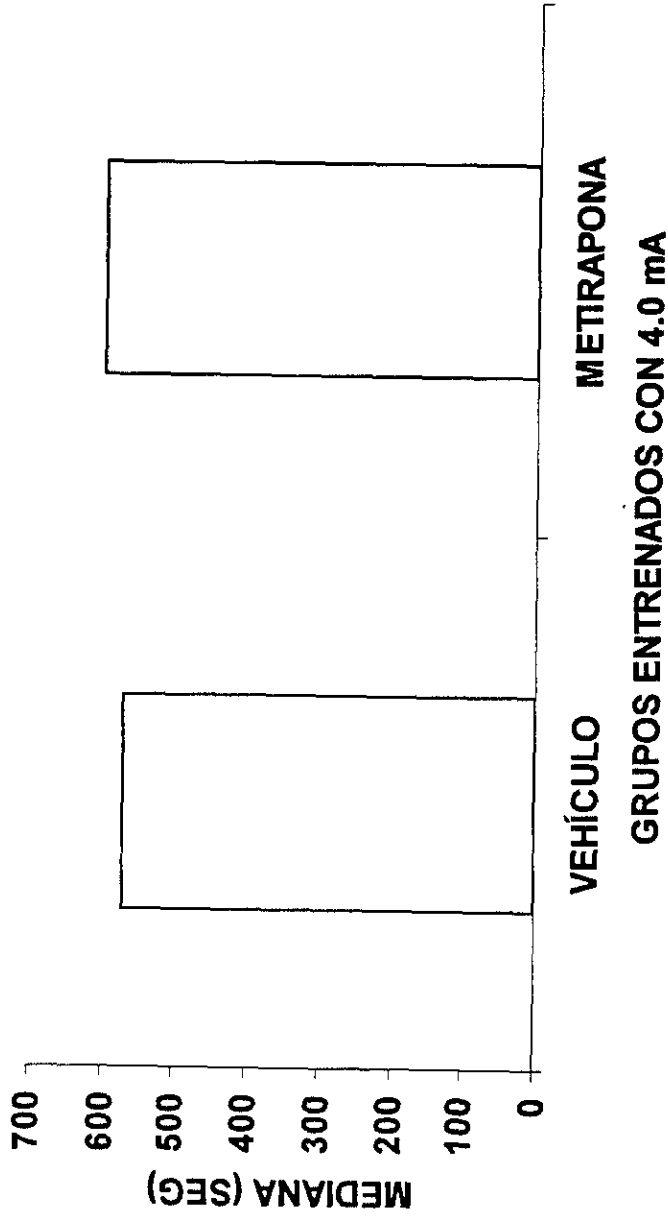


Figura 17. La gráfica muestra la mediana de la latencia de retención a las 2 horas, de grupos independientes de ratas ($n=12$) que se les inyectó (s.c.) metirapona (50.0 mg/kg) o el vehículo (polietilén glicol). Los sujetos fueron entrenados con un choque eléctrico de intensidad alta (4.0 mA). No hay diferencias estadísticas entre los grupos.

IX. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la primer parte experimental, en donde grupos independientes de ratas fueron entrenadas utilizando un choque eléctrico de diferente intensidad, nos muestran primero que, al no haber diferencias estadísticamente significativas en la latencia de entrada entre los grupos, las muestras son homogéneas. Además, al no haber gran variabilidad en las latencias, nos sugiere que todos los sujetos estuvieron bajo las mismas condiciones experimentales el día en que fueron entrenados y no tuvieron problemas motores. Y segundo, las diferencias significativas encontradas al analizar los datos de la latencia de retención nos muestran que conforme va aumentando la intensidad de choque recibido en la sesión de entrenamiento, la latencia de retención también aumenta. Esto nos indica que la intensidad del choque eléctrico es una variable que influye en la latencia de retención obtenida 48 horas después del entrenamiento. Además, se observa que hay un evidente aprendizaje gradual cuando va incrementando la latencia de retención, a pesar de tener un corte arbitrario a los 600 segundos. Para probar la fuerza de la retención de la información es necesario realizar una prueba de extinción en todos los grupos.

Por ejemplo, en un estudio Prado-Alcalá, Haiek, Rivas, Roldán-Roldán y Quirarte (1994) entrenaron ratas en una tarea de evitación inhibitoria utilizando tres intensidades de choque eléctrico (2.5, 3.0 y 6.0 mA) y probaron la retención de la información durante ocho semanas (1 sesión por semana). Estos investigadores obtuvieron una disminución progresiva en la ejecución de la tarea cuando emplearon una intensidad de 2.5 ó 3.0 mA, mientras que con la intensidad de 6.0 mA no se mostró extinción de la respuesta durante esas 8 semanas de prueba, lo cual habla de que la fuerza de la retención es dependiente de la intensidad de choque eléctrico recibida durante el entrenamiento.

La curva de intensidades obtenida en esta fase nos proporcionó la base confiable para la selección de un choque eléctrico bajo, moderado y alto para la realización de los experimentos subsecuentes.

Existe una serie de evidencias que señalan que diferentes intensidades de un estímulo aversivo producen diferente magnitud de respuesta. Si el estímulo es de gran intensidad produce una fuerte carga emocional que tiende a ser mejor recordada, lo cual al parecer refleja la significancia del evento. En un estudio emplearon diferentes concentraciones de metilantrolinato (droga que produce malestar estomacal) en pequeñas canicas que fueron picadas por pollos recién nacidos. Se reportó que a mayor concentración de esta droga los picotazos a la pequeña canica disminuyeron (Sandi y Rose, 1994).

En la siguiente parte experimental, la cual consistió en administrar la droga o el vehículo a grupos independientes de ratas utilizando un choque eléctrico bajo, moderado o alto en intensidad, no hubo diferencias significativas en los datos obtenidos con la latencia de entrada, lo cual es indicativo de que la droga no causa efecto en la conducta de los sujetos, ya que éstos se comportaron de igual forma que los sujetos que recibieron el vehículo, y también nos indica que ambos grupos estuvieron expuestos a las mismas condiciones experimentales durante la sesión de entrenamiento y que no hubo problemas motores.

Se sabe que hay una relación estricta entre la efectividad de una droga y el tiempo de administración relativo a la sesión de entrenamiento; de tal manera que una droga puede ser administrada cerca del momento de entrenamiento sin que afecte en esta sesión, debido a que factores como la recaptura, el metabolismo, etc. pueden no estar dentro del tiempo efectivo de acción de la droga. Un ejemplo es la administración de los inhibidores de la síntesis de proteínas, que producen amnesia en diferentes tareas, los cuales se administran poco antes del entrenamiento asumiendo que tendrán su acción posterior a éste (Barroco y Stettner, 1976).

Con base en estudios previos acerca de los efectos conductuales y endocrinológicos de la metirapona, en roedores, se eligió administrarla 90 min antes

del entrenamiento. (Loscertales et al., 1997; Roozendaal et al., 1996a; 1996b; Sandi y Rose. 1994).

Los resultados obtenidos en la latencia de retención confirman nuestras hipótesis. Por una parte nos indican que la inhibición de la síntesis de corticosterona no tiene efectos cuando se dió un choque eléctrico bajo o moderado en el entrenamiento. Es decir, los sujetos a los que se les administró metirapona tuvieron latencias semejantes a su grupo control. Y por otra parte, se determina claramente que la inhibición de la síntesis de corticosterona produce una disminución en la latencia de retención cuando los sujetos fueron entrenados con un choque eléctrico alto. Esto es, los sujetos a los que se les administró metirapona tuvieron latencias menores que los grupos controles.

Este último dato nos da evidencia de la participación de la corticosterona en la retención de la información aprendida.

La exposición de un organismo a una situación aversiva desencadena fenómenos fisiológicos que involucran la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical, lo cual produce el incremento de la concentración de corticosterona en plasma; esto es parte de la respuesta de estrés (Harvey et al., 1984). A pesar de que los mecanismos involucrados en la modulación del proceso de la memoria por el estrés no son aún claros, está bien establecido que las hormonas adrenales son liberadas durante el entrenamiento en tareas motivadas aversivamente e influyen en los mecanismos neurobiológicos de la memoria (Bohus, 1994; Roozendaal et al., 1996a).

