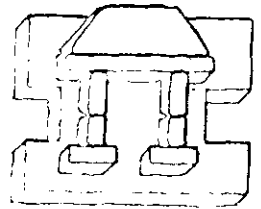




UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES IZTACALA



IZTACALA

"LOS SISTEMAS SEROTONINERGICOS Y
LA MEMORIA DE CORTO PLAZO
EN RATA CEPA WISTAR"

288082

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADA EN BIOLOGIA

PRESENTA:

MUJSA ERIKA GALINDO MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADEZCO AL CENTRO DE
NEUROBIOLOGÍA, UNAM
POR EL APOYO BRINDADO PARA LA
RELIZACIÓN DE ESTE TRABAJO

Y MUY EN ESPECIAL AL DR. ROBERTO A.
PRADO ALCALÁ Y A LA DRA. GINA L.
QUIRARTE.

A MIS PADRES:

MARIA LUISA Y RENE

A MIS HERMANOS:

ALEJANDRO, RENE, RUTH Y ALEJANDRA

A CONSUELO SALAS CUEVAS

A MIS AMIGOS:

POR LOS MOMENTOS COMPARTIDOS

A DIOS

A TI GABRIEL, EL AMOR DE MI VIDA
GRACIAS.

TE AMO.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

RESEÑA HISTÓRICA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	1
---	---

CAPÍTULO II

EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO	7
----------------------------	---

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	9
------------------------	---

RUTA METABÓLICA	10
-----------------	----

RECEPTORES A SEROTONINA	11
-------------------------	----

TRATAMIENTOS QUE INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN SEROTONINÉRGICA	13
--	----

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES	20
--------------	----

JUSTIFICACIÓN	24
---------------	----

HIPÓTESIS	25
-----------	----

OBJETIVOS	25
-----------	----

CAPÍTULO IV

SECCIÓN EXPERIMENTAL

METODO

SUJETOS	26
---------	----

APARATOS Y PROCEDIMIENTO	26
--------------------------	----

CÁMARA DE CONDICIONAMIENTO	26
----------------------------	----

TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA

SESIÓN DE ADQUISICIÓN	27
-----------------------	----

SESIÓN DE RETENCIÓN	27
---------------------	----

TRATAMIENTOS	29
--------------	----

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
----------------------	----

CAPÍTULO V	
RESULTADOS	32
CAPÍTULO VI	
DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO VII	
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	41
ANEXO	
CONCEPTOS BASICOS SOBRE APRENDIZAJE Y MEMORIA	
DEFINICIÓN DE APRENDIZAJE	54
FACES QUE SE DESARROLLAN DURANTE	
EL CONDICIONAMIENTO	57
DEFINICIÓN DE MEMORIA	57

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

En el transcurso del tiempo, las diferentes especies que habitamos este planeta nos hemos visto en la necesidad de adaptarnos a las condiciones cambiantes del ambiente que nos rodea, de tal manera que aquellas especies que no han logrado hacerlo se han extinguido. Durante este proceso de evolución que han seguido las diferentes especies ha habido especializaciones en los diferentes mecanismos conductuales que permiten que su adaptación se vea incrementada. Una de estas capacidades es conocida como aprendizaje (Prado-Alcalá y Quirarte, 1998).

El aprendizaje constituye el medio principal de adaptación de los seres vivos, pues cuanto más cambiante es el entorno más plástica debe ser la conducta, y en la medida en que son diferentes estos medios que habitamos, se presentarán también grados diferentes de plasticidad conductual; esta plasticidad es característica de las neuronas y del sistema nervioso de cada organismo. Cuanta más plasticidad posean más posibilidades de aprendizaje tienen, por lo tanto podemos decir que el aprendizaje representa cambios en el sistema nervioso. Estos aprendizajes son retenidos o almacenados en nuestro cerebro y constituye lo que denominamos memoria, (Delgado, y col., 1998).

Los procesos de aprendizaje y memoria implican enlaces temporales, importantes en la vida humana, pues gracias a que podemos almacenar esta información que obtenemos por la experiencia diaria, la memoria se convierte en un vínculo entre el pasado y el presente, así como una proyección hacia el futuro; si no tuviésemos memoria cada día tendríamos que reaprender todas nuestras conductas, exceptuando las reflejas

y las innatas, por lo que el aprendizaje y la memoria representan la base de todo nuestro conocimiento, habilidades, ensueños, planes y esperanzas.

Pero ¿qué procesos fisiológicos ocurren en nuestro interior cuando recordamos algo, dónde está almacenada la información, cómo se recupera, y cómo es que recordamos sucesos de años pasados con tanta vividez, y olvidamos sucesos recientes? Estas son sólo algunas de las muchas preguntas que desde hace tiempo el hombre se ha estado haciendo y han sido fuente de inspiración para la realización de numerosos estudios que poco a poco han contribuido a la solución de éstas y otras dudas acerca del funcionamiento del cerebro. A continuación se resumen algunos eventos importantes en la historia del estudio del cerebro, donde uno de los principales objetivos fue conocer el mecanismo por el cual se realizan estos procesos, qué estructuras se involucran y de qué forma, así como su utilidad en diferentes situaciones y procesos mnémicos.

