



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**EFFECTOS DE LOS SISTEMAS COLINÉRGICOS Y
GABAÉRGICO EN EL HIPOCAMPO PARA
REALIZAR
TAREAS DE RECUERDO SERIAL.**

**ACTIVIDAD DE INVESTIGACION-REPORTE
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A
BENJAMÍN MELCHOR HIPÓLITO**

**DIRECTOR: DR. JOSE CRISTOBAL PEDRO ARRIAGA RAMÍREZ.
DICTAMINADORES: LIC. CLAUDIA EDITH JUÁREZ MALDONADO.
LIC. ABEL JAVIER ZAMORA GARCÍA.**

LOS REYES IZTACALA ESTADO DE MEXICO 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS.

A DIOS:

Gracias por concederme terminar mis estudios profesionales y por darme un motor de vida por quienes tuve la fuerza de salir adelante.

A MI FAMILIA:

A MI PADRE,

Gracias por el gran apoyo, consejos y confianza que depositaste en mí.

Gracias por ser mi ángel quien ha estado conmigo y el cual me permitiste terminar con este trabajo. Tú fuiste y seguirás siendo un ejemplo de vida, valentía, trabajador y de responsabilidad.

GRACIAS POR SER UN PADRE MUY PADRE.

A MI MADRE,

Gracias por tu apoyo, confianza y consejos que me brindaste para terminar mi carrera profesional y permitirme salir adelante como persona y profesionista.

GRACIAS POR SER MI MADRE Y UNA AMIGA.

A MIS HERMANOS: IGNACIO Y JESÚS,

Gracias por permitirme compartir y disfrutar con ustedes todos mis bellos momentos de mi vida. Así como también por sus valiosos consejos que me permitieron aprender mucho de ustedes.

GRACIAS POR SER MIS HERMANOS.

*A JOSEFA, ÁNGEL, MAURILIO, CRISPIN, MA. ROSARIO, ALBERTA,
IRMA Y SANTOS,*

Gracias por tener un vínculo familiar y por su apoyo en mis últimos años de mi carrera profesional.

A MIS AMIGOS:

Gracias por compartir buenos y malos momentos en nuestras etapas de la vida como estudiantes.

AGRADECIMIENTOS.

A MIS TUTORES:

Al Dr. J. C. Pedro Arriaga Ramírez,

Gracias por aceptarme en su gran equipo de trabajo y por permitirme realizar este trabajo bajo sus indicaciones.

Gracias por tener esa paciencia en los comentarios para la realización de este trabajo de investigación.

A la Lic. C. Edith Juárez Maldonado,

Gracias por invitarme a formar parte del equipo de trabajo del Dr. Pedro.

Gracias por ser una amiga y compañera de trabajo quien me enseñó cosas muy valiosas de la vida. Gracias por estar conmigo en esos momentos que más necesite apoyo.

Al Lic. Abel J. Zamora García,

Gracias por aceptar estar en mi comité de evaluación y por sus atinados comentarios en la realización de este trabajo de investigación.

A la Dra. A. Ivonne Barrientos Noriega,

Gracias por ser mi profesora y permitirme adquirir sus conocimientos así como también por aceptar la invitación de formar parte de mi comité de evaluación.

Al Mtro. Rosendo Hernández Castro,

Gracias por su confianza al aceptar formar parte de mi comité de evaluación.

ÍNDICE

	PÁG.
Resumen	6
Introducción	7
1. Transmisión social	10
1.1. Vías de transmisión de aprendizaje	11
a) Área olfativa	11
b) Área gustativa	12
2. Aprendizaje y memoria	14
2.1. Tipos de aprendizaje	15
a) Aprendizaje no asociativo	15
b) Aprendizaje asociativo	15
2.2. Memoria	17
a) Tipos de memoria	18
b) Consolidación de la memoria	21
c) Aspectos fisiológicos de la memoria	23
3. Principios de neurobioquímica	26
3.1. Sistema colinérgico	28
3.2. Sistema gabaérgico	30
3.3. Efectos de algunos fármacos en el aprendizaje y la memoria	32
4. Justificación	34
5. Objetivos	35
6. Método General	36
7. Resultados	41
8. Discusión y Conclusión	45
9. Referencias	48

RESUMEN¹

El hipocampo es reconocido como la estructura más importante del cerebro en cuanto al aprendizaje y la memoria. Existen estudios en los que se han realizado lesiones y administración de fármacos tanto en animales como en humanos. Dichos estudios han reportado los efectos que tienen los receptores agonistas como antagonistas de los sistemas colinérgico y gabaérgico sobre la retención inyectadas después del entrenamiento. En estos estudios conductuales se ha encontrado que al bloquear los receptores GABA_B se puede mejorar el aprendizaje social en ratas, por lo que el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de un antagonista colinérgico (escopolamina) y de un antagonista GABA_B (CGP35348) sobre el aprendizaje y la memoria en una tarea de recuerdo serial, empleando una lista de demostradores. Se utilizaron ratas Long-Evans hembras adultas. Se realizaron dos experimentos. EXPERIMENTO 1: Los grupos fueron: Control Intacto, Salina, Escopolamina (8 mg/kg/2ml) y CGP35348 (50 mg/Kg/2ml). A los O se les puso interactuar de forma sucesiva por 15 min con las ratas demostradoras (D) que consumieron tres diferentes sabores (Co, Ci y Va) al termino con la tercera interacción se les inyectó el fármaco de manera ip con excepción del grupo Control Intacto y posteriormente se colocaron en las cajas de prueba en donde encontraron tres recipientes con los tres sabores de alimento consumido por sus D, la prueba duró 20 minutos para cada O. EXPERIMENTO 2: se les implantaron estereotáxicamente cánulas bilaterales en el hipocampo. El procedimiento fue el mismo tanto en las interacciones como en la prueba del Experimento 1 con excepción en este experimento se administró el fármaco vía icv: Escopolamina (30 µg/1µl) y CGP35348 (10 µg/5µl). Se corroboró que los antagonistas colinérgicos producen un deterioro en la memoria ya sea administrada de manera sistémica o intracerebral. Sin embargo, la administración sistémica del antagonista GABA_B produjo una mejoría en la retención sobre la memoria y aprendizaje en una tarea de recuerdo serial.

¹ Este trabajo de investigación fue financiada por parte de PAPIIT IN301106 UNAM. Cualquier comentario favor enviar al e-mail: benjamhip@yahoo.com.mx.

INTRODUCCIÓN.

La transmisión social de preferencias alimenticias ha sido un modelo para estudiar los procesos de aprendizaje social. El interés de este modelo consiste en estudiar la manera en que las ratas llegan a aprender a comer alimentos “seguros” y evitando así alimentos “peligrosos”, según la información proporcionada de un coespecífico. Existen diversos trabajos relacionados con este modelo en donde se explica la influencia que tiene un coespecífico (demostradora) previamente alimentado con alimento saborizado sobre una rata ingenua (observadora) para que adquiera el alimento preferente de su coespecífico. Estos trabajos lograron encontrar que dichas señales emitidas por el demostrador pueden deberse al consumo del alimento que haya tenido antes de la interacción, para una mejor influencia el tiempo debe ser corto (Arriaga-Ramírez, et al., 2006; Coombes, Revusky & Lett, 1980; Galef & Kennett, 1985; Galef, Kennett & Stein, 1985; Juárez-Maldonado et al., 2006).

En el proceso de transmisión social se produce y se percibe por medio de las principales vías de información de un mamífero (ratas, monos, humano, etc.). Dichas fuentes son: el olfato, el gusto, la vista, el tacto y el oído. Sin embargo, las más utilizadas en este proceso de aprendizaje son el olfato y el gusto.

Bunsey y Eichenbaum (1995) mencionaron que esta forma de aprendizaje social involucra la formación de una asociación específica de estímulo-estímulo en una adquisición individual, sin ningún reforzador primario, y además la expresión de la memoria se realiza en un contexto diferente. Es decir, que las ratas adquieren un cierto tipo de aprendizaje que es retenido en la memoria para una posterior ejecución.

El aprendizaje y la memoria no son procesos independientes sino que son dos caras de la misma moneda conductual, por lo que si se sabe algo acerca de una se sabe algo acerca de la otra. Es así que el aprendizaje tiene por objeto las operaciones que por principio colocan en la memoria un potencial conductual relativamente estable, y la memoria es el almacenamiento de dicho potencial por un tiempo determinado y se recupera cuando se lleva a cabo la evocación.

Los sitios donde se almacena la memoria se localizan en varias partes del cerebro, una de esas partes es el lóbulo temporal en donde se encuentra una estructura llamada *hipocampo*.

Se ha reconocido a esta estructura como la más importante del cerebro en cuanto al aprendizaje y la memoria. Se le ha considerado como el sitio de almacenamiento de información permanente de múltiples trazos de memoria; por esta razón se cree que la formación hipocampal y las estructuras relacionadas pueden tener solo un papel temporal en la formación y mantenimiento de la memoria declarativa (Squire & Álvarez, 1995). Por consiguiente, si se llegase a lesionar bilateralmente el hipocampo y el sistema límbico se alteraría la operación normal de las huellas de memoria (Cofer, 1979). Existe evidencia de estudios en los que se han realizado lesiones y administración de fármacos en animales y este aspecto también se ha estudiado en humanos que han sufrido accidentes y lesiones cerebrales. En ellos se han reportado los efectos que algunos neurotransmisores tanto agonistas como antagonistas tienen sobre la retención. Esto varía dependiendo si son inyectados antes o después del entrenamiento los neurotransmisores son los colinérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos y glutamatérgicos.

Existen investigaciones en donde se ha demostrado que tanto los receptores colinérgicos como los gabaérgicos tienen un papel importante en la modulación de la memoria y el aprendizaje. Al bloquear los receptores de GABA_B se puede encontrar una mejora en el aprendizaje en ratas. Sin embargo, la administración de antagonistas colinérgicos tanto vía sistémica como intracerebral produce un deterioro en el almacenamiento de información. Así como también se han encontrado efectos contrarios (Castellanos & McGaugh, 1989; Farr, Flood & Morley, 2000; García-Saldívar & Cruz-Morales, 1997; González-López, García-Saldívar, Gómez-Romero, Arriaga-Ramírez & Cruz-Morales, 2003; Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Núñez, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007; Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Ortega-Saavedra, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007; Mondadori, Jaekel & Preiswerk, 1993; Zarrindast, Bakhsha, Rostami & Shafaghi, 2002).

En otros estudios con animales se ha encontrado que la escopolamina y el diazepam afectan a la memoria declarativa pero no alteran la memoria de

procedimiento (Fang, Hinrichs & Ghoneim, 1987; Nissen, Knopman & Schacter, 1987).

En el presente trabajo se pretende evaluar el efecto de un antagonista colinérgico (escopolamina) y de un antagonista gabaérgico (CGP35348) sobre el aprendizaje y la memoria en una tarea de recuerdo serial, empleando un procedimiento de transmisión social de preferencia alimenticia.

1. Transmisión social.

La transmisión social de preferencias alimenticias se ha considerado como un sistema de comportamiento. Hogan (1994, citado en Arriaga-Ramírez, et al., 2006) lo considera como *una descripción de la estructura del comportamiento que puede ser definido como cualquier organización de mecanismos perceptuales, centrales y motrices que funcionan como unidad en algunas situaciones*; y otra característica adicional es que puede ser una estructura cognoscitiva que puede contener formas como ideas, pensamientos y memorias.

Es decir, la transmisión social de preferencias alimenticias ha sido un modelo para estudiar los procesos de aprendizaje social, en donde un organismo puede influir de diversas maneras sobre otro u otros. Existen diversos trabajos en donde explican la influencia de un coespecífico (demostradora) previamente alimentado sobre una rata ingenua (observadora) para que adquiriera la preferencia del alimento de su coespecífico, y lograron encontrar que dichas señales emitidas por el demostrador pueden deberse al tiempo de consumo del alimento que haya tenido antes de la interacción para una mejor influencia. El tiempo de consumo del alimento de los demostradores es por lo menos de 4 horas porque si es más tiempo es considerado como un estímulo condicional para un aprendizaje de aversión para los observadores (Galef & Kennett, 1985; Galef, Kennett & Stein, 1985).

