

31962



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

EVALUACION DEL EFECTO DE
SOBREENTRENAMIENTO EN RATAS TRATADAS
CON EL ANTICOLINERGICO ESCOPOLAMINA
EN PRUEBAS DE EVITACION ACTIVA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN

FARMACOLOGIA CONDUCTUAL

P R E S E N T A :

I.B.Q. GUSTAVO VALENCIA DEL TORO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. SARA E. CRUZ MORALES



LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MEX.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Este trabajo de tesis se realizó en el laboratorio de Psicofarmacología
de la ENEP Iztacala UNAM bajo la dirección
de la Doctora Sara E. Cruz Morales.

RECONOCIMIENTOS

A mi madre:

Por la infinita sabiduría que me brindó con su quehacer cotidiano y por su amor incondicional de toda la vida.

Que en paz descansa.

A mi Padre

Con respeto y admiración a su Incansable deseo y lucha por la vida.

A mis hermanos:

Con aprecio y cariño y como un testimonio de superación profesional.

A mi Esposa Mara:

Con profundo amor forjado por nuestra relación, lucero de mi vida, compañera y amiga gracias por todo lo que hemos compartido.

A mis hijos Amílcar Ulises y Mara Itzel:

Con la alegría y emoción que conlleva una nueva etapa de superación académica, gracias por los momentos compartidos y recuerden siempre la satisfacción que les proporciona el estudio.

A mis Familiares y Amigos:

Como un motivo para hacerles copartícipes de un logro más en mi carrera profesional.

A la Doctora Sara Cruz:

Por el tiempo dedicado y apoyo
brindado en la realización de la
tesis

Al Maestro J.C. Pedro Ariaga:

Por su asesoría y paciencia.

A los sinodales del jurado:

Dr. Guillermo Cobos

Dra. Selva Rivas

Dr. David Velázquez

Por sus valiosas observaciones que
mejoraron el documento final.

INDICE

RESUMEN	1
PROLOGO	2
APRENDIZAJE Y MEMORIA	6
CONDICIONAMIENTO	10
ASPECTOS NEUROANATOMICOS	20
NEUROBIOLOGIA DEL APRENDIZAJE	35
PARDIGMA DE EVITACION ACTIVA	45
EFCCTO DE LA ECOPOLAMINA SOBRE LA CONDUCTA	50
JUSTIFICACION	58
OBJETIVOS	59
METODOLOGIA	60
RESULTADOS	63
ANALISIS Y DISCUSION	80
CONCLUSIONES	86
BIBLIOGRAFIA	87

RESUMEN

El efecto de la escopolamina sobre tareas conductuales se ha caracterizado con consecuencias similares a las que se presentan en los problemas amnésicos debidos a la edad y/o enfermedad, estableciéndose una relación entre la amnesia y los sistemas neuronales colinérgicos. Gran parte de las investigaciones en la actualidad sugieren que la escopolamina influye en el proceso de consolidación de la información adquirida afectando la transferencia del almacenamiento de conocimientos de la memoria de corto a largo plazo.

La utilización de procedimientos de evitación en dos sentidos para detectar los efectos conductuales de los fármacos ha sido importante para la evaluación de las drogas sobre los procesos de memoria y aprendizaje.

Tomando como antecedente el efecto amnésico producido por la dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina pasiva así como los efectos de bajo y sobre-reforzamiento que se han reportado en el paradigma de evitación, en éste trabajo se utilizó la prueba de evitación activa variando la intensidad de reforzador negativo para determinar la presencia de un efecto protector del fármaco en condiciones de sobre-entrenamiento.

Se trabajaron dos sesiones de 50 ensayos cada una, en cada ensayo se presentó un estímulo incondicionado (luz y sonido) por un periodo de 5 s después de lo cual se suministró un choque eléctrico en las patas del animal. Para el intervalo de intensidad trabajado, las intensidades de 0.5 y 0.7 mA produjeron un condicionamiento adecuado tanto en la sesión de adquisición como en la de retención. La dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina, administradas 5 minutos después de la sesión de adquisición, no produjo amnesia para las intensidades de 0.3, 0.7 y 1.0 mA, mientras que para la intensidad de 0.5 mA si la hubo, se infiere un efecto protector en intensidades de bajo y sobre-reforzamiento.

PROLOGO

El presente trabajo se desarrolla dentro del marco de las investigaciones realizadas para determinar la participación del sistema colinérgico en dos funciones básicas del cerebro: la memoria y el aprendizaje. A lo largo de la historia de las diversas disciplinas científicas encargadas del estudio de los procesos que se desarrollan en el cerebro, la neurofarmacología ha venido jugando un papel preponderante en el esclarecimiento del efecto de las diferentes sustancias químicas que intervienen en dichos procesos, así como de las estructuras cerebrales que están involucradas. La memoria y el aprendizaje son consideradas como dos funciones elementales de los organismos, ligadas entre sí y en las que intervienen aspectos genéticos, ambientales y sociales de los seres vivos. De qué forma se realizan estas funciones, qué sitios específicos del cerebro intervienen, qué sustancias están involucradas y cuál es su forma de acción, son preguntas que necesitan ser respondidas.

Recordar es el producto final de las múltiples funciones del sistema nervioso. La atención, concentración y motivación son esenciales en el proceso del aprendizaje; así mismo, la percepción de estímulos y la decodificación de los mismos provee la base para la formación de la memoria. El aprendizaje y la memoria requieren de tres procesos mentales fundamentales: adquisición de la información, registro inicial (almacenamiento transitorio sensorial), análisis y procesamiento (codificación), y almacenamiento (consolidación) de aspectos a ser recordados, este último a su vez comprende: la retención, la manutención de información en la memoria por periodos prolongados de tiempo y la recuperación. Una falla para recordar o problema amnésico, puede ser causada por defecto en alguno de esos pasos.

A través de varios experimentos se ha demostrado que las funciones de memoria a corto plazo pueden ser interrumpidas lesionando o alterando farmacológicamente el sistema central colinérgico. Sin embargo, en el presente no se conocen cuáles aspectos funcionales de la memoria son afectados por la interferencia con esta actividad central.

Si se desea conocer cómo el cerebro interviene en el almacenamiento de la memoria, entonces las drogas pueden ser vistas como herramientas para investigar la maquinaria neural involucrada en la memoria y revelar tanto como sea posible acerca de los sistemas de neurotransmisores y los pasos bioquímicos involucrados. Las drogas también pueden ser vistas como herramientas para investigar los principios estructurales de la memoria, tales como cambios de la memoria en el tiempo. El intervalo amplio de efecto de las drogas sobre la conducta, es útil y de primera importancia para entender si un cambio en la ejecución de una tarea conductual determinada, refleja un cambio en el almacenamiento de la memoria en sí mismo, un cambio en un sistema de significación biológica como motivación o miedo, que influya la memoria, o un cambio no relacionado con la memoria que aparece únicamente a causa del estudio que afecta una medida particular de ejecución.

El efecto amnésico del antagonista colinérgico, la escopolamina, constituye una evidencia experimental crucial para apoyar la hipótesis de que el neurotransmisor cerebral acetilcolina juega un importante papel en los procesos de memoria. Se ha sugerido que las deficiencias cognitivas producidas por escopolamina son similares a las que se presentan en los problemas amnésicos debidos a la edad. Algunas evidencias apoyan la hipótesis paralela de que las deficiencias cognitivas en ancianos están asociadas con disminuciones en la neurotransmisión colinérgica. Estas sugerencias se basan en estudios sobre animales que han demostrado que el cerebro de roedores viejos presenta un decremento en los niveles de colina (compuesto importante para la síntesis de acetilcolina) en la unión del receptor muscarínico y en la respuesta electrofisiológica de neuronas nociceptivas a acetilcolina (Nakamura, 1989).

Existe también una gran cantidad de datos documentando la disfunción severa del sistema neurotransmisor colinérgico en asociación con el deterioro cognoscitivo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer (AD); en esta enfermedad hay una clara evidencia de degeneración de neuronas colinérgicas basales del cerebro anterior, un decremento en subtipos particulares de receptores muscarínicos y una reducción en la síntesis de la enzima colina acetiltransferasa que están correlacionadas con la severidad de la pérdida de la memoria (McGaugh, 1989).

Investigadores clínicos y neurobiólogos continúan buscando una relación entre amnesia y los sistemas neuronales colinérgicos; la escopolamina (un bloqueador de receptores colinérgicos), se ha utilizado intensamente en diversas investigaciones, ya que afecta el proceso de consolidación de la información. Sin embargo, existe en la actualidad un número de hallazgos contradictorios y preguntas sin solución acerca del efecto de la escopolamina, algunos autores establecen que este fármaco deteriora la adquisición de información aprendida cuando se administra inmediatamente antes de la sesión de entrenamiento en una prueba conductual, mientras que otros investigadores presentan datos sugiriendo que la escopolamina deteriora la consolidación de la información previamente aprendida, cuando es administrada después de la sesión de entrenamiento en la prueba conductual. La mayoría de los investigadores sugieren que la escopolamina influye en la transferencia de información del almacenamiento de memoria de corto a largo plazo.

Los procedimientos conductuales desarrollados para estudiar la memoria y el aprendizaje utilizando estímulos aversivos (tales como la evitación activa en uno y dos sentidos, evitación pasiva, retención al miedo, supresión condicionada, etc.) se han utilizado para apoyar y/o inducir los estudios de la neurofarmacología de sustancias psicoactivas, de los sistemas cerebrales fundamentales del aprendizaje y de los procesos neurofisiológicos y neuroanatómicos a nivel celular. Los procesos de aprendizaje de evitación han mostrado gran utilidad para el análisis de los efectos de varios agentes farmacológicos bajo diferentes aspectos de la memoria. Generalmente, estos procedimientos han sido usados para demostrar el efecto de deterioro sobre consolidación y/o retención de la memoria como resultado de manipulaciones de ciertos sistemas de neurotransmisores.

El paradigma de la respuesta de evitación condicionada (REC) ha sido utilizado por muchos años para evaluar los efectos conductuales de las drogas en animales. Muchos estudios han indicado que un número de drogas tranquilizantes, particularmente neurolépticos, tienen una acción selectiva en este paradigma, es decir, dosis de esas drogas que inhiben la REC no bloquean la respuesta de escape. La mayoría de las drogas tranquilizantes no neurolépticos no exhiben el mismo grado de selectividad o ejercen efectos cualitativamente

diferentes del efecto inducido por neurolépticos. Las variables críticas para este paradigma dependen de muchos factores incluyendo la intensidad del estímulo condicionado (EC) y de estímulo incondicionado (EI), el tipo de respuesta requerida, el grado de motivación, la cantidad de entrenamiento de adquisición, respuestas sesgadas, entre otros.

La utilización del fármaco escopolamina en las pruebas de evitación activa en dos sentidos ha sido importante para estudiar el efecto sobre la facilitación en esta tarea conductual (Barret, et al., 1974), también ha servido para ver el desarrollo de tolerancia de la droga (Rosic, et al., 1980), así mismo, se ha utilizado para investigar la influencia que tiene en los procesos de envejecimiento en ratas (Bauer, 1982), esto último relacionado con la intervención de los sistemas neuroquímicos colinérgicos en los procesos de aprendizaje y memoria. En el presente trabajo se utilizó la escopolamina en este paradigma variando la intensidad de choque eléctrico, con la finalidad de evaluar el efecto que sobre la consolidación de la información tiene este anticolinérgico en condiciones de sobre-reforzamiento y sobre-entrenamiento.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

DEFINICION DE APRENDIZAJE.

Existen varias formas en las cuales el término aprendizaje es utilizado, la mayoría de las definiciones están basadas sobre la acción que tiene en los procesos de la conducta; así, se ha empleado como descripción del cambio de conducta: "proceso el cual se manifiesta en sí mismo por un cambio adaptativo en la conducta individual como resultado de la experiencia" (Thorpe, 1956), "cambio relativamente permanente el cual ocurre como resultado de la experiencia" (Maier y Schneirla, 1964), "cambio en la conducta de un sujeto en una situación dada como producto de sus repetidas experiencias en esa situación, siempre que el cambio conductual no pueda explicarse con base en sus tendencias de respuestas innatas, su maduración, o estados temporales (como la fatiga, la intoxicación alcohólica, los impulsos, etc.)" (Bower y Hilgard, 1985).

Es de importancia notar que en estas definiciones contienen los siguientes aspectos básicos:

- 1.- Una noción fundamental del aprendizaje como modificación de la conducta que se basa en la experiencia individual, que puede ser repetitiva.
- 2.- El aprendizaje como un proceso y no un cambio instantáneo.
- 3.- Distinción del aprendizaje como un cambio duradero y distinguible de reacciones transitorias a estímulos sensoriales.
- 4.- Exclusión de cambios conductuales debidos a respuestas innatas, maduración o estados temporales.

Sin embargo, en estos casos el concepto de aprendizaje se aplica a los cambios de conducta en los que se ha seguido cierta clase de contingencia entre la conducta y el medio-ambiente al que están sometidos los organismos (Gilbert y Sutherland, 1969).

Otra forma de conceptualizar el aprendizaje es como descripción de un cambio en la potencialidad de la conducta: "porque es obvio que el aprendizaje puede ocurrir cuando no hay cambio de conducta" (Kimble, 1985). Este tipo de descripción necesita que se establezca una diferencia entre aprendizaje y ejecución dando al aprendizaje la categoría de una variable que actúa sobre la ejecución o conducta realizada. Así, el aprendizaje puede ser considerado como la relación entre la fuente de un cambio en la conducta y el cambio conductual en sí mismo. (Gilbert y Sutherland, 1969).

Desde el punto de vista del condicionamiento Gilbert y Sutherland (1969) refieren el aprendizaje al efecto de varios procedimientos de condicionamiento, colocando énfasis en la relación entre el efecto de los procedimientos y el medio-ambiente de los organismos de quienes la conducta es objeto del procedimiento.

DEFINICION DE MEMORIA

El concepto de memoria y aprendizaje están estrechamente relacionados. El aprendizaje es un proceso de adquisición de nueva información, mientras que la memoria se refiere a la persistencia del aprendizaje en un estado que puede ser revelado un tiempo después (Squire, 1987).

La memoria es un sistema de almacenamiento y recuperación de información que pasa por tres etapas: un proceso que implica el registro de la información, llamado generalmente codificación; la consolidación o almacenamiento de la información requerida y la evocación o recuperación que permite acceder a la información almacenada (Baddeley, 1994). La clasificación de la memoria es muy compleja y depende de la aproximación teórica que se utilice para abordarla, por lo que de acuerdo al tiempo que permanece la información en los sujetos se han

considerado tres tipos de memoria: memoria icónica o inmediata (Sperling, 1960), memoria de corto plazo y memoria de largo plazo (Squire, 1987).

a) La memoria icónica. Es un proceso que implica el registro y almacenamiento de información visual que es presentada durante un tiempo breve de fracción de segundos. En los primeros trabajos sobre este tema presentados por Sperling en 1960, los sujetos eran capaces de reportar alguna información visual presentada en tiempos tan breves como de 40 mseg (Sperling, 1960).

b) Memoria a Corto Plazo (MCP). En este tipo de memoria la información almacenada puede ser de tipo diferente a la sensorial, el tiempo se determina en minutos. Se caracteriza porque la cantidad de material que puede ser recordado es limitada, se recuerda ese material temporalmente siendo necesaria la repetición para que la información no se pierda (Postman, 1970; Norman, 1973). Se refiere a un sistema que retiene la información temporalmente en un estado especial mientras que llega a ser incorporada o transferida a un estado más estable, de almacenamiento a largo plazo potencialmente permanente (Squire, 1987). Sin embargo, dentro de la tradición psicológica la MCP se ha visto de diferentes modos, se le ha caracterizado como memoria primaria "información que forma el foco de la atención corriente y que ocupa la fuente del pensamiento", (William James, 1890) o como memoria de trabajo "espacio de trabajo o memoria buffer, en la cual se mantiene la información mientras ésta es procesada" (Baddeley y Hitch, 1974)

c) Memoria a Largo Plazo (MLP). "Este tipo de almacenamiento de información tiene un tiempo de días o hasta años, se le considera como el sistema de memoria más importante y complejo ya que parece tener una capacidad ilimitada de almacenamiento de información" (Lindsay y Norman, 1972). Otra forma de aproximación teórica considera que la memoria se divide en declarativa (memoria de hechos y episodios) y memoria de procedimiento (memoria de habilidades y otras operaciones cognitivas), a su vez la memoria declarativa se subdivide en episódica y semántica (Squire, 1987). Los datos de pacientes amnésicos sugieren una distinción entre el conocimiento declarativo y el de procedimiento (Squire, 1987). La memoria declarativa es la memoria que está directamente accesible a la recolección consciente, se ocupa de los hechos y los datos que son adquiridos a través del aprendizaje y puede ser deteriorada en la amnesia. En contraste, la memoria de procedimiento no es accesible a hechos específicos,

datos o eventos de tiempo y espacio, esta memoria está contenida dentro del aprendizaje de habilidades o modificaciones de operaciones cognitivas y es permitida en la amnesia (Squire, 1987).

Otra clasificación de la memoria es en función al proceso de recuperación de la información durante los procesos de condicionamiento animal, por lo que se habla de memoria de trabajo y memoria de referencia.

Memoria de Trabajo.

Diversas situaciones de entrenamiento animal involucran señales durante el ensayo, y la respuesta correcta que se espera del sujeto, debe de guiarse por la memoria de esas señales, por lo que el animal debe generalmente ignorar la memoria de estímulos relevantes de ensayos precedentes y hacer uso de la memoria de trabajo dentro de cada ensayo. La diferencia crítica entre la memoria de trabajo y las otras variedades de memoria es que diferentes estímulos gobiernan el criterio de respuesta sobre diversos ensayos en los que la señal que el sujeto debe de recordar varía de ensayo a ensayo (Honig, 1978).

Memoria de Referencia.

Comúnmente se entiende que el aprendizaje involucra la formación de asociaciones entre dos o más estímulos o entre respuestas y estímulos, los cuales siguen a ellas, cuando se establecen estas asociaciones llegan a ser parte de la memoria de referencia. La memoria de referencia es el mantenimiento a largo plazo de una estructura psicológica adquirida (Honig, 1978). Hay dos aspectos importantes en torno a la memoria de referencia. Primero, la memoria de referencia es normalmente latente, al igual que el almacenamiento a largo plazo de la memoria humana, las memorias de referencia permanecen inactivas hasta el momento de la presentación de señales apropiadas (recuperación o recuerdo), entonces la memoria puede controlar la conducta. Segundo, una memoria de referencia estable es necesaria para el mantenimiento de una buena ejecución en el paradigma utilizado (Honig, 1978).

CONDICIONAMIENTO

Los experimentos de condicionamiento pueden ser juzgados como un intento para encontrar resultados de como los animales aprenden acerca de la relación entre diferentes eventos y su medio ambiente (Mackintosh y Dickinson, 1979). Tal aprendizaje debe de involucrar la formación de asociaciones o conexiones en el cerebro del animal que reflejen las asociaciones que existen, o parecen existir en los animales, entre los eventos en este medio ambiente. El condicionamiento, que incluye dos subvariedades llamadas condicionamiento clásico y operante o instrumental, es por lo tanto una forma de aprendizaje que se efectúa en situaciones de laboratorio cuidadosamente controladas (Hilgard y Marquis, 1985).

La distinción básica entre los procedimientos del condicionamiento clásico y del instrumental se debe a las consecuencias de la respuesta condicionada. (Kimble, 1985)

Condicionamiento Clásico o Pavloviano.– El experimento de referencia para el condicionamiento clásico es el estudio de la salivación condicionada en perros. En este estudio se presentaba un estímulo neutral, como el sonido de un diapazón, unos cuantos segundos antes de la comida. Después de presentarse juntos varias veces, el perro comenzaba a salivar al oír el sonido del diapazón. En estos experimentos el estímulo neutral (el diapazón) constituye el estímulo condicionado (**EC**). El estímulo originalmente efectivo (la comida) es el estímulo incondicionado (**EI**), la respuesta original (salivación) al **EI** constituye la respuesta incondicionada (**RI**), y la nueva respuesta (también salivación) al **EC** es la respuesta condicionada (**RC**). En el condicionamiento clásico el investigador arregla una relación entre un estímulo (**EC**) y un reforzador sin considerar la conducta del sujeto (Mackintosh y Dickinson, 1979).

Condicionamiento Operante o Instrumental .- Para estudiar la conducta operante el investigador hace arreglos en el entorno para que el organismo actúe sobre su ambiente de alguna forma, ya sea presionando una palanca, picoteando, Interrumpiendo una fotocelda, etc. Este efecto que puede ser logrado de cualquier forma que el animal elija se llama

respuesta. Si cambia el ambiente de manera que tenga consecuencias motivantes, como el dar acceso a alimento o agua, o evitar o escapar de un choque eléctrico, el animal, generalmente, aprenderá a presentar la respuesta con mayor frecuencia. Este cambio define la consecuencia como un reforzador (Honig y Staddon, 1979). La frecuencia de la respuesta se verá gravemente afectada por los estímulos que señalan la disponibilidad o ausencia de ésta (estímulos discriminativos). La regla o reglas que prescriben las relaciones entre estímulos, respuestas y reforzadores es un programa de reforzamiento (Honig y Staddon, 1977).

De acuerdo con Mackintosh y Dickinson la definición operacional aceptada de un condicionamiento instrumental es que la presentación de un reforzador es contingente sobre la ocurrencia de una respuesta particular (en presencia de un estímulo discriminativo particular).

Para Kimble (1985), el condicionamiento instrumental abarca cuatro procedimientos diferentes, a los que denomina entrenamientos de recompensa, evitación, omisión y castigo, aunque es importante destacar que el procedimiento de evitación en particular, tiene también elementos del condicionamiento clásico.

Para el caso del entrenamiento de evitación, la respuesta correcta, si se efectúa de inmediato tras una señal de aviso, previene la presentación del estímulo nociceptivo de manera que el sujeto aprende a evitarlo.

EVITACION ACTIVA

Dentro de los procedimientos conductuales que se utilizan para el estudio y caracterización de la memoria y el aprendizaje, están los que implican dar respuestas de escape o evitación ante la presentación de un estímulo aversivo. Entre estos procedimientos se encuentran los de evitación pasiva y activa. El procedimiento de evitación activa provee un reforzador explícito (terminación de un estímulo aversivo incondicionado o condicionado) por medio de una respuesta operante explícita, generalmente evitar un lugar particular en el espacio experimental. Las pruebas de evitación activa pueden ser de dos sentidos y un sentido (Beninger, 1989). En la primera el animal se coloca en un lado de la caja (castigo) y después de una demora de por

ejemplo 10 segundos, recibe un choque eléctrico en las patas, el choque puede ser evitado por el desplazamiento del animal al otro lado (compartimiento de seguridad) de la caja. Posteriormente el animal es removido del lado seguro de la caja y después de un intervalo inter-ensayo se coloca de nuevo en el lado de castigo y se le da un choque eléctrico al final del periodo de demora. La disminución en la latencia para realizar la respuesta de desplazamiento al lado seguro se considera como índice de aprendizaje. La segunda prueba es muy similar a la primera, con una importante diferencia; después del primer ensayo el animal no es removido del lado seguro, en lugar de esto, transcurrido el periodo de demora se presenta un tono (señal) indicando que el choque ocurrirá en este compartimiento, obligando al sujeto a desplazarse al lado contrario de la caja.

Un estímulo neutral adquiere su función cuando es apareado con un estímulo aversivo y de este modo adquiere ciertas propiedades aversivas. El apareamiento no es totalmente independiente de la conducta del animal. El estímulo aversivo aparece únicamente si el E no produce alguna respuesta definida, la probabilidad de que ocurra la respuesta deseada es baja al principio y se incrementa conforme se producen los apareamientos.

La terminación de un estímulo aversivo puede ser contingente sobre algunas respuestas definidas, frecuentemente, pero no siempre, se trata de la misma respuesta que evita el estímulo aversivo. En una cámara de evitación de ida y vuelta el choque puede ser muy breve, la terminación del choque es completamente independiente de alguna respuesta que el animal puede hacer a esto. En el sentido más general una cámara de evitación es un aparato de dos compartimientos en los cuales la respuesta es definida como movimiento de un compartimiento a otro. El animal recibe un choque si permanece en el compartimiento el cual ocupa cuando el EC es introducido, pero el choque puede ser evitado si pasa de un compartimiento a otro.

ASPECTOS TEORICOS EN EL PROCEDIMIENTO DE EVITACION.

Los reforzadores negativos son aquellos que su terminación o no ocurrencia aumenta la probabilidad de respuesta, difieren de los reforzadores positivos en que la respuesta se

incrementa cuando son removidos en lugar de ser presentados. Cuando la terminación de un estímulo aversivo es contingente bajo la respuesta, se habla de escape, mientras que cuando la no ocurrencia o posposición de un estímulo aversivo es contingente bajo la respuesta se habla de evitación.

Existen gran cantidad de procedimientos que se han etiquetado como evitación. Las dos categorías principales de procedimientos de evitación son, por un lado, las que utilizan ensayos discretos con un señalamiento esteroceptivo **EC** que indica la oportunidad de hacer una respuesta de evitación y se les llama procedimientos de ensayo discreto o evitación discriminada, y por el otro, los que no tienen un **EC** explícito llamados evitación continua, Sidman o de libre operante (Fantino y Logan, 1979).

En la evitación de ensayo discreto el **EC** es frecuentemente una luz o un sonido (pero puede ser algún estímulo esteroceptivo), el **EI** es un choque eléctrico (pero puede ser algún otro estímulo aversivo), y la respuesta es típicamente correr de un lugar a otro (aunque puede ser presionar una palanca). Las respuestas son efectivas únicamente cuando el ensayo ha comenzado, es decir después del inicio del **EC**.