El cerebro ha sido una fortaleza difícil de franquear por la ciencia, y a pesar de los años que el hombre ha intentado descifrar los misterios de la mente, sigue siendo en gran parte desconocido. La memoria derivada de las experiencias cotidianas fue una de las primeras facultades intelectuales estudiada por el hombre desde tiempos remotos. Los griegos por ejemplo adoraban a la diosa Mnemosyne, madre de todas las musas, que era importante porque gracias a su ayuda ellos transmitían en forma oral o escrita su poesía, sin olvidar detalles.

En el mundo Clásico la memoria también fue utilizada por oradores, abogados y políticos. En la edad media, éste arte de memorizar permitió al hombre recordar cosas útiles para salvaguarda de su alma, no así en el Renacimiento donde la memoria se practicó en relación con actividades sociales más diversificadas.

Hubo un gran avance cuando en el siglo XVI comenzó a florecer la anatomía, y la estructura del cuerpo es representada con gran exactitud. Así las ideas que en el pre-renacimiento surgieron acerca de la localización de las facultades intelectuales, dieron paso a la descripción de las diferentes estructuras del sistema nervioso. Sin embargo es Descartes (1596-1650) quien revoluciona los trabajos sobre este tema. En esta época el cerebro se consideró sede del "sentido común", y se pensó que estaba estrechamente ligado a los órganos de los sentidos que dan información acerca del medio externo.

En el siglo XVIII con los trabajos de Gall (1758-1828) y Spurzheim (1776-1832), se amplían las doctrinas que vinculaban el cuerpo con el alma, y localizan la sede física de diferentes facultades intelectuales y morales en la superficie cortical; por lo tanto el cerebro es representado como el órgano material del alma. Esta ciencia llamada Frenología tuvo numerosos discípulos en Francia, Inglaterra y Estados Unidos.

La Neurociencia moderna tiene sus orígenes en los conceptos fundamentales desarrollados en el transcurso del siglo XIX, cuando varios autores determinaron la participación del cerebro en facultades intelectuales y funciones sensoriales, motrices y emocionales. La primera función compleja localizada tuvo lugar en Francia a mediados de este siglo, inspirándose en las teorías Frenológicas. Paul Broca (1824-1880) localizó la zona de expresión verbal en el lóbulo frontal izquierdo. Como resultado de sus trabajos se realizaron numerosas investigaciones que intentaban localizar funciones complejas en la corteza cerebral.

Las primeras investigaciones realizadas por Fritsch (1838-1927) y Hitzig (1838-1907) sobre las regiones de la corteza fueron continuadas por el neurocirujano canadiense Penfield (1891-1976) quien confirmó las especializaciones funcionales de las circunvoluciones frontales (motricidad) y parietales (sensibilidad) en el hombre. Como

consecuencia de ello se trató de localizar en el sistema nervioso central las estructuras responsables de las emociones. Estas ideas influyeron notablemente en el pensamiento de Sigmund Freud. También en este siglo el alemán H. Ebbinghaus, diseñó los primeros experimentos objetivos de memoria para el estudio de procesos cognitivos gracias al estudio de pacientes con diferentes cuadros amnésicos. Aplicó pruebas cognitivas (listas de sílabas sin sentido) y encontró que el aprendizaje, el recuerdo y el olvido seguían leyes muy precisas para su realización.

En 1890 William James publicó *Los Principios de Psicología*, donde propuso el término de "plasticidad conductual" para referirse a todos aquellos aspectos en donde se daban modificaciones en las respuestas relativamente duraderas, y así clasificó a la memoria como primaria (aquellas respuestas que solo se mantienen por periodos cortos) y secundaria (para aquellas respuestas con una duración prolongada). Por otro lado Thorndike (1898-1933) estudió la inteligencia animal de gatos con ayuda de cajas "problema" en las que los animales aprendían por ensayo y error, y formuló la ley que dice "una conducta dada incrementa su probabilidad de aparición, si esta asociada a un reforzador y disminuye si se asocia a un castigo".