Cuando se utilizan listas de elementos para estudiar la memoria (Atkinson & Shiffrin, 1968), generalmente se observa un efecto de recencia cuando se presenta un intervalo entre estímulos, es decir, el último ítem presentado es recordado mejor que los otros (Reed, 2000). Asimismo, en un estudio realizado por Juárez-Maldonado et al. (2006) encontraron un efecto de aislamiento o von Restorff al colocar una rata de diferente cepa en la posición central. De la misma forma, si el ítem central se presenta en obscuridad, un efecto de primacía es producido. Con base en estos estudios, se presenta una investigación en la que se evaluó el efecto de agonistas y antagonistas de neurotransmisores sobre el recuerdo serial de una lista de ratas demostradoras.

Dicha transmisión se produce y se percibe por medio de las principales vías de información de un mamífero como las ratas, estas son: el olfato, el gusto, la

vista, el táctil y el oído. Únicamente se detallarán dos vías de transmisión social (olfativa y gustativa).

1.1. Vías de transmisión de aprendizaje.

Debido a la sensibilidad a los cambios químicos en el medio circundante aparece desde el nivel protozoarios, en los cuales difícilmente se puedan postular la existencia de algún receptor específico. Tal detección de cambios químicos evolucionó hasta aparecer el hombre, en éste su importancia relativa es mucha menor comparada con otros sistemas sensoriales como son la visión y la audición.

Los nervios tanto los sensitivos como los motores llevan los mensajes químicos y eléctricos desde los órganos hasta el sistema nervioso central (el encéfalo y la médula espinal). Sin embargo, dichos cambios químicos presentan una cualidad placentera compleja: tienden generalmente a calificarse como positivos o aversivos, valoración que algunas veces dependen de factores emocionales y motivacionales del organismo (Ardila, 1986).

Dos de los sistemas sensoriales que se estudiarán en este trabajo son el olfato y el gusto. A continuación se dará una explicación de estas vías de transmisión.

a) Área olfativa.

El olfato es el más importante de los cinco sentidos para los mamíferos, ya que el olfato es el primero en recibir cualquier señal del medio ambiente.

En la zona del techo de las cavidades nasales hay una mucosa especial, más gruesa, de color amarillento. Esta zona de la mucosa nasal se llama *región olfatoria*. En esta región existen células que son capaces de captar los olores. La mucosa de la región olfatoria es el órgano del olfato. Con el sentido del olfato es posible distinguir un gran número de olores. Desde aquí se envía información al cerebro sobre los olores a través del nervio olfativo. Las células olfatorias no son iguales, cada una percibe un olor básico determinado, pero son células bipolares

con sus dendritas que se dirigen hacia fuera, en tanto que los axones se dirigen directamente al sistema nervioso central. La cualidad de las sensaciones olfativas pueden modificarse al cambiar las concentraciones: algunos aromas se muestran agradables en concentraciones pequeñas, pero se vuelven repulsivos al aumentar la concentración. La recuperación del olfato después de la aplicación de estímulos olfativos parece ocurrir a velocidades distintas, dependiendo del tipo de estímulo y en algunos casos se muestra bifásica; más aún, la reducción en la sensibilidad a un estímulo olfativo se debe siempre a la exposición al mismo estímulo, lo cual indica la selectividad de la adaptación para diferentes cualidades, y por otra parte ningún estímulo olfativo aumenta la sensibilidad a otro (Ardila, 1986).

Las señales del olfato pueden utilizarse tanto en la comunicación intraespecífica como interespecífica. Las señales que más se utilizan en la comunicación intraespecífica se denominan *feromonas* y se han definido como “sustancias secretadas al exterior de un individuo y que son recibidas por un segundo individuo de la misma especie, en el cual desencadenan una acción específica...” (Kalmus, 1965, citado en Ardila, 1986). Algunas de las feromonas funcionan como sistemas de atracción de la pareja, en tanto que otras pueden servir para lograr el acoplamiento, señalar el nido, lograr la maduración sexual, la reunión de grupos de animales, entre otros.

El olfato es muy importante, no sólo permite disfrutar de los olores agradables sino que también advierte de la presencia de un posible peligro. El olor de un alimento en mal estado, de un escape de gas o del fuego puede ayudar a evitar el peligro. El sentido del olfato está muy relacionado con el del gusto.

b) Área gustativa.

En la boca se encuentran las *papilas gustativas* en donde se localiza el sentido del gusto. El gusto permite distinguir los sabores. La estructura general de las papilas gustativas se compone de una célula sensorial especializada, unida a una neurona sensorial aferente. Cada papila gustativa contiene aproximadamente de 40-60 células gustativas. La papila presenta un poro de apertura a través del cual penetra la sustancia sávida para alcanzar las células gustativas. Las fibras nerviosas no mielinizadas llegan a la base de la papila y establecen contacto con

las células gustativas. Varias células gustativas se encuentran unidas a ramas de una sola fibra nerviosa, y cada célula se encuentra unida a varias ramas de diferentes fibras. Algunas de estas fibras gustativas se reúnen en el bulbo raquídeo para formar el *tracto solitario* que termina en la parte rostral del núcleo del tracto solitario; fibras secundarias ascienden a través del lemnisco medio al tálamo, para suministrar información somestésica de la lengua (Ardila, 1986).

La percepción gustativa depende de una múltiple información por diferentes fibras que presentan tasas de actividad diferente. La información gustativa se transmite a diferentes niveles (tallo, tálamo y corteza) sin presentar modificaciones de importancia, terminando en la región inferior de la corteza somestésica. Dicha información gustativa presenta la peculiaridad de pasar de manera directa al cerebro anterior sin detenerse en el tálamo; su proyección fundamental aparentemente se dirige a los núcleos amigdaloides y a la corteza piriforme (Ardila, 1986). Debido a esto, permite captar y diferenciar los distintos tipos de sabores. Cuando un alimento llega a la boca y se mezcla con la saliva, las papilas envían la información del sabor al cerebro. Existen cuatro sabores básicos, el dulce, el salado, el agrio y el amargo. En las distintas zonas de la lengua se capta un sabor diferente. Así, en la punta de la lengua están las papilas del sabor dulce y muy cercano las papilas del sabor salado; en los lados se sitúan las papilas del sabor agrio y en la zona de atrás las del sabor amargo.

Se han realizado varios trabajos para determinar la importancia de las vías de transmisión alimenticia, de cómo pueden influir dichas señalizaciones a otro sujeto, uno de esos trabajos es el que realizaron Galef y Stein (1985) en el que encontraron que una rata (demostrador) puede influir sobre otra rata (observador) si su interacción es breve (2 minutos mínimo) y teniendo contacto de hocico-hocico. Para que el observador pueda captar olfativamente dichas señales del alimento, emergidas del tracto digestivo por intubación desde la zona intragástrica y que es expulsado por el demostrador y permita al observador identificar el alimento reconsumido por su demostrador en vez de que sea por otro tipo de experiencia proveniente de otra rata ya sea viva o muerta.

Bunsey y Eichenbaum (1995) mencionan que esta forma de aprendizaje social involucra la formación de una asociación específica de estímulo-estímulo

en una adquisición individual, sin ningún reforzador primario, y además la expresión de la memoria en un contexto diferente. Este tipo de aprendizaje es dependiente del hipocampo. Estos autores lo consideran un caso de memoria declarativa inferencial.

Con lo mencionado anteriormente se puede apreciar que las ratas adquieren un cierto aprendizaje por medio de la transmisión social y retienen la información en la memoria para una posterior ejecución. En el siguiente apartado se describirán el *aprendizaje* y la *memoria* y los tipos de cada uno.

2. Aprendizaje y Memoria.

La mayoría de los individuos del reino animal cuentan con un importante avance evolutivo que les ha ayudado a adaptarse mejor a su medio: el *aprendizaje*.

Se han encontrado dos tipos de definiciones de aprendizaje, entre las cuales tenemos: las definiciones *teóricas* que describen las condiciones esenciales o procesos básicos que son indispensables para que ocurra el aprendizaje, y las definiciones *fácticas* que tienen en común que relacionan el fenómeno del aprendizaje con acontecimientos observables en el mundo físico (Kimble, 1978).

Con base en estos dos tipos de definiciones descritas anteriormente, algunos autores coinciden en que el aprendizaje *es un cambio en la conducta relativamente permanente que resulta de la experiencia* (Ninomiya, 1991; Hilgard & Bower, 1986; Kimble, 1978; Kimble, 1977), y que no pueden deberse a diversos aspectos como son la maduración, fatiga, factores fisiológicos, efecto de drogas, entre otros.

Con esta definición se logran tres cosas: *a)* al limitar el aprendizaje a cambios permanentes, excluyen modificaciones de la conducta debido a factores de motivación, a la adaptación sensorial o a la fatiga; *b)* al señalar que la práctica, el entrenamiento, o la experiencia son las condiciones esenciales del aprendizaje, excluyen cambios de la conducta que son resultado de la maduración, la senectud, o de variables fisiológicas, y *c)* por inferencia establecen que el concepto de aprendizaje es el de una variable intercurrente (Kimble, 1978).

2.1. Tipos de aprendizaje.

Existen varios tipos de aprendizaje; sin embargo, todos ellos quedan comprendidos en una de las dos categorías: *no asociativos* y *asociativos*.

a) Aprendizaje no asociativo.

Este tipo de aprendizaje es la forma más simple, se caracteriza porque para presentarse no es necesario que se establezca una asociación entre un estímulo y una respuesta, o entre dos estímulos. Los dos aprendizajes no asociativos más conocidos son: la *habituación*, que es el decremento de una respuesta ante la presentación repetida de un estímulo que carece de contenido emocional para el individuo y sirve para eliminar patrones de respuestas que no son útiles; y la *sensibilización* es un incremento en una respuesta ante un estímulo que es aplicado después de otro estímulo intenso o nociceptivo y que ocurre independientemente del intervalo entre la aplicación de los dos estímulos (Ninomiya, 1991).

b) Aprendizaje asociativo.

Este otro tipo de aprendizaje implica el establecimiento de una asociación entre dos estímulos o entre un estímulo y una respuesta. Los dos tipos de aprendizaje asociativo son: el *condicionamiento clásico* (Pavloviano) y el *condicionamiento operante* (Instrumental).

Condicionamiento clásico.

El condicionamiento clásico es conocido como pavloviano (o tipo E), en honor al científico ruso Iván Pavlov quien realizó estudios sistemáticos acerca de este fenómeno. Este tipo de aprendizaje se establece presentando en proximidad temporal (asociando) un estímulo neutro, que no produce respuestas reflejas específicas (*Estímulo Condicionado* o **EC**), con un estímulo que puede producir una respuesta refleja específica. A este segundo estímulo se le llama *Estímulo Incondicionado* (**EI**); a la respuesta refleja producida por el **EI** se le llama *Respuesta Incondicionada* (**RI**). Después de un cierto número de presentaciones conjuntas, el **EC** es capaz de producir, por sí solo la respuesta refleja, que en este

caso recibe el nombre de *Respuesta Condicionada (RC)*. Esta **RC** es el elemento de conducta aprendida en la situación de condicionamiento clásico. El cual involucra la asociación de dos estímulos (**EC + EI**) durante el proceso de aprendizaje (Ninomiya, 1991; Kimble, 1977).

Es importante mencionar que para que se produzca el condicionamiento, el sujeto debe estar bajo cierto estado motivacional, es decir, que se encuentre en un estado de privación a nivel fisiológico, por ejemplo, bajo privación de alimento, agua, o sueño, entre otros aspectos biológicos.

Condicionamiento operante.

Otro tipo de aprendizaje asociativo es el condicionamiento operante (también llamado instrumental o aprendizaje Tipo R o Tipo II). El principio del condicionamiento es que la probabilidad de cierta respuesta podrá incrementar si la sigue una “recompensa” o refuerzo y disminuir si no la hay (Kimble, 1977; Ninomiya, 1991).

En contraste con el condicionamiento clásico, en el que un estímulo determinado (EI) produce una respuesta específica (RI), en el aprendizaje operante o instrumental, los organismos pueden estar emitiendo, un número indeterminado de respuestas que forman parte de su repertorio conductual (caminar, inhibir sus movimientos, emitir sonidos, acicalarse, etc.). Si alguna de esas respuestas es seguida por algún evento o estímulo “favorable” para el organismo, entonces esa conducta tenderá a repetirse.