Se ha demostrado que la remoción de hormonas adrenales por medio de una adrenalectomía produce deterioro en la memoria (Borrell et al., 1983; Roozendaal et al., 1996b)

Los diferentes niveles de concentración de corticosterona en plasma producen diferentes estados emocionales y diferentes efectos en los procesos de aprendizaje y memoria. Roozendaal et al. (1996a) reportaron que la administración de metirapona a ratas disminuye la retención de una tarea de nado en un laberinto de agua, y que el efecto es atenuado con dexametasona (que es un glucocorticosteroide sintético), administrado después del entrenamiento. Además, esta misma droga atenúa la

inmovilidad producida por el miedo, el cual fue generado por un choque eléctrico en las patas. Así mismo, atenúa el estado de ansiedad producido por un ambiente nuevo (un laberinto de cruz elevado), después de haber recibido un choque eléctrico.

En otro estudio Loscertales et al., (1997) entrenaron pollos recién nacidos en una tarea de evitación inhibitoria que consistió en evitar picar una pequeña canica brillante la cual tenía metilnortriptilina (sustancia que produce un malestar estomacal). En esta sesión inhibieron la síntesis de corticosteroides a nivel basal con metirapona o más allá del nivel basal con aminoglucetimidato, y 24 horas después del entrenamiento, en la sesión de prueba, reportaron que los pollos presentaron mayor número de picotazos con respecto a su grupo control. Con ello concluyeron que los glucocorticosteroides participan en el proceso de memoria.

Con respecto a nuestros resultados podemos determinar que hubo deficiencia en la retención probada a las 48 horas, porque con la intensidad de 4.0 mA hay mayor liberación de glucocorticosteroides, que con las otras intensidades (0.4 y 0.7 mA), y la metirapona impidió que hubiera tal liberación al inhibir la síntesis de éstas hormonas.

En la tarea de estrés de nado hay una liberación de corticosterona en plasma casi 10 veces mayor (5.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$, en situación normal, y 45.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$, en situación de estrés) que cuando no se somete al animal a tal situación (Roozendaal et al., 1996a). Estos hallazgos hacen pensar que probablemente la liberación de corticosterona en plasma, de nuestros sujetos, después de recibir un choque eléctrico bajo y moderado es menor que cuando los sujetos recibieron un choque de alta intensidad. Por lo tanto, al inhibir la 11 β -hidroxilasa, lo cual interrumpe la síntesis de corticosterona, la concentración de corticosterona permaneció en nivel basal cuando se aplicó un choque eléctrico alto, afectando la fase de consolidación de la memoria.

Otro punto importante a discutir es que la metirapona alteró el sistema de retroalimentación negativo que ejerce la corticosterona en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, por lo tanto hay una gran producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis. A pesar de que hay un incremento del precursor de la corticosterona, la desoxicorticosterona, en la secreción adrenocortical, éste suprime débilmente la producción de ACTH. Esto nos permite decir que nuestro grupo

experimental de ratas tenía mayor concentración de ACTH en plasma, mientras que la concentración de corticosterona se encontraba en nivel basal.

Se sabe, desde mediados del siglo pasado, que la ACTH participa en los procesos de aprendizaje y memoria. Cuando un sujeto es sometido a un entrenamiento hay liberación de la ACTH durante la adquisición de la información y esta liberación es un evento modulador endógeno de la memoria. En un estudio, ratas hipofisectomizadas presentaron una disminución en la retención de la información cuando fueron entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria. Este efecto se revirtió cuando administraron sistémicamente la ACTH después del entrenamiento (Gold y Mcgaugh, 1978). El efecto de la ACTH es dosis dependiente (de U invertida) y varía de acuerdo a la intensidad del choque eléctrico utilizado durante el entrenamiento (Gold y van Buskirk, 1976b).

Estos datos nos hacen pensar que la concentración alta de la ACTH en nuestro grupo experimental de ratas también está modulando el proceso de consolidación de la memoria. Es muy probable que también dicho incremento esté alterando la retención de la información, produciendo el deterioro en la memoria visto en nuestros resultados.

Sin embargo, los estudios con los glucocorticoides señalan que éstos al ser liberados al torrente sanguíneo y luego pasar la barrera hematoencefálica, se unen a los receptores de tipo I (mineralocorticoides, MRs) o a los del tipo II (glucocorticoides, GRs), que se encuentran distribuidos en diferentes áreas cerebrales como en el área septal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo anterior, el tálamo medial, etc. ejerciendo así su efecto modulador en la memoria (Bohus, 1970a; Endröczi, 1972).

La corticosterona, en nivel basal ocupa los MRs, los cuales tienen mayor afinidad por la corticosterona. Mientras que la corticosterona liberada durante la respuesta de estrés o durante el pico circadiano ocupa los GRs (Reul y de Kloet, 1985; Reul, van den Bosch y de Kloet, 1989; Sutanto y de Kloet, 1987). Además, se sabe que los procesos de los GRs son los que participan en la consolidación de la información. En un estudio se reportó que la administración central post-prueba de un antagonista selectivo a los GRs deterioró la retención de ratas entrenadas en un laberinto de agua. Mientras que la administración de un antagonista a los MRs no dañó la consolidación

de la información. En este estudio se concluyó que la consolidación depende de la activación, post-estrés, de las vías centrales sensibles a los glucocorticoides (Oitzl y de Kloet, 1992).

La corticosterona liberada después del entrenamiento en una tarea con estimulación aversiva (situación aversiva) es una clave importante en los procesos neurobiológicos que determinan el establecimiento de una memoria durable.

En la tercer fase experimental, en donde se administraron diferentes dosis de metirapona a grupos independientes de ratas entrenadas con un choque eléctrico alto, los resultados de la latencia de entrada indican que las muestras fueron aleatorias y homogéneas al no haber diferencias significativas entre ellas. De tal manera que podemos señalar que los todos sujetos fueron sometidos a las mismas condiciones experimentales y no hubo problemas motores.

Los resultados de la latencia de retención nos indican que hay un efecto dosis-dependiente inverso en la retención de la información aprendida por los sujetos. Es decir, a mayor dosis de la droga administrada es menor la latencia de retención.

También, se ha encontrado este efecto amnésico dosis-dependiente, con metirapona y aminoglutetimida, en un estudio con pollos entrenados en una tarea de evitación inhibitoria, y en otros estudios conductuales y farmacológicos se ha reportado el mismo efecto dosis-dependiente (Ahmad y Nichoils, 1990; Loscertales et al., 1997; Roberts, Gallagher y Keith, 1993).

En la última fase experimental, a grupos independientes de ratas se les administró metirapona y se entrenaron con un choque eléctrico de alta intensidad (4.0 mA) y fueron probados a los 30 minutos ó a las 2 horas después del entrenamiento. Las latencias de entrada fueron diferentes estadísticamente en los grupos que fueron probados a los 30 minutos, mientras que en los grupos que fueron probados a las 2 horas no hubo diferencias. Al parecer, la diferencia encontrada nos indica que las muestras tomadas no eran homogéneas.

Los resultados de la latencia de retención nos indican que la inhibición de la síntesis de corticosterona no tiene efecto en la retención de la información aprendida cuando son probados los animales a los 30 minutos ó a las 2 horas. Esto nos hace

pensar en dos aspectos; uno es que la inhibición de la síntesis de corticosterona probablemente esta interfiriendo con la consolidación de la memoria a largo plazo después de 2 horas de haber recibido el entrenamiento; y segundo, la inhibición de dicha síntesis esté interfiriendo la salida de la información.