Ya en siglo XX Karl Lashley (1929-1950) y Donald Hebb (1949) dieron mayor impulso al estudio de las bases biológicas de la memoria. Lashley fundó el primer laboratorio de Neuropsicología, con un trabajo pionero encaminado a determinar en qué lugar del cerebro se encontraba asentada la memoria, centrándose en la corteza cerebral de ratas durante un aprendizaje de laberintos. Concluyó que existen evidencias que indican que los recuerdos no son almacenados en un lugar específico del cerebro. Basado en estos resultados propuso que las deficiencias que se observan después de las lesiones en la corteza dependen de la cantidad de tejido lesionado (principio de

acción de masas), independientemente de la zona de la corteza que haya sido dañada (principio de equipotenciabilidad). Por otro lado Hebb se interesó más por los mecanismos que subyacen al almacenamiento de la información, y en 1949 bajo la influencia de las ideas de Cajal de que el aprendizaje implica la formación de nuevas conexiones neuronales, propuso que la memoria de corto plazo se da gracias a circuitos reverberantes.

Sperling (1960) estipula que aunque la información se ve visualmente, si fonéticamente se parecen, la recuperación del material en la memoria de corto plazo se confunde. Más tarde Baddeley y Hitch (1974) postulan que "la memoria de corto plazo normalmente tiene que ejecutar más de una tarea a la vez y por lo tanto la memoria de corto plazo es una memoria de trabajo". En este mismo año D. Cohen, menciona que esta memoria es una memoria inmediata que funciona con los estímulos que acaban de ser percibidos y establece mientras se está ocupando, con un almacén limitado de información, pero que también es una memoria frágil y transitoria que enseguida se desvanece y que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencia.

Entre 1972 y 1985 Tulving propuso que la memoria de largo plazo se podía dividir en sistemas de memoria separados, y definió la memoria Semántica (información general acerca del mundo que nos rodea) y Episódica (información de tipo autobiográfica). Alternativamente Jacoby (1982), Tulving (1990) y Squire (1993), hicieron referencia a aquellos recuerdos que se dan de forma involuntaria y denominaron a éste fenómeno memoria implícita y aquellos en los que se hace conciencia de la información la denominaron memoria explícita (Prado-Alcalá, 1998; Thompson, 1980; Squire, 1993). Estos son sólo algunos de los estudios que se han realizado hasta nuestros días.

Como podemos observar los estudios que se han realizado a la largo de la historia son variados, y muchos de ellos se hacen posibles por la utilización de diferentes técnicas, en modelos animales, como la rata. Algunas técnicas son la utilización de lesiones reversibles o irreversibles, bloqueo o activación producidos en diferentes partes del cerebro (amígdala, estriado, hipocampo, hipotálamo, núcleo del rafe, entre otras) o en diferentes vías del sistema nervioso (sistema colinérgico, dopaminérgico, gabaérgico o serotoninérgico); tales lesiones, bloqueos o activaciones se realizan con drogas específicas (neurotoxinas, antagonistas o agonistas, respectivamente), con la finalidad de esclarecer la participación de estas estructuras. Otra herramienta complementaria es la utilización de tareas que miden la conducta y de forma indirecta el funcionamiento de las estructuras antes mencionadas, como el laberinto acuático de Morris, en donde la rata localiza una plataforma sumergida, para no permanecer nadando; condicionamientos aversivos, donde la rata es sometida a un choque eléctrico inescapable; evitación activa, donde la rata ejecutando una respuesta motora evita recibir un choque eléctrico; tarea de evitación inhibitoria, donde la rata inhibe una respuesta para no recibir choque eléctrico (Peele y Vincent, 1989). Esta última tarea ha sido estudiada con gran detalle por Prado-Alcalá y col., y fue la tarea que se aplicó en este estudio, y que más adelante se describe con mayor detalle. De igual forma se estudió a fondo la participación del sistema serotoninérgico en los procesos de memoria, por lo que a continuación se detalla de forma amplia lo concerniente a éste neurotransmisor

CAPITULO 2

EL SISTEMA SEROTONINERGICO

De todos los neurotransmisores que existen en el cuerpo humano, la serotonina es uno de los más importantes y que se encuentra presente en diferentes partes del organismo, desempeñando principalmente funciones de control, como lo ha demostrado un sinnúmero de estudios farmacológicos (Solana, 1990).

La 5-hidroxitriptamina (5-HT), mejor conocida como serotonina, al igual que la mayoría de los neurotransmisores, fue descubierta en el exterior del sistema nervioso. Se determinó su presencia a mediados del siglo XIX, gracias a los trabajos de Stevens y Lee (1884), y de Brodie (1900), como un factor del suero sanguíneo que causaba fuertes contracciones en los órganos del músculo liso; etimológicamente quiere decir: seros = suero, tone = tono o fuerza, y de ahí recibe su nombre.

En 1948, Rapport y col., identificaron la estructura de la 5-hidroxitriptamina. Seguido a estos importantes descubrimientos se definió la aparición de este compuesto en la naturaleza, incluyendo estructuras neurales de algunos invertebrados y vertebrados, y en 1953, Twarog y Page, demostraron su presencia en el cerebro de mamíferos. En los siguientes años se reportaron variaciones regionales de las concentraciones de 5HT en el cerebro (Amin y col., 1954), sugiriendo que la serotonina podía actuar como un neurotransmisor del cerebro (Bogdanski y col., 1956; Brodie y Shore, 1957; Marrazzi y Hart, 1955).