Dichas respuestas o conductas emitidas espontáneamente por un organismo se les llama OPERANTES; al estímulo favorable que sigue a la respuesta se le llama REFORZADOR. Entonces, un reforzador es cualquier estímulo o evento que incremente la probabilidad de que una conducta se repita. Puede decirse que el condicionamiento operante implica la asociación de una respuesta con un estímulo reforzador. A este proceso asociativo se le llama REFORZAMIENTO (Ninomiya, 1991).

En estos dos tipos de aprendizaje asociativo se producen procesos como son: **la adquisición**, que es cuando se ha aprendido la respuesta condicionada por medio de varias asociaciones entre el estímulo condicionado con el estímulo

incondicionado; **el mantenimiento**, que es la extensión de los cambios conductuales en el transcurso del tiempo; **el moldeamiento** se refiere a los pasos o aproximaciones hacia la respuesta final, en vez de reforzar la respuesta final en sí misma; **la generalización**, que es cuando varios estímulos producen un efecto sobre la respuesta condicionada; **el encadenamiento**, son cadenas de secuencias ordenadas entre el estímulo y la respuesta mantenidos unidos por un estímulo que funcionan como estímulos discriminativos y como reforzadores condicionados; **la discriminación**, es cuando la respuesta condicionada responde a un estímulo específico, mientras que otros estímulos similares no producen efecto sobre la respuesta; **el castigo**, es la estimulación aversiva contingente o el retiro de un evento positivo con respecto a una respuesta dada; **la extinción** se refiere a la disminución de la respuesta en frecuencia y/o intensidad de la respuesta, y **la recuperación espontánea** es la recurrencia temporal de una respuesta no reforzada durante la extinción (Anderson, 2001; Aceves-Magdaleno, 1981; Kazdin, 1996; Kimble, 1977; Reynolds, 1973; Skinner, 1974).

Cabe mencionar que en el condicionamiento operante el *reforzamiento* se da después de la respuesta mientras que en el condicionamiento clásico se da antes. Y que reforzamiento significa “recompensa”, que puede ser tanto positiva como negativa, si al retirar este último tipo de reforzamiento se fortalecerá la respuesta.

2.2. Memoria.

En realidad, el aprendizaje y la memoria no son procesos independientes sino que son dos caras de la misma moneda conductual, por lo que saber algo acerca de uno es saber algo acerca de la otra. Es así, que el aprendizaje tiene por objeto las operaciones que por principio colocan en la memoria un potencial conductual relativamente estable, y la memoria es el almacenamiento de dicho potencial por un tiempo determinado y su recuperación cuando se verifica la evocación.

Por lo tanto, se le da el nombre de memoria a nuestra capacidad para retener en la mente las experiencias recientes como aquellas que constituyen nuestro pasado (Cofer, 1979). Y es así que se ha definido como “el estudio de los procesos psicológicos mediante las cuales se transforma, reduce, elabora,

recupera y utiliza la información del mundo que el sujeto obtiene en su interacción con él” (Neisser, 1976; citado en Sebastián, 1991, p. 11).

De acuerdo con la definición de Neisser, se puede diferenciar tres funciones básicas de memoria: la primera es la *codificación* que se refiere al proceso por el cual la información presentada se transforma de una forma física en una presentación de memoria, la información codificada de alguna forma, se llama código de memoria. La segunda es el *almacenamiento*, que es el proceso por el cual la información va a ocupar un lugar en el sistema (cualquier información almacenada puede perderse produciéndose así el olvido). Y la tercera es la *recuperación*, que se refiere al acceso a la información que se encuentra almacenada en la memoria. El fallo o fracaso en la recuperación de cierta información puede no implicar un olvido sino una dificultad de acceso. Por su parte, Mahoney (1983) aporta otra función de procesamiento que es la *atención*, la cual se refiere a la orientación selectiva y a la asimilación de estímulos específicos.

Con base en lo anterior, la memoria es un *sistema múltiple* ya sea de corte *estructural* o *funcional* de acuerdo con la definición que se le da a dicho sistema de memoria. Tulving (1985, citado en Ruiz-Vargas, 1991) ofrece una definición de corte *estructural* a la que se refiere como “estructuras organizadas de componentes operantes elementales. Un componente operante de un sistema consta de un sustrato neural y de sus correlatos conductuales y cognoscitivos (p. 63)”. Por su parte, Sherry y Schacter (1987, citado en Ruiz-Vargas, 1991) ofrecen una definición *funcional* que lo consideran como “una interacción entre mecanismos de adquisición, retención y recuperación que se caracteriza por ciertas reglas de funcionamiento (p. 63)”. Y también refieren que dos o más sistemas de memoria se caracterizan por reglas de funcionamiento diferentes.

a) Tipos de memoria.

Es así, que algunos autores han propuesto que la memoria consta de dos tipos de memoria: el de corto plazo y el de largo plazo. En el primero, la información adquirida queda almacenada sólo durante un periodo breve; que tiene una duración efímera. Si dicha información queda almacenada en forma

permanente es porque habrá pasado al almacén de largo plazo (Adams, 1983; Baron, 1985; Kimble, 1977; Ninomiya, 1991; Ruiz-Vargas, 1991; Sebastián, 1991; Wingfield & Byrnes, 1988).

Atkinson y Shiffrin (1968, citado en Adams, 1983) sugieren un tercer tipo de almacenamiento de la información: registro sensorial o memoria sensorial. El modelo de Atkinson y Shiffrin se ilustra de la siguiente manera:



Memoria Sensorial. Los sentidos son la primera parada para almacenar información en un periodo muy breve. La pérdida de la memoria sensorial se debe a un rápido deterioro y a la interferencia con la información que sigue llegando (Adams, 1983). Se han analizado dos sistemas sensoriales: el sistema visual (llamado también como memoria icónica) y el sistema auditivo (denominada como memoria ecoica).

La **memoria visual** o **memoria icónica** fue el primer tipo de memoria sensorial estudiada. Sperling en 1960 y Averbach y Coriell en 1961 (citados en Adams, 1983) fueron los primeros que respaldaron con argumentos sólidos las características temporales de la huella visual en el caso de los materiales visuales, encontraron que la huella persistía en el sistema visual por cerca de 200 milésimas de segundo, es decir, es un sistema de retención de muy corta duración.

La **memoria auditiva** o **memoria ecoica**, tiene una persistencia más duradera, a diferencia de la memoria visual. La presentación auditiva produce una mejor retención que la presentación visual. Adams (1983) sostiene que una memoria auditiva puede retener la información durante varios segundos, y esta persistencia auditiva da a estos elementos una ventaja para su evocación.

Memoria a Corto Plazo. Es un proceso en el que la información procedente tanto del almacén sensorial como del almacén a largo plazo se procesa conscientemente y en la que se puede mantener la información mediante la atención, perdiéndose ésta en 30 segundos. Su función es la de mantener

pequeñas cantidades de información de 8 a 10 ítems en cortos periodos de tiempo. Cuando la información se pierde es porque no se mantiene la atención sobre ella. Por lo que se han postulado tres mecanismos responsables: el *desvanecimiento*, el *desplazamiento* y la *amnesia*. El primero se refiere al debilitamiento de la huella de memoria formada en el cerebro, con el paso del tiempo. En el desplazamiento, los elementos nuevos que entran en el almacén desplazan a la información que estaba allí, como la capacidad es limitada, se produce el olvido. Por último, la amnesia se refiere al deterioro del recuerdo producido por elementos aprendidos anteriormente y que afectan el aprendizaje posterior (Sebastián, 1991).

En el terreno fisiológico de la memoria a corto plazo está sustentada por cadenas cerradas de activación, cambios reverberantes en la actividad neuronal del orden de segundos o minutos (Ruiz-Vargas, 1991).

Memoria a Largo Plazo. Este sistema de memoria a largo plazo tiene una capacidad aparentemente ilimitada, es necesario suponer también que la organización desempeña un papel fundamental. La organización es considerada como un proceso pasivo (Sebastián, 1991).

En los últimos años se ha dicho que la memoria a largo plazo no es un sistema unitario y que han sido las numerosas distinciones, sobre todo dicotómicas, que han encontrado en este tipo de memoria. Squire (1986, citado en Ruiz-Vargas, 1991) ha propuesto un sistema de clasificación de la memoria a largo plazo, en el que se subdivide en dos tipos: memoria *declarativa* y *memoria no declarativa*.

La **memoria declarativa** es conocida también como memoria explícita, se refiere al recuerdo consciente e incluye hechos, episodios, listas, relaciones e itinerarios de la vida cotidiana; este sistema puede ser declarado, es decir, traído a la mente verbalmente, en forma de proposiciones o no verbalmente, en forma de imágenes. Su contenido se refiere a *saber el qué*. La memoria declarativa se ha subdividido en una memoria reciente y una remota. La *memoria reciente* se encarga de mantener la información de minutos a días dando lugar a dos subtipos: 1) *la retrospectiva* es la memoria de tareas cotidianas o de hechos

recientes refiriéndose a eventos pasados, y 2) *la prospectiva* se refiere a la información sobre algún evento futuro. Y la *memoria remota* incluye: a) *la memoria episódica* que se refiere al recuerdo de información acerca de eventos relacionados con alguna etapa de la vida, es autobiográfico. Y b) *la memoria semántica* que se refiere a la forma como se representa la información organizada, como hechos, conceptos y vocabulario, esta no contiene parámetros espacio-temporales y es necesario para el uso del lenguaje (Aguado, 2001; Ruiz-Vargas, 1991).

En investigaciones con animales se ha establecido una gran distinción entre la memoria de trabajo y la memoria de referencia, las cuales son semejantes a la memoria episódica y semántica en cuanto al proceso de recuperación de la información durante el condicionamiento.

La **memoria no declarativa o de procedimiento**, también conocida como memoria implícita, es la que contiene las habilidades o destrezas perceptivas, motoras y cognoscitivas adquiridas y sólo podemos acceder a ella a través de la acción. Es decir, se manifiesta conductualmente sin que el sujeto sea capaz de describir la información que utiliza sin necesidad de que deba ser consciente del hecho de que adquirió esa habilidad. Y su contenido se refiere al *saber cómo* (González-López, 2005; Ruiz-Vargas, 1991).

Es así que el fundamento fisiológico de la memoria a largo plazo está representado por los cambios relativamente permanentes en el sistema nervioso, cambios que exigen determinado tiempo para su elaboración, esto es, el tiempo requerido para la consolidación (Ruiz-Vargas, 1991).

b) Consolidación de la memoria.

La consolidación es un proceso de estabilización de una huella de memoria que exige determinado tiempo y el lapso de la información que está en el registro es muy lábil, alterable y es sensible a la interferencia llegando inclusive a un mecanismo que fundamenta el olvido. En este proceso participa la actividad reverberante de las estructuras subcorticales.

Durante la adquisición de un aprendizaje, la activación de los diferentes sistemas sensoriales involucrados en este proceso debe de inducir algún tipo especial de actividad eléctrica en el sistema nervioso. Se cree que durante la fase

de adquisición, cuando aún no se ha consolidado la memoria y la información permanece en el almacén de corto plazo, la información se mantiene en el sistema nervioso a través de la actividad eléctrica cerebral, de conjuntos neuronales que forman circuitos reverberantes o de retroalimentación. Esta sería la razón por la cual la aplicación de tratamientos que interfieren con la actividad eléctrica cerebral produce amnesia de eventos recientes, que todavía no han pasado a formar parte del almacén permanente o de largo plazo. Para que esto último ocurra, la información aprendida debe ser importante para la adaptación, normal o patológica, del sujeto a su ambiente. Cabe suponer que la actividad eléctrica neuronal de la que depende la memoria es lábil, y la reverberación es capaz de inducir cambios bioquímicos en los que se basará la de largo plazo (Ninomiya, 1991).

Con respecto a la amnesia sobre la consolidación se han distinguido dos tipos; se habla de una amnesia *retrógrada o retroactiva* (hacia atrás) que se refiere a la interferencia que produce el aprendizaje actual con el aprendizaje realizado previamente; y de una amnesia *anterógrada o proactiva* (hacia delante), que se encarga de señalar el hecho de que el aprendizaje actual dificulta las formas de aprendizaje que podamos utilizar posteriormente (Ardila & Moreno-Benavides, 1979).