Para explicar como es que los animales aprenden a evitar y como esta conducta se ve reforzada a través de los diferentes tipos de condicionamiento, se han desarrollado varias hipótesis en este trabajo se hace un breve bosquejo de tres de ellas, estas hipótesis son importantes y no mutuamente exclusivas y en torno de ellas ha girado la teoría de la evitación.

Dos de las tres hipótesis establecen que la reducción al miedo es crítica. La primera hipótesis, la cual recibe el nombre de miedo al aparato (Fantino y Logan, 1979), intenta explicar por que el aprendizaje de evitación es difícil de ocurrir bajo ciertas condiciones mas bien que por que este finalmente ocurra. De acuerdo con la hipótesis de miedo al aparato, el aparato de choque es altamente aversivo e inductor de miedo, en una cámara de evitación en un sentido una respuesta de evitación no solamente previene el choque sino también remueve al organismo del área donde el choque fue administrado, por tanto se efectúa un mayor decremento en el miedo y un efecto reforzante relativamente mayor.

La segunda hipótesis que también involucra reducción al miedo es la teoría de evitación de dos factores (Mower, 1939), de acuerdo a la teoría de dos factores el reforzador para la evitación es la terminación del **EC**, el cual llega a ser aversivo puesto que es apareado con

el **EI** sobre los ensayos cuando el animal falla a evitar el **EI**. así en un caso típico involucrando una luz **EC** y un choque **EI** los apareamientos luz-choque dan como resultado un condicionamiento de miedo al **EC**. Este componente del condicionamiento clásico constituye el primer factor en evitación, cuando se emite la respuesta de evitación, esta es reforzada por la terminación del **EC**, y este componente del condicionamiento operante constituye el segundo factor en la evitación. Entonces, de acuerdo a la teoría de dos factores los sujetos están escapando del miedo inducido por el **EC** más que del **EI**.

Mowrer (1939), concluye que la explicación del proceso de evitación requiere de la introducción de constructos teóricos los cuales reflejen algunos procesos fuera y dentro del organismo. Indica que el proceso es emocional e involucra también al sistema nervioso autónomo, él razona que el animal lo primero que aprende es a tener miedo. El aprendizaje del miedo, el primer factor de Mowrer, resulta simplemente del apareamiento del **EC** con un **EI** aversivo, tal como un choque eléctrico; la ocurrencia del choque eléctrico produce una **RI**, la cual representa un evento nocivo. A través de un procedimiento de condicionamiento clásico, vía el principio de contigüidad, el miedo llega a ser asociado o condicionado con el **EC**. Una vez condicionado, el **EC** es ahora capaz de producir la respuesta emocional en ausencia del **EI**. El miedo fue visto como un estímulo director, su presencia actúa como un motivador y su ausencia como un reforzador. Para explicar la primera respuesta de evitación Mowrer deduce los atributos motivacionales del miedo. Después del condicionamiento del miedo al **EC**, su presencia activa al organismo, el cual incrementa la probabilidad de la respuesta deseada. Una vez que la respuesta de evitación ocurre, ésta es seguida por la terminación del **EC** y una reducción correspondiente de la presencia del estímulo de miedo. La reducción en frecuencia del estímulo director provee el reforzamiento necesario para fortalecer la conducta de evitación. Las evitaciones son continuamente reforzadas tantas ocasiones como el estímulo director se elimina por la ocurrencia de la respuesta. Es importante reconocer que el animal no evita previniendo la presencia del choque, sino que escapa de las propiedades aversivas del **EC**. También debe de reconocerse que mientras la evitación está ocurriendo, se presenta un proceso concurrente de extinción. Cada ensayo de evitación provee un ensayo de extinción puesto que **EC** ocurre en ausencia del **EI**. Para explicar como el animal continúa aprendiendo antes de que

los efectos de extinción sean observados, hay que recordar que el arreglo experimental permite que la respuesta del animal determine la longitud de la presentación del **EC** sobre cada ensayo. Las observaciones revelan que una vez que la respuesta de evitación ocurre el animal responderá más y más rápido a tal punto que el inicio del **EC** produzca la respuesta. Con una latencia de respuesta corta, lo que indica una menor exposición de **EC**, minimiza el efecto de extinción. Así, tan pronto como ocurra una latencia corta de respuesta de evitación, la extinción al **EC** decrece a un mínimo. Con más ensayos la parte más corta del intervalo sufrirá un efecto de extinción a tal grado que son necesarias mayores exposiciones de **EC** para producir miedo suficiente y dirigir la respuesta, así mismo, cuando la latencia alcanza un máximo, se presenta una exposición completa del **EC** y también aumenta la extinción.

El aprendizaje del miedo ocurre a través del principio de contigüidad, el apareamiento de un estímulo neutral con un evento nocivo. El evento nocivo puede representar un **EI** o un **EC** aversivo. El aprendizaje del miedo ocurre cuando la presentación de un evento nocivo (**EI**) produce una **RI** en el organismo. La presentación de un evento nocivo es siempre precedido en algún punto por un estímulo no nocivo (Levis, 1989).

Los principios Pavlovianos establecen que el miedo no es aprendido cuando la presencia de otra situación de estímulo condicionado ocurre en ausencia de un evento nocivo. Así, que el miedo sea mantenido por el **EC** complejo depende del grado de cambio de estímulo seguido de la terminación del **EI** o evento nocivo. Otras variables de condicionamiento como intensidad y duración de **EC** y **EI** desempeñará los papeles esperados. Debe considerarse que aún si los estímulos medio-ambientales precedentes y siguientes permanecen sin cambiar, las señales internas pueden ser alteradas ya sea por el inicio o el final del evento nocivo. Este análisis hace énfasis en la posición de que el aprendizaje (evitación) y el no aprendizaje (inhibición) están concurrentemente involucrados durante la fase de adquisición de un experimento con exposición al **EC** y cuando hay cambios del **EC**, juegan un papel crítico en la determinación de si el miedo se mantiene y si una respuesta instrumental es reforzada (Levis, 1989).

El **EC** complejo.- En teoría, todo estímulo sea interno o externo, que inmediatamente precede al inicio del **EI** es potencialmente condicionable. No hay un **EC** sino un conjunto complejo de estímulos que son inicialmente condicionados. El **EC** complejo puede incorporar otras señales externas, tales como señales del aparato, señales del cuarto, señales del manejo, etc. El **EC** complejo puede también incluir señales producidas por el organismo, como movimientos del músculo u otras respuestas produciendo señales individuales o señales asociadas con un estado director dado (como señal de hambre, palpitación del corazón, etc.). La transferencia de miedo condicionado de un **EC** complejo dado a otro es facilitado por al menos dos principios diferentes: contigüidad y semejanza de estímulos. Por ejemplo, en el caso de similitud de estímulos, un tono de 4 Khz es condicionado para producir miedo, la introducción de un tono de 8.0 Khz podrá también producir miedo aunque un poco menor. Si se introduce una luz, el miedo ante el tono puede o no transferirse a causa de la diferencia de estímulos. Sin embargo, si la luz es apareada con el tono (contigüidad) la transferencia puede tener lugar vía un condicionamiento de segundo orden. Pero la transferencia del miedo también ocurre a través del intervalo **EC-EI** y se cree que operan los principios antes mencionados.

El papel del inicio y término de **EC** y **EI**.- De acuerdo con la teoría de dos factores de Mowrer (Levis, 1989), el inicio del **EI** es un inductor, mientras que la terminación del **EI** es un reductor, estas mismas funciones son atribuidas al **EC**, excepto que el papel de término de **EC** requiere de mayor clarificación (Levis, 1989). Mowrer argumenta que la terminación del **EC** provee el reforzamiento necesario para fortalecer la respuesta de evitación. Este concepto de reductor como un reforzador es un rasgo crítico de la teoría de Mowrer, el cual le permitió resolver la paradoja de cómo la respuesta de evitación se aprende. La cantidad de reducción del "miedo" adquirido que puede ocurrir sobre un ensayo dado se cree que depende de dos factores: la cantidad de miedo producido por el **EC** en el ensayo, y el grado de cambio relativo de la situación de estímulo seguida por la terminación del **EC**.

Mantenimiento del miedo y extinción .- Trabajando un condicionamiento de ensayos constante, el mantenimiento del miedo al **EC** complejo esta inversamente relacionado al grado de exposición del mismo. La extinción del miedo al **EC** complejo está directamente

relacionada con el grado de exposición al EC. En cada ensayo el mantenimiento del miedo y la extinción son dependientes de la latencia de la respuesta instrumental y del grado en el cual la respuesta remueve el EC complejo. Brown y Farber en 1968 notaron que existen pocos experimentos en donde un organismo falle a escapar a un EC y eso puede ser atribuido a un número insuficiente de ensayos de condicionamiento al "miedo" (Desiderato, 1964), a un EI débil (Anderson y Johnson, 1966; Annau y Kamin, 1961; Goldstein, 1960,) o a una respuesta competitiva alentada por un fuerte EI (McAllister y McAllister, 1971).

Se establece que la terminación del EC permite una reducción del miedo independientemente de la conducta del animal, una falla a evitar puede también permitir el aprendizaje de respuestas incompatibles en aparatos diferenciados (como el caso de la cámara de evitación de una vía), sin embargo, en la última situación los efectos del reforzamiento son disminuidos por una falla a evitar cuando una respuesta ocurre, puesto que la respuesta es seguida por un cambio de estímulo mayor. Además, las respuestas incompatibles pueden ocurrir a causa de que el animal aprende a desarrollar respuestas posturales que reducen la intensidad del efecto del EI (Bracewell y Black, 1974). En el laboratorio de Levis (1989) al emplear cámaras de evitación de dos vías, cerca del 35% de las ratas no alcanzaron un criterio de aprendizaje de 10 evitaciones consecutivas dentro de 150 ensayos. Estos hallazgos son consistentes con los de Brush (1966) quien reporta que el 28% de los animales fallaron a hacer tres evitaciones consecutivas en una cámara de dos vías.

Características de la respuesta.— La topografía de la respuesta necesita ser tomada en consideración cuando se analiza la conducta de evitación. El porque las ratas fallan en cierto tiempo a aprender respuestas topográficas tales como correr o saltar, y la causa de respuestas incompatibles como congelamiento, se explica por la argumentación de Bolles (1970, 1971), de que únicamente las reacciones específicas de defensa se establecerán rápidamente como respuestas de evitación. De acuerdo con esta posición, si una de estas reacciones específicas de defensa coincide con los requisitos de una respuesta de evitación, será seleccionada, en gran parte debido a que otras reacciones de defensa serán castigadas, sin embargo, si la respuesta de evitación no requiere la producción de

reacciones específicas de defensa el aprendizaje no ocurrirá. Bolles considera que la reacción específica dominante de defensa a un estímulo como el choque eléctrico será movilidad en forma de huida o inmovilidad en forma de congelamiento.

La paradoja de la intensidad del EI.- El aprendizaje de evitación en una vía es facilitado por un incremento en la intensidad del choque mientras una relación inversa entre la intensidad de choque y la ejecución de evitación se ha encontrado típicamente en aparatos no diferenciados como la cámara de dos vías (Levine, 1966; McAllister, McAllister, y Douglas, 1971). Esta paradoja plantea un problema para la teoría de condicionamiento de dos factores de Mowrer (Levis, 1989) la cual predice una relación directa entre la intensidad condicionante al "miedo" y la intensidad del EI; así mismo, predice una relación directa entre la intensidad del condicionamiento al "miedo" y la potencia de alguna respuesta instrumental reforzada por la reducción de "miedo". Sin embargo, la situación de aparatos indiferenciados, permite el reforzamiento de tendencias instrumentales incompatibles. Los choques fuertes, especialmente en la fase inicial de adquisición, donde ocurren pocas evitaciones, pueden proveer mayor efecto de reforzamiento acumulado para no responder, produciendo la relación inversa observada (McAllister, et al., 1971).

Intervalo inter-ensayo.- Se ha establecido que en estudios de ensayos discretos la respuesta de evitación tiende a ser facilitada por el uso de intervalos inter-ensayo grandes. La longitud del intervalo podría jugar un papel menor cuando la señal del aparato es diferenciada. La reducción del "miedo" ocurre rápidamente a causa de un mayor grado de cambio de estímulo, sin embargo, en aparatos indiferenciados los efectos de reforzamientos son demorados y pueden permitir el reforzamiento de respuestas incompatibles, en esta situación la mayor longitud del intervalo inter-ensayo a la señal de miedo del aparato provocaría un mayor efecto de extinción el cual podrá disminuir la fuerza de alguna respuesta incompatible que se desarrolle sobre un ensayo dado. En un intento de explicar la respuesta en el intervalo inter-ensayo Mowrer y Lamoreaux (1951) sugieren que esta respuesta simplemente refleja el inicio del proceso de aprendizaje por discriminación involucrado en el procedimiento de condicionamiento. Tal noción implica que la respuesta inter-ensayo es una respuesta de evitación generalizada producida por la asociación del

"miedo" a señales del ambiente del aparato indiferenciado. La respuesta en su turno, es reforzada por reducción a algún límite en cada una de esas categorías de señales. La huella del estímulo decrece en intensidad como una función del tiempo de exposición desde la terminación del **EC** (Hull, 1943).

La extinción es definida como la presentación del **EC** en ausencia del **EI**. Boiles, Moot y Grossen (1971) reportan que el procedimiento de extinción es resultado de una menor rapidez de pérdida de evitación que procedimientos en los cuales los choques son presentados independientemente de la conducta del sujeto. Sin embargo, si la contingencia choque evitación se mantiene intacta y el choque es presentado inmediatamente en extinción seguido de la falla a responder, la resistencia a la extinción se incrementa grandemente. Como se ha notado otras variables de adquisición como efecto de la intensidad de **EI** y dificultad de la prueba, claramente juegan un papel en la extinción como sucede por la presencia de señales en aparatos diferenciados o indiferenciados.

La tercera hipótesis estipula que la ausencia del **EI** reforza la evitación, una versión más general de esta hipótesis llamada teoría de reducción a la frecuencia del choque, establece que las respuestas reforzadas son las que reducen la frecuencia del choque particularmente en programas de choque que ocurren inmediatamente (Fantino y Logan, 1979).

ASPECTOS NEUROANATOMICOS Y NEUROQUIMICOS DEL APRENDIZAJE

Las drogas son sustancias químicas ajenas al metabolismo de un organismo, pueden ser administradas por vía sistémica, o intracerebral, tienen acción específica sobre determinados receptores neuroquímicos o acción general sobre varias partes del organismo.

Las drogas que actúan sobre Sistema Nervioso Central (SNC) son agentes invaluable desde el punto de vista terapéutico debido a que producen efectos psicológicos y fisiológicos específicos. Pueden selectivamente aliviar la fiebre, controlar el miedo, suprimir desórdenes mentales, prevenir ataques epilépticos, provocar sueño, reducir el deseo de comer o la tendencia al vómito. Se utilizan para tratar ansiedad, manía, depresión o esquizofrenia. Así mismo, el cerebro también responde secundariamente a drogas que son usadas para tratar enfermedades de órganos periféricos. Por otra parte, el entendimiento de las complejas y variadas funciones del cerebro humano requiere de la utilización de drogas para dilucidar los mecanismos celulares, moleculares y fisiológicos que operan en el SNC.

El SNC esta formado por dos partes: el encéfalo, situado dentro del cráneo, y la médula espinal dentro del conducto raquídeo. El encéfalo es el más complejo y altamente especializado de todos los órganos de los mamíferos, su unidad funcional es la neurona, célula nerviosa excitable, la cual establece conexiones anatómicas y químicas con otras unidades del sistema. Muchas de las conexiones bioquímicas esenciales de la célula nerviosa están subordinadas a caracteres morfológicos espaciales: el contacto sináptico es mediado por moléculas químicas, "neurotransmisores" que aseguran que se continúe la propagación de los impulsos eléctricos a través de una sucesión de unidades del sistema. Estrechamente relacionado con la morfología del sistema nervioso, se encuentra también la energía química que se gasta en el mantenimiento de los gradientes de distribución de los iones a través de la membrana celular. La neurotransmisión química da por resultado una alteración en la distribución de los iones (principalmente cationes) y, los mecanismos que utilizan energía sustentando su redistribución son de particular importancia para las funciones neuronales. De esta forma tanto los mecanismos de la transmisión química como los relacionados a los ciclos metabólicos de obtención de energía son característicos del sistema nervioso.

Las células nerviosas son únicas por la facultad que tienen de disparar los impulsos nerviosos y mantener su conducción a lo largo de grandes distancias, sin que el impulso conducido pierda significativamente su intensidad. Existe gran especificidad en sus conexiones, no sólo con otras células nerviosas, sino también con células de distinta naturaleza que sirven de receptores o emisores en sitios como las glándulas endocrinas o los músculos.

Estas características únicas se deben a la existencia de membranas semipermeables excitables que tienen cambios rápidos y transitorios en su permeabilidad hacia las pequeñas moléculas químicas y los cationes. La naturaleza altamente especializada de las células que lo constituyen está íntimamente relacionada con la estructura de todo el SNC. Los procesos químicos que suceden en el encéfalo no pueden ser estudiados o contemplados en perspectiva sin considerar los aspectos fisiológicos y morfológicos conexos. El cerebro es una estructura extraordinariamente compleja en sus diferentes regiones anatómicas, siendo cada una de ellas heterogénea en los tipos y estructuras de las células que las constituyen.

NEUROTRANSMISORES.

La comunicación entre neuronas y células endógenas en mamíferos generalmente se encuentra mediada por dos tipos de sustancias químicas: neurotransmisores y neurohormonas. La distinción entre la actividad de estas dos tipos de sustancias no siempre es clara (Muller, et al., 1977).

Los neurotransmisores son metabolitos liberados de las terminales nerviosas (botón presináptico) que se combinan con un receptor específico localizado en la membrana de la neurona postsináptica; característicamente son de bajo peso molecular, solubles en agua y tienen carga eléctrica a pH fisiológico. Estas sustancias mensajeras producen estrictamente una respuesta instantánea en un lugar fácilmente identificable, la sinápsis. Puesto que las células efectoras se encuentran en las proximidades de las respectivas terminales presinápticas, y una neurona presináptica hace contacto con células, mínimas cantidades de neurotransmisores se dirigen efectivamente a los sitios receptores apropiados por lo que los contactos están aislados de otras células. Un rasgo peculiar de las sustancias

neurotransmisoras es la rapidez con las cuales son inactivadas ya sea por el regreso del principio activo a su sitio de almacenamiento presináptico o por la degradación enzimática.

Los criterios que deben ser satisfechos para que una sustancia sea considerada neurotransmisor incluyen (Muller, et al., 1977):

- a) El agente químico debe estar acumulado en las terminaciones nerviosas de las cuales es liberado.
- b) Debe quedar libre por estimulación presináptica y estar presente en el líquido extracelular de las inmediaciones.
- c) Cuando se aplique postsinápticamente debe imitar la acción que se observa cuando el sistema presináptico es estimulado.
- d) Se deben reconocer antagonistas específicos que impidan tanto la acción de la estimulación química como la eléctrica. Esto generalmente significa un agente farmacológico que bloquea la acción recíproca del transmisor y su receptor (Muller, et al., 1977).

Dentro de los principales metabolitos que han sido postulados como transmisores sinápticos en el sistema central de mamíferos se encuentran la acetilcolina, el ácido glutámico, ácido γ -amino butírico (GABA), la glicina, la taurina, la dopamina, la norepinefrina (noradrenalina), la serotonina; sustancias que tienen, por un lado, evidencias firmes de su actividad de transmisores en el sistema nervioso central y por el otro, la localización histoquímica de sus rutas (Muller, et al., 1977; Tapia, 1976).

La comunicación química interneuronal implica tres dimensiones por las cuales los circuitos neuronales pueden ser caracterizados (Cooper, et al., 1984):

- 1.- El dominio espacial, que son aquellas zonas del cerebro o campos receptivos periféricos que alimentan a alguna célula en particular y aquellas zonas a las cuales dicha célula envía sus señales eferentes.
- 2.- El dominio temporal que son los intervalos de tiempo en los cuales las señales espaciales son activas.
- 3.- El dominio funcional que es el mecanismo por el cual la sustancia transmisora secretada actúa sobre la célula receptora.

En el dominio espacial se presentan los receptores que son macromoléculas proteínicas que están en la membrana celular postsináptica, interactúan selectivamente con el neurotransmisor liberado por las terminaciones nerviosas presinápticas, y en esta interacción que origina el aumento de permeabilidad de la membrana postsináptica, se desencadena o inhibe la respuesta de la célula. Cooper ha definido como propiedades deseables de los receptores las siguientes:

a) Saturabilidad: Como la gran mayoría de los receptores se encuentran en la superficie celular y como existe un número finito de receptores en la célula, se deduce que una curva dosis respuesta para la fijación de un ligando debe de manifestar saturabilidad, esta última se define como la capacidad máxima que tienen los receptores de establecer uniones con las moléculas de neurotransmisores, estableciéndose una curva parecida a la isoterma de Langmuir, para la adsorción de partículas sobre una superficie.

b) Especificidad: Es la presencia de receptores únicamente en células que respondan a un neurotransmisor particular, esta es una de las propiedades más difíciles e importantes que deben de tener los receptores.

c) Reversibilidad: Se define como la capacidad del receptor a actuar en forma reversible en la unión neurotransmisor-receptor, por lo que se espera que el ligando de un receptor reversible sea disociable y recuperable en su forma natural. Cosa contraria de lo que sucede en las uniones irreversibles, como es el caso de las neurotoxinas; la toxina α -bungarotoxina (veneno de serpiente) es un bloqueador específico e irreversible de los receptores de acetilcolina, que previene la acción despolarizante de la ACh de la unión neuromuscular de los vertebrados (Golstein, et al., 1978).

LOCALIZACION DE SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES

Con motivo de caracterizar los mecanismos celulares de almacenamiento de información y recuperación, es necesario primero identificar y localizar los sistemas cerebrales, estructuras y regiones que están involucradas críticamente en estas funciones, ya que en todo proceso relacionado con la participación de una estructura cerebral específica, intervienen coordinadamente otras áreas cerebrales, por lo que es importante el entendimiento de las conexiones aferentes, eferentes, citoarquitectura y neuroquímica de la estructura cerebral relacionada con los procesos conductuales a estudiar.

El cerebro anterior en general y la neocorteza en particular están intrínsecamente inervados y por separado, proyectan ampliamente sistemas de fibras ascendentes, cada uno de ellos ligado a un neurotransmisor particular. Estos sistemas nerviosos son distinguidos de sistemas de proyección sensoriales clásicos o extrínsecos, los cuales (excepto por la entrada olfatoria) influyen en la neocorteza vía el tálamo. Quizá los ejemplos mejor estudiados de tales sistemas son las amplias ramas de proyección de la norepinefina (NE): la NE cortical se origina en el locus caeruleus, un pequeño núcleo en el tallo cerebral que contiene únicamente 1,600 células en la rata y entre 9,000 y 16,000 en el humano adulto (Foote, et al., 1983). Otro sistema inicia con la dopamina (DA) contenida en células del mesoencéfalo, especialmente en la sustancia nigra. La sustancia nigra forma dos proyecciones organizadas hacia el cerebro anterior: la proyección nigroestriatal al caudado putamen y globo pallidum y la proyección mesocortical de la sustancia nigra y el tegumento ventral. Un tercer sistema tiene su origen en el núcleo raphe del cerebro medio particularmente en el núcleo medio y dorsal, y suministra cerca del 80% de la serotonina del cerebro anterior. El cuarto sistema corresponde a la acetilcolina, que se eleva en el núcleo de la base del cerebro anterior, particularmente en el núcleo basal de Meynert y también en la banda diagonal adyacente del septum medio. El núcleo basal es una fuente de proyección neocortical aferente (Squire, 1967). Se mostró subsecuentemente que las proyecciones del núcleo basal proveen la fuente primaria de acetilcolina neocortical. Estas proyecciones del núcleo basal a la neocorteza y a la amígdala, junto con las proyecciones

bien conocidas del septo medio adyacente y la banda diagonal de Broca a hipocampo, son la fuente de amplias inervaciones colinérgicas. El último sistema que consideraremos aquí, es el del ácido γ -aminobutírico (GABA) que esta presente en grupos de células magnocelulares en la región mamilar del hipotálamo conteniendo glutamato descarboxilasa, un marcador específico de neuronas GABA; estas células se proyectan difusamente a diferentes sitios neocorticales, los cuales incluyen la corteza frontal, corteza motora y corteza occipital (Squire, 1987).

A través del estudio con los diversos neurotransmisores se han podido identificar las diferentes rutas para cada uno de ellos, así por ejemplo podemos hablar de las rutas colinérgicas, GABAérgicas, etc. Dentro de las sustancias neurotransmisoras que se conocen en la actualidad, se mencionará en este caso a la acetilcolina, por ser de interés para este estudio.

ACETILCOLINA

En los primeros años de este siglo, se estableció la actividad neurofisiológica de la acetilcolina (ACh); su acción como un neurotransmisor fue primero confirmada por la demostración de Loewi de que la estimulación del nervio vago liberaba una sustancia que decrece la tasa de latidos cuando es aplicada a tejido de corazón aislado (Löewi, 1921). La fórmula química de la acetilcolina consiste de la unión del ion acetato con la sustancia colina a través del grupo carboxilo del acetato:

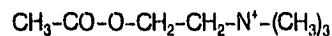


Figura 1. Fórmula de la acetilcolina

La acetilcolina es una sustancia que se localiza en el encéfalo y en la médula espinal, ganglios autónomos y órganos efectores del sistema parasimpático. El efecto que tiene es como excitador en el encéfalo y ganglios, y como excitador o inhibidor en órganos efectores. Las sinápsis colinérgicas pueden, por tanto, efectuarse en los siguientes sitios:

- a) Células ganglionares simpáticas y parasimpáticas y médula suprarrenal inervada por fibras autónomas preganglionares.