La serotonina alcanza sus mayores concentraciones en las plaquetas de la sangre y en el tubo digestivo, específicamente en las células enterocromafines, así como en el plexo mientérico. Existen cantidades menores en el encéfalo, en la retina y en la glándula pineal. También forma parte de los sistemas aminérgicos del cerebro en

conjunto con el sistema adrenérgico, noradrenérgico e histaminérgico, que tienen en común la presencia de sus cuerpos celulares en escasas localizaciones pero con múltiples axones ramificados y proyectados a todas partes del sistema nervioso (Ganong, 1998).

Cuando la serotonina fue encontrada dentro del sistema nervioso central de mamíferos, se pensó que estaba involucrada de diversas formas en enfermedades mentales por que pudiesen presentarse algunas anomalías químicas en su síntesis. Este pensamiento se fortaleció cuando se observó que la reserpina, una sustancia tranquilizadora, agotaba la serotonina cerebral, observándose una profunda depresión en el comportamiento del sujeto (Cooper y col., 1991), y de igual forma ha sido sugerida su posible participación en enfermedades como la esquizofrenia (Gaddum, 1953; Woolley y Shaw, 1954). A partir de esto los estudios se centraron en establecer la relación entre la serotonina o sus metabolitos y la esquizofrenia; esto provocó que se realizaran continuas mediciones de las concentraciones de serotonina en enfermos con algún padecimiento mental. Así en pacientes que padecían la enfermedad de Parkinson, se encontró una importante disminución de dopamina y serotonina en los ganglios basales (Bernheimer y col., 1961).

A partir de 1963, Woolley y Van der Hoeven proponen que el aumento de serotonina cerebral afecta los procesos de aprendizaje. Un año después Joyce y Hurwitz (1964), encontraron que la administración sistémica del precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptofano, en ratas, interfiere en respuestas de tareas como la evitación activa (Roffman y Lal, 1971). Más adelante haremos una exposición más detallada acerca de la participación de la serotonina en procesos de aprendizaje y memoria.

Localización anatómica. Las neuronas productoras de serotonina están contenidas en circuitos nerviosos específicos, que han sido identificados con detalle gracias a la introducción de metodologías como la histología con inmunofluorecencia por Flack y Hillarp, con las que ha sido posible observar todas aquellas regiones en donde la 5HT está presente. Como consecuencia de estos estudios sabemos que las neuronas serotoninérgicas están restringidas a cuerpos celulares localizados en los núcleos del rafe del puente, o en los núcleos situados cerca o dentro de línea media, por encima del tallo cerebral. Este sistema posee 9 núcleos (B1-B9; Fig. 1), aunque se han encontrado localizaciones en la región postrema y caudal del núcleo locus coreolus, así como dentro y alrededor del núcleo interpeduncular.