Por lo tanto, se ha considerado a la consolidación como uno de los problemas más importantes al estudiar la memoria y el aprendizaje. De este aspecto parte el supuesto sobre la existencia de mecanismos y formas diferentes de retención de información y a su vez implica la existencia de un proceso nervioso activo que se mantiene después de que se haya desaparecido la señal o el estímulo. Esto quiere decir, que durante la presentación de un estímulo se inicia un proceso que se conserva hasta después de la desaparición de dicho estímulo y que esto es responsable de los cambios morfológicos o fisiológicos permanentes que puedan aparecer en el sistema nervioso como una consecuencia de la retención permanente en la información.

La teoría de la consolidación interpretaría los fenómenos amnésicos más o menos de la siguiente manera: "la lesión o el trauma evita que se lleve a cabo el proceso de consolidación del material reciente y además eleva el umbral de

evocación de los recuerdos más viejos, que son los más fuertes, pues han tenido tiempo de consolidarse. Durante la recuperación, el umbral disminuye de tal manera que las memorias más viejas y más fuertes regresan primero (Hilgard & Bower, 1986; pág. 493)".

c) Aspectos fisiológicos de la memoria.

La memoria constituye un proceso neurológico y cognoscitivo, porque se compone de imágenes, sonidos, recuerdos, sentimientos, conocimientos y experiencias acumuladas a través de los años. El sitio donde se almacena la memoria se localiza en varias partes del cerebro, una de esas partes es el lóbulo temporal en donde se encuentra una estructura llamada *hipocampo*.

Como se muestra en la Fig. 2.1, el hipocampo constituye el piso del cuerno temporal del ventrículo lateral; además comprende: *a)* el cuerpo del hipocampo, dado por su extensión rostral, *b)* el *alveus* del hipocampo, que forma una capa de materia blanca que reviste la superficie ventricular del hipocampo; *c)* la fibria del hipocampo, compuesta por muchas fibras aferentes y eferentes que se proyectan desde y hacia el cuerpo mamilar. El *alveus* y la fibria del hipocampo, que forman una lámina delgada sobre el mismo, se continúan como un haz de fibras denominado *fórnix*. Está altamente interconectado con muchas otras regiones; recibe información del lóbulo temporal neocortical, unido a su vez a muchas áreas de asociación cortical, a través de cadenas multineuronales; del fórnix y la comisura de éste desde el hipocampo contralateral, y desde la región septal. Su actividad eferente se trasmite principalmente a través de los axones de las células piramidales que constituyen el fórnix; algunos axones proyectan fibras comisurales a través de éste al hipocampo contralateral; mediante la región precomisural y poscomisural se proyecta a la región septal, los núcleos preópticos, el *girus* cingulado, los cuerpos mamilares, los núcleos anteriores del tálamo, los núcleos laterales del hipotálamo y la región rostral del cerebro medio (Ardila & Moreno-Benavides, 1979; Carpenter, 1984).

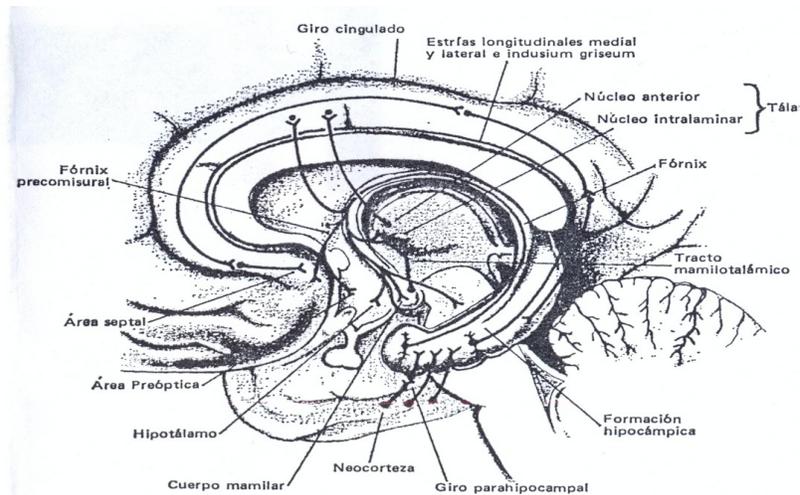


Figura 4.3. Algunas conexiones del sistema límbico.

FIG. 2.1. Esquema de la formación del hipocampo y algunas conexiones del sistema límbico (Figura tomada de Ardila y Moreno-Benavides, 1979).

Por lo tanto, el hipocampo no posee conexiones directas con los sistemas sensoriales específicos, y recibe información de las restantes formaciones cerebrales luego de un procesamiento e integración relativamente complejo, Vinagrova (1970; citado por Ardila & Moreno-Benavides, 1979) indica que la organización neuronal y el carácter de sus respuestas ante estímulos sensoriales, permite considerar a las neuronas del hipocampo como un sistema de comparación de señales procedentes de dos fuentes: por una parte, por medio de la vía ascendente a través del *séptum*, el hipocampo recibe una información integrativa sobre el comienzo de la señal desde los núcleos sensoriales del tallo cerebral; y por otra, a través de la vía temporal sobre esa misma señal, progresivamente formada en las regiones secundarias de la neocorteza. Esto depende si existe o no una huella de memoria correspondiente; y así, la verdadera fuente de activación del hipocampo es la discrepancia de la señal aferente actual, con la huella de memoria, “señal de desacuerdo”.

Es decir, el hipocampo es concebido en como involucra rápidamente la codificación de eventos como la cantidad de asociaciones de estímulos y contexto, en la codificación de episodios como consecuencia de eventos y en conexiones de episodios por características comunes dentro de las redes relacionales manteniendo flexibles la memoria de expresión. La memoria

representacional esta contenida en las áreas generales de la corteza, las propiedades de la memoria declarativa involucran una combinación de procesamiento del hipocampo y la cortical. Además, la activación repetida de las redes hipocampal-cortical durante un ensayo, el recuerdo y las nuevas experiencias, como bien en los períodos controlados, pueden proveer las bases por un periodo prolongado de organización y consolidación de las memorias dentro de la corteza cerebral (Eichenbaum, 2004).

Kimble en 1968 e Isaacson y Kimble en 1972 (citados en Kimble, 1977) sostienen que el hipocampo actúa para modular a otras regiones del cerebro, particularmente al hipotálamo y a la formación reticular del tallo cerebral, para que actúen como factores inhibidores, o “freno” sobre conductas que ya no son adaptativas para el animal.

Se ha considerado al hipocampo como el sitio de almacenamiento de información permanente de múltiples trazos de memoria; por esta razón se cree que la formación hipocampal y las estructuras relacionadas pueden tener solo un papel temporal en la formación y mantenimiento de la memoria declarativa (Squire & Álvarez, 1995). Por consiguiente, si se llegase a lesionar bilateralmente el hipocampo y el sistema límbico se alteraría la operación normal de las huellas de memoria (Cooper, 1979).

En esta parte del cerebro se realizan una serie de intercambios químicos en los que intervienen varios neurotransmisores. El más importante de ellos es la *acetilcolina*, sin descartar a otros neurotransmisores.

En el siguiente capítulo se describirán algunos aspectos de los neurotransmisores con respecto a las funciones destinadas en el presente trabajo sobre la memoria y el aprendizaje.

3. Principios de neurobioquímica.

Los avances de las investigaciones de bioquímica durante las últimas décadas han llevado al estudio sobre los correlatos de la memoria y al planteamiento de diversas teorías bioquímicas acerca de este fenómeno, en el sistema nervioso el cual consta de proporciones variables de agua, minerales y diversas clases de proteínas, lípidos y carbohidratos; sin embargo, tiene características específicas que lo convierten en un tejido de gran actividad, dependiente casi exclusivamente del aporte de la glucosa y oxígeno que le llegan por vía sanguínea (Ardila & Moreno-Benavides, 1979).

Diversas sustancias han sido sugeridas como neurotransmisoras, pero es difícil identificarlas realmente como tales ya que es uno de los problemas con que se encuentra la neurobioquímica, puesto que el criterio no es simplemente hallar la sustancia en la telodendria sináptica. Se le ha dado mayor énfasis a la bioquímica de las terminaciones nerviosas aisladas, que se comportan como células en miniatura y también son capaces de sintetizar proteínas localmente.

Sin embargo, Bishop en 1973 (citado en Ardila & Moreno-Benavides, 1979) determinó que para que una sustancia pueda ser un neurotransmisor es necesario que cumplan con los siguientes criterios:

- 1.** Demostrar que la sustancia se halla presente en los elementos presinápticos y que el precursor y las enzimas necesarias para su síntesis también lo están.
- 2.** Mostrar que la sustancia es liberada desde las terminaciones presinápticas, mediante impulsos nerviosos. Una vez liberado por la célula presináptica, los mensajeros químicos, deben interactuar con una neurona postsináptica para transmitir la información. La membrana postsináptica contiene moléculas blanco que poseen afinidad por un único mensajero químico; estas moléculas se conocen como receptores (Haines, 2003).
- 3.** Definir el mecanismo para una activación rápida del transmisor liberado. La inactivación debe ocurrir en un tiempo apropiadamente corto.
- 4.** Identificar la acción de la sustancia.
- 5.** Demostrar farmacológicamente su identidad.

Baldessarini y Karobath (1973, citado en Ardila & Moreno-Benavides, 1979) mencionan que son pocas las sustancias que cumplen con todos estos criterios, pero un cierto número sí los reúnen, algunos de ellos son: acetilcolina, algunas catecolaminas (norepinefrina y dopamina), serotonina (5HT), histamina, aminoácidos (glicina, ácido-gamma-amino-butírico [GABA], glutamato y ácido aspártico), sustancia P y la prostaglandina E1.

Un concepto que se menciona en el punto dos se refiere al *receptor*, que es capaz de modificar la función intracelular en respuesta a un cambio en la concentración ambiental de un mensajero químico específico. De esta forma, en un receptor se transduce una señal química y se convierte en un fenómeno intracelular. Los receptores se pueden clasificar en cuatro categorías: 1) *canales dependientes de ligando*, en los cuales la unión de un mensajero químico modifica la probabilidad de que se abran poros o canales de membrana; 2) *receptores asociados a proteínas G intracelulares* como elementos transductores; 3) *receptores con actividad enzimática intrínseca*, suelen estar compuestas por una única proteína que atraviesa la membrana; y 4) los receptores *reguladores de la transcripción nuclear dependientes de ligando*. Es así, como tradicionalmente y funcionalmente, los receptores se identifican por la respuesta de una célula o tejido a una serie de compuestos químicos de estructuras moleculares diferentes, pero estrechamente relacionados.

Los agentes que activan un receptor sean neurotransmisores naturales o compuestos exógenos, se denominan *agonistas del receptor*. Por el contrario, los *antagonistas del receptor* se unen y también pueden bloquearlo pero no desencadenan ninguna respuesta (Haines, 2003).

Los avances bioquímicos y farmacológicos sobre la acetilcolina y el ácido gamma-amino butírico (GABA), han mostrado que son neurotransmisores importantes a nivel central. Esto llevó a los investigadores a estudiar la función que pueden desempeñar las sinapsis colinérgicas y gabaérgicas sobre el aprendizaje y la memoria.

A continuación se describirán los aspectos generales del metabolismo y distribución en el sistema nervioso de los dos neurotransmisores manipulados en el presente estudio.

3.1. Sistema colinérgico.

El término colinérgico se propuso para indicar que una neurona utiliza la acetilcolina como neurotransmisor. Y se ha implicado al sistema colinérgico en diversas conductas y funciones mentales. Se ha considerado como opuesto a las activaciones que se efectúan en la pérdida de recompensa.

Distribución. Esfuerzos por desarrollar hipótesis unificando las funciones conductuales corticales de acetilcolina (ACh) que habían sido considerado duales debido a la distribución extendida de sinapsis colinérgicas en la corteza (Sarter & Bruno, 1997). En los vertebrados, la acetilcolina es la sustancia liberada en las sinapsis de los músculos esqueléticos. También es la sustancia transmisora en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Este sistema es parte del sistema nervioso periférico relacionado con las funciones vegetativas. Los axones de las neuronas preganglionares cuyos cuerpos están localizados dentro del sistema nervioso central entran a los ganglios periféricos, donde hacen sinapsis con neuronas preganglionares. La acetilcolina se utiliza para transmitir potenciales postsinápticos eléctricos de neuronas preganglionares a neuronas postganglionares. Estas neuronas postganglionares actúan sobre órganos efectores secretando acetilcolina (Carlson, 1994; citado en Garin-Aguilar, 2000).