Se ha reportado que el bloqueo de la actividad colinérgica en el núcleo caudado de ratas, poco después (2 minutos) de que fueron entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria interfiere en la consolidación de la memoria de largo plazo. Pero no con el proceso de la memoria de corto plazo; ya que en la sesión de la prueba de retención realizada a los 30 minutos ó a las 24 horas después del entrenamiento, obtuvieron una retención excelente a los 30 minutos, mientras que a las 24 horas encontraron un déficit en la memoria (Prado-Alcalá et al., 1984b).

Muchos estudios han reportado que la liberación de corticosteroides en plasma durante el entrenamiento de una tarea aversiva modula el proceso de la memoria, jugando un papel importante en la consolidación y formación de la memoria de largo plazo (Bohus y de Kloet, 1981; Gold et al., 1977; Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y McGaugh, 1996; Roozendaal et al., 1996b; Sandi y Rose, 1994).

Por lo tanto, en nuestro estudio parece ser que la inhibición de la síntesis de corticosterona no interfiere con la memoria de corto plazo, por lo que inferimos que los glucocorticoides no intervienen en dicho proceso.

X. CONCLUSIONES

La retención de la información aprendida es directamente proporcional a la intensidad de choque eléctrico utilizado en la tarea de evitación inhibitoria. Es decir, hay un efecto gradual en la retención. Cuando la intensidad del choque eléctrico es pequeño, la retención es baja y si el choque es de intensidad alta, entonces la retención de la información es mayor.

La liberación de corticosteroides durante una tarea de evitación inhibitoria, con un choque eléctrico de alta intensidad, es necesaria para que se lleve a cabo la retención de la información recibida; de tal manera que, si no existe tal liberación, la retención de la tarea se ve disminuida. Además, hay un efecto dosis-dependiente en la respuesta.

La inhibición de la síntesis de corticosterona no afecta el proceso de la memoria de corto plazo, pero sí afecta la fase de consolidación de la memoria de largo plazo. Por lo tanto, la corticosterona participa en la modulación de la consolidación de la memoria a largo plazo.

XI. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO

Es importante mencionar que para completar este estudio faltó medir las concentraciones de corticosterona en plasma en los grupos de ratas experimentales.

De igual manera, sería interesante medir las concentraciones de la hormona adrenocorticotrófica en plasma, en las mismas ratas experimentales, con la finalidad de que tales datos nos permitan también hacer inferencias acerca de su participación en los efectos encontrados en el estudio.

Este estudio nos sirve como base para realizar más investigaciones de la participación de los corticosteroides en el proceso de consolidación de la memoria, cuando los sujetos son sobrerreforzados.

También da pauta para estudiar la participación de otras hormonas cuando los sujetos son sobrerreforzados.

Así como también nos incita a seguir investigando qué o quienes participan en los procesos de la memoria de corto y largo plazo.

XII. REFERENCIAS

- Ader R y Grotta LJ. 1973. Adrenocortical mediation of the effects of early life experiences. *Prog. Brain Res.* 39, 395-406.
- Agranoff BW. 1967. Agents that block memory. En G. C. Quarton, T. Melnechuk, y F. O. Schmitt (Eds.), *The neurosciences: A study program.* (pp. 756-764). New York: Rockefeller University Press.
- Agranoff BW, Davis RE y Brink JJ. 1966. Chemical studies on memory fixation in goldfish. *Brain Res.* 1, 303-309.
- Aguilera G, Millan MA, Hauger RL y Catt KJ. 1987. Corticotropin-releasing factor receptors: Distribution and regulation in brain, pituitary, and peripheral tissues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 512, 48-66.
- Ahmad B y Nicholls AJ. 1990. Development of tolerance of the CNS effects of aminoglutethimide in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 182, 237-244.
- Anderson y Axel (1986). Citado en S. F. Gilbert (Ed.), *Developmental Biology.* Sinaver Associates. (pp. 291-293). Sunderland, Massachusetts: Inc. Publishers. 1997.
- Applezweig MH y Baudry FD. 1955. The pituitary adrenocortical system in avoidance learning. *Psychol. Reports* 1, 417-420.
- Archer T, Ogren SO, Fuxe K, Agnati LF y Enroth P. 1981. On the interactive role of central noradrenaline neurons and corticosterone in two-way active avoidance acquisition in the rat. *Neurosci. Lett.* 27, 341-346.
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE y Evans RM. 1987. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237, 268-275.
- Babich FR, Jacobsen AL, Bubash S y Jacobsen A. 1965. Transfer of a response to naive rats by injection of ribonucleic acid extracted from trained rats. *Science* 149, 656-657.
- Baddeley AD. 1986. *Working memory.* (pp. 38-40). Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley AD y Hitch GJ. 1974. Working Memory. En G. A. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory.* (pp. 47-90). New York: Academic Press.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Bailey WH y Weiss JM. 1981. Avoidance conditioning and endocrine function in Brattleboro rats. En J. L. Jr. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter y J. L. McGaugh (Eds.), *Endogenous peptides and learning and memory processes*. (pp. 371-395). New York: Academic Press.
- Baker H, Russell JL y Weisbroth SH. 1979. *The laboratory rat. Biology and Diseases*. (pp. 95-96). San Diego California: Academic Press.
- Barroco RA y Stettner LJ. 1976. Antibiotics and Memory. *Psychol. Bull.* 83, 242-302.
- Bermudez-Rattoni F, Mujica-González M y Prado-Alcalá RA. 1986. Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 715-719.
- Bohus B. 1970a. Central nervous structures and the effect of ACTH and corticosteroids on avoidance behaviour: A study with intracerebral implantation of corticosteroids in the rat. En D. de Wied y J. A. W. M. Weijnen (Eds.), *Pituitary, adrenal and the brain. Progress in Brain Research*. (pp. 171-184). Amsterdam: Elsevier.
- Bohus B. 1970b. The medial thalamus and the opposite effect of corticosteroids and adrenocorticotrophic hormone on avoidance extinction in the rat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 38, 217-223.
- Bohus B. 1994. Humoral modulation of learning and memory processes. En J. Delacour (Ed.), *The memory system of the brain*. (pp. 337-364). New York: Scientific.
- Bohus B y de Kloet ER. 1981. Adrenal steroids and extinction behavior: Antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific corticosterone effect. *Life Sci.* 28, 433-440.
- Bohus B y Lissák K. 1968. Adrenocortical hormones and avoidance behavior of rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 7, 301-306.
- Bohus B y de Wied D. 1967. Avoidance and escape behavior following medial thalamic lesions in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 64, 26-29.
- Bohus B, Gispen WH y de Wied D. 1973. Effect of lysine vasopressin and ACTH₄₋₁₀ on conditioned avoidance behavior of hypophysectomized rats. *Neuroendocrinology* 11, 137-143.
- Bohus B, Hendricx HHL, van Kolfschoten AA y Kredit TG. 1975. The effect of ACTH₄₋₁₀ on copulatory and sexually motivated approach behavior in the male rat. En M.

Sandler y G. L. Gessa (Eds.), *Sexual behavior: pharmacology and biochemistry*. (pp. 269-275). New York: Raven.

- Borrell J, Bohus ER, de Kloet ER, Versteeg DHG y de Wied D. 1981. Passive avoidance retention deficit following short term adrenalectomy: The effects of post-learning arginine δ -vasopressine and adrenaline. *Neurosci. Lett. Suppl.* 7, S265.
- Borrell J, de Kloet ER y Bohus B. 1984. Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affect passive avoidance retention of adrenalectomized rats. *Life Sci.* 34, 99-107.
- Borrell J, de Kloet ER, Versteef DHG y Bohus B. 1983. Inhibitory avoidance deficit following short-term adrenalectomy in the rat: The role of adrenal catecholamines. *Behav. Neural Biol.* 39, 241-258.
- Bower GH y Hilgard ER. 1981. *Theories of learning*. (pp. 10-12). New York: Prentice-Hall.
- Brito GN, Thomas GL, Gingold SI y Gash DM. 1980. Behavioral characteristics of vasopressin-deficient rats (Brambling strain). *Brain Res. Bull.* 6, 71-75.
- Brogden WJ y Gantt WH. 1942. Interneural conditioning: Cerebellar conditioned reflexes. *Arch. Neurol. Psych.* 48, 437-455.
- Burbach JPH, Kovács GL, de Wied D, vanNispen JW y Greven HM. 1983. A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. *Science* 221, 1310-1312.
- Campbell BA y Church RM. 1969. *Punishment and aversive behavior*. (pp. 451-452). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Carrasco MA, Días RD e Izquierdo I. 1982. Naloxone reverses retrograde amnesia induced by electroconvulsive shock. *Behav. Neural Biol.* 34, 352-357.
- Cobos-Zapalaín GG, Salado-Castillo R, Sánchez-Alavez M, Quirarte GL, Roldán-Roldán G, Díaz del Guante MA y Prado-Alcalá RA. 1996. High level of footshock during inhibitory avoidance training prevents amnesia induced by intranigral injection of GABA antagonists. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 202-206.
- Cohen NJ. 1981. *Neuropsychological evidence for a distinction between procedural and declarative knowledge in human memory and amnesia*. Ph.D. Tesis. San Diego: Universidad de California.