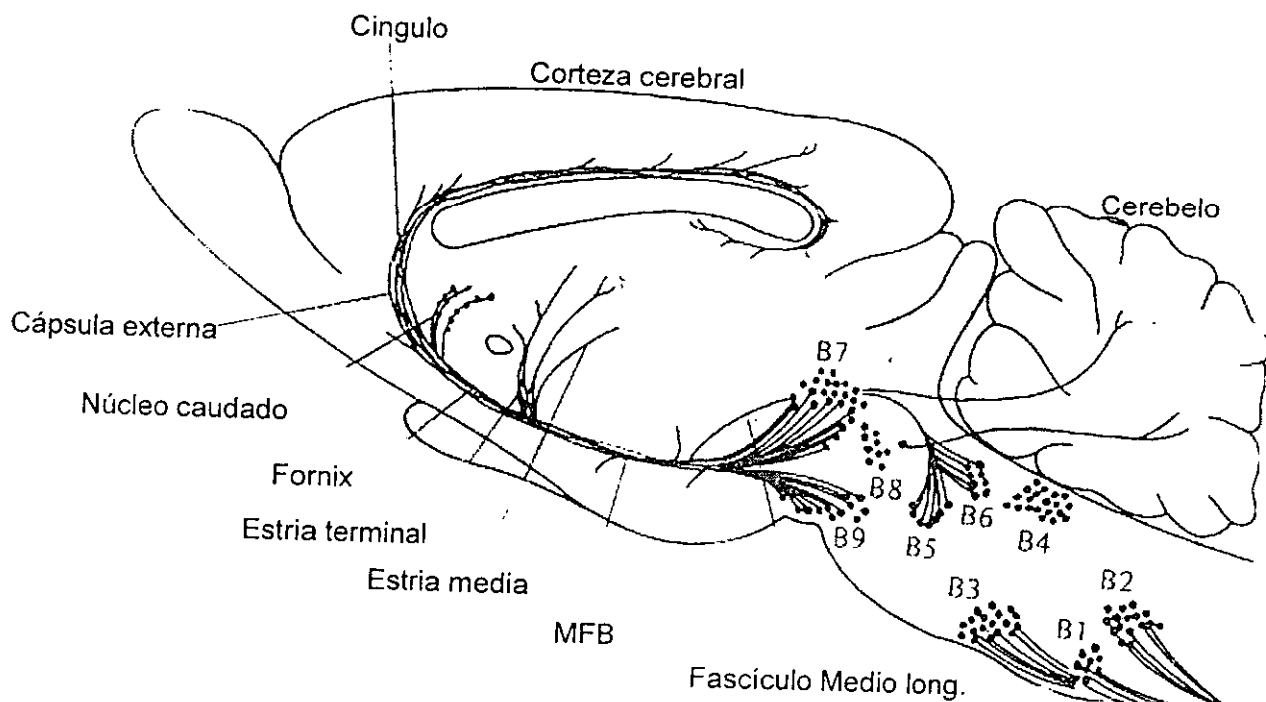


Fig1. Distribución esquemática de las principales vías de serotonina en el sistema nervioso central de la rata. (B1-B9) representan la ubicación de los diferentes núcleos que conforman el sistema del rafe. (Cooper, 1991).

Los núcleos más caudales proyectan hacia la médula espinal, y se cree que el grupo de células más rostral de 5HT (rafe dorsal, rafe medio, y superior central, o núcleos B7 – B9) provee de una extensa inervación serotoninérgica al telencéfalo y el diencefalo, los grupos intermedios proyectan de forma ascendente con largos axones hacia el hipotálamo, amígdala (sistema límbico, grupo B8), estriado (grupo B7), y neocorteza, y en forma descendente hacia la médula espinal, y a la formación reticular en la protuberancia (Cooper, 1991; Rozenzweig y Lerman, 1992).

Ruta metabólica. La serotonina se forma en el organismo gracias a la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptofano, siendo éste su precursor. El triptofano del plasma proviene de la dieta, por lo que su disminución o carencia total en los alimentos, disminuye la concentración de serotonina cerebral. Se sabe también que existe una variación rítmica en la concentración plasmática de triptofano, fenómeno que influye en la tasa de síntesis de serotonina cerebral (Cooper y col., 1991)

Una vez obtenido el triptofano del plasma éste es hidroxilado en la posición 5, formándose el compuesto 5-hidroxitriptofano (5-HTP), este paso se considera el limitante en la síntesis del neurotransmisor (Jéquier y col., 1967); la enzima responsable de esta reacción es la triptofano-hidroxilasa (Grahame-Smith, 1964). Una vez sintetizado el 5-HTP, éste es descarboxilado casi de inmediato para formar 5-hidroxitriptamina por acción de la enzima aromática L-aminoácido-descarboxilasa (Udenfriend y col., 1985; Cooper y col., 1991) (Fig. 2)

Cuando ha finalizado la síntesis, la serotonina puede ser transportada a vesículas para su almacenamiento, degradada por la enzima monoamino-oxidasa (MAO) mitocondrial o liberada para seguir diferentes rutas; una de ellas da lugar a la formación

del ácido indolacético (5-HIAA) (Blaschko y Levine, 1966), que es el metabolito urinario principal de la serotonina; su aparición en la orina es un buen indicador de la tasa metabólica del neurotransmisor en el organismo.