Síntesis. La acetilcolina se sintetiza por la combinación de colina y acetil-coenzima A (acetil-CoA) catalizada por la enzima colin-o-acetiltransferasa. Esta transferasa es la enzima característica de la biosíntesis de la acetilcolina. El tejido nervioso no puede sintetizar colina, que procede de la dieta y llega a las neuronas a través del torrente sanguíneo. El cosustrato, la acetil-coenzima A, participa en una de las muchas rutas metabólicas universales y no se limita a las neuronas colinérgicas. Este neurotransmisor se encuentra almacenado en vesículas, de la región presináptica, siendo liberado al espacio sináptico por ruptura de la membrana vesicular, cuando la terminación se despolariza por un potencial de acción. Una vez liberada se une a un receptor específico de la membrana postsináptica (Ardila & Moreno-Benavides, 1979; Hilgard & Bower, 1986; Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

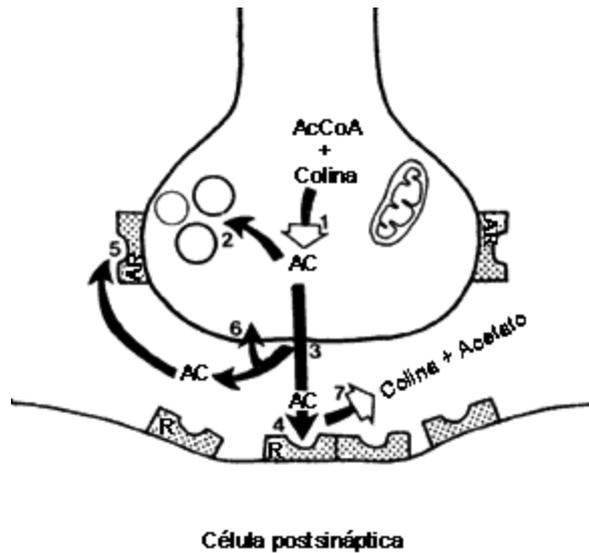


FIGURA 3.1. La sinapsis colinérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera acetilcolina. El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor: la colina, junto con la acetil-coenzima A (AcCoA), a través de la enzima colina-acetilasa (1), hacia acetilcolina (AC). Esta puede almacenarse en vesículas (2) o liberarse directamente (3). Una vez fuera de la terminal sináptica, la acetilcolina puede ocupar sitios receptores (R) en otra célula (4), en ella misma —autorreceptores, AR—(5), recaptarse (6) o metabolizarse —por colinesterasas—(7) hacia colina y acetato.

En el sistema nervioso autónomo, la acetilcolina es el neurotransmisor de todas las neuronas preganglionares y también de las neuronas postganglionares parasimpáticas. La acetilcolina actúa en muchas sinapsis a lo largo de todo el encéfalo; particularmente numerosos son los somas neuronales que sintetizan acetilcolina en los ganglios basales, que disponen de amplias proyecciones hacia la corteza cerebral (Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

La acetilcolina es una sustancia transmisora con efectos excitatorios, por lo general, pero también puede tener efectos inhibitorios. Existen dos tipos de receptores, los cuales ambos median los potenciales postsinápticos excitatorios, los *muscarínicos* y los *nicotínicos*. Estos receptores se llaman así porque son estimulados por las drogas *muscarina* y *nicotina* (Carlson, 1987; Haines, 2003).

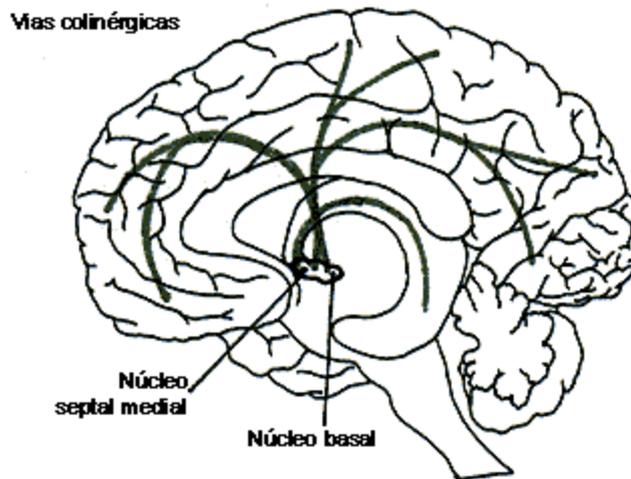


FIGURA 3.2. Las vías colinérgicas, se indican los principales núcleos de origen de dichas vías.

3.2. Sistema gabaérgico.

El ácido gammaamino butírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio encontrado en la corteza cerebral, donde juega un rol fundamental controlando la excitabilidad neuronal y el proceso de información, la plasticidad neuronal y la sincronización de redes (Conti, Minelli & Melone, 2004; Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

Las neuronas gabaérgicas muestran una distribución difusa, lo que sugiere que funcionan como interneuronas. Los receptores GABA regulan la actividad piramidal celular de las interneuronas en el hipocampo y las neuronas de GABA proyectan al hipocampo del septum (Freund & Antal, 1988; Swanson et al., 1987, citados en Farr, Flood & Morley, 2000).

Distribución. El GABA se sintetiza a partir del glutamato en una reacción catalizada por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), de la que se han encontrado dos formas diferentes; ambas producen GABA y están codificadas en diferentes genes; sin embargo, no se sabe aún el por qué. La GAD necesita para su funcionamiento de vitamina B₆ (fosfato de piridoxal).

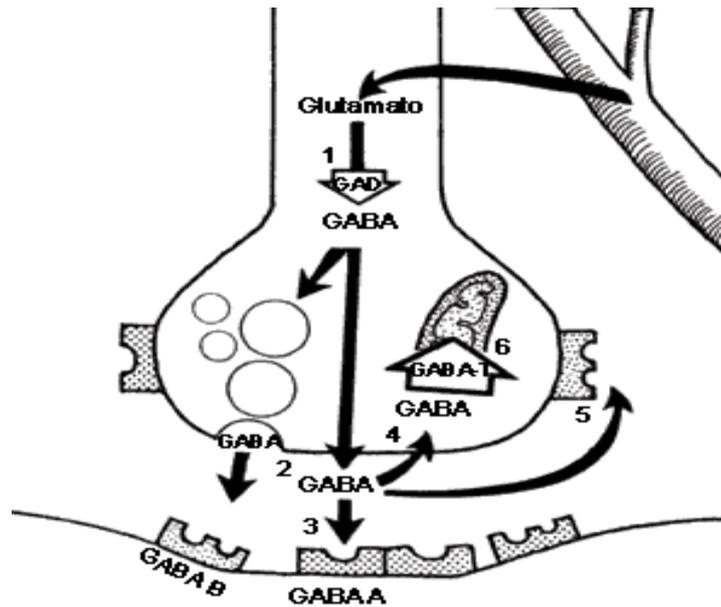


FIGURA 3.3. La sinapsis GABAérgica. El ácido aminobutírico (GABA) se sintetiza a partir del glutamato a través de una descarboxilasa (1), la glutamato-des-carboxilasa (GAD). El GABA puede liberarse hacia el espacio sináptico directamente o desde almacenes vesiculares (2). Una vez fuera de la terminal, el GABA puede ocupar receptores postsinápticos (3), los cuales se han clasificado en tipo A (GABA_A) o el tipo B (GABA_B). El aminoácido puede recaptarse (4), ocupar autorreceptores (AR), que usualmente son tipo B (5), o metabolizarse por la transaminasa del GABA (GABA-T) (6).

También se libera en las células de la retina, las células de Purkinje del cerebelo y en las células en cesta del cerebelo y del hipocampo (Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

Varios factores están envueltos en los efectos postsinápticos de GABA: el factor presináptico (probabilidad de liberación, número de sitios de liberación), factores suplentes a la hendidura (difusión y transportadores) y los factores postsinápticos (los subtipos del receptor, situación, numeración e interacción con proteínas ancladas). Entre estos factores a la hendidura, la membrana de plasma de alta-afinidad de los transportadores de GABA (GATs) parece modular la fase y la tónica de la inhibición y sobrecaída mediadas por GABA (Conti, Minelli & Melone, 2004).

Se han descrito dos tipos de receptores de GABA: el GABA_A y el GABA_B. La ocupación del receptor GABA_A por un agonista produce aumento de la permeabilidad membranal al cloro. En cambio, la activación del receptor GABA_B por un antagonista da lugar a la activación de segundos mensajeros de la familia de las proteínas G.

Cada receptor de los neurotransmisores está compuesto por diferentes subtipos de receptores que a su vez pueden ser tanto agonistas como antagonistas. Estos subtipos de receptores tienen la función de ser excitatorios como inhibitorios de acuerdo a las drogas colocadas dentro del sistema nervioso autónomo como en el sistema nervioso central. A continuación se describirán algunos trabajos en los cuales se utilizan drogas para ver los efectos que tienen sobre el aprendizaje y la memoria de acuerdo a la tarea a desarrollar.

3.3. Efectos de algunos fármacos en el aprendizaje y la memoria.

Investigaciones recientes llevadas a cabo en animales han demostrado que la acetilcolina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) tienen un papel importante en la modulación sobre la memoria y el aprendizaje.

McGaugh (1965, citado en Hilgard & Bower, 1986) ha investigado dos clases generales de variables que pueden estudiarse, a saber, las drogas y la constitución genética. En un grupo de experimentos demostró que ciertas drogas que estimulan al sistema nervioso central, administradas en dosis pequeñas, pueden acelerar el aprendizaje de las ratas cuando se les inyecta diariamente antes o *después* del ensayo. Los estimulantes aumentan la tasa de consolidación o prolongan la huella de la actividad a corto plazo; y el resultado es un aprendizaje más consolidado por ensayo.

En estudios recientes que se realizaron para observar el efecto de posición serial en una tarea de interacción social, en la cual se utilizaron dos drogas anticolinérgicas como la atropina (7.5 y 15 mg/kg) y escopolamina (8 mg/kg) administradas intraperitonealmente antes de la presentación de una lista de demostradores, se encontró que la administración de antagonistas colinérgicos producen que los sujetos observadores tengan un deterioro en la retención así como también consuman aproximadamente la misma cantidad de los tres tipos de

alimento saborizado en cada posición serial, pero la cantidad total de alimento consumido varía dependiendo de la dosis administrada (Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Núñez, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007; Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Ortega-Saavedra, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007).

En un estudio se encontró que la administración de antagonistas de GABA_B como son CGP36742 (0.3 a 100 mg/kg) inyectadas vía sistémica antes o después del entrenamiento produjo una mejora en la retención de las tareas de evitación pasiva, aprendizaje social y aprendizaje espacial en ratas, ratones y monos (Mondadori, Jaekel & Preiswerk, 1993); también se encontraron efectos facilitadores en la memoria con la picrotoxina y la bicuculina administradas después del entrenamiento (Castellanos & McGaugh, 1989; García-Saldívar & Cruz-Morales, 1997).

En otros estudios con animales se han encontrado que la escopolamina y el diazepam afectan a la memoria declarativa pero no alteran en la memoria de procedimiento (Fang, Hinrichs & Ghoneim, 1987; Nissen, Knopman & Schacter, 1987).

En otro estudio que se realizó para evaluar el efecto del bloqueo y la estimulación de receptores GABA_B sobre la amnesia inducida por escopolamina en una tarea de evitación inhibitoria, en la cual utilizaron una droga anticolinérgica como escopolamina (30µg/1µl) así como también utilizaron dos drogas de GABA_B como flaclofen (1µg/1µl) y baclofen (1.5µg/1µl) administradas intracerebralmente después del entrenamiento, se encontró un deterioro en la retención con escopolamina y baclofen produciendo amnesia retrógrada, mientras tanto la administración de un antagonista de GABA, flaclofen, revirtió la amnesia producida por la escopolamina en una tarea de evitación inhibitoria (González-López, García-Saldívar, Gómez-Romero, Arriaga-Ramírez & Cruz-Morales, 2003).