- b) Sitios efectores autónomos inervados por fibras simpáticas y parasimpáticas.
- c) Placas motoras terminales del músculo esquelético inervadas por nervios motores somáticos
- d) Lugares específicos dentro del Sistema Nervioso Central.

A) Síntesis y Desactivación

La acetilcolina se sintetiza a partir de la acetil coenzima A (acetil CoA) y de la colina de acuerdo a la siguiente reacción:

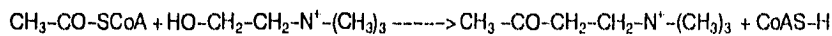


Figura 2. Reacción de síntesis de la acetilcolina

La coenzima A (CoA) es una molécula compleja, compuesta en parte por la vitamina ácido pantoténico. La CoA es una sustancia útil y ubicua, que toma parte en muchas reacciones en el organismo. En la síntesis de la acetilcolina, la CoA actúa como portadora del ion acetato, que se une a la colina para formar acetilcolina (ACh). Por lo tanto, la acetil CoA es la coenzima A con un ion acetato agregado. La acetil CoA es sintetizada en la mitocondria, principalmente a través del ciclo de Krebs, de donde es preciso que saiga para poder combinarse con la colina, sustancia derivada de la degradación de los lípidos, que es captada por la neurona tomándola de la circulación general. En presencia de la enzima colina acetilasa, el ion acetato es transferido de la molécula de CoA a la molécula de colina, produciendo una la ACh y regenerando la molécula primitiva de CoA (Carlson, 1982).

Cuando una sustancia es producida dentro de una célula, la rapidez de su síntesis está limitada por algunos factores que impiden que se forme una cantidad excesiva. En la síntesis de ACh, hay una cantidad más que suficiente de acetil CoA para combinarse con la colina disponible, y suministros adecuados de colina acetilasa para catalizar la reacción. Por tanto la rapidez de la reacción está limitada por la cantidad de colina disponible. Esto significa que, si llega una molécula de colina, será capturada y se le agregará un ion acetato.

Resulta adecuado que la colina sea la sustancia que limita la rapidez en la síntesis de acetilcolina. Cuando se libera ACh dentro de la hendidura sináptica, rápidamente se degrada y es destruida por la acetilcolinesterasa (AChE) de la célula postsináptica. La colina o la mayor parte de ella, es entonces captada por el botón terminal, para ser vuelta a usar en nuevas moléculas de ACh. Una superabundancia de acetil CoA y colina acetilasa significa que la rapidez de la síntesis de ACh dependerá principalmente de la velocidad de recaptación de colina, subsecuente a su uso como parte de una molécula de sustancia transmisora.

A veces se produce un exceso de ACh (más de la que puede almacenarse en las vesículas sinápticas). Por esta razón, también hay AChE en la célula presináptica. Esta AChE no puede destruir la ACh almacenada en las vesículas, pero puede (y lo hace) destruir cualquier sustancia transmisora producida por la célula en exceso de la capacidad de las vesículas sinápticas (Carlson, 1982). ver Figura 3.

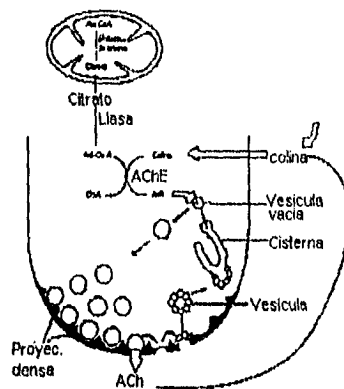


Figura 3. Mecanismos propuestos para la síntesis, almacenamiento y liberación de acetilcolina, y la recidización de las vesículas en las terminaciones nerviosas colinérgicas (Bowman y Rand, 1985).

B) Distribución

En los vertebrados, la ACh es la sustancia liberada en los músculos esqueléticos (uniones neuromusculares). La ACh es también la sustancia transmisora en los ganglios (acumulaciones de cuerpos celulares y terminales nerviosas localizadas fuera del SNC) del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Este sistema es parte del Sistema Nervioso Periférico relacionado con las "funciones vegetativas" (control del aparato digestivo, la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, etc.) Los axones de las neuronas preganglionares cuyos cuerpos celulares están localizados dentro del SNC entran a los ganglios periféricos, donde hacen sinápsis con neuronas postganglionares, cuyos axones pasan entonces a los órganos efectores inervados por ellas (corazón, vasos sanguíneos, intestino, esfínteres, etc.). La acetilcolina se utiliza para transmitir potenciales postsinápticos excitadores (efectos despolarizantes de la transmisión sináptica) de neuronas preganglionares a neuronas postganglionares. Estas neuronas postganglionares afectan entonces sus órganos efectores secretando acetilcolina o noradrenalina (Figura 4).

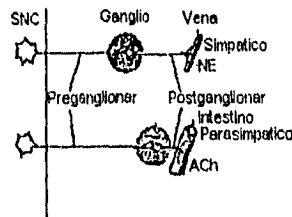


Figura 4. Neurotransmisores en el sistema nervioso autónomo (Carlson, 1982).

C) Ocurrencia y Distribución Regional de ACh en el SNC.

En estudios bioquímicos y electrofisiológicos se ha localizado acetilcolina en diferentes áreas del sistema nervioso central, por ejemplo, tallo cerebral, hipotálamo, ganglios basales, sistema límbico, cerebelo y corteza cerebral, la ACh ha sido encontrada en mayores concentraciones en la materia gris que en la materia blanca y su distribución en el sistema nervioso central es paralela a la distribución de la actividad enzimática responsable de su biosíntesis (colina acetiltransferasa o AChT). Recientemente niveles de AChT se han registrados en el núcleo del

diencéfalo de ratas. El núcleo talámico contiene mayor concentración de enzimas que el hipotálamo y el núcleo preóptico (Hagan, et al., 1977).

RUTAS COLINÉRGICAS

Usando un método de la tiocolina para la detección de acetilcolinesterasa (AChE), se han identificado dos principales vías que contienen colinesterasa en el cerebro anterior de rata (Shute y Lewis, 1966). La ruta tegumental dorsal que contiene fibras de colinesterasa tanto como AChE, la cual se eleva desde el núcleo cuneiforme, situado en la parte dorsal de la formación reticular mesencefálica y se proyecta hacia el tectum, el área pretectal, el cuerpo geniculado, el tálamo y el sistema límbico. Las fibras de la ruta ventral tegmental que se originan desde la sustancia nigra y área tegumental ventral del cerebro medio contienen AChE únicamente y cruzan el hipotálamo y subtálamo hasta elevarse en las áreas basales del cerebro anterior desde las cuales, más neuronas conteniendo AChE se proyectan a todas las regiones del corteza cerebral y el bulbo olfatorio (Müller, et al., 1977). Ver Figura 5.

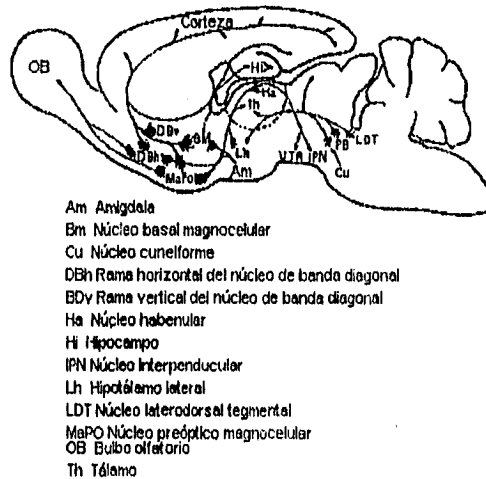


Figura 5. Tractos colinérgicos en el SNC. (Modificado de Fibiger, 1982)

RECEPTORES COLINERGICOS

La acetilcolina es, en general, una sustancia transmisora excitadora, pero en algunas especies también puede tener efectos inhibidores; la naturaleza del potencial postsináptico (PPS) producido depende del tipo de molécula receptora en la membrana postsináptica. Se ha demostrado que la ACh actúa en dos distintos receptores farmacológicamente diferenciados por su relativa habilidad a ser activados por la muscarina y la nicotina (Dale, 1914). Los receptores muscarínicos están presentes en neuronas del sistema nervioso central y periférico, músculo liso cardíaco y una variedad de glándulas exócrinas. Los receptores muscarínicos juegan un papel en la regulación de la función de órganos receptores del sistema nervioso autónomo y, así, son importantes en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. La mayoría de las sinapsis colinérgicas en el SNC son muscarínicas y la ACh se piensa que juega un papel clave en los mecanismos neurales fundamentales de la memoria, aprendizaje, excitación, control de movimientos y posiblemente en la generación del foco epiléptico. (Nathanson, 1987; Carlson, 1982). Ver Figura 6.

La clase muscarínica de receptores de acetilcolina se encuentra ampliamente distribuida a través del cuerpo y regula numerosas funciones vitales tanto en el cerebro como en el sistema nervioso autónomo. Dentro del cerebro los receptores muscarínicos juegan un papel importante en el aprendizaje, memoria y control de postura. Se han identificado 5 subtipos de receptores muscarínicos (m_1 a m_5), estos receptores tienen una distribución diferencial en el organismo (Ehlert, et al., 1994), esta distribución sugiere que la acción central de los agonistas muscarínicos a los receptores m_1 y m_4 puede ser eficaz en el tratamiento de desordenes de memoria relacionados con la edad, sin causar efectos colaterales periféricos. Además del sitio de unión del ligando primario, los receptores muscarínicos también poseen un sitio alostérico secundario que parece ser blanco para algunos antagonistas muscarínicos cardiovasculares que son novedosos, incluyendo el bloqueo neuromuscular de la gallamina. La existencia de un sitio secundario no alostérico sobre el receptor muscarínico sugiere la posibilidad de desarrollo de nuevos agonistas muscarínicos que potencien el efecto endógeno de acetilcolina tanto como lo potencia GABA.

Las neuronas que liberan acetilcolina se elevan del cerebro basal anterior e inervan la corteza cerebral y el Hipocampo, además, la proyección reticular colinérgica asciende del tallo cerebral e inerva varias estructuras del cerebro anterior incluyendo la corteza cerebral. Los antagonistas muscarínicos interfieren con la formación de la memoria, animales con lesiones en el cerebro basal anterior muestran un incremento en su sensibilidad a los efectos amnésicos del antagonista colinérgico. Los efectos periféricos de los agonistas muscarínicos se pueden atribuir a la activación de los receptores m_2 y m_3 . En contraste el cerebro contiene principalmente los receptores muscarínicos m_1 y m_4 (Yasuda, et al. 1992), estos receptores son los más abundantes en varias regiones del cerebro. El receptor m_1 tiene una localización predominantemente telencefálica y es particularmente abundante en la corteza cerebral, estriado e hipocampo (Hulme, et al. 1990). Los receptores m_2 son muy raros y son únicamente encontrados en cantidades significativas en el septo medio, con mínimas cantidades presentes en el tálamo. el receptor m_4 se encuentra en corteza cerebral, estriado e hipocampo. La presencia de estos subtipos de receptores, ayuda a explicar a nivel molecular, los resultados encontrados con diferentes agonistas y antagonistas colinérgicos.

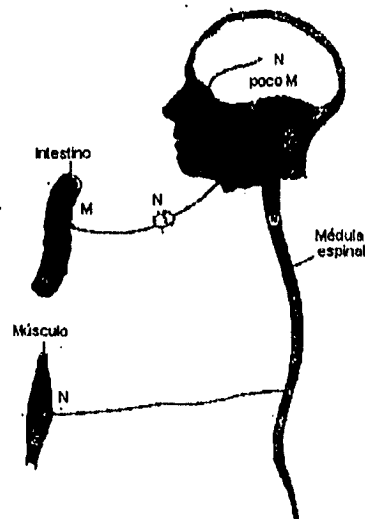


Figura 6. Esquema de la distribución de las sinapsis nicotínicas y muscarínicas. (Carlson, 1982)

DROGAS QUE AFECTAN LAS SINAPSIS COLINERGICAS

La síntesis de la ACh puede ser inhibida indirectamente por la droga hemicolinio, que evita el transporte de colina a través de la membrana celular. La administración de hemicolinio dará como resultado un rápido decremento de ACh en las terminales nerviosas. La potente sustancia Toxina botulínica (presente en alimentos inadecuadamente conservados infectados con el microorganismo *Clostridium botulinum*) evita la liberación de ACh, inhibiendo de esta forma selectivamente la sinapsis colinérgicas. El veneno de la araña viuda negra, por otra parte, causa la liberación continua de ACh dentro de la hendidura sináptica.

Otro tipo de sustancias que afectan las sinapsis colinérgicas son los falsos transmisores que impiden que la ACh active los receptores; estas sustancias ocupan los sitios receptores y evitan que la ACh se fije a ellos, pero no logran desencadenar los eventos de membrana que normalmente producen un potencial postsináptico (PPS). Como los falsos transmisores no son destruidos por la acetilcolinesterasa (AChE), permanecen en los sitios receptores durante un tiempo prolongado.

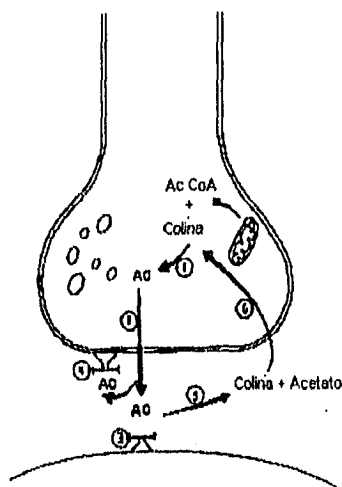
Otras drogas que afectan las sinapsis colinérgicas son los alcaloides vegetales, las uniones muscarínicas son bloqueadas por la atropina, mientras que las sinapsis nicotínicas son bloqueadas por la d-tubocurarina, el ingrediente activo del curare, un potente agente paralizante descubierto por los indios sudamericanos. Esta última droga paraliza los músculos esqueléticos bloqueando los receptores nicotínicos sin afectar al cerebro, ya que no puede cruzar la barrera hematoencefálica. Si no se suministra respiración artificial, el individuo que recibió este alcaloide, totalmente consciente muere asfixiado al no poder respirar.

Existen también compuestos excitadores que se fijan a los receptores colinérgicos e inducen potenciales postsinápticos dos ejemplos de ellos son la muscarina y la nicotina.

LA AChE puede ser temporalmente inhibida por drogas como la eserina, o permanentemente inhibida por disopropilfluorofosfato (DFF). Como estas drogas desactivan la AChE, potencian en gran medida los efectos de la actividad colinérgica prolongando los PPS producidos por la ACh.

Muchos insecticidas de fosfato orgánico actúan en esta forma; por tanto, el antídoto de estos venenos es la atropina, que se une con los receptores colinérgicos en el cerebro, compensando así los PPS, excesivamente prolongados producidos por la liberación de ACh en la sinápsis (Carlson, 1982).

En la Figura 7 se representa el botón terminal de una neurona, el cual libera la acetilcolina a hacia la hendidura sináptica en donde se encuentran los receptores de la membrana postsináptica, así mismo se representan los diferentes tipos de compuestos químicos que pueden interferir en una unión de esta naturaleza.



- 1.- Bloqueo por derivados de la estiripiridina
- 2.- Liberación inducida por beta-bungarotoxina, veneno araña negra y bloqueada por toxina botulínica.
- 3.- Activados por medicamentos colinomiméticos y anticolinesterasa y bloqueados por escopolamina y atropina, en receptores muscarínicos postsinápticos.
- 4.- Bloqueo de receptores presinápticos por escopolamina y atropina y liberación inducida de ACh por agonistas (oxotremirina)
- 5.- Inhibición reversible de AChE por fisostigmina e irreversible por DFP (fosforotrihidrato de diisopropilo).
- 6.- Bloqueo competitivo por hemicolinio-3, tosiato de troxipirrol o trietilcolina.

Figura 7. Sitios de acción de la droga en las sinápsis colinérgicas (Cooper, et al., 1984)

El tipo de receptores muscarínicos de la Ach está distribuido ampliamente a través del organismo, y regula numerosas funciones vitales tanto en el cerebro como en el SNA. Dentro del cerebro los receptores muscarínicos juegan un papel importante en el aprendizaje, memoria y control de la postura. En la enfermedad de Alzheimer se presenta un decremento en la enzima que sintetiza la ACh y se piensa que un daño en el sistema colinérgico ascendente es determinante en la pérdida de la memoria y otras deficiencias funcionales

ESCOPOLAMINA.

Los preparados de solanáceas *Atropa belladonna* y *Hyoscyamus niger* (beleño), se han utilizado en la medicina desde tiempos inmemorables, los principales alcaloides que contienen son la hiosciamina (atropina) y la hioscina. La forma isomérica (-) del alcaloide hioscina también se conoce farmacológicamente como escopolamina.

Se trata de isómeros del ácido trópico y las bases complejas tropina (en la atropina) y escopina (en la escopolamina), esta última difiere de la atropina por la presencia de un enlace por puente de hidrógeno en la porción escopina. (ver Figura 8)

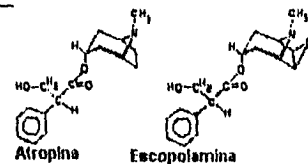


Figura 8. Fórmulas estructurales de la escopolamina (hioscina) y la hiosciamina (atropina)
(Bowman, 1985).

La escopolamina antagoniza las acciones muscarínicas de la acetilcolina, es un depresor y se utiliza clínicamente como sedante y tranquilizante menor, dosis excesivas pueden causar la muerte por depresión del centro respiratorio. Este fármaco se absorbe rápidamente por el tubo digestivo y también puede inyectarse, sólo el 1% de la escopolamina es eliminado sin cambios en la orina. La dosis usual para humanos es de 0.3 a 0.6 mg de bromhidrato de escopolamina como dosis única, administrada por vía subcutánea, oral o intravenosa (Bowman y Rand, 1984)

y como tóxico conjuntival 0.05 a 0.1 ml de una solución 0.2 a 0.5% se administran de 1 a 4 veces al día (Tyler, et al 1979).

La escopolamina penetra al sistema nervioso central, la administración sistémica de este fármaco disminuye el contenido de acetilcolina que se limita a los hemisferios cerebrales. A nivel de hendidura sináptica, la escopolamina puede bloquear los receptores presinápticos (Cooper, et al 1984). Los resultados de estudios en adultos humanos y monos han mostrando que la escopolamina produce deterioro amplio en las funciones cognitivas incluyendo memoria (Squire y Davis, 1981). La inyección del antagonista colinérgico escopolamina produce un deterioro dependiente de la dosis, en la retención de información cuando es administrado antes de la sesión de entrenamiento en una variedad de tareas cognitivas en animales (McGaugh, 1989).

NEUROBIOLOGIA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA.

El aprendizaje y la memoria presentan varios aspectos fenomenológicos diferentes de acuerdo al nivel de organización biológica que se considere, pudiéndose enfocar ya sea sobre conductas complejas e interacciones informacionales con el medio ambiente, comunicaciones interneuronales y relación de estructuras cerebrales, o sobre procesos de señalamiento y transducción a nivel molecular y celular (Matties, 1989). Las células neuronales pueden ser juzgadas como los elementos principales del sistema nervioso (sin descartar completamente a las células gliales). Asumiendo que el número de neuronas no cambia durante la formación del aprendizaje y la memoria, y que sus propiedades principales están determinadas por el control genómico, un cambio en la estructura funcional de las células, el cual puede atribuirse al aprendizaje, se ha considerado a cambios en el número o en las propiedades sinápticas de las neuronas (Matties, 1989). Otro aspecto relacionada a la arquitectura principal de los sistemas complejos de auto-organización es que poseen funciones adaptativas. Una señal como una entidad física o química únicamente gana el carácter de información bajo la interacción con un sistema individual. La señal de una molécula transmisora comunica la información intracelular cuando ésta reacciona con la célula sensible al transmisor (receptor); la célula obtiene un contenido de información cualitativamente diferente con respecto al sistema nervioso completo. La información a nivel

del sistema nervioso o de todo el organismo está basada sobre una actividad en esta estructura funcional y no puede ser reducida al nivel de elementos sencillos o de su relación específica. Por ejemplo, la memoria en el sentido conductual no tiene equivalente neurobiológico en un cultivo de células neuronales, el cual carece de la estructura funcional del sistema nervioso, a pesar de que tal preparación ofrece considerables ventajas para la examinación de mecanismos específicos fundamentales de almacenamiento de la información en el sistema completo. La morfología del cerebro o de redes parciales del mismo, no representan una huella de memoria más que como lo hace un evento bioquímico en una neurona. A partir de este momento se entenderá por huella de memoria como "cualquier cosa que sea la representación interna de la información específica almacenada en el tiempo subsecuente" (Bower y Hilgard, 1985). La información proviene únicamente de estructuras sistémicas en operación, pero es demasiado peligroso y confuso hablar de "flujo de información aprendida de la membrana al genoma". La formación de la memoria como resultado del aprendizaje asociativo intenta principalmente el apareamiento de dos señales específicas y su relación cuantitativa y dependiente del tiempo. Sin embargo, el almacenamiento resultante de información depende en gran medida de influencias adicionales que determinan considerablemente su fuerza y duración como son la atención, motivación, emoción y reforzamiento. Estas probablemente no sólo "modulan" gradualmente las señales específicas, sino también ejercen funciones de barrera en el curso de la formación de la memoria, permitiendo o evitando la ocurrencia de clases cualitativamente diferentes de almacenamiento de información en algunas estructuras del cerebro. Sin embargo, a pesar de considerar que la huella de memoria (base material de la información almacenada) se encuentra localizada, la adquisición y la recuperación de información almacenada en lugares definidos, requerirá no sólo de la intervención de subestructuras funcionales adicionales, sino también de la actividad de la mayoría del sistema nervioso (Matties, 1989).

MODULACIÓN DE LA MEMORIA

El aprendizaje y la memoria no ocurren aislados de otras conductas. En gran medida qué recordamos y cuánto podemos recordar depende de factores tales como niveles de atención

en el tiempo del aprendizaje y la naturaleza de los eventos que ocurren justo después de que la información ha sido registrada. Si las consecuencias fisiológicas de una experiencia son considerables, el organismo puede retener la experiencia por periodos de tiempo que llegan a meses o incluso años, si las consecuencias son triviales, la experiencia es olvidada rápidamente. Estudios conductuales del efecto de drogas u hormonas han demostrado que muchos agentes diferentes dados brevemente después del entrenamiento pueden deteriorar o facilitar la memoria. de forma general, y a reserva de tratar este aspecto con más detalle posteriormente, si una droga se administra después del entrenamiento (post-entrenamiento), pero antes de una prueba de evaluación de retención de lo que fue aprendido en una prueba conductual determinada, la droga puede alterar el proceso de operación después del entrenamiento (Squire, 1987). Es importante conocer cuales sistemas de neurotransmisores están involucrados en la mediación de los efectos sobre la memoria, cómo esos sistemas ejercen el efecto y dónde los tratamientos farmacológicos afectando la memoria pueden imitar la acción de sistemas endógenos neurales cuya función usual esta influyendo la fuerza de la memoria. La mayoría de los neurotransmisores están de hecho involucrados e influyen en la memoria a través de una clase de acción moduladora (Squire, 1987).

Los principales conceptos que han sido guía de las investigaciones neurobiológicas de la memoria incluyen una distinción entre sistemas neurales intrínsecos y extrínsecos, el concepto de modulación, una distinción entre mecanismos de almacenamiento a corto y largo plazo, y el concepto de consolidación (Squire y Davis, 1981).

El sistema intrínseco se refiere a las rutas en donde las representaciones de la información se desarrollan, presumiblemente como resultado de la alteración en la eficiencia sináptica; el sistema extrínseco se refiere a las rutas que influyen el desarrollo, mantenimiento o expresión de la memoria, pero las cuales no pueden contener en sí mismas la memoria (Squire y Davis, 1981). A nivel conductual el término modulación tiene un significado más o menos preciso, en el caso de la memoria y el aprendizaje, parece razonable que los eventos cerebrales corresponden a procesos en los que el reforzamiento podría modular la naturaleza y fuerza de la memoria (ya que el valor de la información, y si ésta puede o no ser almacenada en la memoria) depende en parte sobre los eventos que ocurran después

de que ha sido registrada. Es de interés considerar una variedad de tratamientos farmacológicos que apoyan la presencia de efectos sobre la retención de información, en una serie de tareas conductuales, cuando son aplicados después del entrenamiento inicial, de tal forma que sugieren influencias moduladoras sobre la red intrínseca que contiene la información (Squire y Davis, 1981).