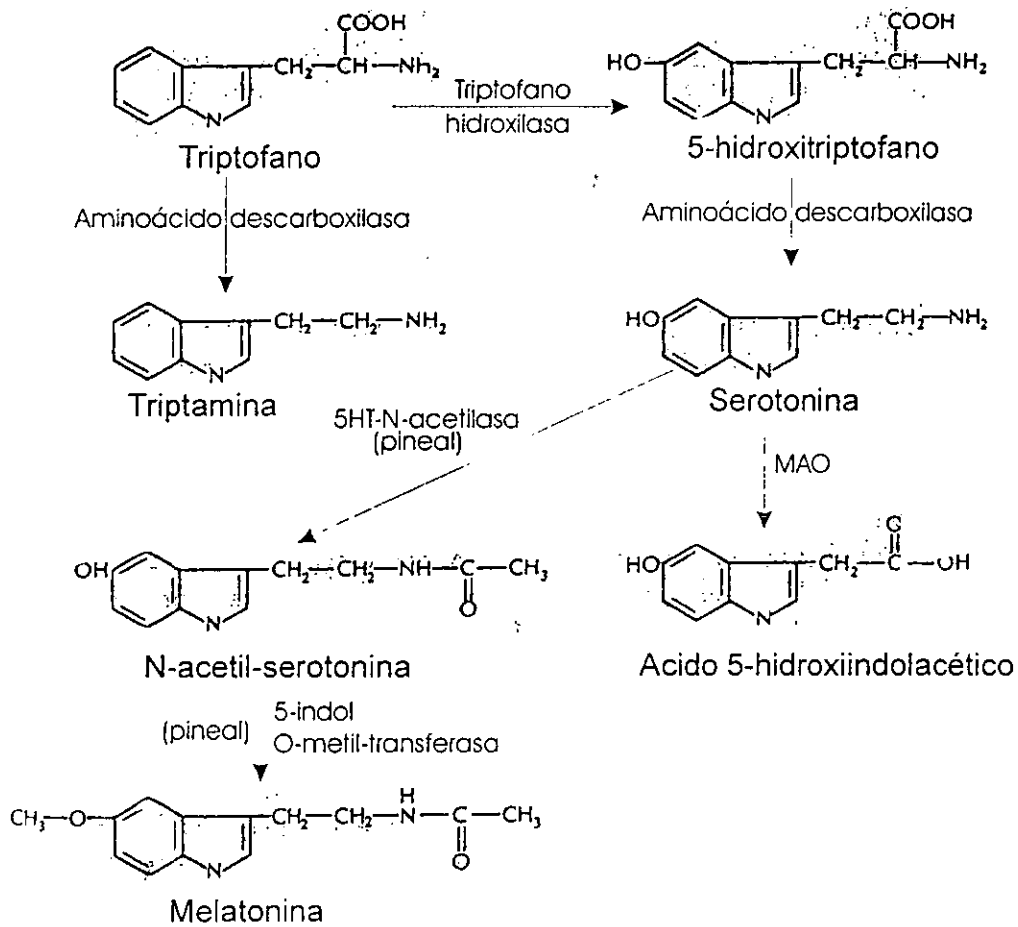


Fig. 2. Vía metabólica para la síntesis y metabolismo de la serotonina (Cooper, 1991).

La serotonina que se encuentra en la glándula pineal es transformada en melatonina que desempeña un papel importante en la pigmentación de la piel. Se sabe que la serotonina de la glándula pineal además de ser convertida en melatonina, también tiene cierta influencia sobre la actividad de las gónadas femeninas, y ambas controlan el ciclo día-noche. Además, el sistema serotoninérgico influye sobre el ciclo reproductor de algunas hembras en varias especies animales (Thompson, 1985). Una ruta más que sigue después de su liberación es la recaptura e inactivación por efecto de la MAO, y se lleva a cabo en las terminaciones presinápticas (Thompson, 1985). Esta recaptura de serotonina es esencial para la liberación posterior de la misma, este proceso lo induce un impulso nervioso en la terminación presináptica (Bloom y col., 1985). Cuando la serotonina es liberada al espacio sináptico se estimulan receptores postsinápticos serotoninérgicos y al mismo tiempo se inhiben presinápticamente autorreceptores, regulándose de esta manera la síntesis y liberación del neurotransmisor (Ganong, 1990; Thompson, 1985; Cooper y col., 1991).

Existen muchos estudios que apoyan la teoría de que la biosíntesis y metabolismo de la serotonina se da en el sistema nervioso central, y determinan su ocurrencia en el estriado y otras estructuras que presentan una estrecha relación con él, como el rafe, la corteza, el sistema límbico y el hipotálamo.

Receptores a serotonina. Gracias a la estimulación de los núcleos serotoninérgicos, que puede consistir por en una inhibición, o en un aumento en la frecuencia de disparo del neurotransmisor, con la ayuda de fármacos (agonistas o antagonistas), es que se sugiere la existencia de varios subtipos de receptores a la serotonina. Además de que hoy se sabe que hay funciones que controla el sistema serotoninérgico por acción de sus receptores.

Se han descrito hasta la fecha siete series de receptores, de los cuales el 5-HT₁, 2 y 5, tienen varios subtipos de receptores cada uno, con diferentes acciones en el organismo. Los receptores 5HT-1, 5HT-2, 5HT-4 y 5HT-5, están acoplados a proteínas G y afectan a la adenilciclase o a la fosfolipasa C. Sin embargo los receptores 5HT-3, a semejanza de los receptores colinérgicos nicotínicos, son canales iónicos, y éstos receptores regulan la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso.

Los receptores 5HT-4 están presentes en las vías gastrointestinales donde facilitan la secreción y la peristalsis, además de estar presentes en el cerebro. Los receptores 5HT-6 y 5HT-7 están distribuidos en todo el sistema límbico, donde los 5HT-6 muestran gran afinidad por los compuestos que son antidepresivos (Ganong, 1990).

Como podemos ver el papel de la serotonina en diferentes procesos del organismo son variados, pero los datos que determinan el papel que desempeña en los procesos de aprendizaje y memoria son escasos y de manera amplia sólo han sido sugeridos; se cree que participa en procesos de memoria de largo plazo, pero no se ha determinado su participación en los procesos de memoria de corto plazo; también se sospecha que funciona como un sincronizador de la actividad en el cerebro, por tal motivo este trabajo intenta determinar su participación en estos procesos mnémicos.