- Cook D y Kesner RP. 1988. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behav. Neural Biol.* 49, 332-343.
- Cottrell GA y Nakajima S. 1977. Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 7, 277-280.
- Cowan N. 1988. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information processing system. *Psychol. Bull.* 104, 163-191.
- Cowan N. 1992. Verbal memory span and timing of spoken recall. *J. Mem. Lang.* 31, 668-684.
- Cowan N. 1995. *Attention and memory. An integrated Framework.* (pp. 45-48). Oxford University Press: Clarendon.
- Cruz-Morales SE, Durán-Arévalo M. Díaz del Guante MA, Quirarte G y Prado-Alcalá RA. 1992. A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behav. Neural Biol.* 57, 256-259.
- Dexter RN, Fishman LM, Ney RL y Liddle GW. 1967. Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by amino-glutethimide: Studies of the mechanism of action. *J. Clin. Endocrinol.* 27, 473-480.
- Días RD, Perry MLS, Carrasco MA e Izquierdo I. 1981. Effect of electroconvulsive shock on BETA-endorphin immunoreactivity of rat brain, pituitary gland and plasma. *Behav. Neural Biol.* 32, 265-268.
- Dominique J, de Quervain F, Roozendaal B y McGaugh JL. 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394, 787-790.
- Dunn AJ. 1980. Neurochemistry of learning and memory: An evaluation of recent data. *Ann. Rev. Psychol.* 31, 343-390.
- Endröczy E. 1972. Limbic system learning and pituitary-adrenal function. (pp. 100-103). Budapest: Akadémiai Kiadó.
- Ettenberg A, van der Kooy D, Le Moal M, Koob GF y Bloom FE. 1983 Can aversive properties of (peripherally-injected) casopressin account for its putative role in memory? *Behav. Brain Res.* 7, 331-350.

- Fjerdingsstad EJ, Nissen T y Roigaard-Petersen HH. 1965. Effect of ribonucleic acid (RNA) extracted from the brains of trained animals on learning in rats. *Scand. J. Psychol.* 6, 1-6.
- Flexner JB y Flexner LB. 1971. Pituitary peptides and the suppression of memory by puromycin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 2519-2521.
- Flood JF, Bennet EL, Orme AE, Vasquez S y Jarvik ME. 1978. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 8, 81-87.
- Flood JF, Jarvik ME, Bennett EL y Orme AE. 1976. Effects of ACTH peptide fragments on memory formation. *Pharmacol. Biochem. Behav. Suppl.* 1, 41-51.
- Fundre JW y Sheppard K. 1987. Adrenocortical steroids and the brain. *Ann. Rev. Physiol.* 49, 397-411.
- Gallagher M y Kapp BS. 1978. Manipulation of opiate activity in the amygdala alters memory processes. *Life Sci.* 23, 1973-1978.
- Gallagher M y Kapp BS. 1981. Effect of phentolamine administration into the amygdala complex of rats on time-dependent memory processes. *Behav. Neural Biol.* 31, 90-95.
- Gallagher M, Kapp BS, Musty RE y Driscoll PA. 1977. Memory formation, evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science* 198, 423-425.
- Garrud P, Gray JA y de Wied D. 1974. Pituitary-adrenal hormones and extinction of rewarded behavior in the rat. *Physiol. Behav.* 12, 109-119.
- Giordano M y Prado-Alcalá RA. 1986. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 905-909.
- Gold PE y van Buskirk RB. 1975. Facilitation of time-dependent memory processes with post-trial epinephrine injections. *Behav. Biol.* 13, 145-153.
- Gold PE y van Buskirk RB. 1976a. Effects of posttrial hormone injections on memory processes. *Horm. Behav.* 7, 509-517.
- Gold PE y van Buskirk RB. 1976b. Enhancement and impairment of memory processes with post-trial injections of adrenocorticotrophic hormone. *Behav. Biol.* 16, 387-400.

- Gold PE y van Buskirk RB. 1978. Posttraining brain norepinephrine concentrations: Correlation with retention performance of avoidance training and with peripheral epinephrine modulation of memory processing. *Behav. Biol.* 23, 509-520.
- Gold PE y McGaugh JL. 1977. Hormones and memory. En L. H. Miller, C. A. Sandman y A. J. Kastin (Eds.), *Neuropeptide influences on the brain and behavior*. (pp. 127-143). New York: Raven.
- Gold PE y Zornetzer SF. 1983. The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. *Behav. Neural Biol.* 38, 151-189.
- Gold PE, Rose RP, Spanis CW y Hankins LL. 1977. Retention deficit for avoidance training in hypophysectomized rats: time-dependent enhancement of retention performance with post-training ACTH injections. *Horm. Behav.* 8, 363-371.
- Goldman-Rakic PS. 1984. The frontal lobes: Uncharted provinces of the brain. *Trends Neurosci. Nov*, 420-423.
- Goldman-Rakic PS. 1992. Working memory and the mind. *Scientific Am.* 111-117.
- Greenstein B. 1994. *Endocrinology at a glance*. (pp.34-35). London: Blackwell.
- Greven HM y de Wied D. 1967. The active sequence in the ACTH molecule responsible for inhibition of the extinction of conditioned avoidance behaviour in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2, 14-16.
- Greven HM y de Wied D. 1973. The influence of peptides derived from corticotrophin (ACTH) on performance. Structure activity studies. *Prog. Brain Res.* 39, 429-442.
- Guth S, Levine S y Seward JP. 1971. Appetitive acquisition and extinction effects with exogenous ACTH. *Physiol. Behav.* 7, 195-200.
- Guthrie E. 1935. *The psychology of learning*. (pp. 30-31). New York: Harper & Row.
- Halstead WC. 1951. *Cerebral mechanisms for behavior*. (pp. 20-25). New York: Wiley.
- Harvey S, Philipps JG, Rees A y Hall TR. 1984. Stress and adrenal function. *J. Exp. Zool.* 232, 633-645.
- Haycock JW, Deadwyler SA, Sideroff SI y McGaugh JL. 1973. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus. *Exp. Neurol.* 41, 201-213.
- Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior*. (pp. 50-57). New York: Wiley.