Un problema antiguo en la investigación sobre la memoria se refiere a la existencia de diferentes clases de memoria, se distinguen tres procesos fundamentales: la entrada sensorial de información, el papel funcional en el procesamiento de la información, y la duración de su persistencia. Una distinción comúnmente aceptada es la existencia de una memoria a corto plazo (MCP) y la memoria a largo plazo (MLP) esta clasificación deriva de los estudios clásicos de Ebbinghaus al final de la última centuria y de las investigaciones de Muller y Pilzecker en 1900 (citados por Matties, 1989). Entre las razones para suponer que la MLP implica diferentes mecanismos neurales con respecto a la MCP están: a) la posibilidad de que la formación de memoria a largo plazo, y no en el aprendizaje inicial o MCP, dependa de síntesis de nuevas proteínas cerebrales y b) la observación de que pacientes amnésicos tienen dificultad para adquirir nuevas memorias a pesar de la habilidad intacta para recordar dígitos y el mantenimiento de la información a corto plazo. El desarrollo de la MLP parece ocurrir sobre periodos de tiempo y puede involucrar eventos bioquímicos que alteran la conectividad sináptica de un modo estable, o cambios morfológicos en la topografía de dicha conectividad. El hecho de que la memoria se desarrolla sobre el tiempo algunas veces es llamado proceso de consolidación. En gran parte esta idea se fundamenta en los resultados experimentales que indican que el deterioro de memoria por tratamientos post-entrenamiento es menos efectivo a mayor intervalo entre entrenamiento y tratamiento. La consolidación se define como el proceso relativo de vida corta de transición de un sistema lábil de almacenamiento a corto plazo a un sistema viable de almacenamiento a largo plazo, conociendo el periodo de tiempo después del entrenamiento durante el cual la memoria puede ser interrumpida (Squire y Davis, 1981).

Los investigadores Muller y Pilzecker (1900) (citados por McGaugh, 1989), sugieren que después de que la información fue almacenada en la MCP, ciertos procesos dependientes

del tiempo son necesarios para consolidar la huella de MLP. Ellos también encontraron que durante la MCP y la consolidación de la MLP la huella fue muy sensible a varias intervenciones; pero cuando la memoria fue consolidada, esta es relativamente estable e insensible a los disturbios.

Numerosos estudios utilizando diferentes clases de influencias experimentales confirman estas sugerencias y determinan más precisamente el curso del tiempo de MCP y la consolidación de MLP. Sin embargo algunos resultados también indican que durante la consolidación de MLP, la retención fluctúa, la MCP obviamente desaparece antes de la formación final de la huella a largo plazo, sugiriendo la necesidad de un estado de memoria intermedio (EMI), (Matties, 1989). La dependencia de formación de MLP sobre la síntesis macromolecular, se demostró no únicamente por la supresión de ésta por inhibidores, sino también por numerosos datos experimentales que han revelando un incremento en la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), proteínas y glicoproteínas durante la adquisición y por algún tiempo después del aprendizaje (Dunn, 1980). Estos resultados sugieren que la inducción de varios estados de síntesis macromolecular y procesamiento dependen sobre la base de actividad sistémica, y que el control de formación de glicoproteínas está relacionado con el almacenamiento de información a largo plazo en el sistema nervioso.

La memoria permanente no se forma al momento de que la nueva información es adquirida. La retención es marcadamente influenciada por la administración de tratamientos dados inmediatamente después del aprendizaje (McGaugh y Hertz, 1972). Dichos tratamientos afectan la retención por la alteración post-entrenamiento de procesos neuronales, fundamentalmente el almacenamiento de información adquirida recientemente (McGaugh, 1966). Investigaciones sobre la consolidación de huellas de memoria permanente se han enfocado en gran medida sobre condiciones experimentales que interrumpen la retención. Es claro que la amnesia retrograda puede ser producida por una variedad de tratamientos experimentales administrados post-entrenamiento (McGaugh y Hertz, 1972).

Existen en la actualidad varias investigaciones realizadas en humanos, que ponen de manifiesto que los tratamientos post-entrenamiento alteran la retención en forma retrógrada

(Agranoff 1980; Bowman, et al. 1979; Cherkin, 1969; Menzel, 1983; Weingartner y Parker, 1984).

Parece razonable preguntar por qué la susceptibilidad a la influencia moduladora post-entrenamiento de la información adquirida recientemente es un rasgo común de la memoria. Una posible explicación es que las huellas permanentes son mejor hechas lentamente, quizá a causa de que requieren la síntesis de nuevas moléculas (McGaugh, 1989). El hecho de que el almacenamiento de la memoria sea deteriorado por la inhibición de la síntesis de proteínas apoya este punto de vista (Squire y Davis, 1981). Otra posibilidad es que la susceptibilidad post-entrenamiento a influencias moduladoras provee una oportunidad para que los sistemas endógenos influyan en la fuerza de la huella de la memoria (Gold y McGaugh, 1975; Kety, 1972).

La retención puede ser incrementada por una amplia variedad de tratamientos post-entrenamiento, incluyendo estimulación eléctrica del cerebro (Kesner, 1982; McGaugh y Gold, 1976), drogas (Dunn, 1980; McGaugh, 1973; Squire y Davis, 1981), y hormonas y neuromoduladores (de Wied, 1984; Gold y Zornetzer, 1983; McGaugh, 1983; McGaugh y Gold, 1988).

Una premisa básica es que los procesos de almacenamiento de la memoria están modulados por la acción de sistemas endógenos activados por las experiencias de aprendizaje. Hay evidencias considerables de que la retención puede ser modulada por la administración de hormonas y neuromoduladores que son normalmente liberados por experiencias comparadas a las utilizadas en el entrenamiento, así mismo se presentan también evidencias de que la retención puede ser influida por tratamientos que alteran el funcionamiento de estos sistemas. Además, las evidencias de estudios recientes prueban que los sistemas hormonales influyen en el almacenamiento de la memoria a través de su acción sobre sistemas neuromodulatorios en regiones específicas del cerebro (McGaugh, 1989). Tiene significado particular el hecho de que el efecto de tales tratamientos es dependiente del tiempo. Esto es, los tratamientos son generalmente más efectivos sobre la retención cuando son administrados inmediatamente después del entrenamiento. Debido a

que los animales no están bajo la influencia directa de las drogas, ya sea en el aprendizaje original o en la prueba posterior de retención, los resultados de estos estudios son generalmente interpretados como indicativo de que los tratamientos influyen sobre la memoria por modulación en el almacenamiento de la información. Obviamente, los tratamientos administrados antes del aprendizaje, es decir, dados pre-entrenamiento, pueden afectar directamente la ejecución por una variedad de razones que no están relacionadas con la adquisición de la información. Por supuesto, se requiere cuidado en la interpretación de los resultados de los experimentos que utilizan tratamientos post-entrenamiento, debido a que hay evidencias de que, bajo las mismas condiciones, tales tratamientos pueden inducir dependencia de estado (Izquierdo, 1984). Puede ser que la información se almacene en un estado del cerebro inducido por el tratamiento y ser así menos accesible bajo otro estado del cerebro. También se ha sugerido que tratamientos post-entrenamiento actúan como reforzadores y/o castigos, o simplemente alterando la percepción del animal a la intensidad del estímulo motivacional (por ejemplo un choque eléctrico en las patas) utilizado en la prueba de entrenamiento (Carey, 1987; Izquierdo, 1986).

Investigaciones en ésta área han implicado una amplia variedad de sistemas hormonales, neuromoduladores y neurotransmisores, indicando que la memoria puede ser influenciada (incrementada o deteriorada), por tratamientos post-entrenamiento que afectan sistemas monoaminérgicos, colinérgicos y aminoácidos inhibitorios, así como sistemas peptídicos, incluyendo ACTH, y péptidos opioides. Una pregunta central es si los efectos moduladores de la memoria de tratamientos que afectan sistemas hormonales y de transmisores, repercuten en la función de procesos que están normalmente involucrados en el almacenamiento de la memoria. Los resultados de los estudios recientes aportan un número creciente de evidencias de la presencia de interacciones y convergencias entre la influencia de varios tratamientos que actúan como moduladores de la memoria, enfatizando claramente las interacciones entre los sistemas adrenérgicos, colinérgicos y péptidos opioides, así como, interacciones de estos sistemas con otros sistemas hormonales y moduladores que influyen en el almacenamiento de la memoria (McGaugh, 1989).

INFLUENCIA COLINÉRGICA SOBRE EL ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA.

Gran cantidad de evidencias indican que el sistema colinérgico está involucrado en el almacenamiento de la memoria (Bartus, et al., 1985). El interés en los sistemas colinérgicos y la memoria surgió dramáticamente después de la publicación de reportes que indican que la enfermedad de Alzheimer esta acompañada por un decremento en la función colinérgica (Bowen, et al., 1976; Davis y Maloney, 1976; Perry, et al., 1977). Y estas investigaciones son resumidas en un número de excelentes revisiones (Bartus, et al., 1982; Coyle, et al., 1983, Bartus, et al., 1985). Se ha encontrado que pacientes con la enfermedad de Huntington, caracterizados clínicamente por movimientos involuntarios y demencia, tienen severa degeneración neuronal en el ganglio basal del cerebro anterior, zona abundante en acetilcolina y ácido γ -amino butírico (GABA). Por otro lado, pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer tienen una disminución significativa de la actividad de la acetilcolinesterasa en estructuras cerebrales tales como caudado, putamen, corteza frontal, e hipocampo (Russell, 1982); la autopsia de pacientes con enfermedad de Alzheimer reveló lesiones en las neuronas colinérgicas de el núcleo basal de Meynert (Whitehouse, et al., 1982).

Así mismo, estudios recientes apoyan que otros sistemas cerebrales, entre los que se encuentran los noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, gabaérgicos, etc., también disminuyen su actividad en la enfermedad de Alzheimer (Iversen y Rossor, 1984), presentándose una particular y marcada reducción de células en los sistemas cerebrales basales colinérgicos, que incluyen el núcleo basal de Meynert y el septum, los cuales se conoce que proveen proyecciones colinérgicas a otras regiones del cerebro incluyendo la corteza y el hipocampo. Empero, gran cantidad investigaciones señalan también que el funcionamiento de los sistemas colinérgicos declina con el envejecimiento (Decker y Gallagher, 1987).

Estudios recientes han confirmado los resultados de Stratton y Pretinovich (1963), de que la retención en una tarea en laberinto se incrementa por inyecciones sistémicas post-entrenamiento de dosis bajas de fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa. Así mismo, con la inyección de diversas drogas colinérgicas administradas pos-entrenamiento, se han observado incrementos en la realización de tareas relacionadas con la memoria, de una

amplia variedad de pruebas conductuales, entre las que se encuentran la evitación activa (Flood, et al., 1981) y evitación inhibitoria, así como aprendizaje de discriminación motivado aversivamente. Estas investigaciones ponen de manifiesto que la acetilcolina, liberada por el entrenamiento, está involucrada en la modulación del almacenamiento de la memoria (McGaugh, 1989). También se han reportado varios estudios en los que la retención se incrementa con administración sistémica post-entrenamiento de agonistas muscarínicos colinérgicos incluyendo arecolina y oxotremorina (Barratti, et al., 1984; Cherkin y Flood, 1988, Flood, et al., 1981; Itrouini-Collison y McGaugh, 1988); donde los efectos sobre los receptores de agonistas colinérgicos, administrados post-entrenamiento, son dependientes tanto del tiempo como de la dosis.

Gower (1987) reportó que en ratas, la retención de una respuesta de evitación inhibitoria se incrementa por la administración post-entrenamiento de secoverina, un antagonista muscarínico que actúa a nivel de bloqueo de receptores, mediando de esta forma la inhibición de acetilcolina liberada. Sin embargo, la secoverina, en dosis que fue inefectiva cuando se administró sola, potenció el efecto facilitador de la memoria inducido por fisostigmina. Estos resultados son consistentes con los reportados previamente por Flood y sus colaboradores en estudios utilizando pruebas de evitación activa (Flood, et al., 1983). Estos investigadores encontraron la potenciación de los efectos de facilitación de memoria por inyecciones post-entrenamiento intraperitoneales o intracerebrales, a dosis bajas, de colinérgicos como la arecolina, oxotremorina y cloruro de edtrofonium (inhibidor de colinesterasa), cuando estas drogas se dieron concurrentemente. Es claro que la inyección de antagonistas colinérgicos, como la atropina, escopolamina y pirenzepina, produce deterioro en la retención, dependiente de la dosis, cuando son administrados previo al entrenamiento en una variedad de tareas conductuales (Aigner y Mishkin, 1986; Flood y Cherkin, 1986; Caulfield, et al., 1983; Hagan, et al., 1986). Tales resultados podrían deberse a la influencia sobre otros procesos diferentes al almacenamiento de memoria. Sin embargo, mientras que varios investigadores han encontrado un deterioro en la retención por administración post-entrenamiento de antagonistas anticolinérgicos en una variedad de tareas conductuales (Baratti, et al., 1984; Flood y Cherkin; Itrouini-Collison y McGaugh, 1988; Kameyama, et al, 1986), otros no han encontrado deterioro significativo en la retención inyectando post-entrenamiento las mismas sustancias (Gower, 1987; Hagan, et

al., 1986). Generalmente los estudios que encuentran deterioro con inyecciones post-entrenamiento de antagonistas colinérgicos han utilizado dosis tan altas como las requeridas para producir deterioro con inyecciones pre-entrenamiento.

Las recientes investigaciones sobre la influencia colinérgica en la memoria son motivadas por un interés en encontrar o desarrollar un tratamiento apropiado de drogas para la enfermedad de Alzheimer y otros desordenes de memoria en los cuales se han encontrado alteraciones en el sistema colinérgico. La premisa general de estas investigaciones es que puede ser posible restaurar el funcionamiento colinérgico a través del uso de agonistas colinérgicos, inhibidores de colinesterasa u otras drogas que puedan incrementar la activación de receptores colinérgicos muscarínicos (Bartus, et al. 1985). Así mismo, la idea de que los agonistas colinérgicos pueden ser de utilidad como fármacos correctivos en los desordenes mentales, se ha alentado a partir de las investigaciones que han demostrado que la escopolamina puede producir algunos signos de demencia en sujetos normales (Dratchman y Leavitt, 1974; Beatty, Butters y Janowsky, 1986).

A través de la historia de la farmacología conductual se han desarrollado metodologías y procedimientos que han ayudado a determinar las variables farmacológicas, conductuales y fisiológicas que intervienen en los procesos de memoria y aprendizaje; en la mayoría de estos procedimientos se ha recurrido a la utilización de drogas para poder obtener evidencias sobre las posibles causas que determinan una conducta de los individuos sujetos a experimentación con las técnicas conductuales (Pickens, 1977). Si uno desea conocer cómo el cerebro interviene en el almacenamiento de la memoria, entonces las drogas pueden ser vistas como herramientas para diseccionar la maquinaria neural involucrada en la memoria y revelar tanto como sea posible acerca de los sistemas de neurotransmisores y los pasos bioquímicos involucrados. Las drogas también pueden ser vistas como herramientas para revelar los principios estructurales de la memoria, tales como cambios de la misma en el tiempo. El amplio rango de efecto de las drogas sobre la conducta es útil y de primera importancia para entender si un cambio en ejecución refleja un cambio en el almacenamiento de la memoria en sí mismo, un cambio en un sistema de significación biológica que influya la memoria, o

un cambio no relacionado enteramente con la memoria que aparece únicamente a causa del estudio que afecta una medida particular de ejecución (Squire y Davies, 1981).

Existen técnicas conductuales que son útiles en el análisis de los efectos conductuales de las drogas (Pickens, 1977) y que pueden ser usadas en animales para la prueba de fármacos utilizados clínicamente. En los párrafos siguientes se describen algunos estudios en los que se han utilizado los procedimientos de condicionamiento de evitación activa con diferentes drogas.

UTILIZACION DEL PARADIGMA DE EVITACIÓN ACTIVA.

Las investigaciones sobre aprendizaje y memoria han revelado la participación de diversos neurotransmisores y neuroreguladores, sin embargo, en la actualidad no es posible determinar de forma clara y precisa la influencia de los diferentes sistemas neuroquímicos en estos procesos cognoscitivos. La forma en que se ha abordado este problema consiste básicamente en estudiar cómo se modifica la ejecución de una respuesta, en una tarea determinada, como resultado de una experiencia ante diferentes manipulaciones farmacológicas. Estas manipulaciones implican la administración de sustancias que aumentan la actividad del neurotransmisor (agonistas) en cuestión y la administración de sustancias que disminuyen su actividad (antagonistas). Las sustancias utilizadas pueden actuar sobre la síntesis del neurotransmisor y la concentración del mismo a través de su recaptura o liberación, así por ejemplo, los bloqueadores competitivos de la captación de colina tales como hemicolinio-3 o la trietilcolina, disminuyen la concentración de ACh al impedir que reaccione la colina con el ion acetato, mientras que los agonistas muscarínicos como la oxotremorina modulan la liberación inducida de ACh al actuar sobre los receptores presinápticos, aumentando con esto la concentración de ACh en la hendidura sináptica.

En investigaciones sobre memoria orientadas a estudiar la adquisición de información, la administración de drogas se realiza antes del inicio de la tarea conductual que se desea realice el animal, mientras que cuando el punto de interés es el proceso de consolidación de la información o mantenimiento de la respuesta, los tratamientos se administran después de la sesión de entrenamiento. En los estudios en los que interesa saber cuáles son los mecanismos

que permiten que una respuesta o conducta adquirida pueda mantenerse y manifestarse, el procedimiento que se sigue consiste en entrenar primero a los sujetos a que adquieran una determinada conducta y posteriormente suministrarles un tratamiento farmacológico. Es importante considerar también el tipo de tarea conductual a utilizar, dependiendo los efectos que se desee evaluar de las drogas a utilizar.

El uso del paradigma de evitación activa en dos sentidos para el estudio del aprendizaje y la memoria, utilizando diversos fármacos, ha tenido un auge importante en los últimos años. Así por ejemplo, Archer, et al. (1984) determinaron el efecto de la administración de zimeldine y alaproclato, drogas depresoras del SNC, sobre la adquisición de evitación en dos sentidos concluyendo que zimeldine (5–10 mg/kg, ip), pero no alaproclato, impidió la adquisición en evitación en dos sentidos. La deficiencia de adquisición fue también causada por citralopram y fluoxetina, pero no por otras drogas antidepressivas. La acción a largo plazo de p-cloro-anfetamina (20 mg/kg) antagonizó el efecto agudo de zimeldine y tratamientos crónicos con zimeldine (15 días, 1x50 µmol/kg) también causaron una deficiencia de evitación en dos sentidos. Estos datos sugieren algún involucramiento de serotonina (5-HT) en la deficiencia observada en evitación activa causada por el tratamiento agudo de zimeldine.

El zimeldine retardó la adquisición de evitación en dos sentidos que fue acompañada por un incremento en el número de errores a responder a la presentación del choque.

Huang y Wilson (1984) analizaron los efectos de dl-cathinone, d-amfetamina, y cocaína sobre respuestas de evitación condicionada y sus interacciones con haloperidol y metisergida en ratas macho Wistar. Los tres estimulantes produjeron incrementos significativos en la respuesta de cruzamiento durante el intervalo inter-ensayo (IEE) y en el número de respuestas de evitación y un decremento en las latencias de evitación. Estas acciones fueron antagonizadas con tratamientos con haloperidol (0.07 y 1.5 mg/kg, ip). Los pretratamientos con metisergida (1.0 y 2.0 mg/kg, ip) incrementa el efecto de los tres estimulantes sobre las respuestas durante el IEE, pero no sobre los otros parámetros del procedimiento. Estos resultados sugieren que el efecto de estos estimulantes sobre la respuesta de evitación puede ser mediada por sistemas dopaminérgicos. Además, estos cambios inducidos por los estimulantes sobre la respuesta durante el IEE probablemente también involucren acciones sobre sistemas serotoninérgicos ya que la metisergida es un

antagonista de los receptores 5HT_{1D} y 5HT₂, pero agonista 5HT₄ con menor afinidad por la DA.

Tradicionalmente se ha considerado la conducta de evitación como un medio útil de selección y estudio de drogas antipsicóticas (Sanger, 1985), ya que tales fármacos interrumpen la habilidad del animal a evitar choques a dosis que no previenen el escape del choque. Sin embargo, una gran variedad de drogas que actúan centralmente incluyendo hipnóticos, sedantes y ansiolíticos, deterioran tanto las respuestas de evitación como las de escape a dosis semejantes (Sanger, 1985). Se ha encontrado que la clozapina interviene con las respuestas de evitación pero no con las de escape y este efecto sobre conducta de evitación fue aparentemente un factor importante que permitió la selección de clozapina para pruebas clínicas en pacientes con esquizofrenia (Sanger, 1985). Estudios previos han mostrado que la clozapina produce efectos diferentes a otras drogas antipsicóticas sobre respuestas de reforzamiento positivo pero puede dar desordenes similares en la conducta de evitación. Al investigar en más detalle las acciones de clozapina sobre las respuestas de evitación, el efecto de esta droga fue comparado con el producido por haloperidol y clordiazepóxido en ratas entrenadas a evitar choque en una tarea de evitación activa en dos sentidos. La administración aguda de cada una de las tres drogas reduce las respuestas de evitación e incrementa los errores de escape; sin embargo, la clozapina produce este último efecto a dosis altas. Con administraciones repetidas de cada droga durante 4 días, se desarrolló rápidamente tolerancia al efecto de clozapina, aumentó el efecto de haloperidol, y no hubo cambio sistemático en la acción de clordiazepóxido. La interrupción de la respuesta de evitación después de la administración aguda de clozapina no reflejó la acción antipsicótica clínica de la droga (Sanger, 1985).

Martín, et al. (1985) estudiando el efecto de la fenliclidina (FC) sobre evitación activa y escape en ratas, establecen que dado que los movimientos de un lado de la cámara al otro requiere menos coordinación que saltar a un sitio específico, podría reducirse el efecto de la ataxia sobre la tarea de evitación; además, la ejecución en cámara de dos vías se usa comúnmente para evaluar las drogas psicoactivas y una descripción sobre los efectos de FC en esta conducta podría ayudar a la comparación con otras drogas. Estos

investigadores administraron pre-entrenamiento fenciclidina (0.0, 1.0, 5.0, 10.0 mg/kg ip) a ratas entrenadas en prueba de evitación activa en dos sentidos por 5 días consecutivos. Se observó un incremento dependiente de la dosis en ambos tipos de conducta: evitación y error a escapar; no obstante, los animales continuaron cruzando de un compartimiento al otro durante los intervalos inter-ensayo, lo que indicó que ellos fueron capaces de hacer respuestas adecuadas. Se detectaron indicios de desarrollo de tolerancia.

Gibbons, et al. (1981) utilizaron el alucinógeno mezcalina, en un procedimiento combinado de choque Inescapable (CHI) y evitación pasiva en dos sentidos. Indicaron que la mezcalina administrada a ratas sin CHI, deterioró la adquisición en forma dependiente de la dosis y desarrolló tolerancia a este deterioro. La mezcalina dada a ratas con CHI no tuvo efecto sobre la adquisición a pesar de que los niveles de adquisición fueron los mismos para ambas ratas con y sin CHI y sin droga. Sin embargo, tratamientos crónicos (5 días) facilitaron la adquisición. Estos experimentos demuestran una interacción entre el CHI, el cual presumiblemente es un estresor y la mezcalina. Los datos son consistentes con la observación de que en animales expuestos a estresores supuestos (es decir choque y manipulación) los alucinógenos pueden facilitar la conducta de evitación, mientras que en otras situaciones, los alucinógenos deterioran esta conducta.

Los alucinógenos prototípicos LSD y mezcalina tienen efectos duales sobre la conducta, estos dos efectos son quizá mejor demostrados en tareas de evitación activa en dos sentidos en donde LSD y mezcalina ambos deterioran o facilitan la respuesta de evitación.

Nasello, et al. (1990) estudiaron el efecto de la hormona luteinizante (LHRH) sobre la conducta de evitación condicionada y encontraron que LHRH (100 mg/kg, sc) deteriora la adquisición del condicionamiento de evitación en dos sentidos. Este deterioro es parcialmente potenciado por una pre-administración con α -metiltirosina (α -MT; 250 mg/kg ip); así mismo, el ácido fusárico (10 mg/kg) administrado 5 horas después de α -MT parcialmente revierte este efecto. Se ha reportado que la administración de LHRH produce deterioro o incremento de la retención del condicionamiento de evitación pasiva y activa dependiendo de la dosis y la intensidad del choque (Nasello, et al., 1984).

Mora, et al. (1991) estudiaron los efectos de LHRH sobre la adquisición de respuestas de evitación condicionada (RECs) y la movilidad espontánea en ratas macho adulto. Los resultados fueron los siguientes: 1) LHRH (1.0 y 2.5 $\mu\text{g/rata}$) administrada a través de una cánula implantada esterotáxicamente dentro del ventrículo lateral, indujo un deterioro en la adquisición de RECs, con un incremento en la movilidad global, en el levantamiento de la rata, sacudimiento de cabeza y conducta de acicalamiento; 2) LHRH (1.0 $\mu\text{g/rata}$) inyectada dentro del hipocampo o núcleo acumbens indujo también un deterioro en la adquisición, el cual es evidente 15 min. después del tratamiento. En cambio, la inyección intraestriatal indujo una interrupción inmediata de esta conducta; y 3) hay una buena relación dosis-respuesta para LHRH administrada intraestriatalmente entre 7.8 y 62.5 ng/rata. Los resultados sugieren que el estriado podría ser el foco de inhibición inducida por LHRH de RECs.