Tratamientos que interfieren con la función serotoninérgica. Existen tratamientos que pueden interferir con el funcionamiento de las vías serotoninérgicas en el sistema nervioso central, que podrían alterar de forma temporal o permanente su funcionalidad.

Son pocos los estudios encaminados al establecimiento de los efectos causados por tratamientos farmacológicos en las vías serotoninérgicas y su participación en el aprendizaje y la memoria (Briley, 1990; McEntee y Cook, 1991). Pero la investigación que

se realiza con modelos de aprendizaje y memoria en animales, demuestra que un aumento o disminución en la actividad serotoninérgica mejora o deteriora estos procesos cognitivos (Altman y Normile, 1988; Briley, 1990; Deker y McGaugh, 1991)

Existe también evidencia de que un aumento en la actividad de la 5HT por medio de la administración de agentes inhibidores de la recaptura de este neurotransmisor como el alaproclate y la zimelidina (Altman y col., 1984; Archer, 1982; Kohler y col., 1978) mejoran el aprendizaje. Asimismo se reporta que la zimelidina (Jequier y col., 1967; Koe y Weissman, 1966) y la fluoxetine bloquean el efecto causado por drogas que inhiben la síntesis de 5HT (Roos, 1976; Fuller y col., 1975) como la p-cloroanfetamina (PCA) (Archer, y col., 1981) y la p-clorofenilalanina (PCPA) (Archer, 1982; Ogren y col., 1981; Koe y Weissman, 1966). Se ha determinado que la (3- (P-trifluorometilfenoxi) -N- metil -3-fenilpropilamina hidroclicorato) conocida como 110140, posee un papel inhibidor de canales de 5HT, previniendo la depleción del neurotransmisor por efecto de PCA, regresando a niveles normales las concentraciones de triptofano y 5HT (Fuller y col., 1975), siempre y cuando su aplicación después de la PCA no exceda a las 24 horas (Fuller y Perry, 1974; Kohler y col., 1978).

Los inhibidores de canales de la recaptura de 5HT antes mencionados, aumentan las concentraciones en el espacio sináptico, y aunque carecen de afinidad por los receptores de 5HT (Beasley y col., 1992; Wong y col., 1983), actúan indirectamente con los receptores de 5HT y mejoran el aprendizaje (Altman y col., 1984), pero se desconoce el mecanismo por el cual se realiza esta función.

La administración del precursor de la 5HT, el 5-hidroxitriptofano (5-HTP), o la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe, resulta en una liberación incrementada de 5HT cerebral, que decrementan el aprendizaje (Altman y Normile, 1988; Gower, 1992;

McEntee y Cook, 1991). La administración de fenfluramide también provoca una liberación rápida y funcional de los almacenes de 5HT, debido al bloqueo del mecanismo de recaptura realizada por la MAO (Trulson y Jacobs, 1975). Un estudio más demuestra que la fenfluramide tiene un efecto depresor sobre la actividad de los núcleos del rafe en ratas (Sheard, 1974).

También es posible reducir la síntesis del neurotransmisor y alterar las concentraciones cerebrales por aplicación de neurotoxinas; sin embargo, es importante mencionar que los resultados obtenidos en las tareas de aprendizaje y memoria, bajo la influencia de estos agentes llegan a ser contradictorios; así podemos encontrar autores que afirman que con la administración de éstos pueden mejorarse, sin embargo otros autores afirman que los bloquean o que no producen ningún efecto (Altman y Normile, 1988; Mc Entee y Cook, 1991).

La PCA antes mencionada, es un claro ejemplo de neurotoxina que afecta el sistema serotoninérgico. Es un derivado de la anfetamina y se ha utilizado para causar una prolongada depleción en las vías de 5HT, después de la aplicación de una dosis relativamente baja (10 mg/kg) (Pletscher y col., 1963). Este efecto dado selectivamente en las neuronas serotoninérgicas por PCA, induce inicialmente la liberación del neurotransmisor. Una vez liberado el neurotransmisor al espacio sináptico, las concentraciones de 5HT cerebral se reducen de la siguiente forma: en la corteza e hipocampo la reducción alcanzada es de un 65-88%, en el diencefalo 57%, en el mesencefalo y estriado es de un 92% (Kohler y col., 1978), pero en la médula espinal existe sólo una escasa reducción, del 25% (Sanders-Bush y col., 1974). Transcurridos tres meses de la aplicación de la PCA los niveles de 5HT cerebral se recuperan (Sanders-Bush y col., 1972 a; Sanders-Bush y Steranka, 1978).