Mientras tanto la administración intracerebral de antagonistas de GABA_B como el saclofen, OH-saclofen y el compuesto CGP35348 mejoran la retención de la memoria en la tarea de evitación al choque en un laberinto T (Farr, Flood & Morley, 2000). Sin embargo, se encontró un efecto de deterioro con el antagonista GABA_B (CGP35348) sobre la tarea de evitación inhibitoria cuando se le administró 1 µg en el hipocampo (Zarrindast, Bakhsha, Rostami & Shafaghi, 2002).

El deterioro o mejoría producido por estos fármacos depende de varios factores, tales como el tiempo y la ruta de administración, así como la dosis utilizada (Myhrer, 2003).

Es así, que los fármacos pueden modificar prácticamente todos los niveles de la función neuronal y sináptica. Los efectos terapéuticos suelen alcanzarse haciendo que los fármacos actúen sobre la síntesis de neurotransmisores, la recapturación y el almacenamiento en las vesículas, la exocitosis inducida por despolarización, la unión del neurotransmisor al receptor y el cese de la acción del neurotransmisor. Cada vez se desarrollan más fármacos que modifican la acción de neurotransmisores interactuando con los sistemas efectores postsinápticos. Con base en lo anterior, ha surgido la siguiente pregunta de interés para la elaboración de este reporte sobre el proceso de aprendizaje y la memoria; dicha pregunta es: ¿Qué efectos tienen algunos fármacos colinérgicos y gabaérgicos sobre el recuerdo serial?

4. Justificación.

Con base en las investigaciones que se han revisado, se ha encontrado que el hipocampo juega un rol importante en la memoria declarativa. Existe evidencia de que las ratas presentan el efecto de recuerdo serial cuando se les muestra una lista de elementos como pueden ser líquidos saborizados o el desempeño de diversas tareas en el laberinto radial. La función en forma de U indica un aspecto del recuerdo serial en esos procedimientos.

Se trabajó con ratas hembras ya que la mayoría de estos experimentos se han realizado con ratas machos porque es más factible ver el efecto de recuerdo serial para estudiar el aprendizaje y la memoria.

También existen investigaciones en donde se ha demostrado que tanto los receptores colinérgicos como los gabaérgicos tienen un papel importante en la modulación de la memoria y el aprendizaje. Al bloquear los receptores de GABA_B se puede encontrar una mejora en el aprendizaje en ratas. Sin embargo, la administración de antagonistas colinérgicos tanto vía sistémica como icv produce un deterioro en el almacenamiento de información en la cual se pueden eliminar las funciones del recuerdo serial o facilitarlas y hacer más pronunciado el efecto que se refleja en estas funciones.

Con esto se podría reafirmar que en el hipocampo existen neuronas tanto colinérgicas como gabaérgicas. En este estudio se han planteado los siguientes objetivos:

5. Objetivos.

Objetivo General.

- ◆ Evaluar el efecto de un antagonista colinérgico (escopolamina) y de un antagonista gabaérgico (CGP35348) sobre el aprendizaje y la memoria en una tarea de recuerdo serial, empleando una lista de demostraciones.

Objetivos Específicos.

- Analizar si las ratas pueden mostrar un Efecto de Posición Serial cuando se presente una lista de demostradores que hayan consumido tres alimentos saborizados distintos.
- Determinar cómo afectan el recuerdo serial las drogas que producen efectos sobre el aprendizaje y la memoria administradas vía ip.
- Determinar cómo afectan el recuerdo serial las mismas drogas que producen efectos sobre el aprendizaje y la memoria administradas vía icv en comparación a los efectos que producen administradas ip.

6. Método General.

Los detalles comunes de los métodos se describen en esta sección. Los detalles específicos para cada experimento se describen en la sección del procedimiento de cada uno de los experimentos presentados.

Sujetos.

Se emplearon 24 ratas hembras adultas ingenuas de la cepa Long-Evans que sirvieron como demostradoras. Las ratas se mantuvieron en grupos de tres, estuvieron bajo un régimen de privación, teniendo libre acceso al alimento en polvo por 20 minutos cada día y un acceso irrestricto al agua durante todo el experimento.

Se utilizaron 96 ratas hembras adultas ingenuas de la cepa Long-Evans que sirvieron como observadoras y fueron divididas en grupos de 12 ratas cada uno.

Todos los sujetos fueron pedidos del Bioterio General de la FES Iztacala y tuvieron un rango de edad de 3 meses al inicio del experimento. Se utilizaron ratas hembra debido a que no se han utilizado este sexo de animales en este tipo de experimentos. Las ratas fueron mantenidas en grupo de seis sujetos en cajas Plexiglás jumbo de 20 cm de alto por 22 cm de ancho por 44 cm de largo. Los sujetos fueron privados de alimento, tuvieron un acceso libre al alimento en polvo (Purina 5000, México, D.F.) por 20 minutos cada día, durante una semana. También tuvieron acceso irrestricto al agua durante todo el experimento.

Aparatos y Materiales.

Los demostradores se alimentaron con el alimento pulverizado y saborizado. El alimento se mezcló con uno de los tres sabores, 1% de canela (McCormick, México, D. F.), 2% de cocoa (Hershey's, México, D. F.) y 1% de vainillina (Flor de María, México, D. F.). La demostración se hizo en una caja Plexiglás jumbo de 22 centímetros de ancho por 20 centímetros de alto por 44 centímetros de largo. Al inicio del experimento se colocaron a los sujetos demostradores como a los observadores en cajas jumbo. Para la prueba de preferencia, el alimento saborizado se presentó en envases de metal de 2.4 cm

de alto por 5 cm de ancho por 7.5 cm de largo. Los envases fueron fijados con alambre a un extremo lateral de la caja Plexiglás. La caja para la prueba fue de tamaño jumbo con dimensiones 22 cm de ancho por 44 cm de largo por 20 cm de alto. El pesado de los alimentos se realizó con una balanza O'haus modelo 310 con una resolución de centésima de gramo.

Bomba y jeringas de perfusión, vibratomo.

Drogas.

Se utilizaron las siguientes drogas: escopolamina como antagonista colinérgico y CGP35348 como antagonista GABA_B. Estas drogas se disolvieron en solución salina isotónica. Las dosis que se utilizaron fueron para escopolamina 8 mg/kg/2ml ip y 30 µg/1µl icv. Las dosis para el CGP35348 fueron de 50 mg/kg/2ml ip y 10 µg/5µl icv. Estas drogas se obtuvieron de Sigma-Aldrich, México.

Procedimiento de la cirugía e histología.

Con excepción de los sujetos del grupo intacto, al resto de los sujetos se les implantaron estereotáxicamente cánulas bilaterales en el hipocampo de acuerdo con las siguientes coordenadas realizadas con respecto al bregma: para el anteroposterior fue de -4.2, lateral fue de +3.7 y la ventral o altura fue de -3.5 (Paxinos & Watson, 1997). El procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia, con pentobarbital sódico (42 mg/kg, ip) y atropina como preanestésico. Las cánulas se elaboraron con tubos de acero inoxidable de agujas hipodérmicas del # 27 para el inyector y del #21 para la parte externa. A los sujetos se les dieron cinco días de recuperación después de la cirugía.

Después de la demostración se les dieron cinco minutos para realizar la inyección intracerebralmente, en la que se retiraron las guías que cubren las cánulas y se les administró con una bomba de infusión (Sage Instruments Syringe Pump, Mod. 355) el fármaco correspondiente durante un minuto; transcurrido este tiempo se dejaron los inyectores en el sitio de las cánulas otro minuto más para una mejor difusión de las sustancias; posteriormente se retiraron los inyectores, se volvieron a cubrir las cánulas con las guías y se

colocó a la rata observadora en una caja Plexiglás jumbo para la interacción durante 15 minutos con cada demostrador.

Al final del experimento los sujetos fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital y perfundidos con solución salina isotónica (0.9 %) seguida por formaldehído al 10%. En los cerebros de los sujetos se hicieron cortes seriados de 100 micras de grosor cada uno por medio de un vibratomo (Electron Microscopy Sciences OTS 4000).

EXPERIMENTO 1

Objetivos.

- Analizar si las ratas pueden mostrar un Efecto de Posición Serial cuando se presente una lista de demostradores que hayan consumido tres alimentos saborizados distintos.
- Determinar cómo afectan el recuerdo serial las drogas administradas vía ip que producen efectos sobre el aprendizaje y la memoria.

Sujetos.

Se utilizaron 48 ratas Long Evans hembras, cada grupo estuvo formado por 12 ratas. Los grupos que se trabajaron en este primer experimento son: Control Intacto, Control Salina, Escopolamina y CGP35348. A estos grupos se les administró el fármaco vía ip.

Procedimiento.

Después de una semana de control del alimento presentado durante 20 min cada día, a cada sujeto de un grupo de doce ratas se le presentó de forma individual con tres demostradores en forma sucesiva después de haber consumido por 15 minutos uno de los tres alimentos saborizados. El alimento pulverizado fue mezclado con uno de los tres sabores con los que se trabajó, 1% de canela, 2% de cocoa, y 1% de vainillina. Cada uno de los observadores interactuó por 15 minutos con cada demostrador. Después, los observadores fueron sometidos a una prueba de preferencia en las cajas de Plexiglás en las

que había tres recipientes de metal fijados a una pared lateral de la caja. Cada recipiente contenía un tipo de alimento correspondiente al consumido por cada demostrador.

En la prueba de preferencia las ratas encontraron 10 g de cada uno de los tres alimentos saborizados. La posición de alimentos fue contrabalanceada (ver Tabla 1). En la prueba de preferencia el consumo fue medido por 20 minutos. En estudios previos se ha encontrado que en períodos más largos de prueba las ratas mezclan el alimento y se hace difícil evaluar el consumo diferencial. La cantidad consumida fue considerada como una medida de preferencia y como un índice del recuerdo de la posición de los alimentos saborizados en la lista de demostradores.

Sujetos	Presentación de Demostradores			Sujetos	Presentación de la Prueba		
1	Ci	Co	Va	1	Co	Va	Ci
2	Ci	Co	Va	2	Va	Ci	Co
3	Va	Co	Ci	3	Co	Ci	Va
4	Va	Co	Ci	4	Ci	Va	Co
5	Co	Ci	Va	5	Ci	Va	Co
6	Co	Ci	Va	6	Va	Co	Ci
7	Va	Ci	Co	7	Ci	Co	Va
8	Va	Ci	Co	8	Co	Va	Ci
9	Co	Va	Ci	9	Va	Ci	Co
10	Co	Va	Ci	10	Ci	Co	Va
11	Ci	Va	Co	11	Va	Co	Ci
12	Ci	Va	Co	12	Co	Ci	Va

TABLA 1. Presentación de las posiciones tanto para la demostración como para la prueba.

Una vez obtenido el efecto serial con el Grupo Control, en este experimento, a otros grupos se les administraron los fármacos vía ip. Los grupos fueron tratados de manera idéntica, excepto por la administración del fármaco. Antes de la interacción se les administro a los observadores el fármaco vía ip. Un grupo se trató con solución salina isotónica que sirvió como control. Estos grupos se compararon contra el Grupo Control Intacto.

EXPERIMENTO 2

Objetivo.

- Determinar cómo afectan el recuerdo serial las mismas drogas que producen efectos sobre el aprendizaje y la memoria administradas vía icv en comparación a los efectos que producen administradas ip.

Sujetos.

Se utilizaron 48 ratas Long Evans hembras, cada grupo estuvo formado por 12 ratas. Los grupos que se trabajaron en este segundo experimento fueron: Salina, Cirugía Falsa, Escopolamina y CGP35348. En este segundo experimento la administración de los fármacos fue de forma icv.

Procedimiento.

El procedimiento fue igual al del Experimento 1 con la diferencia de que la administración de los fármacos fue por vía icv en el hipocampo. Un grupo se trató con solución salina isotónica y a otro grupo se le denominó como Cirugía Falsa que sirvieron como grupos controles. Estos grupos se compararon contra el Grupo Control Intacto.

7. Resultados.

Experimento 1.

En la Figura 6.1 se muestra la cantidad de alimento consumido en gramos por los sujetos de los grupos controles en cada posición serial. Un ANOVA de medidas repetidas arrojó que no se encontraron diferencias significativas en la posición serial $F(2,44)=0.528$, $p>0.05$ tampoco se encontró interacción entre los grupos $F(2,44)=0.121$, $p>0.05$. Por otra parte, se encontraron diferencias significativas entre los grupos Control Intacto con el de Salina $F(1,22)=6.594$, $p<0.05$. Se utilizó el grupo Salina para realizar las comparaciones contra los grupos experimentales.