Sansone, et al. (1991) investigaron el efecto de la combinación de nicotina-oxiracetam sobre el aprendizaje en tareas de evitación pasiva y activa llegando a la conclusión de que, en ratones, la droga nootrópica oxiracetam (50.0 mg/kg, ip) mejoró el aprendizaje en pruebas de evitación activa de ensayo múltiple, pero no afectó la adquisición de evitación pasiva de un ensayo. La nicotina, no fue efectiva a dosis de 0.25 mg/kg, pero mejoró las respuestas tanto en evitación pasiva como en evitación activa a dosis de 0.50 mg/kg; mientras que dosis de 1.0 mg/kg de nicotina se observó un efecto facilitador sobre evitación pasiva, pero en evitación activa se presentó una deficiencia ligera en la ejecución. La combinación de oxiracetam y nicotina mejoraron la evitación activa más que ambas drogas por separado. En pruebas de evitación activa, una combinación de oxiracetam con dosis bajas de nicotina ejercieron efectos de mejoramiento no observados con nicotina sola, aún a dosis altas. La droga nootrópica también previno la ligera acción depresora ejercida con 1.0 mg/kg de nicotina. Así, en la prueba de evitación activa, la activación nicotínica no parece ser el mecanismo neuroquímico principal involucrado en la acción de oxiracetam. Quizás, el oxiracetam y la nicotina activan diferentes tipos de mecanismos colinérgicos, pero no se puede excluir que otros neurotransmisores, particularmente las catecolaminas, pudieran estar involucrados en los efectos de facilitación de evitación producidos por nicotina y por la combinación de las dos drogas.

EFFECTOS DE LA ESCOPOLAMINA SOBRE TAREAS CONDUCTUALES.

La administración de escopolamina ha sido utilizada como un modelo para estudiar la memoria (Yamamoto, et al., 1990). Se ha encontrado que los efectos amnésicos producidos por la misma varían dependiendo de la dosis, especie animal, edad de los sujetos, tipo de paradigma utilizado y de la intensidad del reforzador (Elrod y Buccafusco, 1988), entre los muchos estudios realizados, a continuación se mencionan algunos que ponen de relieve la aseveración planteada en este párrafo.

Quartermain y Jung (1989) utilizaron la escopolamina para producir amnesia en tareas de evitación pasiva y evitación activa en un sentido y probaron el efecto de la anfetamina sobre la memoria de ratones. Los ratones fueron tratados con salina o escopolamina antes de la sesión de entrenamiento, evaluando la retención tres días después. Los ratones tratados con escopolamina fueron inyectados nuevamente con salina o anfetamina antes de la sesión de prueba, mientras que los controles salina recibieron una segunda inyección de salina. El grupo escopolamina presentó una fuerte amnesia, en tanto que los grupos salina-salina y escopolamina-anfetamina mostraron buena retención. Los ratones con tratamiento salina-escopolamina continuaron exhibiendo amnesia por un mes mientras que los grupos salina-salina y escopolamina-anfetamina mostraron memoria fuerte con un modesto decremento únicamente en la ejecución por un mes después de la primera prueba. La facilitación de la recuperación inducida por la administración de anfetamina persistió después de que los efectos agudos de la droga se habían disipado y por lo tanto la anfetamina actuó recobrando permanentemente la amnesia inducida previamente por escopolamina.

Elrod y Buccafusco (1988) evaluaron los mecanismos de amnesia inducida por escopolamina en evitación pasiva en ratas. Utilizaron dos versiones del paradigma de evitación. En el primer protocolo se empleó una prueba de ensayo múltiple con la finalidad de determinar los efectos de la escopolamina sobre la adquisición, determinando la ejecución durante cinco ensayos de entrenamiento sucesivos. El segundo protocolo empleó

una prueba de retención de un ensayo a las 24 horas. Las curvas dosis-respuesta indicaron un rango efectivo de dosis de 0.4 a 1.2 mg/kg con un decremento máximo en la ejecución a los 0.8 mg/kg. El tratamiento diferencial de escopolamina demostró que el efecto de la droga fue principalmente sobre el componente de adquisición. Con respecto a la dependencia de estado los autores argumentan que si el aprendizaje dependiente de estado se hubiera presentado, entonces la administración de escopolamina a las ratas antes del entrenamiento y la prueba debería haber producido una ejecución mayor que la observada en las ratas que únicamente recibieron escopolamina antes del entrenamiento, sin embargo las ratas entrenadas y probadas en presencia de escopolamina no tuvieron mayores ejecuciones que las ratas en las cuales se administró únicamente escopolamina antes del entrenamiento. Las ratas entrenadas en ausencia de droga tuvieron el mismo nivel de ejecución en presencia o ausencia de droga durante la prueba, por lo tanto se concluye que no se encontró que la escopolamina produzca deterioro de aprendizaje dependiente de estado. El efecto de la escopolamina ocurrió únicamente cuando la droga fue administrada previo al entrenamiento, los resultados de la prueba de repetición de 5 ensayos indican que el efecto de la escopolamina sobre la evitación pasiva no ocurre dentro de los primeros 5 minutos del primer ensayo. Los resultados de la prueba de un ensayo a las 24 horas, no fueron consistentes con la acción amnésica de la escopolamina para la retención, ya que este fármaco sólo produjo deterioro de la adquisición cuando se administró pre-entrenamiento.

Decker, et al. (1990) administraron tanto el antagonista muscarínico escopolamina como la benzodiazepina, diazepam, previo al entrenamiento, bajo una prueba de evitación inhibitoria de un ensayo, a ratones. Encontraron que se produce un deterioro dependiente de la dosis en la sesión de retención. Así mismo, para investigar la naturaleza del efecto de la escopolamina y del diazepam, utilizaron una prueba de ensayo múltiple en evitación inhibitoria. El entrenamiento se condujo de dos formas, en un caso se utilizaron ensayos continuos, en los cuales el ratón fue libremente del lado de choque al lado seguro de la caja de dos vías, en el otro caso, se realizaron ensayos discretos en los cuales el ratón fue removido del lado seguro de la caja al iniciar cada ensayo. En ambos casos, el entrenamiento prosiguió hasta que el animal evitaba cruzar al compartimiento de choque

por un tiempo específico para un sólo ensayo. La escopolamina (1.0 mg/kg ip) administrada antes del entrenamiento significativamente incremento el número de ensayos para alcanzar el criterio requerido, pero no afectó la retención cuando estos ratones fueron probados 2, 16 o 28 días después. En contraste el diazepam (1.0 mg/kg ip) no alteró significativamente el número de ensayos para alcanzar el criterio, pero disminuyó la retención de la respuesta inhibitoria en ratones entrenados usando ensayos discretos.

Con la utilización de un nuevo método para el estudio de la memoria y el aprendizaje, en ratas, Yamamoto, et al. (1990) informaron un procedimiento de adquisición repetida en un aparato de tres paneles. Esta prueba conductual consiste en hacer pasar a las ratas por diferentes paneles, en los que se encuentra el reforzador (comida) de tal forma que los sitios visitados por la rata permiten la evaluación de la memoria de trabajo del animal. En este paradigma experimental se estudió la memoria de trabajo y la deficiencia relacionada a una disfunción del sistema colinérgico en hipocampo. La justificación que dan Yamamoto, et al., para el desarrollo del método novedoso es que aunque el laberinto radial es frecuentemente utilizado para el estudio de la memoria de trabajo, ya que el sujeto tiene un patrón de elección para ganar porciones de alimento en esta prueba (Nagni et al., 1979; Watts et al., 1981), si el sujeto gana alimento en forma similar día tras día, los datos pueden reflejar la memoria de referencia más que la memoria de trabajo. La escopolamina en dosis de 0.56 mg/kg se administró intraperitonealmente 20 min. antes de que se efectuara la sesión de prueba. La escopolamina significativamente incrementó los errores y latencia en la corrida en la prueba de tres paneles, sin afectar el número de errores en el primer ensayo. En el procedimiento empleado en este estudio la escopolamina y el neurotóxico colinérgico AF64A produjeron una interrupción en la memoria de trabajo; así mismo se mostró que la minaprina, droga atípica antidepressante, revierte la amnesia inducida por escopolamina en forma dependiente de la dosis; también la fisostigmina, un inhibidor colinérgico, ejerce un efecto de mejoramiento sobre la amnesia inducida por escopolamina. Diversos agentes psicotrópicos afectan los sistemas colinérgicos cerebrales directamente o por vía de modulación inhibitoria de sistemas dopaminérgicos o serotoninérgicos (Giarman y Pepeu, 1962; Consolo, et al. 1972; Guyenet, et al. 1977).

Otro paradigma utilizado en los estudios de memoria es el de alternación espacial. Empleando este procedimiento Shannon, et al. (1990) investigó el efecto del tamaño del programa de razón fija (RF), la droga escopolamina y la interacción de ambos sobre la memoria de trabajo en ratas. Con motivo de determinar si el tamaño de RF influye en el porcentaje de respuestas correctas, la tasa de respuesta o ambos, se determinó la alternación espacial mantenida bajo programas de RF con presentación de comida en donde el intervalo entre ensayos fue variando entre 2,4,8,16 y 32 s dentro de cada sesión. La magnitud del tamaño RF sobre la palanca correcta e incorrecta varió sistemáticamente de 1,2, 4, 8 y 16 respuestas. Se determinaron las curvas dosis efecto de escopolamina (0.03, 0.10 y 0.30 mg/kg, sc) sobre la ejecución mantenida bajo valores de RF sobre la palanca correcta o incorrecta. En general la escopolamina produjo decremento relacionado con la dosis en porcentajes de respuestas correcta, además, la magnitud del efecto de escopolamina varió no únicamente con la dosis, sino también con la longitud del intervalo de retención y con los cambios en el tamaño de RF. Las tasas de respuesta fueron disminuidas en forma dependiente con la dosis por la escopolamina bajo todos los parámetros del programa. Estos resultados son consistentes con la interpretación de que la escopolamina puede selectivamente deteriorar los procesos de memoria en forma dependiente del tiempo, tales como la memoria de trabajo, pero también deteriora las variables dependientes del tiempo las cuales afectan la ejecución, dependiendo de la dosis y del programa de mantenimiento de la conducta.

Se ha encontrado que la escopolamina antagoniza el efecto de la fisostigmina cuando se administra previo a la prueba de escape, y también antagoniza el efecto de deterioro de un CHI administrado previamente (Anisman et al., 1981). En contraste, cuando Anisman y colaboradores trabajaron con el fármaco de acción periférica metil escopolamina, encontraron que esta droga no influyó en el efecto sobre estos paradigmas, sugiriendo que el efecto de la fisostigmina y del CHI involucran efectos centrales en el neurotransmisor ACh.

Moran (1993) utilizó el paradigma de laberinto en T para estudiar el efecto diferencial de escopolamina y mecamilamina sobre la memoria de referencia y la memoria de trabajo. El

efecto de la escopolamina (0.1–0.6 mg/kg, ip) y el antagonista nicotínico mecamilamina (1–10 mg/kg, ip) fueron comparados en una tarea de alternación y discriminación de laberinto en T en ratas, la escopolamina deterioró la ejecución de la prueba de alternación, en forma dependiente de la dosis y potenció el incremento en los errores en el grupo control cuando la demora entre corrida forzada y de elección aumentó de 0 a 30 s. La mecamilamina produjo deficiencia en la ejecución únicamente a dosis de 10 mg/kg e inhibió, en forma dependiente de la dosis, el incremento en errores en los controles cuando la demora fue de 30 s. En la prueba de discriminación de laberinto en T, únicamente la dosis de 0.6 mg/kg de escopolamina deterioró la ejecución de la prueba, mientras que para mecamilamina las dosis de 5 y 10 mg/kg provocaron deficiencias en la ejecución. Estos resultados confirman que las tareas de memoria de trabajo son más sensibles al bloqueo muscarínico central que las tareas de la memoria de referencia. También demuestran que en las condiciones de demora, la ejecución de la memoria de trabajo se incrementó después del bloqueo central colinérgico, mientras que la ejecución de la memoria de referencia se deterioró. Esto sugiere que los antagonistas centrales muscarínicos y nicotínicos tienen efectos de disociación sobre los procesos de memoria en ratas.

Beatty y Blerley (1985) estudiaron la influencia del bromuro de escopolamina, sobre la memoria de referencia y de trabajo en ratas, utilizando un laberinto radial de 12 brazos. Ambas dosis de droga 0.25 y 0.5 mg/kg aumentaron el número de errores de memoria de trabajo, pero no tuvieron efecto sobre errores en memoria de referencia. A dosis bajas (0.125 mg/kg) esta droga no tuvo efecto, comparado con el metil bromuro de escopolamina (0.5 mg/kg) que es un anticolinérgico con acción a nivel periférico. Algunos de los efectos conductuales de los anticolinérgicos sobre la memoria espacial son imitados por deslumbramiento o eliminación de señales visuales distales. Si la señal visual distal fue importante para el mantenimiento adecuado de la memoria de trabajo más que para la memoria de referencia, se puede explicar el efecto selectivo de la escopolamina sobre la memoria de trabajo. Pero, al cubrir el laberinto para evitar señales externas, se incrementaron los errores de la memoria de referencia sin incrementar significativamente los errores de la memoria de trabajo. Así, el efecto selectivo de anticolinérgicos sobre la

memoria espacial en laberinto radial es cualitativamente diferente de los efectos de restricción distal de señales visuales, lo que puede deberse a otras acciones de la droga.

En el trabajo de McFarland (1989) se evaluó el número de entradas a los brazos en un laberinto simétrico en Y realizadas por ratones a los que se les administró escopolamina, anfetamina o apomorfina. Estos tratamientos pueden alterar potencialmente tanto tendencias de alternación como tendencias de rotación. El número de entradas a las ramas del laberinto se incrementó por anfetamina, seguida por escopolamina y se redujo por apomorfina. Las tres drogas redujeron las tendencias de alternación espontánea e incrementaron la magnitud de sesgo a dirigirse consistentemente en la misma dirección (tendencia rotacional). Las tres drogas alteraron la secuencia de entrada a los brazos de patrones consistentes con alternación espacial a patrones consistentes con respuestas definidas egocéntricas. Estos resultados indican que la medida de alternación espontánea, un promedio del porcentaje de alternaciones de idas a la derecha y porcentaje de alternaciones de idas a la izquierda, es un buen índice de tendencias de alternación. Así cuando un animal no es capaz de orientarse sobre la base de un sistema extrapersonal (alocéntrico) como resultado de un tratamiento con droga, este se revertirá a un sistema egocéntrico. McFarland indica que sus resultados sugieren que si la memoria fue interrumpida por anfetamina y escopolamina entonces esto podría ser una afección en la memoria espacial alocéntrica.

Giordano y Prado-Alcalá (1986) realizaron una serie de experimentos para determinar si el sobre-entrenamiento en tareas de evitación pasiva protege contra las deficiencias provocadas en la prueba conductual por el bloqueo colinérgico que produce la atropina. En el primer experimento se evaluaron los efectos de diferentes dosis de atropina dentro del putamen caudado de ratas inmediatamente después del entrenamiento, y se encontró una deficiencia de retención dependiente de la dosis. En dos experimentos adicionales se observó que por un incremento en la magnitud del reforzador usado (intensidad de choque) en el entrenamiento, se produjo una protección contra la deficiencia de retención. Estos resultados sugieren la hipótesis de que; a) La actividad colinérgica del putamen caudado está involucrada críticamente en procesos de memoria que median la conducta de evitación

pasiva, y b) después del sobre-entrenamiento, el control de esta conducta es transferida del sistema colinérgico estriatal a otros sistemas neuroquímicos dentro o fuera del estriado.

El sobre-entrenamiento involucra diversos factores: número de ensayos, número de sesiones de entrenamiento, magnitud del reforzador. En el estudio realizado por Giordano y Prado-Alcala se decidió variar la magnitud del reforzador al probar diferentes intensidades de choque, manteniendo todos los demás factores constantes. Esta manipulación podría ser equivalente a tener diferentes cantidades de reforzador positivo, como en experimentos previos.

Se ha reportado que la administración de bloqueadores de receptores colinérgicos produce amnesia en conductas motivadas aversivamente. Sin embargo, cuando los animales son sometidos a relativamente altas intensidades de choque en las patas (sobre-reforzamiento), el tratamiento anticolinérgico no induce deterioro en la memoria de evitación pasiva. Situación por la cual Cruz-Morales et al. 1992b estudiaron si el efecto amnésico producido por escopolamina, al aumentar la magnitud del reforzador negativo, se establece gradualmente o si se alcanza un umbral. Para ello utilizaron ratas Wistar entrenadas en evitación pasiva con 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 o 3.0 mA; cinco minutos después del entrenamiento les administraron escopolamina (8.0 mg/kg, ip). Obteniendo un estado amnésico en los grupos que fueron entrenados con bajas intensidades (2.5 a 2.7 mA); y con las tres intensidades altas fue evidente una retención cercana a la ideal (Cruz-Morales et al. 1992b). Por lo que estos investigadores sugieren la presencia de un umbral en el efecto amnésico producido por la escopolamina.

Efectos similares se han observado con intensidades bajas, Quirarte et al. (1993) estudiaron el efecto protector de bajo-reforzamiento en evitación pasiva contra la amnesia inducida por escopolamina. Encontraron que a muy bajas intensidades de estimulación aversiva (bajo-reforzamiento), suficientes para producir aprendizaje, los animales son protegidos de la amnesia producida por escopolamina. Estos resultados sugieren que la acetilcolina está críticamente involucrada en consolidación de la memoria en pruebas de evitación pasiva, pero únicamente dentro de un rango limitado de intensidades de entrenamiento.

Existen muy pocos trabajos que investigan el efecto de la escopolamina en el paradigma de evitación activa en dos sentidos, uno de ellos es el de Bauer (1982) quien evalúa el efecto de la droga para esta prueba conductual en ratas de diferente edad (entre 1 y 90 días de nacidas). Las ratas fueron inyectadas (ip) con ambas solución salina o 0.5, 1.0, 4.0, 8.0, 16.0 y 36.0 mg/kg de escopolamina (ip) registrándose la actividad de las mismas durante un periodo de adaptación de 8 minutos, e inmediatamente se procedió a dar una sesión de 100 ensayos de evitación activa en dos sentidos, la intensidad de choque utilizada fue de 1.5 mA. En todas las edades la escopolamina incrementó el número de evitaciones y los cruces inter-ensayo a lo largo de la sesión de entrenamiento, al correlacionar las evitaciones y las respuestas inter-ensayo, se obtuvo una relación positiva, lo que sugiere que el incremento en las evitaciones fue debido, en parte, a al incremento de la actividad locomotora.

JUSTIFICACION

En la actualidad se han venido acumulando evidencias, tanto en estudios con animales como en humanos, que sugieren que el sistema colinérgico es un componente importante del circuito neuronal del aprendizaje y la memoria. La gran mayoría de esta evidencia es de tipo farmacológica. Por ejemplo, se ha demostrado que los agentes anticolinérgicos como la atropina y la escopolamina pueden disminuir la adquisición y ejecución de una variedad de conductas aprendidas (Decker, et al., 1990).

La mayoría de los estudios sobre el efecto de la escopolamina en la memoria han sido realizados con evitación pasiva, aunque este procedimiento en algunos casos puede tener ventajas (ya que se realiza un sólo ensayo) y es confiable en cuanto a la repetitividad de los resultados obtenidos. En el presente trabajo, se consideró necesario la realización de experimentos que involucren por un lado sesiones con varios ensayos de entrenamiento (sobre-entrenamiento), y por el otro en donde sea posible variar la intensidad del reforzador (sobre-reforzamiento), por lo que se decidió trabajar con el paradigma de evitación activa en dos sentidos. También se consideró importante evaluar el efecto del hidrobromuro de escopolamina sobre esta tarea. Partiendo de lo que sucede en tareas de evitación pasiva, en donde es posible provocar amnesia con dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina en ratas, y de los efectos de bajo y sobre-reforzamiento que se presentan en ésta prueba conductual al variar la intensidad de choque, en el presente estudio se trabajó variando la intensidad del reforzador negativo (intensidad de choque eléctrico), para tratar de determinar la presencia de un efecto protector en condiciones de sobre-entrenamiento tanto en baja como alta intensidad de corriente, utilizando la dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina.

OBJETIVOS

A) GENERALES.

- 1.- Obtener información acerca de la participación colinérgica en los procesos de consolidación y memoria en una tarea de evitación activa en dos sentidos.
- 2.- Evaluar la influencia del sobre-reforzamiento y sobre-entrenamiento en el proceso de consolidación de la información durante el paradigma de evitación activa en dos sentidos.
- 3.- Poner de manifiesto el efecto de la escopolamina sobre una tarea sobre-entrenada y sobre-reforzada bajo el paradigma de evitación activa en dos sentidos.

B) PARTICULARES.

- 1.- Determinar el efecto de la intensidad de choque eléctrico en la adquisición de una tarea de evitación activa en dos sentidos.
- 2.- Evaluar el efecto de la administración sistémica de escopolamina (8.0 mg/kg) en prueba de evitación activa en dos sentidos.
- 3.- Estudiar el efecto de la administración de escopolamina sobre el paradigma de evitación activa en dos sentidos, en ratas entrenadas con varias intensidades de estímulo nociceptivo.

METODOLOGIA

A) Sujetos: Se utilizaron ratas Wistar macho de 250 a 300 g al inicio del experimento. Se alojaron en cajas individuales en condiciones adecuadas de luz y temperatura en el bioterio de la ENEP Iztacala, con agua y comida disponibles, manteniéndose en esta condición por lo menos 2 días antes del inicio de la prueba conductual.

B) Drogas: Se utilizaron las siguientes sustancias; hidrobromuro de escopolamina (marca sigma) disuelto en solución salina y solución salina al 0.9%. Las drogas se administraron intraperitonealmente (ip), en un volumen de 0.1 ml/100 g de peso corporal, 5 minutos después de la sesión de adquisición.

C) Aparatos: Las cámaras de condicionamiento operante, modelo ENV-001, utilizadas en esta parte del trabajo, están construidas con acrílico y acero inoxidable, manufacturadas por la Asociación MED. Las cámaras requieren 24-28 volts de corriente directa. Las dimensiones de las cámaras son 60x40x40 cm, con piso de barras de acero inoxidable espaciadas 16 mm, las cuales a su vez están conectadas a un generador de choque eléctrico. Cada cámara está dividida en dos compartimientos idénticos por una puerta con un orificio en medio (la cual puede ser removible), cada compartimiento tiene en el techo una lámpara central que emite luz y actúa como estímulo condicionado (**EC**), cuatro fotoceldas, que registran los movimientos del animal; en el centro de la cámara se encuentra un bocina, que emite un sonido que también sirve como estímulo. Esta cámara está dentro de una caja sismorresistente, la cual tiene una lámpara, una mirilla y un ventilador.

Cada una de las cámaras está conectada a una interfase que registra los eventos y los envía a una computadora, donde son procesados. Los parámetros, que se registraron son: el número de respuestas de evitación y escape que hace el animal en cada uno de los ensayos realizados, así como la latencia de evitación.

D) Procedimiento: Durante la "Sesión de Adquisición", a cada rata se le dio un periodo de 5 min. de adaptación en la cámara, después de este tiempo, se inició la sesión de 50

ensayos. Cada ensayo consistió en la presentación de un estímulo complejo condicionado (EC=tono+luz) por 5 s; seguido por la presentación de un estímulo incondicionado (EI=choque eléctrico). Durante la presencia del EC el sujeto podía evitar el choque al cruzar hacia el otro compartimiento de la cámara. Si no cruzaba en un intervalo de 5 segundos se iniciaba la presentación del EI; y a partir de este momento una respuesta de escape o cruce al otro compartimiento terminaba con ambos estímulos (EC y EI). El intervalo inter-ensayo (ITI) fue de 30 s y todas las sesiones iniciaron con un ITI. Los parámetros registrados durante cada sesión fueron: número de respuestas de evitación, a partir del cual se calculó el por ciento de respuesta de evitación condicionada (%REC) y la latencia de cada respuesta de evitación (LatEv). Veinticuatro horas después se inició la "Sesión de Retención", en la cual cada rata recibió el mismo número de ensayos bajo las mismas condiciones que en la sesión de adquisición. Las ratas recibieron únicamente 2 sesiones de 50 ensayos cada una.

E) Diseño: Las ratas fueron distribuidas al azar en 4 grupos con un número de 8 sujetos (Ss). Cada grupo fue entrenado con una intensidad de choque de 0.3, 0.5, 0.7 ó 1.0 mA. Los grupos fueron a su vez divididos en tres subgrupos (ver Tabla 1): control (sin inyección), salina (solución 0.9%) y escopolamina (8.0 mg/kg). A partir del número de evitaciones obtenidas durante los 50 ensayos, se calculó el por ciento de respuesta de evitación condicionada (%REC) dividiendo el número de evitaciones totales entre el total de ensayos y multiplicando el resultado por 100. El valor de la latencia de evitación (LatEv) fue obtenido directamente, y se definió como el tiempo que tardó la rata en dar la respuesta de evitación, una vez que se presentó el estímulo condicionado. Se calcularon los valores promedio de los parámetros para cada subgrupo, (el cálculo del promedio del %REC y LatEv se hizo sumando el valor correspondiente al total de ensayos y dividiéndolo entre 50), con el fin de utilizarlos después en las diferentes pruebas estadísticas. Así mismo, para el caso de la respuesta de evitación se calculó el número de evitaciones por bloques de 10 ensayos en cada sujeto. Para los valores promedio de % REC y LatEv se aplicó la prueba estadística paramétrica de ANOVA factorial de medidas repetidas (Split plot o ANOVA mixto) en un diseño de 4x3x2 (choquexdrogaxsesión) para evaluar la presencia de diferencias significativas entre las sesiones de adquisición y retención y para los

factores choque y droga de cada subgrupo. Con la finalidad de saber entre que grupos y subgrupos se presentaron las diferencias, se aplicó la prueba post hoc de Fisher 'PLSD.