- Hilgard ER y Bower GH. 1983. *Teorías del aprendizaje*. (pp.12-19). México: Editorial Trillas.
- Hilgard ER y Marquis DG. 1969. *Condicionamiento y aprendizaje*. (pp. 95-96). México: Editorial Trillas.
- Hull CL. 1943. *Principles of behavior*. (pp. 4-6). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Hydén H y Egyházi E. 1964. Change in RNA content and base composition in cortical neurons of rats in a learning experiment involving transfer of handedness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 52, 1030-1035.
- Iimori K, Tanaka M, Kohno Y, Ida Y, Nakagawa R, Hoaki Y, Tsuda A y Nagasaki N. 1982. Psychological stress enhances noradrenaline turnover in specific brain regions in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16, 637-640.
- Izquierdo I. 1979. Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology* 66, 199-203.
- Izquierdo I. 1982. Effect of opioid peptides on learning and memory: Single or dual effect? En S. Saito y J. L. McGaugh (Eds.). *Pharmacology of learning and memory*. (pp. 98-115). New York: Academic Press.
- Izquierdo I, Perry ML, Días RD, Souza DO y Elisabetsky E. 1981. Endogenous opioids, memory modulation, and state dependency. En J. L., Jr. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter y J. L. McGaugh (Eds.), *Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes*. (pp. 269-290). New York: Academic Press.
- Jacobson AL y Schlecter JM. 1970. Chemical transfer of training: Three years later. En K. H. Pribram y D. E. Broadbent (Eds.), *Biology of Memory*. (pp.57-58). Nueva York. Academic Press.
- Jacobson AL, Babich FR, Bubash S y Jacobson A. 1965. Differential approach tendencies produced by injection of ribonucleic acid from trained rats. *Science* 150, 636-637.
- Jacobson AL, Fried C y Horowitz SD. 1966. Planarias and memory. I. Transfer of learning by injection of ribonucleic acid. *Nature* 209, 599-601.
- Jacoby LL y Dallas M. 1981. On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *J. Exp. Psychol.* 110, 306-340.

- James W. 1890. *The principles of psychology*. (Vol. 1, pp. 643-689). New York: Dover Publications.
- John ER. 1967. *Mechanisms of memory*. (pp. 7-8). New York: Academic Press.
- Jones MT. 1979. Control of adrenocortical hormone secretion. En M. T. Jones (Ed.), *The adrenal gland*. (pp. 95-130). New York: Raven Press.
- Kalat JW. 1995. *Biological Psychology*. (pp.132, 450-469). United States of America: Books/Cole Publishing Company.
- Katziung BG. 1995. *Basic and clinical pharmacology*. (pp. 592-607). London: Prentice-Hall.
- Kawamura y Kikuyama 1987. Citado en A. Matsumoto y S. Ishii (Eds.), *Atlas of endocrine organs. Vertebrates and invertebrates*. (pp.109-122). Tokyo: Kodansha Ltd.
- Keller-Wood ME y Dallman MF. 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr. Rev.* 5, 1-24.
- Kovács GL y de Wied D. 1981. Endorphin influences on learning and memory. En J. L. Jr. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter y J. L. McGaugh (Eds.), *Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes*. (pp. 231-247). New York: Academic Press.
- Kovács GL Bohus B y de Wied D. 1981. Retention of passive avoidance behavior in rats following alfa and gama-endorphin administration: Effects of post-learning treatments. *Neurosci. Lett.* 22, 79-82.
- Kovács GL, Telegdy G y Lissák K. 1977. Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Horm. Behav.* 8, 155-165.
- Krech D y Bennett EL. 1971. Interbrain information transfer: a new approach and some ambiguous data. En E. J. Fjeringstad (Ed.), *Chemical transfer of learned information*. (pp. 162-166). New York: Elsevier.
- Krivanek J y McGaugh JL. 1969. Facilitating effects of pre- and post-amphetamine administration on discrimination learning in mice. *Agents Act.* 1, 36-42.
- Lashley KS. 1950. In search of the engram. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 4, 454-482.
- Lashley KS y Franz SI. 1917. The effects of cerebral destruction upon habit-formation and retention in the albino rat. *Psychobiology* 71-139.

- Le Moal M, Koob GF, Koda LY, Bloom FE, Manning M, Sawyer WH y Rivier J. 1981. Vasopressor receptor antagonists effects of vasopressin. *Nature* 291, 491-493.
- Leonard BE. 1969. The effect of sodium-barbitone, alone and together with ACTH and amphetamine, on the behavior of the rat in the multiple "T" maze. *Int. J. Neuropharmacol.* 8, 427-435.
- Levine S. 1968. Hormones and conditioning. En W. J. Arnold (Ed.), *Nebraska symposium and motivation*. (pp. 85-101). University of Nebraska: Lincoln.
- Levine S y Jones LE. 1965. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and passive avoidance learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 59, 357-360.
- Loscertales M, Steven PR y Sandi C. 1997. The corticosteroid synthesis inhibitors metirapone and aminoglutethimide impair long-term memory for a passive avoidance task in day-old chicks. *Brain Res.* 769, 357-361.
- Loucks RB. 1936. The experimental delimitation of neural structures essential for learning: The attempt to condition striped muscle responses with faradization of the sigmoid gyri. *J. Psychol.* 1, 5-44.
- Luna M, Guzmán G, Navarro L, Sánchez de la Peña S y Valverde-R C. 1995. Circadian rhythm of type II 5'-deiodinase activity in the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine* 3, 597-601.
- Martinez JL Jr. 1982. Conditioning: Modification by peripheral mechanisms. En C. D. Woody (Ed.), *Conditioning: Representation of involved neural functions*. (pp. 601-623). New York: Plenum.
- Martinez JL Jr. 1983. Endogenous modulators of learning and memory. En S. Cooper (Ed.), *Theory in psychopharmacology*. (Vol. 2, pp. 47-74). London: Academic Press.
- Martinez JL Jr y Kesner RP. 1986. *Learning and memory. A Biological view*. (pp.25-81). Orlando, Florida: Academic Press.
- Martinez JL Jr y Rigter H .1980. Endorphins alter acquisition and consolidation of an inhibitory avoidance response in rats. *Neurosci. Lett.* 18, 197-201.
- Martinez JL Jr, Ishikawa K, Liang KC, Jensen RA, Bennett C, Sternberg DB y McGaugh JL. 1983a. *Behav. Neurosci.* 97, 962-969.

- Martinez JL Jr, Jensen RA y McGaugh JL. 1983b. Facilitation of memory consolidation. En J. A. Deutsch (Ed.), *The physiological basis of memory*. (pp. 49-70). New York: Academic Press.
- Martinez JL Jr, Jensen RA, Messing RB, Rigter H y McGaugh JL. 1981a. *Endogenous modulators of learning and memory*. (pp.14-16). New York: Academic Press.
- Martinez JL Jr, Jensen RA, Messing RB, Rigter H y McGaugh JL. 1981b. *Endogenous peptides and learning and memory processes*. (pp. 587-588). New York: Academic Press.
- Martinez JL Jr, Jensen RA, Messing RB, Vasquez BJ, Soumireu-Mourat B, Geddes D, Liang KC y McGaugh JL. 1980a. Central and peripheral actions of amphetamine on memory storage. *Brain Res.* 182, 157-166.
- Martinez JL Jr, Rigter H, Jensen RA, Messing RB, Vasquez BJ y McGaugh JL. 1981c. Endorphin and enkephalin effects on avoidance conditioning: The other side of the pituitary-adrenal axis. En J. L. Jr. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter y J. L. McGaugh (Eds.), *Endogenous peptides and learning and memory processes*. (305-324). New York: Academic Press.
- Martinez JL Jr, Vasquez BJ, Jensen RA, Soumireu-Mourat B y McGaugh JL. 1979. ACTH4-10 analog (ORG2766) facilitates acquisition of an inhibitory avoidance response in rats. *Pharm. Biochem. Behav.* 10, 145-147.
- Martinez JL Jr, Vasquez BJ, Rigter H, Messing RB, Jensen RA, Liang KC y McGaugh JL. 1980b. Attenuation of amphetamine-induced enhancement of learning by adrenal demedullation. *Brain Res.* 195, 433-443.
- McCarty R y Gold PE. 1981. Effects of footshock level and hormonal modulators of memory storage. *Horm. Behav.* 15, 168-182.
- McConnell JV. 1962. Memory transfer through cannibalism in planarium. *J. Neuropsych.* 3, 542-548.
- McGaugh JL. 1983. Hormonal influences on memory storage. *Ann. Rev. Psychol.* 34, 229-241.
- McGaugh JL y Gold PE. 1989. En Brush, R.B. y Levine, S. (Eds.), *Psychoendocrinology*. (pp. 305-339). New York: Academic Press.
- McGaugh JL y Martinez JL Jr. 1981. Learning modulatory hormones: An introduction to endogenous peptides and learning and memory processes. En J. L. Jr. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter y J. L. McGaugh (Eds.),

Endogenous peptides and learning and memory processes. (pp. 1-3). New York: Academic Press.