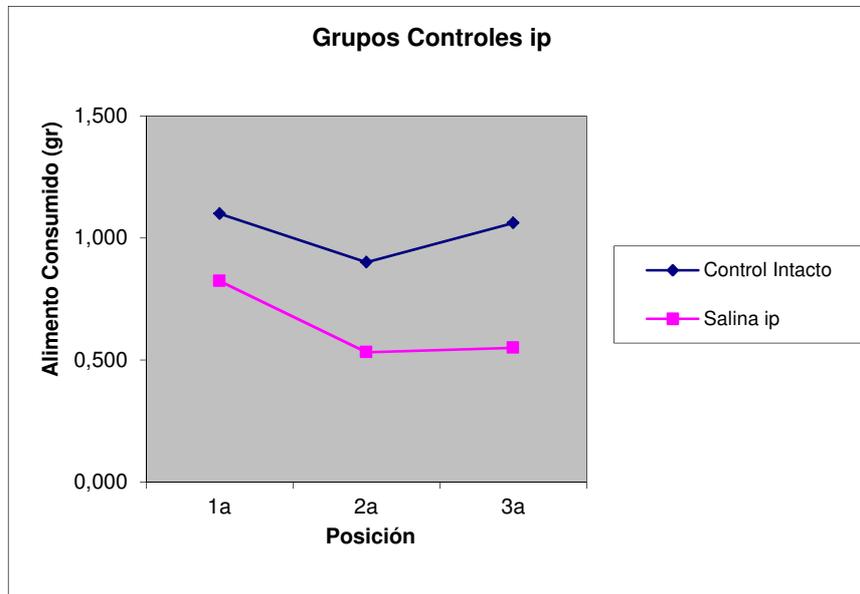


FIGURA 6.1. Muestra los promedios de consumo de los Grupos Controles con una $n=12$, por grupo.

En la Figura 6.2 se muestra la cantidad promedio de alimento consumido en gramos por los sujetos de los Grupos Experimentales ip en cada posición serial. Se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas el cual mostró que no había diferencias en la posición serial $F(2,66)=2.584$, $p>0.05$ tampoco se encontraron diferencias entre la interacción de posición por grupo $F(4,66)=1.641$, $p>0.05$. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre grupos $F(2,33)=27.189$, $p<0.05$. En los datos que arrojaron las comparaciones de pares de grupos se muestran diferencias significativas entre

los grupos de Salina y Escopolamina ($p < 0.0001$) y entre el grupo de Salina con el grupo de CGP35348 (Bonferroni, $p < 0.05$).

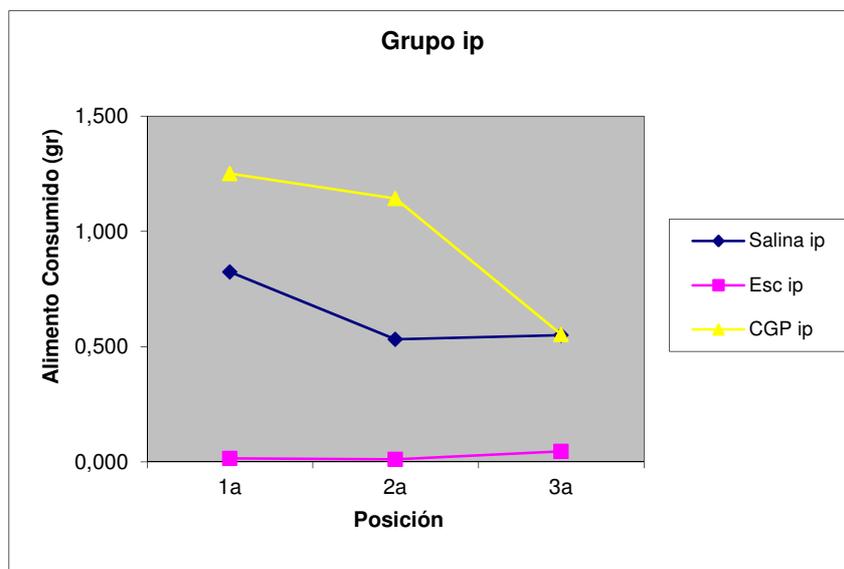


FIGURA 6.2. Se muestran los promedios de consumo de los Grupos Experimentales inyectados ip ($n=12$).

Experimento 2.

En la Figura 6.3 se muestra la cantidad de alimento consumido en gramos por los sujetos de los grupos control en cada posición serial. Un análisis de varianza de medidas repetidas mostró que no hay diferencias significativas entre la posición serial $F(2,66)=0.143$, $p > 0.05$; en la interacción de posición por grupo tampoco se encontraron diferencias significativas $F(4,66)=0.294$, $p > 0.05$. En la prueba de efectos entre sujetos se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,33)=28.074$, $p < 0.05$. Al comparar los pares de grupos nos muestra que hay diferencias entre el grupo Control Intacto contra los grupos de Salina y Cirugía Falsa ($p < 0.05$), sin embargo no se encontraron diferencias entre los grupos de Salina con el de Cirugía Falsa ($p > 0.05$). Se emplearon los datos del grupo de Salina por la similitud de condiciones en las que se trabajaron con los grupos experimentales icv.

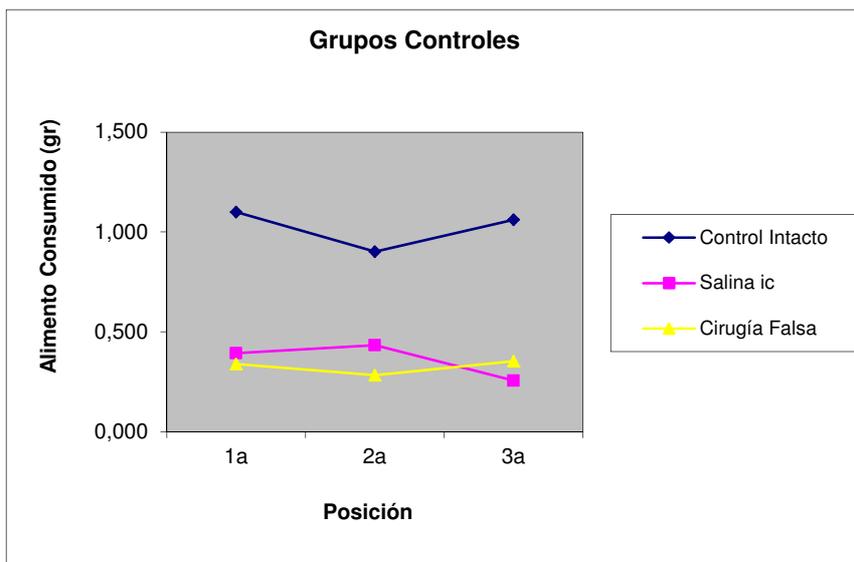


FIGURA 6.3. Promedio de consumo de los Grupos Controles ($n=12$).

En la Figura 6.4 se muestra la cantidad de alimento consumido en gramos por los sujetos de los Grupos Experimentales icv en cada posición serial. Un ANOVA de medidas repetidas mostró que no hay diferencias significativas en la posición serial $F(2,66)=0.728$, $p>0.05$ así como tampoco se encontraron diferencias entre la posición por grupo $F(4,66)=0.394$, $p>0.05$. Al revisar la prueba de efectos entre sujetos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,33)=0.378$, $p>0.05$ (Bonferroni, $p<0.05$).

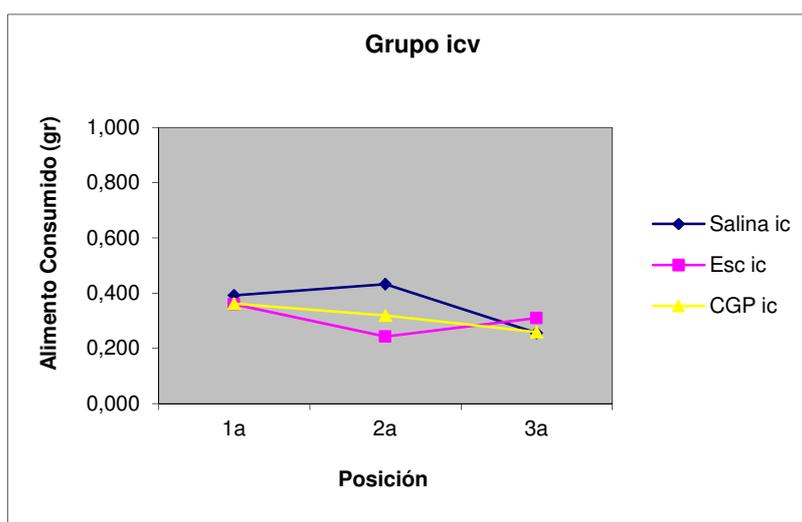


FIGURA 6.4. Promedios de consumo de los Grupos Experimentales a los que se les inyectaron los fármacos de forma icv ($n=12$).

En la Figura 6.5 se muestra la cantidad de alimento consumido en gramos por los sujetos de los Grupos Experimentales ip e icv en cada posición serial.

Un análisis de varianza de medidas repetidas arrojó que existen diferencias significativas entre la posición serial $F(2,88)=3.677$, $p<0.05$ así como también en la posición por grupo $F(2,88)=2.931$, $p<0.05$. Al revisar las comparaciones entre pares en la posición serial no se encontraron diferencias entre la Posición 1 contra la Posición 2 ($p>0.05$) de los grupos Escopolamina ip, Escopolamina icv y CGP35348 icv. Sin embargo entre la Posición 1 contra la Posición 3 sí hubo alguna diferencia ($p<0.05$) mostrando un efecto de primacía en el grupo CGP35348 ip. Por otra parte, se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(3,44)=31.763$, $p<0.0001$, las diferencias que se encontraron entre los grupos fueron el grupo CGP35348 ip contra los grupos de ESC ip, ESC icv y CGP34358 icv con la corrección de Bonferroni, $p<0.0001$.

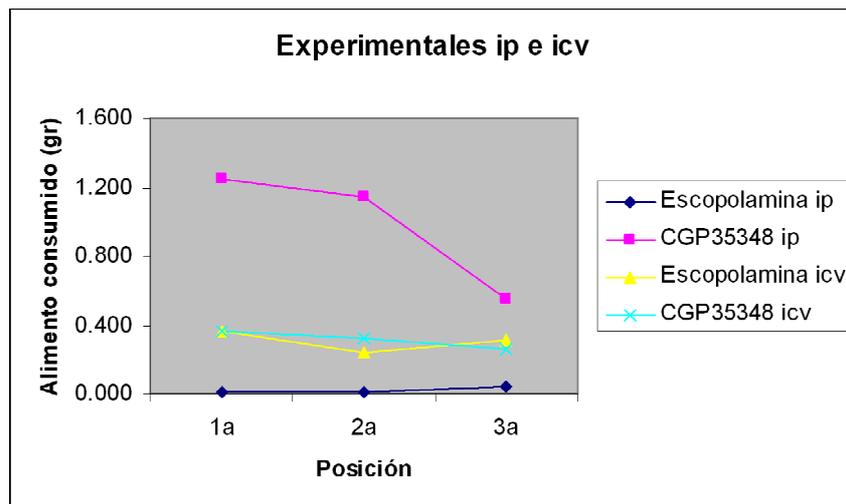


FIGURA 6.5. Promedios de consumo de los Grupos Experimentales a los que les fue inyectado el fármaco de manera tanto ip como icv ($n=12$).

8. Discusión y Conclusión.

En la literatura se ha encontrado que los sujetos no humanos producen un efecto de primacía como también de recencia en el recuerdo de una lista de elementos (Atkinson & Shiffrin, 1968). Al igual si se le presenta un estímulo diferente en la posición de en medio de la lista ésta produce un efecto de aislamiento como la que encontraron Juárez-Maldonado, et.al. (2006). Como se encontró en el Experimento 1 con el Grupo Control Intacto que no mostró ningún efecto en las posiciones. Sin embargo, con el Grupo de Salina tuvo un efecto de primacía, es decir recordaron mejor de la primera posición que la última posición de la lista (Figura 6.1).