Por otro lado, para los promedios de LatEv, se calculó la razón del Valor obtenido en retención entre el Valor obtenido en adquisición (Razón RET/ADQ), y para determinar la presencia de diferencias estadísticas significativas dentro de cada grupo se aplicó la prueba de ANOVA de una vía, seguida del estadístico Duncan de rango multivariado, para detectar los subgrupos que presentaron diferencias. Es importante establecer que al utilizar la RAZÓN de los valores obtenidos en ambas sesiones de condicionamiento, permite hacer una comparación entre el valor obtenido antes y después y a su vez entre los diferentes subgrupos, confirmando de esta forma la existencia de diferencias debidas al tratamiento administrado.

Con el numero de evitaciones por ensayo se realizó un ANOVA mixto de 4x3x5 para cada subgrupo trabajado con motivo de detectar las diferencias y/o semejanzas en el comportamiento de los sujetos a lo largo de las sesiones de adquisición y retención. También se realizaron diseños factoriales considerando únicamente un factor droga o choque, así como la prueba post hoc de Fisher.

GRUPO (INTENSIDAD mA)	SUBGRUPO	NUMERO DE SUJETOS (N)
0.3	CONTROL	8
	SALINA	8
	ESCOPOLAMINA	8
0.5	CONTROL	8
	SALINA	8
	ESCOPOLAMINA	8
0.7	CONTROL	8
	SALINA	8
	ESCOPOLAMINA	8
1.0	CONTROL	8
	SALINA	8
	ESCOPOLAMINA	8

Tabla 1. Formación de grupos y subgrupos, así como número de sujetos que integran cada uno de los subgrupos.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se presentan los valores promedio del %REC con el error estándar de la media (ESM), para las sesiones de adquisición y retención, de los 12 subgrupos trabajados, se indica también el número de sujetos de cada subgrupo, así como la intensidad de corriente del choque eléctrico suministrado.

INTENSIDAD mA	SUBGRUPO	N	% REC ± ESM	
			ADQUISICION	RETENCION
0.3	CONTROL	8	33.0 ± 5.7	41.2 ± 9.0
	SALINA	8	21.2 ± 4.1	28.5 ± 6.6
	ESCOPOLAMINA	8	26.5 ± 6.3	26.7 ± 4.9
0.5	CONTROL	8	40.2 ± 7.5	56.7 ± 11.9
	SALINA	8	25.7 ± 4.7	56.7 ± 5.5
	ESCOPOLAMINA	8	30.0 ± 7.3	39.5 ± 10.1
0.7	CONTROL	8	29.0 ± 6.2	50.2 ± 10.2
	SALINA	8	23.5 ± 5.8	42.0 ± 6.8
	ESCOPOLAMINA	8	29.5 ± 3.9	50.7 ± 9.3
1.0	CONTROL	8	24.5 ± 6.3	30.0 ± 4.6
	SALINA	8	17.2 ± 8.2	31.0 ± 5.3
	ESCOPOLAMINA	8	20.2 ± 4.5	34.0 ± 8.9

Tabla 2. Valores promedio de % REC ± ESM para las cuatro intensidades de choque, con una dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina.

Los valores de ESM fluctúan entre 2.9 y 7.3 para la sesión de adquisición en todos los subgrupos indicando con esto la variabilidad que se presentó en la respuesta de evitación emitida por los sujetos en cada grupo trabajado. Para el subgrupo salina 1.0 mA se obtuvo la menor desviación (2.9) con respecto al valor medio obtenido en este subgrupo, mientras que para el subgrupo control 0.5 mA el valor obtenido (7.3) fue el mayor. Para la sesión de retención el subgrupo escopolamina 0.3 mA obtuvo el valor más bajo (4.9) y el subgrupo control 0.5 mA obtuvo el más alto (11.9). Sin embargo, a pesar de la dispersión de los datos, los valores del ESM indican que los promedios de % de REC son representativos de la distribución de datos obtenidos.

En todos los subgrupos trabajados, siempre fue mayor el número de evitaciones para la sesión de retención comparada con la sesión de adquisición. Los resultados obtenidos en general indican un incremento en las respuestas de evitación con respecto a la sesión de adquisición. El ANOVA mixto 4(choque)x3(droga)x2(sesión) indicó presencia de diferencias estadísticas significativas para el factor choque $F(3,84) = 3.286$, $P < 0.025$ y para el factor sesión $F(1,84) = 59.005$, $P < 0.001$ (el criterio de significancia estadística fue de $P < 0.05$). La interacción sesión x choque fue estadísticamente significativa $F(3,84) = 4.284$, $P < 0.0035$, lo que muestra que la intensidad del choque eléctrico fue determinante para el condicionamiento tanto en la sesión de adquisición como en la de retención.

La prueba post hoc de Fisher reveló que las diferencias presentadas fueron entre el grupo de intensidad de 0.5 mA con respecto a los grupos de intensidades 0.3 y 1.0 mA así como entre el grupo de intensidad 0.7 mA con respecto al grupo de intensidad 1.0 mA. Lo que pone de manifiesto que tanto la intensidad de 0.5 mA como la de 0.7 mA, bajo las condiciones trabajadas en esta investigación, produjeron un mayor aprendizaje de la tarea conductual de evitación. Sin embargo, para el factor droga y para la interacción sesión x droga no se presentaron diferencias estadísticas significativas

Con motivo de analizar el efecto de los factores choque y droga a lo largo de las sesiones de adquisición y retención, se formaron bloques de 10 ensayos cada uno (un total de 5 bloques) para cada uno de los sujetos trabajados bajo las diferentes condiciones de choque y tratamiento administrado. Los promedios de respuestas de evitación por bloques de 10 ensayos como función de choque, dosis y ensayo se presentan en las figuras 9 y 10. La simbología utilizada es la siguiente: **ctrad** se refiere al subgrupo control durante la sesión de adquisición, **ctret** se refiere al subgrupo control durante la sesión de retención, **salad** se refiere al subgrupo salina durante la sesión de adquisición, **salret** se refiere al subgrupo salina durante la sesión de retención, **escoad** se refiere al subgrupo escopolamina durante la sesión de adquisición y **escoret** se refiere al subgrupo escopolamina durante la sesión de retención. El número de evitaciones emitidas por los sujetos a lo largo de las sesiones fue analizado por un ANOVA mixto 4(choque)x3(droga)x5 (bloque de ensayos), este análisis mostró un incremento en la respuesta de evitación como función de los factores: Intensidad de choque $F(3,168) = 6.008$, $P < 0.0007$; droga $F(5,168) = 5.982$, $P < 0.0001$ y ensayos $F(4,672) = 47.446$, $P < 0.0001$. También

se obtuvieron diferencias estadísticas significativas en la interacción choque x ensayos $F(12,672) = 4.164$, $P < 0.0001$, lo que representa que el condicionamiento de la respuesta de evitación a lo largo de los ensayos fue dependiente de las intensidades de choque trabajadas. La interacción dosis x ensayos también fue estadísticamente significativa $F(20,672) = 1.796$, $P < 0.0178$, y es aparentemente debido a las menores respuestas de evitación dadas por la rata en la sesión de adquisición comparada con las emitidas en la sesión de retención, ya que el factor droga no tuvo efecto significativo en general comparado con los grupos control y salina.

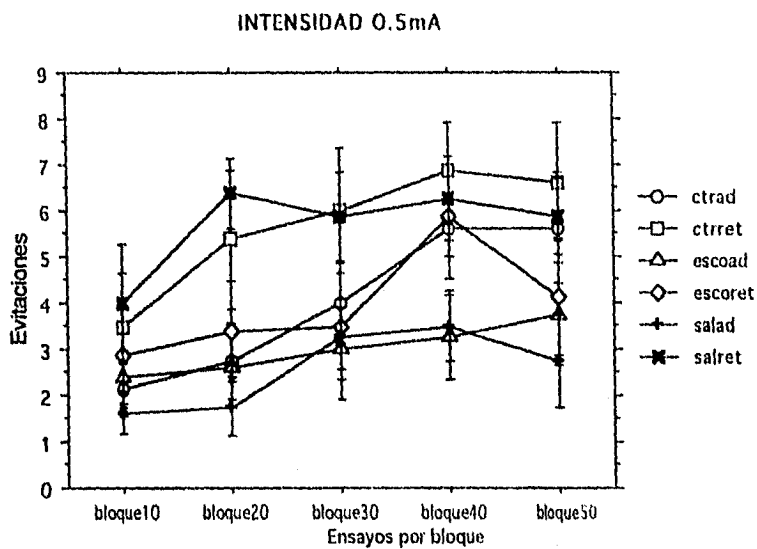
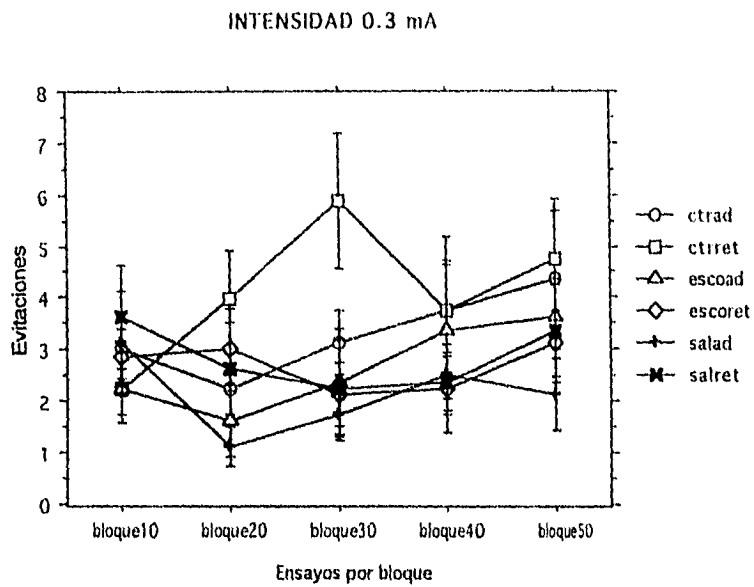


Figura 9. Valores promedio de respuesta de evitación por bloques de 10 ensayos para las intensidades de 0.3 y 0.5 mA como función del tratamiento (± 1 ESM).

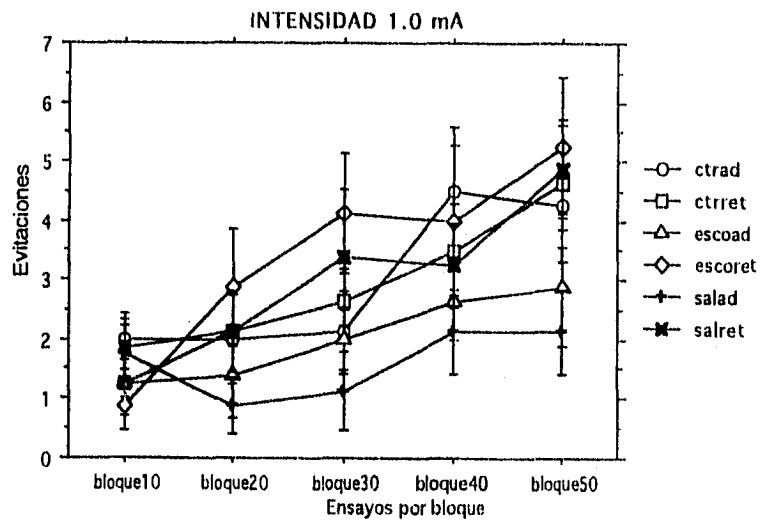
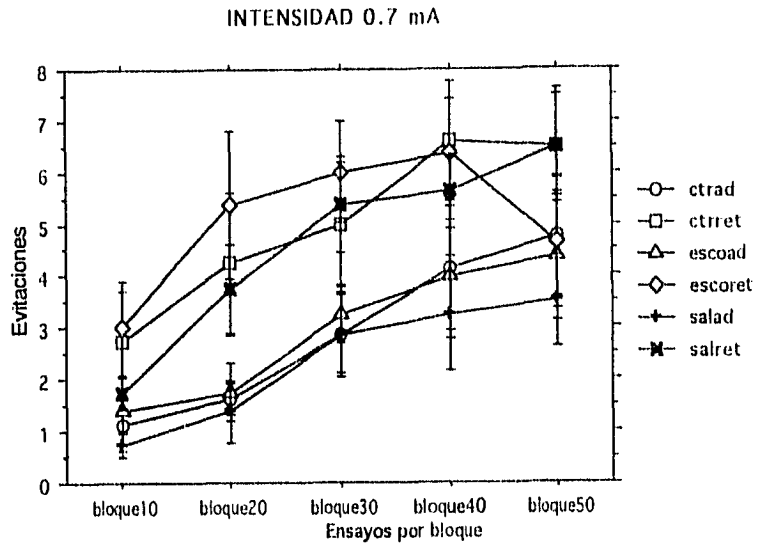


Figura 10. Valores promedio de respuesta de evitación por bloques de 10 ensayos para las intensidades de 0.7 y 1.0 mA como función del tratamiento (± 1 ESM).

La prueba de estadística de Fisher para el factor choque indicó diferencias estadísticas significativas entre el grupo de intensidad 0.5 mA con respecto a los grupos de intensidades 0.3 mA ($P < 0.0037$) y 1.0 mA ($P < 0.0003$) y para el grupo de intensidad 0.7 mA con respecto a los grupos de intensidades 0.3 mA ($P < 0.0351$) y 1.0 mA ($P < 0.0049$). Estos resultados confirman el análisis global realizado con anterioridad en el sentido de que las intensidades de choque 0.5 y 0.7 mA fueron determinantes para el condicionamiento más eficaz de la respuesta de evitación, así mismo, reflejan que durante los 50 ensayos de cada sesión, se mantuvo un nivel de evitación dado de acuerdo a la intensidad del reforzador.

Para detectar los subgrupos en los que se presentó diferencia estadística significativa con respecto al factor droga, se realizó un análisis mixto 3(droga)x5(bloque de ensayos) para cada una de las diferentes intensidades de choque trabajadas. Para la intensidad 0.3 mA no se detectaron diferencias estadísticas significativas en este análisis para el factor droga a lo largo de los diferentes ensayos de cada una de las sesiones, sucediendo lo mismo con el factor ensayo y la interacción droga x ensayo.

En el caso del grupo de intensidad 0.5 mA se encontraron diferencias estadísticas significativas para el factor droga $F(5,42) = 2.489$, $P < 0.0462$ y para el factor ensayo $F(4,168) = 13.758$, $P < 0.0001$, no encontrándose diferencias para la interacción droga x ensayo. La prueba post hoc de Fisher indicó diferencias entre el subgrupo salina en la sesión de adquisición con respecto a los subgrupos salina en la sesión de retención ($P < 0.0113$) y control en la sesión de retención ($P < 0.0113$) y el subgrupo escopolamina en la sesión de adquisición con respecto a los subgrupos control en la sesión de retención ($P < 0.0273$) y salina en la sesión de retención ($P < 0.0273$). Estos resultados ponen de manifiesto que entre todos los subgrupos en la sesión de adquisición no se presentaron diferencias significativas, lo cual era de esperarse ya que durante esta sesión no se administró ningún tratamiento a los animales, también se observa que las diferencias que se presentan son entre los subgrupos en sesión de adquisición con respecto a los de la sesión de retención, presentándose un comportamiento similar para los subgrupos salina y control en la sesión de retención, no sucediendo lo mismo para el subgrupo escopolamina en la sesión de retención, ya que el número de evitaciones emitidas durante esta sesión no presenta diferencias

significativas con respecto a los subgrupos trabajados durante la sesión de adquisición, lo que infiere que se presentó un efecto sobre la emisión de respuestas de evitación de la escopolamina inyectada a este subgrupo.

En el grupo de intensidad 0.7 mA las diferencias estadísticas significativas se presentaron tanto para el factor droga $F(5,42) = 2.874$, $P < 0.0255$, como para el factor ensayos $F(4,168) = 24.260$, $P < 0.0001$, no existiendo diferencias para la interacción droga x ensayo. Al efectuar la prueba de Fisher se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el subgrupo control en la sesión de adquisición con respecto a los subgrupos control en la sesión de retención ($P < 0.0423$) y escopolamina en la sesión de retención ($P < 0.0397$), entre el subgrupo salina en la sesión de adquisición con respecto a los subgrupos control en la sesión de retención ($P < 0.0117$), salina en la sesión de retención ($P < 0.0321$) y escopolamina en la sesión de retención ($P < 0.0103$) y entre el subgrupo escopolamina en la sesión de adquisición con respecto a los subgrupos en la sesión de retención: control ($P < 0.0472$) y escopolamina ($P < 0.0423$). Se observa que no se presentaron diferencias entre los subgrupos de la sesión de adquisición (sin tratamiento), y para el caso de la sesión de retención los tres subgrupos tuvieron diferencias estadísticas significativas cuando se compararon con los subgrupos de la sesión de adquisición, lo cual muestra que un comportamiento similar a esta intensidad de choque para los tres tratamientos suministrados, no existiendo efecto de la escopolamina sobre la tarea de evitación activa en dos sentidos.

Para el grupo de intensidad de choque de 1.0 mA no se presentaron diferencias estadísticas significativas para el factor droga, así como para la interacción droga x ensayo. En las intensidades de choque 0.3 mA y 1.0 mA no se manifestaron diferencias entre los subgrupos trabajados en ambas sesiones, por lo que podemos inferir que a estas intensidades del reforzador no se presenta un condicionamiento adecuado de la conducta de evitación para el paradigma de evitación en dos sentidos, así mismo, la escopolamina inyectada después de la sesión de adquisición para estas dos intensidades no tuvo un efecto significativo, ya que todos los subgrupos se comportaron de forma similar.

En las figuras 11 y 12 se presentan los promedios de evitaciones como función de la intensidad de choque y de los tratamientos administrados.

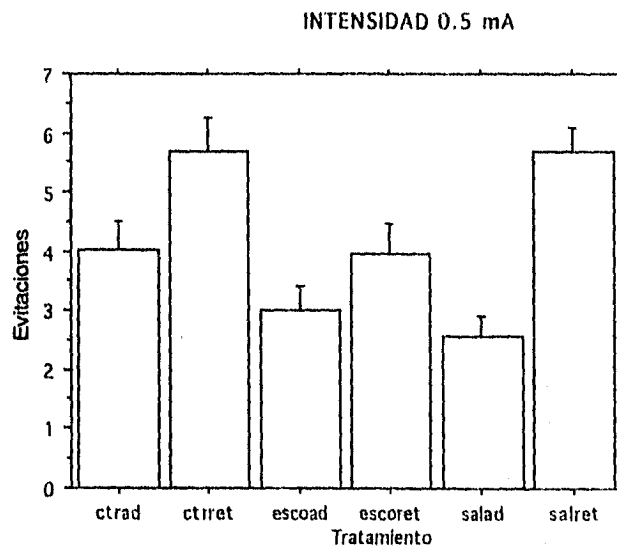
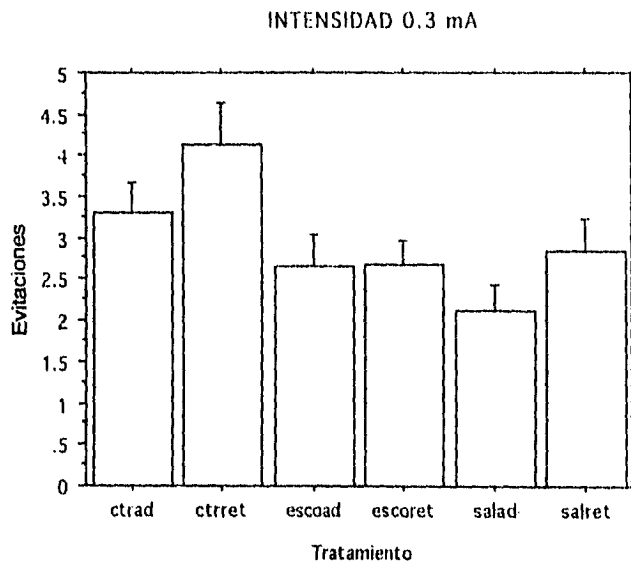


Figura 11. Valores promedio de respuesta de evitación para las intensidades de 0.3 y 0.5 mA como función del tratamiento (± 1 ESM).

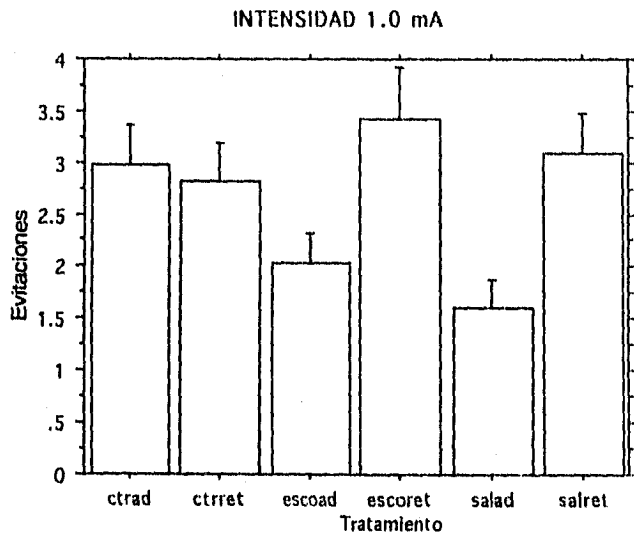
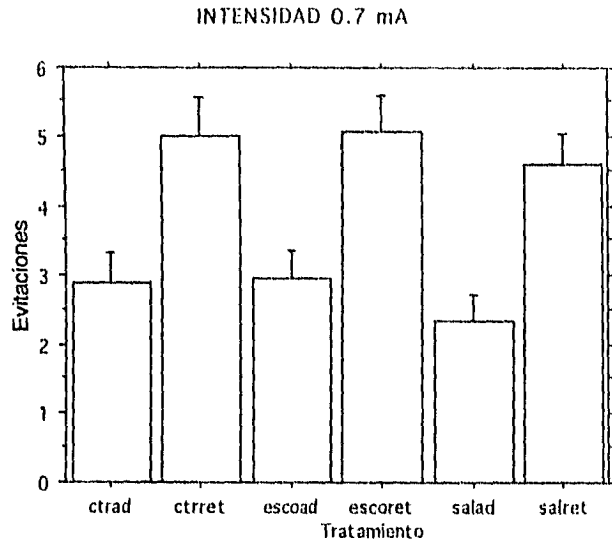


Figura 12. Valores promedio de respuesta de evitación para las Intensidades de 0.7 y 1.0 mA como función del tratamiento (± 1 ESM).

La Tabla 3 contiene los valores de las pendientes de las rectas ajustadas obtenidas con los promedios acumulados para cada subgrupo durante los 50 ensayos. En esta tabla también se presenta la diferencia entre el valor de la pendiente de la sesión de retención menos el valor de la pendiente de la sesión de adquisición. Un valor mayor en la pendiente indica que el incremento en la tasa de respuestas de evitación fue mayor. Para la sesión de adquisición el valor de menor pendiente (0.170) corresponde al subgrupo salina 1.0 mA, y el valor más alto (0.456) corresponde al subgrupo control 0.5 mA, en cuanto a la sesión de retención, el valor menor (0.253) correspondió al subgrupo escopolamina 0.3 mA, mientras que el valor más alto (0.626) se obtuvo en el subgrupo control 0.5 mA. A la intensidad de choque 0.5 mA se obtuvieron los valores más altos de tasa de respuestas de evitación para la sesión de retención, pero dentro del grupo 0.5 mA el subgrupo escopolamina presentó el valor más pequeño de tasa de respuestas de evitación. Lo que puede inferir un efecto ligero de la escopolamina sobre la respuesta de evitación.

INTENSIDAD mA	SUBGRUPO	N	VALOR DE PENDIENTE	
			ADQUISICIÓN	RETENCION
0.3	CONTROL	8	0.336	0.463
	SALINA	8	0.192	0.258
	ESCOPOLAMINA	8	0.277	0.253
0.5	CONTROL	8	0.456	0.626
	SALINA	8	0.292	0.608
	ESCOPOLAMINA	8	0.315	0.431
0.7	CONTROL	8	0.337	0.563
	SALINA	8	0.281	0.635
	ESCOPOLAMINA	8	0.339	0.570
1.0	CONTROL	8	0.323	0.318
	SALINA	8	0.170	0.338
	ESCOPOLAMINA	8	0.223	0.406

Tabla 3. Valores de las pendientes para los promedios acumulados de número de evitaciones para las cuatro intensidades de choque, considerando un intervalo de cada 10 ensayos.

En las figuras 13 y 14 se presentan los datos para los diferentes subgrupos con cada intensidad de choque, en donde se graficó el promedio acumulado del número de evitaciones por cada 10 ensayos, y se hizo la regresión lineal.