- McGaugh JL, Gold PE, Handwerker MJ, Jensen RA, y Martinez JL Jr. 1979. Altering memory by electrical and chemical stimulation of the brain. En M. A. B. Brazier (Ed.), *Brain Mechanisms in memory and learning: From the single neuron to man.* (Vol. 4, pp. 151-164). New York: Raven.
- McGaugh JL, Martinez JL Jr., Jensen RA, Hannan TJ y Vasquez BJ. 1982. Modulation of memory storage by treatments affecting peripheral catecholamines. En C. Ajmone Marsan y H. Matthies (Eds.), *Neuronal Plasticity and Memory Formation.* (pp. 311-325). New York: Raven.
- Meligeni JA, Ledergerber SA y McGaugh JL. 1978. Norepinephrine attenuation of amnesia produced by diethylthiocarbamate. *Brain Res.* 149, 155-164.
- Messing RB, Jensen RA, Martinez JL Jr., Spiehler VR, Vasquez BJ, Soumireu Mourat B, Liang KC y McGaugh JL. 1979. Naloxone enhancement of memory. *Behav. Neural Biol.* 27, 266-275.
- Momoer C y Lohite PC. 1993. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam. Horm.* 47, 187-271.
- Morgan CL. 1894. *An introduction to comparative psychology.* (pp. 3-7). London: Scott.
- Munck A, Guyre PN y Holbrook NJ. 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relations to pharmacological actions. *Endocrinol. Rev.* 5, 24-44.
- Murphy JV y Miller RE. 1955. The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on avoidance conditioning in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 48, 47-49.
- Nakagawa R, Tanaka M, Kohno Y, Noda Y y Nagasaki N. 1981. Regional response of rat brain noradrenergic neurons to acute intense stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14, 729-732.
- Nakajima S. 1975. Amnesic effect of cycloheximide in the mouse mediated by adrenocortical hormones. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 8, 378-385.
- Norman AW y Lytwack G. 1987. *Hormones.* (pp. 67-78 y 398-481). San Diego, California: Academic Press Inc.
- Norris DO. 1997. *Vertebrate Endocrinology.* (pp. 299-311). San Diego, California: Academic Press Inc.

- O'Reilly HM, Coleman GJ y Ng KT. 1983. The role of adrenocorticotrophin and norepinephrine in appetitive learning in the rat. *Physiol. Behav.* 30, 253-258.
- Ogren SO y Fuxe K. 1974. Learning, brain noradrenaline and the pituitary-adrenal axis. *Med. Biol.* 52, 399-405.
- Oitzl MS y de Kloet ER. 1992. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* 106, 62-71.
- Packard MG y McGaugh JL. 1992. Double dissociation of fornix caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze task: Further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci.* 106, 439-446.
- Packard MG, Cahill L y McGaugh JL. 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 8477-8481.
- Pavlov IP. 1927. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Translated by G. P. Anrep. (pp. 24-26). London: Oxford University Press.
- Pérez-Ruíz C y Prado-Alcalá RA. 1989. Retrograde amnesia induced by lidocaina injection into the striatum: protective effect of the negative reinforcer. *Brain Res. Bull.* 22, 599-603.
- Physicians' Desk Reference. 1993. *Medical Economics Data*. (pp. 905-906. 47 Edition.
- Potegal M. 1969. Role of the caudate nucleus in spatial orientation of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 69, 756-764.
- Prado-Alcalá RA. 1991. Fisiología del aprendizaje y la memoria. En J. G. Ninomiya (Ed.), *Fisiología humana: Neurofisiología*. (pp. 492-508). México: Editorial Manual Moderno.
- Prado-Alcalá RA. 1998. ¿En dónde se encuentra la memoria? *Ciencias* 49, 26-28.
- Prado-Alcalá RA y Cobos-Zapíaín GG. 1977. Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Res.* 138, 190-196.
- Prado-Alcalá RA y Cobos-Zapíaín GG. 1979a. Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus. *Neurosci. Lett.* 14, 253-258.

- Prado-Alcalá RA y Cobos-Zapíaín GG. 1979b. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram. *Brain Res.* 172, 577-583.
- Prado-Alcalá RA y Quirarte L. 1998. De la memoria y el cerebro. En R. de la Fuente y L. Álvarez (Eds.), *Biología de la Mente*. (pp. 245-256). México: Fondo de Cultura Económica.
- Prado-Alcalá RA, Bermúdez-Rattoni F, Velázquez-Martínez D y Bacha MG. 1978. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtraining-induced protection against behavioral deficits. *Life Sci.* 23, 889-896.
- Prado-Alcalá RA, Cepeda G, Verduzco L, Jimenez A y Vargas-Ortega E. 1984a. Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. *Neurosci. Lett.* 51, 31-36.
- Prado-Alcalá RA, Cruz-Morales SE y López-Miro FA. 1980a. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance. *Neurosci. Lett.* 18, 339-345.
- Prado-Alcalá RA, Fernández-Samblancat M y Solodkin-Herrera M. 1985. Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22, 243-247.
- Prado-Alcalá RA, Haiek M, Rivas S, Roldán-Roldán G y Quirarte GL. 1994. Reversal of extinction by scopolamine. *Physiol. Behav.* 56, 27-30.
- Prado-Alcalá RA, Kaufmann P y Moscona R. 1980b. Scopolamine and KCl injections into the caudate-putamen. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12, 249-253.
- Prado-Alcalá RA, Signoret-Edward L y Figueroa M. 1981. Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15, 633-636.
- Prado-Alcalá RA, Signoret-Edward L, Figueroa M y Barrientos MA. 1984b. Post-trial injection of atropine into the caudate interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance. *Behav. Neural Biol.* 42, 81-84.
- Pribram K. 1971. *Languages of the brain*. (pp. 5-6). New York: Prentice-Hall. Englewood Cliffs.

- Quirarte GL, Cruz-Morales SE, Díaz del Guante MA, García M y Prado-Alcalá RA. 1993. Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Res. Bull.* 32, 521-524.
- Quirarte GL. 1991. *Diferenciación regional de la actividad colinérgica estriatal relacionada con la memoria a largo plazo*. Tesis de Maestría. UNAM.
- Reinis S. 1965. The formation of conditioned reflexes in rats after the parenteral administration of brain homogenate. *Act. Nerv. Super (Praha)*. 7, 167-168.
- Reul JMHM y de Kloet ER. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117, 2505-2512.
- Reul JMHM, van den Bosch FR y de Kloet ER. 1989. Differential response of type 1 and type 2 corticosteroid receptors to changes in plasma steroid level and circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 45, 407-412.
- Rigter H y Popping A. 1976. Hormonal influences on the extinction of conditioned taste aversion. *Psychopharmacology* 46, 255-261.
- Rigter H y van Riezen H. 1975. Anti-amnesic effect of ACTH4-10: Its independence of the nature of the amnesic agent and the behavioral test. *Physiol. Behav.* 14, 563-566.
- Rigter H, Elbertse R y van Riezen H. 1975. En W. H. Gispen, T. B. van Wimersma Greidanus, B. Bohus y D. de Wied (Eds.), *Progress in Brain Research*. (Vol. 42, pp.163). Amsterdam: Elsevier.
- Rigter H, Hannan TJ, Messing RB, Martinez JL Jr., Vasquez BJ, Jensen RA, Veliquette J y McGaugh JL. 1980a. Enkephalins interfere with acquisition of an active avoidance response. *Life Sci.* 26, 337-345.
- Rigter H, Jensen RA, Martinez JL Jr., Messing RB, Vasquez BJ, Liang KC y McGaugh JL. 1980b. Enkephalin and fear-motivated behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 3729-3732.
- Rigter H, van Riezen H y de Wied D. 1974. The effects of ACTH- and vasopressin-analogues on CO₂-induced retrograde amnesia in rats. *Physiol. Behav.* 13, 381-388.
- Riley AL, Zellner DA y Duncan HJ. 1980. The role of endorphins in animal learning and behavior. *Neurosci. Biol. Behav. Rev.* 4, 69-76.
- Rivier CL y Plotsky PM. 1986. Mediation by corticotropin releasing factor (CRF) of adenylohypophysial hormone secretion. *Ann. Rev. Psychol.* 48, 475-494.