La administración ip de drogas anticolinérgicas como la escopolamina inyectadas antes de la presentación de una lista de demostradores produce un deterioro del recuerdo dado que los sujetos consumen aproximadamente la misma cantidad de los tres tipos de alimento saborizado.

Con estos resultados se apoya la literatura sobre los efectos de las drogas anticolinérgicas que indica que se produce un deterioro en la memoria y el aprendizaje en tareas de evitación pasiva, aprendizaje social y aprendizaje espacial en ratas, ratones y monos (González-López, García-Saldívar, Gómez-Romero, Arriaga-Ramírez & Cruz-Morales, 2003; Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Núñez, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007; Melchor-Hipólito, Juárez-Maldonado, Ortega-Saavedra, Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, 2007; Mondadori, Jaekel & Preiswerk, 1993;).

Por otro lado, la administración de un antagonista gabaérgico como el compuesto CGP35348 produce una mejora en el recuerdo, dado que los sujetos consumen y recuerdan más el alimento de la primera posición que el de la última. Estos datos concuerdan con lo dicho por los autores Mondadori, Jaekel y Preiswerk (1993) de que hay un mejor recuerdo y una mejora en la memoria tanto en tareas de evitación pasiva, en aprendizaje social y en aprendizaje espacial.

Los resultados del Experimento 2, en el cual se les administraron las drogas de forma intracerebral, muestran que existe un deterioro en el recuerdo de la lista por parte de los sujetos, produciéndoles amnesia retrógrada. Dicha administración fue directamente en el área cerebral llamada hipocampo. Se

puede decir que tanto las drogas colinérgicas como las gabaérgicas producen un efecto sobre la memoria, consumiendo así aproximadamente la misma cantidad de alimento entre las tres posiciones de la lista. Estos datos concuerdan con los trabajos realizados por González-López, García-Saldívar, Gómez-Romero, Arriaga-Ramírez y Cruz-Morales (2003), y Zarrindast, Bakhsha, Rostami y Shafaghi (2002) (Figura 6.4).

Por último, las conclusiones con base en el análisis y discusión de los resultados del trabajo realizado, son:

- Se cumplieron satisfactoriamente tanto la pregunta de investigación como los objetivos, ya que se encontró lo que se esperaba sobre los efectos de las drogas colinérgica (Escopolamina) como gabaérgica (CGP35348) en la que sí hubo un efecto sobre la memoria y aprendizaje en una tarea de recuerdo serial.
- Los sujetos bajo condiciones normales pueden recordar tanto de la primera posición como de la última de una lista de elementos.
- La administración por vía ip del fármaco colinérgico (Escopolamina, Atropina, entre otros) pueden alterar el recuerdo de la memoria produciendo un déficit en el aprendizaje en las ratas para realizar tareas de recuerdo serial, es decir de un aprendizaje social.
- Al bloquear los receptores de acetilcolina con drogas anticolinérgicas (escopolamina) en el cerebro se produce un déficit en la memoria, ya que no permiten la liberación de este neurotransmisor.
- Sin embargo, la administración ip del antagonista de GABA_B (CGP35348) permite tener una mejoría tanto en el recuerdo como en la ejecución de la tarea en el aprendizaje social.

- Si son bloqueados los receptores de GABA_B con sus antagonistas se produce una mejoría en la memoria y por lo tanto en el aprendizaje.
- Por el contrario, cuando se les administraron los fármacos icv a las ratas, tuvieron un deterioro en el recuerdo, así como también en su ejecución para realizar dicha tarea.
- También es de suma importancia tener en cuenta que el deterioro o mejoría producidos por estos fármacos depende de varios factores, tales como el tiempo y la ruta de administración, así como la dosis.
- Cabe mencionar que el hipocampo juega un papel importante en el proceso de memoria, específicamente en la memoria declarativa, ya que al lesionar bilateralmente esta parte del cerebro se altera la operación normal de las huellas de memoria produciendo un déficit.
- Siendo un trabajo pionero en el proyecto sobre la administración de drogas intracerebralmente es necesario seguir trabajando en esta área de las neurociencias, manipulando algunas variables como son los saborizantes al utilizar otros nuevos sabores, en la dosis de los fármacos así como también buscar nuevas drogas que tengan un efecto sobre la memoria y el aprendizaje para que se pueda comparar con los datos obtenidos en este reporte de investigación. Así, como también poder encontrar que existen algunos receptores de GABA en el hipocampo.

9. Referencias

- Aceves-Magdaleno, J. (1981). *Psicología general*. México: Publicaciones Cruz O. 91-101.
- Adams, J. A. (1983). *Aprendizaje y memoria*. México: El Manual Moderno. 229-265.
- Aguado, A. L. (2001). Aprendizaje y memoria. *Revista de Neurología de España*, 32, 373-381.
- Anderson, J. R. (2001). *Aprendizaje y memoria. Un enfoque integral*. México: McGraw Hill. 90-118, 127-149.
- Ardila, A. (Comp.) (1986). *Psicología de la percepción*. México: Trillas. 59-63.
- Ardila, A. & Moreno-Benavides, C. (1979). *Aspectos biológicos de la memoria y el aprendizaje*. México: Trillas. 31-91, 55-95, 168-171.
- Arriaga-Ramírez, J. C. P., Ortega-Saavedra, M. G., Meza, G., Huichán, F., Juárez, E., Rodríguez, A. & Cruz-Morales, S. E. (2006). Análisis conceptual del aprendizaje observacional y la imitación. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 38, 87-102.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En K. W. Spence & T. J. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, vol. 2. Nueva York: Academic Press. 89-195.
- Baron, R. (1985). *Psicología. Un enfoque conceptual*. México: Interamericana. Cap. 6.

- Bunsey, M. & Eichenbaum, H. (1995). Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. *Hippocampus*, *5*, 546-556.
- Carlson, N. R. (1987). *Fisiología de la Conducta*. México: Continental. Tomo 1. 135-139.
- Castellanos, C., & McGaugh, J. L. (1989). Retention enhancement with post-training picrotoxin: lack of state dependency. *Behavioral and Neural Biology*, *51*, 165-170.
- Carpenter, M. B. (1984). *Fundamentos de neuroanatomía*. Buenos Aires: El Ateneo. 265-274.
- Conti, F., Minelli, A. & Melone, M. (2004). GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Research Reviews*, *45*, 196-212.
- Cofer, C. N. (1979). *Estructura de la memoria*. Barcelona: Omega. 1-15.
- Coombes, S., Revusky, S. & Lett, B. T. (1980). Long-delay taste aversion learning on an unpoisoned rat: Exposure to a poisoned rat as the unconditioned stimulus. *Learning & Motivation*, *11*, 256-266.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations that Underlie Declarative Memory. *Neuron*, *44*, 109-120.
- Fang, J. C., Hinrichs, J. V. & Ghoneim, M. M. (1987). Diazepam and memory: Evidence for spared memory function. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *28*, 347-352.
- Farr, S. A., Flood, J. F. & Morley, J. E. (2000). The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic, and glutamatergic receptor modulation on

- posttrial memory processing in the hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73, 150-167.
- Galef, B. G. & Kennett, D. J. (1985). Delays after eating: Effects on transmission of diet preferences and aversions. *Animal Learning & Behavior*, 13, 39-43.
- Galef, B. G., Kennett, D. J. & Stein, M. (1985). Demonstrator influence on observer diet preference: Effects of simple exposure and the presence of a demonstrator. *Animal Learning & Behavior*, 13, 25-30.
- Galef, B. G. & Stein, M. (1985). Demonstrator influence on observer diet preference: Analyses of critical social interactions and olfactory signals. *Animal Learning & Behavior*, 13, 31-38.
- García-Saldívar, N. L. & Cruz-Morales, S. E. (1997). Efecto de drogas GABAérgicas sobre la consolidación de la memoria en condiciones de bajo reforzamiento. XL Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Morelia, Mich. México. 21-25 de septiembre.
- Garin-Aguilar, M. E. (2000). *Efecto de antagonistas gabaérgicos y de dos ansiolíticos sobre la adquisición y la retención de una tarea de evitación inhibitoria*. Tesis de Maestría. UNAM, FES-Iztacala. 1-164.
- González-López, M. R. A., García-Saldívar, N. L., Gómez-Romero, J. G., Arriaga-Ramírez, P. & Cruz-Morales, S. E. (2003). Modulación de la actividad gabaérgica del estriado sobre la amnesia inducida por escopolamina. *Revista Mexicana de Psicología*, 20, 283-289.
- González-López, M. R. A. (2005). *Efecto de agonistas y antagonistas GABA_B en la amnesia inducida por escopolamina*. Tesis de Maestría. UNAM, FES-Iztacala. 1-115.

- Haines, D. E. (2003). *Principios de neurociencias*. Madrid: Elsevier Science. 63-68.
- Hilgard, E. R. & Bower, G. H. (1986). *Teorías del aprendizaje*. México: Trillas. 13-25, 489-523.
- Juárez-Maldonado, C. E., Ortega-Saavedra, M. G., Huichan-Olivares, Gómez-Romero, J., Cruz-Morales, & Arriaga-Ramírez, J. C. P (2006). Serial position effects in social transmission of food preference. *Learning & Behavior*, 34, 374-378.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (1997). *Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice Hall. 315-330.
- Kazdin, A. E. (1996). *Modificación de la conducta y sus aplicaciones prácticas*. México. Ed. El Manual Moderno. 173-175, 211, 219-223.
- Kimble, G. A. (1978). *Condicionamiento y aprendizaje*. México: Trillas. 11-21.
- Kimble, D. P. (1977). *La psicología como ciencia biológica*. México: Trillas. 174-202.
- Mahoney, M. J. (1983). Modelo mediacional II: Procesamiento de información. *Cognición y modificación de conducta*. México: Trillas. 137-158.
- Melchor-Hipólito, B., Juárez-Maldonado, C. E., Ortega-Saavedra, G., Cruz-Morales, S. E. & Arriaga-Ramírez, J. C. P. (2007). Serial effects in food preference: The effects of cholinergic antagonists. Annual Meeting of The South Western Psychological Association. Texas, E. U. A. 5-7 de Abril.
- Melchor-Hipólito, B., Juárez-Maldonado, C. E., Núñez, A., Cruz-Morales, S. E. & Arriaga-Ramírez, J. C. P. (2007). Efectos de la pre-administración ip de dos diferentes dosis de atropina sobre la posición serial en ratas

- Long-Evans. Trabajo presentado en el I Congreso de Ciencias Fisiológicas. Puebla, Pue. México. 10-14 de Septiembre.
- Mondadori, C., Jaekel, J. & Preiswerk, G. (1993). CGP36742: The first orally active GABA_B blocker improves the cognitive performance of mice, rats and rhesus monkeys. *Behavioral and Neural Biology*, 60, 62-68.
- Myhrer, T. (2003). Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41, 268–287
- Ninomiya, J. G. (1991). *Fisiología humana: Neurofisiología*. México: El Manual Moderno. 492-507.
- Nissen, M. J., Knopman, D. S. & Schacter, D. L. (1987). Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology*, 37, 787-794.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1997). The rat brain in stereotaxic coordinates. 4a. Edition. USA: Academic Press.
- Reed, P. (2000). Rat's memory for serially presented flavors: Effects of interstimulus interval and generalization decrement. *Animal Learning & Behavior*, 28, 136-146.
- Reynolds, G. S. (1973). Compendio de condicionamiento operante. México: Ciencia de la conducta. 1-16.
- Ruiz-Vargas, J. M. (1991). *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza. 57-84, 87-98, 117-126, 175-201.
- Sarter, M. & Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Research Reviews*, 23, 28-46.
- Sebastián, M. V. (1991). *Lecturas de psicología de la memoria*. Madrid: Alianza. 21-23,57-59,127-129, 218-239.

- Skinner, B. F. (1974). *Ciencia y conducta humana*. Barcelona: Fontanella. 99-102, 137-140, 211-214, 255-269.
- Squire, L. R. & Álvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 169-177.
- Wingfield, A. & Byrnes, D. L. (1988). *Psicología y memoria humana*. México: Trillas. Cap. 7.
- Zarrindast, M. R., Bakhsha, A., Rostami, P. & Shafaghi, B. (2002). Effects of Intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 313-319.