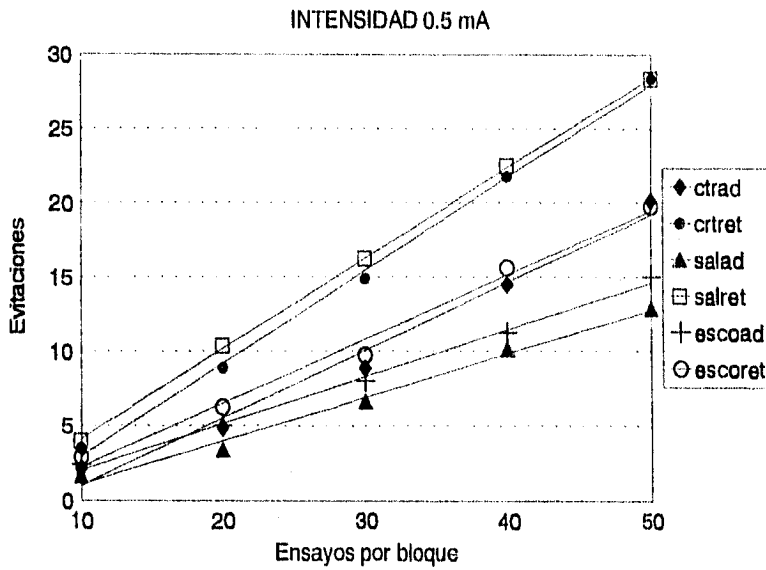
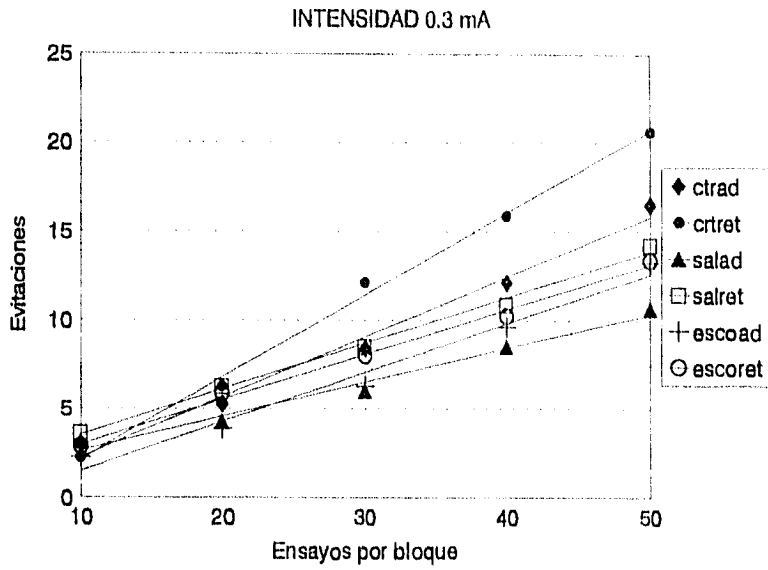


Figura 13. Valores de promedio acumulado de respuesta de evitación por bloques de 10 ensayos para las intensidades de 0.3 y 0.5 mA como función del tratamiento (Linearización).

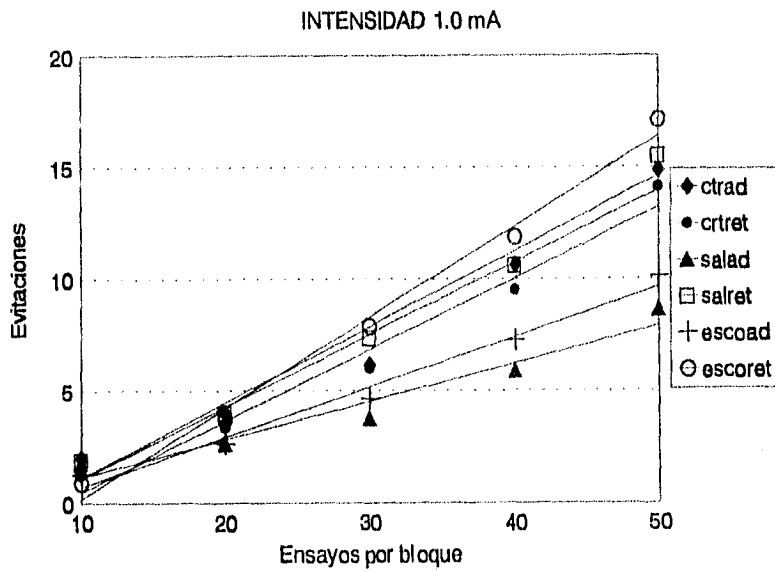
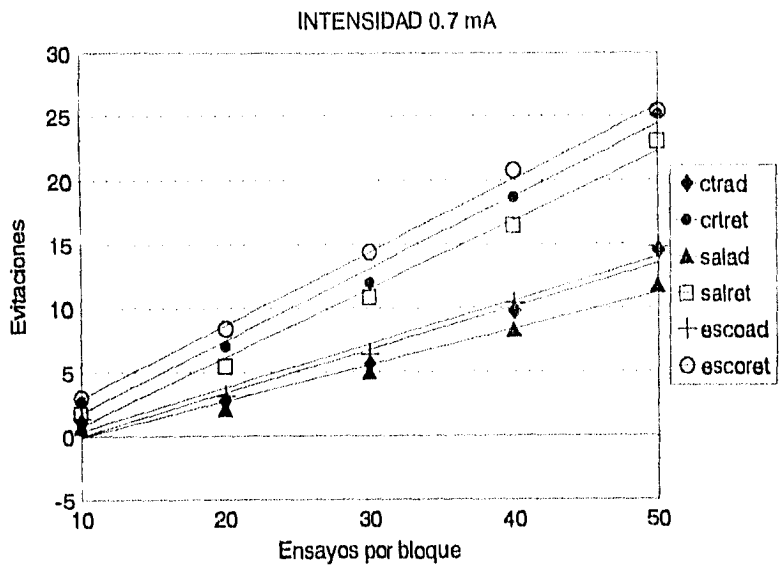


Figura 14. Valores de promedio acumulado de respuesta de evitación por bloques de 10 ensayos para las intensidades de 0.7 y 1.0 mA como función del tratamiento (Linearización).

En la Tabla 4 se muestra el valor medio de la latencia de evitación LatEv (ver diseño) obtenido para cada subgrupo trabajado con $n = 8$, así como el error estándar de la media, y la diferencia entre la media de latencia obtenida en la sesión de retención menos la media de latencia en la sesión de adquisición. Los valores de ESM para ambas sesiones fluctúan entre 0.1 y 0.3, por lo que puede considerarse que los datos obtenidos en la respuesta de latencia de evitación son representativos de la distribución de datos para cada subgrupo. Se observa que para la intensidad de 0.3 mA el promedio de LatEv fue menor en la sesión de retención comparado con la de adquisición excepto para el subgrupo escopolamina que fue el mismo. En el grupo 0.5 el subgrupo control presentó el mismo valor para ambas sesiones, el subgrupo salina dio un valor ligeramente más bajo en la sesión de retención comparado con la de adquisición y el subgrupo escopolamina para esta misma intensidad, obtuvo el valor más alto. Para el grupo 0.7 el valor promedio fue mayor en la sesión de retención comparado con el de adquisición, en el grupo 1.0 mA en los subgrupos salina y escopolamina se obtiene un valor menor de latencia de evitación en la sesión de adquisición comparado con la de adquisición, mientras que en el subgrupo control el valor de latencia de evitación es mayor en la sesión de adquisición con respecto a la de adquisición.

INTENSIDAD mA	SUBGRUPO	N	LatEv \pm ESM	
			ADQUISICION	RETENCION
0.3	CONTROL	10	1.9 \pm 0.1	1.8 \pm 0.2
	SALINA	10	2.3 \pm 0.1	2.1 \pm 0.1
	ESCOPOLAMINA	10	2.3 \pm 0.1	2.3 \pm 0.1
0.5	CONTROL	12	1.8 \pm 0.1	1.8 \pm 0.2
	SALINA	17	2.5 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1
	ESCOPOLAMINA	8	1.8 \pm 0.2	2.9 \pm 0.3*
0.7	CONTROL	11	1.9 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1
	SALINA	18	2.3 \pm 0.2	2.4 \pm 0.1
	ESCOPOLAMINA	8	2.2 \pm 0.1	2.4 \pm 0.1
1.0	CONTROL	15	2.1 \pm 0.1	2.7 \pm 0.3
	SALINA	15	2.8 \pm 0.2	2.6 \pm 0.1
	ESCOPOLAMINA	17	2.7 \pm 0.1	2.4 \pm 0.2

Tabla 4. Valores promedio de LatEv \pm ESM para las cuatro intensidades de choque, con una dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina.

Se observa una disminución en el tiempo de emisión de respuesta, de la sesión de retención con respecto a la de adquisición, para los subgrupos control y salina 0.3 mA, salina 0.5 mA y salina 1.0 mA, el valor mas alto obtenido en la diferencia corresponde al subgrupo escopolamina 0.5 mA.

La figura 15 presenta el promedio de latencia de evitación (LatEv) como una función de los factores choque, droga y sesión. El análisis de varianza mixto 4(choque)x3(droga)x2(sesión) mostró diferencias estadísticas significativas para la intensidad de choque $F(3,84) = 3.812$, $P < 0.0129$ y para la interacción choque por sesión $F(6,84) = 3.187$, $P < 0.0072$. La prueba post hoc de Fisher indicó diferencias estadísticas significativas entre el grupo de intensidad 0.5 mA con respecto al grupo de intensidad 1.0 mA ($P < 0.0089$), entre el grupo de intensidad 0.7 mA con respecto al grupo de intensidad 1.0 mA ($P < 0.0351$) y entre el grupo de intensidad 1.0 mA con respecto al grupo de intensidad 0.3 mA ($P < 0.0025$). En lo que respecta a los resultados obtenidos para la latencia de evitación con los grupos de intensidad 0.5 y 0.7 mA, se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con el % REC, por lo que se puede intuir que la intensidad del reforzador fue importante también para el parámetro latencia de evitación, es decir que el tiempo de emisión de la respuesta dependió de la intensidad del reforzador. Sin embargo, al revisar los resultados obtenidos para las intensidades de choque de 0.3 y 1.0 mA se observa que se presentan diferencias estadísticas entre ellas, lo que se puede atribuir a el comportamiento diferencial que tuvo el animal en estas intensidades, ya que para el caso de la intensidad de 0.3 mA, la rata generalmente soportaba el choque eléctrico, mientras que para el caso de la intensidad de 1.0 mA el animal tomaba preferentemente posturas de congelamiento, que le permitían interrumpir ya sea con la cola o con la cabeza las fotoceldas.

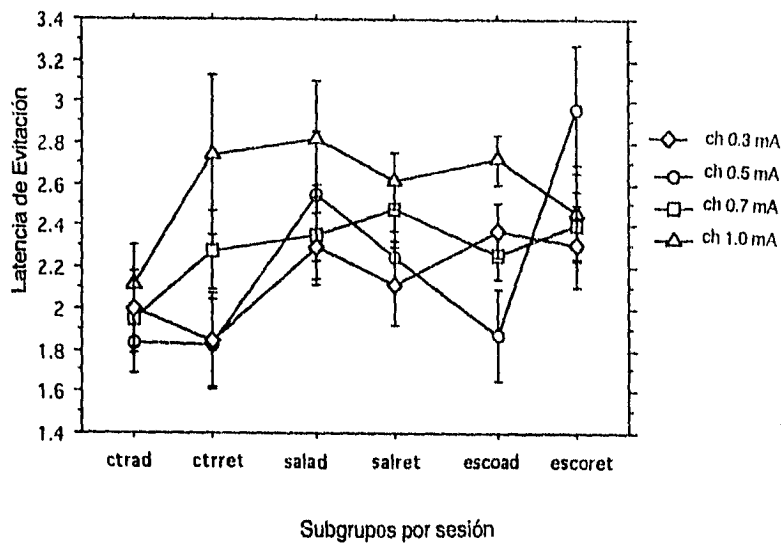


Figura 15. Valores promedio de la latencia de evitación (LatEv) como función de los factores choque, tratamiento y sesión (± 1 ESM).

La Tabla 5 contiene los valores de razón RET/ADQ de las latencias de evitación para cada uno de los subgrupos independientemente, en el cálculo de esta razón se procedió restando el valor promedio de la latencia de evitación de la sesión de retención menos el valor obtenido en la sesión de adquisición, este parámetro nos permite comparar el tiempo de demora en dar la respuesta de evitación entre la sesión de adquisición y la de retención y además entre los diferentes grupos trabajados. En esta tabla se indica con un asterisco los subgrupos en los que se obtuvo diferencias significativas, a los datos se les aplicaron las pruebas estadísticas de ANOVA de una vía y post hoc la prueba de Duncan.

INTENSIDAD mA	SUBGRUPO	N	RAZON (RET/ADQ) ± ESM
0.3	CONTROL	8	0.96 ± 0.13
	SALINA	8	0.92 ± 0.07
	ESCOPOLAMINA	8	0.95 ± 0.05
0.5	CONTROL	8	1.02 ± 0.12
	SALINA	8	0.96 ± 0.10
	ESCOPOLAMINA	8	1.85 ± 0.40*
0.7	CONTROL	8	1.20 ± 0.10
	SALINA	8	1.19 ± 0.21
	ESCOPOLAMINA	8	1.07 ± 0.06
1.0	CONTROL	8	1.27 ± 0.14
	SALINA	8	0.97 ± 0.06
	ESCOPOLAMINA	8	0.92 ± 0.09

Tabla 5. Valores promedio de RAZON (RET/ADQ) ± ESM para las cuatro Intensidades de choque, el parámetro Latencia de Evitación, y una dosis de 8.0 mg/kg de escopolamina, (*) indica que hay diferencias significativas ($p \leq 0.05$, Duncan).

Los valores de ESM varían entre 0.05 y 0.40 presentándose el menor valor para el subgrupo escopolamina 0.3 mA, y el mayor valor para el grupo escopolamina 0.5 mA. Con un ANOVA de una vía para todos los subgrupos, se encontraron diferencias estadísticas significativas $F(3,11) = 2.58$, $P < 0.05$, entre el subgrupo escopolamina a 0.5 mA comparado con todos los demás subgrupos, por lo que se infiere un efecto de la escopolamina sobre el proceso de consolidación de la información en esta tarea conductual. Con la prueba de ANOVA factorial se presentaron diferencias significativas en el factor choque $F(3,11) = 4.5$, $P < 0.05$, mientras que con el factor droga no hubo diferencias, con la prueba de Duncan se detectó diferencia entre los grupos 0.3

mA y 0.5 mA. A partir de estos datos estadísticos se confirma la importancia de la intensidad del reforzador para una tarea de evitación activa en dos sentidos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANALISIS Y DISCUSION

En el paradigma de evitación activa en dos sentidos para el intervalo de intensidades de reforzador trabajadas (0.3 mA a 1.0 mA), así como para un total de 100 ensayos de condicionamiento repartidos en dos sesiones de 50 ensayos cada una, las intensidades de 0.5 y 0.7 mA produjeron un condicionamiento adecuado en la respuesta de evitación.

En tareas que por su naturaleza implican sobre-entrenamiento como es el caso de la evitación activa, la escopolamina no tiene efecto amnésico significativo a las intensidades de 0.3, 0.7 y 1.0 mA, sin embargo, debido a la disminución relativa del número de respuestas de evitación, comparada con los subgrupos salina y control, se infiere una influencia de la escopolamina en el proceso de consolidación para la intensidad de 0.5 mA. Se intuye un efecto protector del sobre-entrenamiento contra la amnesia producida por la escopolamina en la intensidad de 0.7 mA, ya que a pesar de obtenerse un condicionamiento óptimo en los grupos salina y control a esta intensidad, la escopolamina no provocó una disminución relativa en el número de respuestas comparandola con éstos grupos. Se comprueba la intervención del sistema colinérgico en los procesos de memoria y aprendizaje, sin embargo, también se prevé la participación de otros sistemas neuroquímicos relacionados con el estrés al que es sometido el animal en una prueba de evitación activa en dos sentidos.

Durante el presente trabajo se estandarizó la metodología para la prueba conductual de evitación en dos sentidos, en la cual se realizó el apareamiento de un estímulo condicionado complejo (Luz-Sonido), con un estímulo incondicionado, choque eléctrico en las patas del animal, que a su vez funcionó como un reforzador negativo, utilizando un equipo de la Asociación MED-PC.

En general el intervalo de valores del % REC obtenidos en este trabajo, del 17.2 % al 40.2 %, para todos los subgrupos durante la sesión de adquisición, se encuentran dentro de los porcentajes informados por Levis (1989) y Brush (1966) que corresponden al 28% y 35% respectivamente. Sin embargo, aunque se presentó un incremento en el número de respuestas

en la sesión de retención comparadas con la sesión de adquisición para las cuatro intensidades de reforzador, en el caso de 0.3 y 1.0 mA este aumento no fue significativo, desde el punto de vista estadístico, por lo que considerando la sesión de adquisición como línea base, se establece que no existió condicionamiento importante en la respuesta de evitación para estas dos intensidades en la sesión de retención.

Se infiere que el efecto de la intensidad del reforzador tiene un papel importante en las tareas de evitación, de acuerdo con Anderson y Jhonson (1966) la falta de aprendizaje a la intensidad de 0.3 mA se debe a la debilidad del EI, ya que de acuerdo con Bolles (1970, 1971) las reacciones específicas de defensa se establecen rápidamente como respuestas de evitación, en este caso se registró una mayor facilidad en la generación de respuestas posturales que intentaron reducir la intensidad del EI, situación que coincide con los resultados obtenidos por Barcewall y Black (1974); es decir, que a la intensidad de 0.3 mA la rata adoptó posturas mediante las cuales podía resistir el choque, ya sea colocándose en medio de los dos comportamientos, o quedando sobre las dos patas traseras, sin cambiar al lado de no choque, permaneciendo así todo el tiempo del ensayo. Lo que resultaba en una menor emisión de respuestas de evitación, presentándose menor adquisición para el aprendizaje. Se puede interpretar que la conducta observada en la intensidad de 0.3 mA originaba la presencia de otras situaciones de estímulo, de baja intensidad, que no eran lo suficientemente fuertes para provocar miedo. (Es importante mencionar que se realizó una observación directa para cada ensayo, detectando las conductas antes descritas)

Para la intensidad de 1.0 mA. se considera que la falta de aprendizaje se debió a un EI fuerte (Anderson y Jhonson, 1966), por lo que la conducta principal observada fue la inmovilidad en forma de congelamiento, que de acuerdo con Bolles (1970) para el tipo de prueba conductual que se utilizó, corresponde a una reacción específica de defensa de la rata ante el estímulo aversivo. En este caso, la rata se quedaba inmóvil emitiendo chillidos, intentando aguantar el choque, lo que limitó el aprendizaje de evitación. Este comportamiento se ve apoyado por la consideración de que en aparatos indiferenciados como la cámara de dos vías, se presenta una relación inversa entre la intensidad de choque y la ejecución de evitación (Levis, 1989), y que los choques fuertes provocan mayor efecto de reforzamiento acumulado para no responder, es

decir, se permite el reforzamiento de tendencias instrumentales incompatibles (McAllister et al., 1971)

En el trabajo de Mora, et al., 1991, se evaluó el efecto de la administración intracerebral de la LHRH en una sesión de evitación activa entrenada con la intensidad de 0.2 mA y 50 ensayos, y se indica entre otras cosas, que se provoca un deterioro en la adquisición de la información en esta prueba conductual. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, es difícil interpretar la acción de una droga sobre ésta tarea de evitación con la realización de una sola sesión de 50 ensayos, puesto que el número de evitaciones para los grupos control y salina se incrementa de una sesión a la otra, obteniéndose diferencias estadísticas en las respuestas de evitación entre ambas sesiones. Con respecto a la intensidad de choque empleada, es necesario tener cuidado al emitir conclusiones sobre el efecto del fármaco, puesto que a 0.3 mA se presenta un número bajo de evitaciones, y por lo tanto la intensidad del choque por si misma esta influyendo en la respuesta obtenida, factor que no es considerado por los autores antes mencionados.

La tendencia obtenida en las gráficas de los grupos 0.3, 0.5, 0.7 y 1.0 mA con el número de evitaciones a través de los diferentes bloques de ensayos, con respecto a la sesión de adquisición, es similar a la que informa Izquierdo en 1979. De acuerdo con este autor, en una sesión de evitación el primer factor que entra en juego es D (estado director), un segundo factor, entre el séptimo y octavo ensayo, es C (contingencia de evitación), y el último factor, al rededor del ensayo 20 es P (relación estímulo-estímulo que puede ser definida como apareamiento = P). La conducta de ida y vuelta no es un componente natural del repertorio de respuestas de la rata, a un tono. En la realización de esta conducta, en efecto estos animales deben sobreponer su tendencia natural al congelamiento. Es también perfectamente común encontrar en todas las pruebas, que seguido de una o más REC, la rata responde al próximo sonido con congelamiento sin hacer una respuesta de orientación. Por lo tanto, D, P y C, deben ser vistos como factores de anticongelamiento, los cuales tienden a resolver cada uno sobre sí mismo, el conflicto entre congelamiento y escape, en favor de este último (Izquierdo, 1979). Con respecto a la sesión de retención, se observa que se presenta un mayor número de REC, lo que concuerda con lo establecido por

Izquierdo (1979), quien dice que si un animal es entrenado sobre un paradigma de evitación activa en dos sentidos en un día y se repite la sesión de 1 a 7 días después, el sujeto realizará más REC que en el primer día. Esto se ha observado en diferentes especies, incluyendo a la rata y el incremento de la ejecución en las sesiones posteriores es comúnmente utilizado como una medida de memoria a largo plazo de experimentos de aprendizaje de ensayo múltiple.

La forma característica de la curva obtenida a lo largo de los ensayos (tipo zig zag) es explicada también en función al procedimiento de extinción que esta presente en cada ensayo (Levis, 1989), ya que una vez que la respuesta de evitación ocurre el animal responde más y más rápido de tal forma que el inicio de del EC produce la respuesta, sin embargo, con más ensayos la parte más corta del intervalo sufre un efecto de extinción de tal forma que son necesarias mayores exposiciones del EC para producir miedo suficiente y dirigir la respuesta adecuada (Levis, 1989).

Al revisar los valores de % de REC obtenidos para los subgrupos que se les aplicó escopolamina (8.0 mg/kg) 5 minutos después de la sesión de adquisición, se observa un incremento menor en el % REC para la sesión de retención en el subgrupo escopolamina 0.5 mA, así mismo, los valores de latencia de evitación para este subgrupo fueron los más altos, por lo que se establece la presencia de un efecto amnésico moderado. El término moderado se utiliza por el hecho de que en ningún momento se disminuyó el número de evitaciones emitidas por los sujetos, entre la sesión de adquisición y retención, sino que el incremento no fue significativo desde el punto de vista estadístico. A pesar de que Bauer, (1982) obtiene un incremento en el número de evitaciones a lo largo de la sesión de entrenamiento de 100 ensayos, a intensidad 1.5 mA, para ratas de diferentes edades inyectadas 8 minutos antes de la sesión, a dosis de 8.0 mg/kg, el efecto lo atribuye más a un incremento en la actividad locomotora que a un efecto de la escopolamina sobre la adquisición de información, para el caso que se trabajo en este experimento, la prueba de retención se efectuó 24 horas después de la administración de la escopolamina, por lo que no se presentó efecto sobre la actividad locomotora debido al fármaco infiriéndose un efecto sobre el proceso de consolidación de la información.

El aumento en la latencia de evitación para el subgrupo escopolamina 0.5 mA, nos indica también que esta droga a la dosis empleada, está influyendo sobre la memoria en las tareas de evitación activa, Huang et al. (1985), encontraron que la anfetamina decrementa la latencia de evitación, y esto va acompañado con un incremento en la respuesta condicionada, por lo que la conclusión a la que llegan estos autores es que la anfetamina mejora los procesos de aprendizaje y memoria. Así mismo, también se ha definido (Levis, 1989) que una latencia corta de respuesta, lo que implica una menor exposición al EC, minimiza el efecto de extinción, de tal forma que en cuanto ocurre una latencia de evitación corta la extinción al EC decrece al mínimo, de forma contraria conforme se incrementa la latencia de evitación se incrementa la extinción al EC provocando una falla a responder. Tomando en cuenta estos antecedentes, se infiere que la escopolamina incrementa la latencia de evitación como reflejo de la amnesia a la intensidad de 0.5 mA bajo las condiciones del experimento trabajadas.

A la intensidad de 0.7 mA en el paradigma de evitación en dos sentidos, 8.0 mg/kg de escopolamina, inyectada 5 minutos después de la sesión de adquisición, no produjo efecto amnésico. En el análisis estadístico se encontró que el factor droga presentó diferencias significativas para el subgrupo de escopolamina trabajado a esta intensidad, a pesar de que de la dosis utilizada de 8.0 mg/Kg de escopolamina produce amnesia en el paradigma de evitación pasiva bajo esta intensidad (Cruz-Morales, 1992a; Cruz-Morales, et al., 1992b y Quirarte, et al., 1993). Lo que puede deberse a que el efecto amnésico de la droga se vea impedido por un efecto protector debido a la intensidad del reforzador (Cruz-Morales, et al., 1992b; Quirarte, et al., 1993). Por otro lado, tomando en cuenta la prueba de sobre-entrenamiento a la que se sometieron los animales, otro aspecto que pudo influir en este comportamiento, es lo señalado por Quatermain y Jung (1989), en el sentido de que la presentación continua de señales recordatorias tales como EC y EI, parecen producir una restauración permanente de la memoria que ha sido afectada por amnesia, esto puede ser el resultado de la recodificación durante la cual el señalamiento del contexto llega a incorporarse en la memoria de entrenamiento. En el caso concreto de la tarea de evitación activa en dos sentidos, se maneja un número de ensayos superior al que se trabajó en evitación pasiva. En ambas situaciones ya sea sobre-entrenamiento o sobre-entrenamiento, el sistema colinérgico no se manifiesta, infiriéndose la presencia de otros sistemas neuroquímicos que están involucrados en estos procesos.

En otros trabajos realizados (Martin, et al., 1985; Archer, et al., 1984; Sansone, et al., 1991; Sanger, 1985) se utilizan más de dos sesiones de condicionamiento con varios ensayos cada una, estableciéndose criterios determinados para formar los grupos a los cuales se les aplicó el fármaco, encontrándose necesario la aplicación de mas de 4 sesiones diarias de condicionamiento, por lo que es importante también analizar el efecto que produce la escopolamina sobre el proceso de adquisición en tareas sobre-entrenadas y sobre-reforzadas, por lo que sería conveniente que se realicen estudios en el laboratorio utilizando más de dos sesiones de condicionamiento, fijando un criterio a alcanzar en base a la emisión de respuestas de evitación por las ratas, y a partir de este investigar el efecto del fármaco en los procesos de recuperación de la memoria.