- Roberts DCS y Fibiger HC. 1977. Evidence for interactions between central noradrenaline neurons and adrenal hormones in learning and memory. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2, 191-194.
- Roberts AJ, Gallagher BJ y Keith LD. 1993. Dissociation of the effect of aminoglutethimide in corticosterone biosynthesis from ataxic and hypothermic effects in DBA and C57 mice. *Neuroendocrinology* 58, 303-309.
- Rommanes GJ. 1881. *Animal intelligence*. (pp. 32-35). London: Kegan Paul.
- Roozendaal B y McGaugh JL. 1996. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 1-8.
- Roozendaal B, Bohus B y McGaugh JL. 1996a. Dose-dependent Suppression of Adrenocortical Activity with Metyrapone: Effects on Emotion and Memory. *Psychoneuroendocrinology* 21, 681-693.
- Roozendaal B, Carmi O y McGaugh JL. 1996b. Adrenocortical suppression blocks the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1429-1433.
- Roozendaal B, Koolhaas JM y Bohus B. 1991. Attenuated cardiovascular, neuroendocrine and behavioral response after a single footshock in central amygdaloid lesioned male rats. *Physiol. Behav.* 50, 771-775.
- Roozendaal B, Portillo-Marquez G y McGaugh JL. 1996c. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid induced modulation of memory for spatial learning. *Behav. Neurosci.* 110, 1074-1083.
- Roozendaal B, Quirarte GL y McGaugh JL. 1997. Stress-activated hormonal systems and the regulation of memory storage. *Ann. NY Acad. Sci.* 821, 247-257.
- Ruckebusch Y, Phaneuf LP y Dunlop R. 1994. *Fisiología de pequeñas y grandes especies*. (pp. 659-669). México: Manual Moderno.
- Sandi C y Rose SPR. 1994. Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res.* 647, 106-112.
- Sandman CA, Kastin JA y Schally AV. 1969. Melanocyte-stimulating hormone and learned appetitive behavior. *Experientia* 25, 1001-1002.

- Sapolsky RM, Krev LC y Macfwen BS. 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinol. Rev.* 7, 284-301.
- Selye H. 1976. *"Stress in Health and Disease"*. (pp. 45-60). Massachusetts: Little Brown.
- Skinner BF. 1938. *The behavior of organisms: An experimental analysis*. (pp. 48-50). New York: Appleton-Century Crofts.
- Stein L, Belluzzi JD y Wise CD. 1975. Memory enhancement by central administration of norepinephrine. *Brain Res.* 84, 329-335.
- Stewart JM. 1985. ACTH neurons, stress and behavior: A synthesis. En J. M. Stewart (Ed.), *Neuroendocrine correlates of stress*. (pp. 239-255). New York: Plenum Press.
- Squire LR. 1982. The neuropsychology of human memory. *Ann. Rev. Neurosci.* 5, 241-273.
- Squire LR. 1987. *Memory and Brain*. (pp. 135-174). New York: Oxford University Press.
- Squire LR y Cohen NJ. 1984. Human memory and amnesia. En G. Lynch, J. L. McGaugh y N. M. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of learning and memory*. (pp. 3-64). New York: Guilford Press.
- Sutanto W y de Kloet ER. 1987. Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. *Endocrinology* 121, 1405-1411.
- Tanaka M, Kohno Y, Nakagawa R, Ida Y, Takeda S y Nagasaki N. 1982. Time-related differences in noradrenaline turnover in rat brain regions by stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16, 315-319.
- Thompson RF. 1967. *Foundations of Physiological Psychology*. (pp. 35-78). New York: Harper and Row.
- Thompson RF. 1980 *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. (pp. 671-728). México: Editorial Trillas.
- Thompson RF y McConnell JV. 1955. Classical conditioning in the planarian, *Dugesia Dorocephala*. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 48, 65-68.
- Thorndike EL. 1898. Animal intelligence. An experimental study of the associative process in animals. *Psychol. Rev.* 8, 28-31.

- Thorndike EL. 1914. *The psychology of learning*. (pp. 31-40). New York: Teachers College.
- Thorndike EL. 1933. A proof of the law of effect. *Science* 77, 173-175.
- Tolman EC. 1932. *Purposive behavior in animals and men*. (pp.114-116). New York: Appleton-Century Crofts.
- Tolman EC. 1948. Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* 56, 144-155.
- Tolman EC, Ritchie BF y Kalish D. 1946. Studies in spatial learning: II. Place learning versus response learning. *J. Exp. Psychol.* 36, 221-229.
- Tolman EC, Ritchie BF y Kalish D. 1947. Studies in spatial learning: V. Response versus place learning by the noncorrection method. *J. Exp. Psychol.* 37, 285-292.
- Tortella FC, Cowan A, Belenky GL y Holaday JW. 1981. Opiate-like electroencephalographic and behavioral effects of electroconvulsive shock in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 76, 121-128.
- Tulving E. 1972. Episodic and semantic memory. En E. Tulving y W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Ungar G y Ocegüera-Navarro C. 1965. Transfer of habituation by material extracted from a brain. *Nature* 207, 301-302.
- Vogel y Weston (1990): Citado en Gilbert, S.F. (Ed.). 1997. *Developmental Biology*. Sinauer Associates. (pp. 291-293). Massachusetts: Inc. Publishers. Sunderland.
- Walsh TJ y Palfai T. 1979. Peripheral catecholamines and memory characteristics of syrosingopine-induced amnesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 11, 449-452.
- Watson JB. 1919. *Psychology from the standpoint of a behaviorist*. (pp. 21-25). Philadelphia: J. B. Lippincott.
- Watson JB. 1924. *Behaviorism*. (pp. 7-8). New York: Norton.
- Weiner N. 1985. En A. G. Goodman, L. S. Goodman, T. W. Rall y F. Murad (Eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*. (pp.120-144). New York: MacMillan.
- Wendlandt S y File SE. 1979. Behavioral effects of lesions of the locus ceruleus noradrenaline system combined with adrenalectomy. *Behav. Neural Biol.* 26, 189-201.

- de Wied D. 1964. Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *Am. J. Physiol.* 207, 255-259.
- de Wied D. 1965. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 4, 157-167.
- de Wied D. 1969. Effects of peptide hormones on behavior. En W. F. Ganong y L. Martini (Eds.), *Frontiers in Neuroendocrinology*. (pp. 97-140). New York: Oxford University Press.
- de Wied D. 1974. Pituitary-adrenal system, hormones and behavior. En F. O. Schmitt y F. G. Worden (Eds.), *The Neuroscience. Third study program*. (pp. 653-666). Cambridge: MIT Press.
- de Wied D. 1977. Pituitary adrenal system hormones and behaviour. *Acta Endocrinol. Suppl.* 214, 9-18.
- de Wied D y Bohus B. 1966. Long term and short term effects on retention of a conditioned avoidance response in rats by treatment with long acting pitressin and MSH. *Nature* 212, 1484-1486.
- de Wied D, Witter A y Greven HM. 1975. Commentary: behaviourally active ACTH analogues. *Biochem. Pharmacol.* 24, 1463-1468.
- Williams AR, Carey RJ y Miller M. 1983. Behavioral difference between vasopressin-deficient (Brattleboro) and normal long-Evans rats. *Peptides* 4, 711-716.
- van Wimersma Greidanus TB. 1970. Effects of steroids on extinction of an avoidance response in rats. A structure-activity relationship study. En D. de Wied y J. A. W. M. Weijnen (Eds.), *Pituitary, Adrenal and the Brain. Progress in Brain Research*. (Vol 32, pp. 185-191). Amsterdam: Elsevier.
- van Wimersma Greidanus TB y de Wied D. 1971. Effects of systematic intracerebral administration of two opposite acting ACTH-related peptides on extinction of conditioned avoidance behavior. *Neuroendocrinology* 7, 291-301.
- van Wimersma Greidanus TB, Bohus B y de Wied D. 1975. The role of vasopressin in memory processes. En W. H. Gispen, T. B. van Wimersma, B. Bohus y D. de Wied (Eds.), *Hormones, homeostasis and the brain*. (pp. 135-141). Amsterdam: Elsevier.
- Zarco IP de Coronado y Ninomiya JG. 1995. Glándula Suprarrenal. En J. G. Ninomiya, I. P. de Coronado Zarco, y R. Aguilar (Eds.), *Fisiología Humana, Endocrinología y Metabolismo*. (pp. 149-192). México: Editorial Manual Moderno.