CONCLUSIONES

- 1.- Para el intervalo de intensidad del reforzador trabajada, en la tarea de evitación activa en dos sentidos las intensidades de 0.5 y 0.7 mA produjeron un condicionamiento óptimo.
- 2.- Dosis amnésicas de escopolamina administradas 5 minutos después de la sesión de adquisición en la prueba de evitación activa en dos sentidos, no produjeron amnesia a intensidades de 0.3, 0.7 y 1.0 mA.
- 3.- Dosis de 8 mg/kg de escopolamina, administrada 5 minutos después de la adquisición produjo efecto amnésico, a intensidad del reforzador de 0.5 mA.
- 4.- Se infiere un efecto protector en intensidades extremas (bajo y sobre-reforzamiento), por que no se manifiesta la presencia del sistema colinérgico bajo estas condiciones.
- 5.- Se infiere un efecto protector debido a la aplicación de ensayos repetidos (sobre-entrenamiento).

BIBLIOGRAFIA

- Agranoff, B. W. (1980). Biochemical events mediating the formation of short-term and long-term. En Tsukada, Y. y Agranoff, B. W. (Eds.). Neurobiological Basis of Learning and Memory. New York: Wiley.
- Aigner, T. G. y Mishkin, M. (1986). The effects of phisostigmine and scopolamine on recognition memory in monkeys. Behav. Neural. Biol. **45**, 81-87.
- Anderson, D. C. y Jhonson, L. (1966). Conditioned fear as a fuction of US intensity under conditions of drive constancy. Psychon. Sci. **5**, 443-444.
- Anisman, H., Giazler, J. S., y Sklar, S. L. (1981). Cholinergic influence on escape deficits produced by uncontrollable streess. Psychopharmacology. **74**, 81-87.
- Annau, Z. y Kamin, L. J. (1961). The conditioned emotional response as a fuction of intensity of the US. J. of Comp. and Physiol. Psychol. **54**, 428-430.
- Archer, T., Ogren, O. S., Johansson, G. y Ross, B.S. (1984). The efecct of acute zimeldine and alaproclate adminlstration on the acquisition of two-way avoidance: Comparison whit other antidepressant agents, test of selectivity and sub-chronic studies. Psychopharmacology. **84**, 188-195.
- Bachelard, H.S. (1974). Bioquímica del Encéfalo. México: Manual Moderno.
- Baddeley, A. (1994). Las memorias humanas. Mundo Científico. La Recherche.(150). **14**, 1-6.
- Baddeley, D. A. y Hitch, G. (1974). The Psychology of learning of motivation. (8) U.S.A.: Academic Press.
- Baratti, C.M., Ilroini, I.B. y Huygens, P. (1984). Possible interaction between central cholinergic muscarinic and opioid peptidergic sistem during memory consolidation in mice. Neural. Biol. **40**, 155-169.
- Barret, R. H., Leith, N. J. y Ray, S. O. (1974). Anallsis of facilitation of avoidance acquicition produced by d-amphetamine and scopolamine. Behav. Biol. **4**, 189-203.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Pontecorvo, M. J. y Fliciker, C. (1985). The cholinergic hypotesis: A historical overview, current perspective future directions: En Oltas, D. C., Gamzu, E. y

- Corkin, S. (Eds.). Memory dysfunctions: An integration of animal and humans research from preclinical and clinical perspectives. New York: Acad. Sci.
- Bartus, R.T., Dean III, R. L., Beer, B. y Lippa, A. S. (1982). The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. Science . **217**, 408-417.
- Bauer, R.H. (1982). Age-dependent Effects of Scopolamine on Avoidance, Locomotoractivity, and rearing. Behav. Brain. Res. **5**, 261-279.
- Beatty, W.W. y Blerley, A.R. (1985). Scopolamine degrades spatial working memory but separates reference memory: Dissimilarity of anticholinergic effect and restriction of distal visual cues. Pharmacol. Biochem. Behav. **23**, 1-6.
- Beatty, W.W., Butters, N. y Janowsky, S. D. (1986). Patterns of memory failure after scopolamine treatment: Implications for cholinergic hypotheses of dementia. Behav. Neural. Biol. **45**, 196-211.
- Beninger, J. R. (1989). The Role of Serotonin and Dopamine in Learning to Avoid Aversive Stimuli: En Trevor-Archer (Ed.). Aversion, Avoidance and Anxiety. (265-268). London: New Jersey.
- Bitterman, E. M. (1966). Animal learning: En Experimental methods in psychology. Sidowski. B. J. (Ed.). New York: Mc. Graw Hill.
- Bolles, R. C. (1970). Species-specific defense reactions and avoidance learning. Psychol. Rev. **77**, 32-44.
- Bolles, R. C. (1971). Species-specific defense reactions. En Brush (Ed.). Aversive conditioning and learning. New York. Academic Press.
- Bolles, R. C., Moot, S. A. y Grossen, N. E. (1971). The extinction of shuttlebox avoidance. Learning and Motivation. **2**, 324-333.
- Bowen, D. M. , Smith, C. B. y Davison, A. N. (1976). Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other obitrophies. Brain. **99**, 459-496.
- Bower H. G. y Hilgard, R.E. (1985). Teorías del aprendizaje. (2ª Reimpresión). México:Trillas.
- Bowery, N.G., Doble, A., Hill, D. R., Hudson, A. L., Shaw, S. J., Turnbull, M.J. y Wrrington, R., (1981). Bicuculline-intensive GABA receptor on peripheral automatic neuroterminals Eur J. Pharmacol. **71**, 53-70

- Bowman, R. E., Heironimus, M. P. y Harlow, H. F. (1979). Pentylentetrazol: Posttraining injection facilitates discrimination learning in rhesus monkeys. Physiol. Psychol. **7**, 265-269.
- Bowman, W.C. y Rand, M.J. (1985). Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones clínicas. México: Interamericana .
- Bracewell, R. J. y Black, A. H. (1974). The effects of restraint and noncontingent preshock on subsequent escape learning in rat. Learning and Motivation. **5**, 33-69.
- Brown, J. S. y Farber, I. E. (1968). Secondary motivational systems. Ann. Rev. Psychol. **19**, 99-143.
- Brush, F. R. (1966). On differences between animals that learn and do not learn to avoid electric shock. Psychon. Sci. **5**, 123-124.
- Carey, R. J. (1987). Post-trial hormonal treatment effects: memory modulation or perceptual distortion? J. Neurosci. Methods. **22**, 27-30.
- Carlson, N. R. (1982). Fisiología de la conducta. México: C.E.C.S.A.
- Caulfield, M. P., Higging, G. A. y Stranghan, D. W. (1983). Central administration of the muscarinic receptor subtype-selective agonist pirenzepine selectively impairs passive avoidance learning in the mouse. J. Pharmacol. Pharm. **35**, 131-132.
- Consolo, S., Ladinsky, H., Peri, G. y Garattini, S. (1972). Effects of central stimulants and depressants on mouse brain acetylcholine and choline levels. Eur. J. Pharmacol. **18**, 251-225.
- Cooper, R.J., Bloom, F.E., y Rhot, R.H. (1984). Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología. México: Manual Moderno.
- Coyle, J. T., Price, D. L. y DeLong, M.R. (1983). Alzheimer disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. Science. **219**, 1184-1189.
- Cruz-Morales, S.E. (1978). Diferenciación regional de los procesos colinérgicos del núcleo caudado en el aprendizaje de prevención. Tesis Maestría. Facultad de Psicología U.N.A.M. México.
- Cruz-Morales, S. E. (1992a). Interacción de los Sistemas Colinérgicos y GABAérgicos en memoria. Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, UNAM. México.

- Cruz-Morales, S. E., Durán-Arevalo, M., Díaz de Guante, M.A., Quirarte, G. y Prado-Alcalá, R., (1992b). A Threshold for protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. Behav. and Neur. Biol. **57**, 256-259.
- Cherkin, A. (1969). Kinetics of memory consolidation: Role of amnesic treatments parameters. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **63**, 1094-1101.
- Cherkin, A. y Flood, J. F. (1988). Behavioral pharmacology of memory. En Woody, C. D., Alkon, D. L. y McGaugh, J. L. (Eds.). Cellular mechanism of conditioning and behavioral plasticity. New York: Plenum.
- Dale, H. H. (1914). The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. J. Pharmacol. Exp. Ther. **6**, 147-190.
- Davis, P. y Maloney, A. J. F. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer' disease. Lancet **2**, 1403.
- de Wied, D. (1984). Neurohypophysial hormone influences on learning and memory processes. En Lynch, G., McGaugh, J. L. y Wenverger, N.M. (Eds.). Neurobiology of learning and memory. New York: Guilford.
- Decker, M. W. y Gallagher, M. (1987). Scopolamine-disruption of radial arm maze performance: modification by adrenergic depletion. Brain. Res. **417**, 59-69.
- Decker, W. M., Tran, T. y McGaugh, L.J. (1990). A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on acquisition and retention of avoidance in mice. Psychopharmacology. **100**, 515-521.
- Desiderato, O. (1964). Generalization of acquired fear as a function of CS intensity and number of trials acquisition. J. Exp. Psychol. **67**, 41-47.
- Drachman, D.A. y Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system: A relationship to aging? Arch. Neurol. **30**, 113-121.
- Dunn, A. J. (1980). Neurochemical of learning and memory: An evaluation of recent data. Ann. Rev. Psychol. **31**, 343-390.
- Ehlert, J. F., Roeske, R. W. y Yamamura, I. H. (1994). Muscarinic receptors and novel strategies for the treatment of age-related brain disorders. Life Sci. **55**, 2135-2145.
- Eirod, K. y Buccafusco, J.J. (1988). An evaluation of mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacol. Biochem. Behav. **29**, 15-21.

- Fibiger, H.C. (1982). Organization and some projections of cholinergic neurons in the mammalian forebrain. Brain Res. Rev. 14: 220-223.
- Flicker, C., Serby, M. y Ferris, H.S. (1990). Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. Psychopharmacology. 100, 243-250.
- Flood, J. F. y Cherkin, A. (1986). Scopolamine effects on memory retention in mice: A model of dementia? Behav. Neural Biol. 45, 169-184.
- Flood, J. F., Landry, D. W. y Jarvik, M. E. (1981). Cholinergic receptor interactions and their effects on long-term memory processing. Brain Res. 215, 177-185.
- Flood, J. F., Smith, G. E. y Cherkin, A. (1983). Memory retention: Potentiation of cholinergic drug combinations in mice. Neurobiol. Aging. 4, 37-43.
- Foote, S. L., Bloom, E. F. y Aston-Tones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. Physiol. Rev. 63, 844-914.
- Fuxe, K., Agnati, L. F., Ögren, S. O., Anderson, K. y Benfenati, F. (1983). Neurobiology of central monoamine neurotransmission: functional neuroanatomy and noradrenaline and 5-hydroxytryptamine involvement in learning and memory. En Caputto, R y Morsa, A. C. (Eds.). Neural transmission, learning and memory. (237-255). New York: Raven Press.
- Glarman, N. J. y Pepeu, G. (1962). Drug induced changes in brain acetylcholine. Brain J. Pharmacol. Chemoter. 19, 226-234.
- Gibbons, I. J., Barr, A. G., Schimmel, G. T. y Bridger, H.W. (1981). Inescapable shock alters mescaline's disruption of active avoidance acquisition. Psychopharmacology. 74, 336-338.
- Gilbert, R. M. y Sutherland, S. M. (1969). Animal discrimination learning. New York: Academic Press.
- Giordano, M., y Prado-Alcalá, A. R. (1986). Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effects of the negative reinforcer. Pharmacol. Biochem. Behav. 24, 905-909.
- Gold, P. E., y McGaugh, J. L. (1975). A single-trace, two process view of memory storage processes. En Deutsch, D. y Deutsch, A. J. (Eds.). Short-term memory. New York: Academic Press.

- Gold, P. E. y Zornetzer, S. F. (1983). The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. Behav. Neural. Biol. **38**, 151-189.
- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, M. S. (1979). Farmacología. México: Limusa.
- Golstein, M. L. (1960). Acquired drive strength as a joint function of shock intensity and number of acquisition trials. J. Exp. Psychol. **60**, 349-358.
- Gower, A. J. (1987). Enhancement by sciverin and physostigmine of retention of passive avoidance response in mice. Psychopharmacology, **91**, 326-329.
- Grilly, M. D., Johnson, K. S., Minardo, R., Jacoby, D., y LaRiccia, J. (1984). How do tranquilizing agents selectively inhibit conditioned avoidance responding?. Psychopharmacology, **84**, 262-267.
- Guyenot, P., Euvrard, C., Javoy, F., Herbert, A. y Glowinski, J. (1977). Regional difference in the sensitivity of cholinergic neurons to dopamine drugs and quipazine in the striatum. Brain Res. **136**, 487-500.
- Hagan, J. J., Tweedie, F. y Morris, R. G. M. (1986). Lack of task especificity and absence of posttraining effects of atropine on learning. Behav. Neurosci. **100**, 483-493.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. New York: Wiley.
- Hilgard y Marquis, (1985). Condicionamiento y Aprendizaje. México: Trillas.
- Honig, K. W. (1978). Studies of working memory in the pigeon. En Hulse, H. S., Fowler, H. y Honig, K. W. (Eds.). Cognitive processes in animal behavior. New Jersey: Erlbaum Assoc. Pub.
- Huang, D. y Wilson, C. M. (1984). The effects of dl-cathinone, d-amphetamine and cocaine on avoidance responding in rats and their interactions with haloperidol and methysergide. Pharmacol. Blochem. Behav. **20**, 721-729.
- Hull, C. L. (1943). Principles of behavioral. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Humphrey, G. L. (1968). Effects of post-training strichnine on memory and stage I and stage II sensory of preconditioning in rats. England: Univ. Microfilm Limited.
- Introini-Collison, Y. B. y McGaugh, J. L. (1988). Modulation of memory by posttraining epinephrine: Involvement of cholinergic mechanism. Psychopharmacology, **94**, 379-385.
- Inversen, L. L. y Rossor, M. N. (1984). Human learning and memory dysfunction: Neurochemical changes in senile dementia: En Lynch, G., McGaugh, J. L. y Wenverger, N.M. (Eds.). Neurobiology of learning and memory. New York: Guilford.

- Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states presents after training and at the time of testing: En Lynch, G., McGaugh, J. L. y Wenverger, N.M. (Eds.). Neurobiology of learning and memory. New York: Guilford.
- Izquierdo, I. (1986). Memory consolidation: Not a useful hypothesis in the search for memory-enhancing drugs. Trends Pharmacol. Sci. **7**, 476-477.
- Izquierdo, I. y Elizabetsky, E. (1979). Physiological and pharmacological dissection of the main factors in adquisition and retenion of shuttle behavior. En Brazier, B. A. M (Ed.). Brain mechanism in memory and learning: From the single neuron to man. (pp 227-248). New York: Raven Press.
- James, W. (1890). Principles of Psychology. New York: Holt.
- Kameyama, T., Nabeshima, T. y Noda, Y. (1986). Cholinergic modulation of memory for step-down type passive avoidance in mice. Res. Commun. Psychol. Psychiatry Behav. **2** 193-205.
- Kesner, R. P. (1982). Brain stimulation: Effects on memory. Behav. Neural Biol. **36**, 315-367.
- Kety, S. (1972). Brain catecholamines, afective states and memory. En McGaugh, J. L. (Ed.). The chemistry of mood, motivation and memory. New York: Raven.
- Kimble, G.A. (1985). Hilgard y Marquis. Condicionamiento y Aprendizaje. México: Trillas.
- Levine, S. (1966). USC intensity and avoidance learning. J. Exp. Psychol. **71**, 163-164.
- Levis, J. D. (1989). The case for a return to a two-factor theory of avoidance: the failure of non-fear interpretarions. En Klein, B. S. y Mowrer, R. (Eds.). Contemporary learning theories. Hillsdale, London: New Jersey.
- Lindsay, H. P. y Norman, A. D. (1977). Human information prosssing. U.S.A.: Academic Press.
- Löewl, O. (1921). Über humorale übertrag barkelt der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. Gesamnte Physiol. **189**, 239-242.
- Mackintosh, N. J. y Dickinson, A. (1979). Instrumental (type II) conditioning. En Dickinson, A. y Boakes, A. R. (Eds.). Mechanisms of learning and motivation. New Jersey: Erlbaum Assoc. Pub.
- Maler, N. R. F. y Schneirla, T. C. (1964). Principles of animal psychology. New York: Dover.

- Martín, P., Manning, M., y Norman, C. (1985). Effects of phencyclidine on active avoidance and escape in rats. Psychopharmacology. **86**, 237-240.
- Matties, H. (1989). Neurobiological aspects of learning and memory. Ann. Rev. Psychol. **40**, 381-404.
- McCarthy, M. P., Earnest, J. P., Young, F., Choe, S. y Stroud R. M. (1986). The Molecular Neurobiology of the Acetylcholine Receptor. Annual Review Neuroscience **9**, 383-413.
- McAllister, W. R. y McAllister, D. E. (1971). Behavioral measurement of conditioned fear. En Brush, F. R. (Ed.). Aversive conditioned and learning. New York: Academic Press.
- McAllister, W. R. , McAllister, D. E. y Douglas W. K. (1971). The inverse relationship between shock intensity and shuttle-box avoidance learning in rats: A reinforcement explanation. J. of Comp. and Physiol. Psychol. **80**, 490-501.
- McFarland, J.D. (1989). Effects of scopolamine, d-amphetamine, and apomorphine on alternation and position biases. Pharmacol. Biochem. Behav. **32**, 723-726.
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependence processes in memory storage. Science. **153**, 1351-1358.
- McGaugh, J. L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. Ann. Rev. Pharmacol. **13**, 229-241.
- McGaugh, J. L. (1983). Hormonal influences on memory. Ann. Rev. Psychol. **34**, 297-323.
- McGaugh, J. L. y Gold, P. E. (1988). Hormonal modulation of memory. En Brush, R. B. y Levine, S. (Eds.). Psychoendocrinology. New York: Academic.
- McGaugh, J. L. y Gold, P. E. (1976). Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. En Rosenzweig, R. M. y Bennett, L. E. (Eds.). Neural mechanism of learning and memory, (pp. 549-569).Cambridge: MIT Press.
- McGaugh, J. L. y Hertz, M. J. (1972). Memory condolidation. San Francisco: Albian Publ.
- McGaugh, L. M. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in regulation of memory storage. Ann. Rev. Neurosci. **12**, 255-287.
- McGeer, P. L., McGeer, G. E. Mizukawa, H. T. y Peng, J.H. (1986). distribution of chollnergic neurons in human brain. En Dun, J. N. y Perlman L. R. (Eds.). Neurobiology of acetylcholine London: Plenum Press.
- Menzel, R. (1983). Neurobiology of learning and memory: the honeybee as model system. Naturwissenschaften. **70**, 504-511.

- Molchan, E. S., Mellow, M. A., Lawlor, A. B., Weingartner, J.W., Choen, M. R., Choen R. M. y Surdenland, T. (1990). TRH attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. Psychopharmacology. **100**, 84-89.
- Mora S., y Díaz-Véliz, G. (1985). Luteinizing-hormone-releasing hormone modifies retention of passive and active avoidance responses in rats. Psychopharmacology. **85**, 315-318.
- Mora, S., Afani, A., Kusanovic, R., Tapia, C. y Diaz-Veliz, G. (1991). Behavioral effects of intracerebral administration of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. **38**, 705-709.
- Moran P. M. (1993). Differential effects of scopolamine and mecamylamine on working and reference memory in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav. **45**, 533-538.
- Mowrer, O. H. (1939). A stimulus-response analysis of anxiety and its role as reinforcing agent. Psychol. Rev. **46**, 553-565.
- Mowrer, O. H. y Lamoreaux, R. R. (1951). Fear and intervening variable in avoidance conditioning. J. of Com. and Physiol. Psychol. **39**, 29-50.
- Müller, E.E., Nistico, G. y Scapagnini, U. (1977). Neurotransmitters and anterior pituitary function London: Academic Press.
- Muller, G. E., y Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur lehre vom gedachtniss. Z Psychol. **1**, 1-288.
- Nagni, S., Krukule, I. y Bures, J. (1979). Radial maze type as a determinant of the choice behavior of rats. J. Neurosci. Methods. **1**, 343-352.
- Nakamura, S. y Ishihara, T. (1989). Region selective increase in activities of CNS cholinergic marker enzymes during learning of memory task in aged rats. Pharmacol. Biochem. Behav. **34**, 805-810.
- Nasello, G.A., Bydlosky, R. C. y Felicio, F. L. (1990). The effect of LHRH on rat conditioned avoidance behavior interaction with brain catecholamines. Pharmacol. Biochem. Behav. **37**, 639-642.
- Nathanson, M. N. (1978). Molecular properties of the muscarinic acetylcholine receptor. Ann. Rev. Neurosci. **10**, 195-236.
- Norman, D. A. (1973). El proceso de la información en el hombre. Argentina: Paidós.

- Perry, E. A., Perry, R. H., Blessed, G. y Tomlinson, B. E. (1977). Necropsy evidence of central cholinergic deficiency in senile dementia. Lancet. **2**: 189.
- Pickens, R. (1977). Behavioral Pharmacology: A brief history. En Thompson, T. y Dews, B. P. (Eds.). Advances in Behavioral Pharmacology. (1). London: Academic. Press.
- Postman, L. y Keppel, G. (1979). Verbal learning and memory. England: Penguin books.
- Quartermain, D. y Jung, H. (1989). Persistence of retrieval enhancement by amphetamine following scopolamine-induced amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav. **33**, 51-54.
- Quirarte, L.G., Cruz-Morales, E. S., Diaz Del Guante, A. M., García M., y Prado-Alcala, A. R. (1993). Protective effects on under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. Brain. Res. Bull. **32**, 521-524.
- Rosic, N., Bokonic, D. y Overstreet, H.D. (1980). Task-dependent development of tolerance to scopolamine. Pharmacol. Biochem. Behav. **13**, 183-186.
- Russel, R. W. (1982). Cholinergic system in behavior: The search for mechanisms of Action. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. **22**, 435-463.
- Sanger, D. J. (1985). The effects of clozapine on shuttle-box avoidance responding in rats: comparisons with haloperidol and chlordizepoxide. Pharmacol. Biochem. Behav. **23**, 231-236.
- Sansone, M., Castellano, C. Battaglia, M. y Ammassari-Teule, M. (1991). Effects of oxiracetam-nicotine combinations on active and passive avoidance learning in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. **39**, 197-200.
- Shannon, E.H., Bemis, G. K., y Hart, C. (1990). Assessment of working memory in rats using spatial alternation behavior with variable retention intervals: effects of fixed-ratio size and scopolamine. Psychopharmacology. **100**, 491-497.
- Shute, C.C.D. y Lewis, P.R. (1963). Cholinesterase-containing system of the brain of the rat. Nature. **199**, 1160.
- Spear, E. N., James, S. M., y Joyce, A. J. (1990). Animal memory and learning. Ann. Rev. Psychol. **41**, 169-211.
- Sperling, A. D. (1960). Psicología simplificada. México: Cia. Gral. Ed.
- Squire, L. R. (1987). Memory and Brain. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. y Davies, H.P. (1981). The pharmacology memory: A neurobiological perspective. Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol. **21**, 23-356.

- Stratton, L. O. y Petrinovich, L. F. (1963). Post-trial injection of the anticholinesterase drug and maze learning in two strain of rats. Psychopharmacología. 5, 47-54.
- Tapia, R. (1976). Bases bioquímicas de la transmisión sináptica: Neurotransmisores. México: Instituto Syntex .
- Tarpy, R. M. (1975). Basic principles of learning. En Scott, Foresman, Glenview, ill.
- Thompson, F. R. y Berger, W. T. (1983). Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. Ann. Rev. Neurosci. 6, 447-491.
- Thorpe, W. H. (1956). Learning and instinct in animals. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Trevor, A. y Torbjorn, U. C. (1989). Neurobiological perspectives on aversively motivated behavior. En Trevor Archer (Ed.). Aversion avoidance and anxiety. London: Lawrence Erlbaum. Publ.
- Tyler, E. V., Brady, R. L. y Robbers, E. J. (1979). Farmacognosia. Argentina: Ateneo.
- Van-Haaren, F. y Van-Hest, A. (1989). The effect of scopolamine and methylscopolamine on visual and auditory discriminations in male and female Wistar rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 32, 707-710.
- Watts, J., Stevens, R. y Robinson, C. (1981). Effects of scopolamine on radial maze performance in rat. Physiol. Behav. 26, 845-851.
- Weingartner, H. y Parker, E. S. (1984). Memory consolidation: Psychobiology of cognition London: Hillsdale, Erlbaum.
- Wesnes, K. y Revell, A. (1984). The separate and combined effects of scopolamine and nicotine of human information processing. Psychopharmacology. 84, 5-11.
- Westbrook, W. H. y McGaugh, J. L. (1964). Drug facilitation of latent learning. Psychopharmacology. 5, 440-446.
- Whitehouse, P. J., Price, L. D., Struble, G. R., Clark, J. T., Coyle, T. J. y DeLong, R. M. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science. 215, 1237-1239.
- Yamamoto, E., Yatsugi, S., Onho, M., Furuya, Y. y Ueki S. (1990). Minaprine improves impairment of working memory induced by scopolamine and cerebral ischemia in rats. Psychopharmacology. 100, 316-322.