APÉNDICE

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LOS PROCESOS DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

DEFINICIÓN DE APRENDIZAJE:

El aprendizaje es la modificación de las respuestas que se producen a partir de la experiencia (Thompson, 1980).

El aprendizaje es el proceso en el cual una actividad se origina o se cambia a través de la reacción a una situación encontrada (o experiencia), con tal de que las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, en la maduración o estados transitorios del organismo como fatiga, drogas, enfermedad, etc. (Hilgard y Bower, 1983; Prado-Alcalá, 1991).

TIPOS DE APRENDIZAJE:

Existen dos categorías: aprendizaje no asociativo y aprendizaje asociativo. El aprendizaje no asociativo se caracteriza porque para presentarse no es necesario establecer una asociación entre uno o más estímulos y una respuesta. En contraste, el aprendizaje asociativo implica el establecimiento de una asociación entre uno o dos estímulos y una respuesta.

Los ejemplos para el aprendizaje no asociativo son la habituación y la sensibilización. La habituación es la disminución de una respuesta ante la presentación repetida de un estímulo que carece de contenido emocional para un sujeto. La sensibilización es el aumento de una respuesta ante un estímulo que es presentado después de otro estímulo intenso (generalmente nociceptivo).

En el aprendizaje asociativo los diferentes tipos de aprendizaje son: el condicionamiento clásico o pavloviano y el condicionamiento operante o instrumental. En el primero se asocian dos estímulos, uno neutro o condicionado (EC) y otro

incondicionado (EI), en donde ante la sola presentación del EI se produce una respuesta incondicionada o refleja (RI), y ante la asociación repetida de ambos estímulos el EC producirá la RI que se llamará respuesta condicionada (RC). En el segundo se asocia una respuesta con un estímulo favorable para el organismo (reforzador), después de varios ensayos la conducta tenderá a repetirse o a incrementar su frecuencia de aparición (Kalat, 1995; Prado-Alcalá, 1991).

Dentro del condicionamiento instrumental u operante aversivo existen tres tipos de programas: condicionamiento por castigo, por escape y por prevención o evitación.

Si una respuesta específica va seguida de un estímulo aversivo, el paradigma es de castigo. En el condicionamiento de castigo se observa que el sujeto deja de ejecutar una respuesta, ya que tal respuesta ocasionaba la aplicación de un estímulo desagradable.

En el condicionamiento de escape, el sujeto debe responder rápidamente a la presentación de un estímulo nociceptivo, para evitar que este continúe.

En el condicionamiento de prevención o evitación, la ejecución de una respuesta instrumental en el momento apropiado le permite al sujeto impedir o posponer por cierto tiempo la aparición de un estímulo aversivo o nociceptivo.

En estos procedimientos las variables dependientes se expresan generalmente en términos de la magnitud de la respuesta, ya sea en latencia o en tasa de respuesta (Campbell y Church, 1969; Hilgard y Marquis; 1969).

Evitación:

Este tipo de entrenamiento consta de dos paradigmas diferentes: evitación pasiva y evitación activa. En ambos casos el sujeto tiene que efectuar una respuesta instrumental con el objeto de evitar un estímulo aversivo. La diferencia entre estos tipos de entrenamiento es que en la evitación activa el sujeto tiene que realizar una respuesta motora específica como pasar a un compartimiento contiguo, o subir a una plataforma, etc. para evitar el estímulo, mientras que en la evitación pasiva, el sujeto tiene que dejar de emitir una respuesta generalmente motora, es decir, inhibir una respuesta dada normalmente en la situación de prueba. Una vez que se ha completado

el condicionamiento el organismo siempre inhibe la respuesta antes de que se le presente el estímulo aversivo (Campbell y Church, 1969).

ETAPAS QUE SE DESARROLLAN DURANTE EL CONDICIONAMIENTO (Prado-Alcalá, 1991):

Adquisición: En esta fase se incrementan el número de respuestas condicionadas paulatinamente.

Mantenimiento: Es la etapa en la cual el nivel de respuestas condicionadas alcanza un máximo, que es más o menos estable.

Generalización: Cuando un organismo presenta la respuesta condicionada ante la presencia de un estímulo similar al estímulo que originalmente fue asociado con la respuesta condicionada.

Discriminación: Cuando ante la presencia de varios estímulos, similares o no entre sí, no se da la respuesta condicionada, únicamente con el estímulo originalmente al que se asoció tal respuesta.

Extinción: Es el proceso por el cual un organismo deja de ejecutar respuestas condicionadas, por haberse omitido la presentación del estímulo al que se asoció anteriormente.

Recuperación espontánea: En esta fase hay la reaparición eventual de la respuesta condicionada, cuando el organismo es colocado a las mismas condiciones experimentales.

DEFINICIÓN DE MEMORIA:

La memoria ha sido definida como un proceso o una facultad de retener y recordar experiencias pasadas (Bower y Hilgard, 1981).

La memoria se refiere a la persistencia del aprendizaje en un estado que puede ser revelado después, en otro momento. La memoria es la usual consecuencia del aprendizaje (Squire, 1987).

TIPOS DE MEMORIA:

La memoria se ha clasificado de acuerdo al tipo de información que contiene. Es decir, existe una memoria primaria que es limitada y contiene información que ocupa el foco del flujo de atención; y existe una memoria secundaria que es más amplia y estable, la cual se ha definido como el conocimiento de un estado ya formado de la mente y que ha permanecido guardado en la consciencia (James, 1890).

Existe una clasificación de la memoria en cuanto al tiempo que ocupan (Hebb, 1949). La memoria de corto plazo funciona para eventos que justamente han ocurrido y que se requieren en el momento, y la memoria de largo plazo funciona para eventos que no están ocupando nuestra atención en el momento, pero si requerimos de ellos tenemos que recordarlos o recuperarlos de nuestro almacén de memoria.

Existe otra serie de clasificaciones como la propuesta por Endel Tulving (1972), que nos habla acerca de una memoria semántica que es la memoria del conocimiento del mundo en el que vivimos, y de una memoria episódica que representa la capacidad de recordar, y quizá de revivir acontecimientos específicos.

También, Jacoby y Dallas, en 1981, plantearon que existe una memoria implícita que es un tipo de memoria que no requiere de algún recuerdo de un evento específico, sino que es detectable por la influencia indirecta de la manifestación conductual, y una memoria explícita que es una memoria para eventos específicos, los cuales son detectables por la prueba directa tal como pedir a una persona que describa un evento pasado.

Con estas mismas características la memoria se ha clasificado como memoria declarativa y memoria de procedimiento. Es decir, la memoria declarativa es un tipo de memoria que tiene directo acceso con la recolección consciente de la información; y ésta puede ser declarada verbalmente. La memoria de procedimiento no es accesible tal como factores específicos, fechas o eventos en el tiempo y en el espacio, sino que es una memoria que está contenida dentro de tareas motoras aprendidas u operaciones cognitivas modificables (Cohen, 1981; Squire, 1982; Squire y Cohen, 1984).

Otro término utilizado para clasificar la memoria ha sido el de memoria de trabajo que es un espacio de trabajo o una memoria amortiguada en la cual permanece la información mientras está siendo procesada (Baddeley, 1986; Baddeley y Hitch, 1974).