Jequier y col. (1967), realizaron un estudio in vivo e in vitro, donde aplicaron PCA en ratas, y determinaron que la PCA es un compuesto que compite con el sitio de unión de la enzima triptofano hidroxilasa para realizar la síntesis de 5HT. Después de la administración de la droga y con la técnica de microdiálisis, se encontró que existe una disminución gradual de 5HT a niveles indetectables en un período de 6 a 7 días en el sistema, encontrando que los niveles más altos de la droga en el organismo se alcanzan a los 2 días de la administración. Inversamente los niveles de 5HT y triptofano hidroxilasa disminuyen rápidamente después de la inyección de la PCA, alcanzando sus niveles mínimos dentro de las primeras 24 horas, y 4 días después de la administración de la PCA sigue existiendo una marcada reducción en los niveles de 5HT, pero de ahí en adelante hay un lento y paralelo retorno a los niveles encontrados en los grupos control, tanto en concentraciones de 5HT como en los niveles de triptofano hidroxilasa en el día 11 después de la administración. En contraposición, Koe y Weissman (1966) mencionan que existe una larga y perdurable inhibición de la enzima (MAO) que realiza la recaptura de 5HT, por efecto de la PCA, que ha hecho pensar que la droga produce un efecto irreversible.

En este mismo sentido también se ha reportado que la PCA causa degeneración de los nervios terminales de 5HT en las proyecciones ascendentes de los núcleos del rafe (Harvey, 1978; Kohler y col., 1978; Ogren y col., 1981) o que al menos se presenta algún efecto depresor en la actividad de este núcleo (Sheard, 1974). Hoy día se sigue debatiendo si existe o no una verdadera degeneración en los nervios terminales.

Kohler y col., en 1978, mencionan que la PCA tiene un efecto degenerativo restringido a los nervios terminales de las proyecciones serotoninérgicas, originadas en los grupos celulares B7 - B9. Esta afirmación se apoya con los trabajos de Fuxe (1974),

quien encontró que la PCA produce degeneración en los axones terminales de 5HT y en axones que corresponden al sistema del rafe mesencefálico. Muchos trabajos hacen referencia al agotamiento a largo plazo de las concentraciones de 5HT en los canales sinaptosomales en diferentes regiones del cerebro (Kohler y col., 1978), causados por un tratamiento sistémico con PCA (Dewar y col., 1992; Archer y col., 1981).

En otros estudios donde también se administró de forma sistémica PCA, ésta produjo la degeneración de los axones serotoninérgicos, sin embargo se menciona que la infusión prolongada de la PCA sola, no causa neurotoxicidad cuando es aplicada directamente en los axones de serotonina. Por esto, se estudió el agotamiento transitorio de 5HT, y al parecer la neurotoxicidad inducida por la PCA depende de la presencia del almacenamiento endógeno de 5HT. Basados en lo anterior se propone que la neurotoxicidad central no solamente es inducida por acción directa de la PCA, sino también por un metabolito tóxico de la 5HT (Berger y col., 1992).

Entre tanto podemos decir que la PCA es responsable de los efectos específicos sobre las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central, pero que además tiene efecto en las regiones anteriores del cerebro, corteza cerebral, estriado e hipocampo principalmente, con menores efectos en el hipotálamo, cerebro medio y médula espinal (Archer y col., 1981; Kohler y col., 1978).

Otra importante neurotoxina depletora de 5HT cerebral es la PCPA (Jequier y col., 1967), que como ya se ha mencionado antes, es utilizada también para determinar el papel que juega la 5HT en procesos de aprendizaje y memoria. Al respecto tenemos que Koe y Weissman (1966), realizaron mediciones de 5HT y su principal metabolito, el ácido indolacético (5-HIAA), in vivo, agregando PCPA a la dieta de ratas. Estos autores reportan una marcada depleción de 5HT cerebral 3 días después de la administración de

la droga. La disminución de las concentraciones de 5-HIAA fueron acompañadas por disminución de 5HT, encontrando que las concentraciones de 5HT medidas en sangre del bazo y el colon se redujeron de un 40% a un 50% comparadas con los controles. Asimismo reportan que la PCPA inhibe la liberación de la triptofano hidroxilasa de forma irreversible in vitro una hora después de la administración, y la actividad se reduce hasta un 32%, y 3 días después la actividad sigue disminuyendo a más de un 90%.

En un estudio de carácter neuroquímico, la PCPA aplicada en una dosis de 400 mg, resulta en una depleción de 5HT cerebral y en la médula espinal, en un porcentaje de 88% y 86% respectivamente, al mismo tiempo la noradrenalina y dopamina son sólo ligeramente disminuidos. En contraste y para analizar el comportamiento de drogas como la PCPA, aplicaron α -metil-p-tirosina (AMPT) (depletora de catecolaminas) en una dosis de 250 mg, y observaron que se produce aproximadamente un 80% y 90% de depleción de norepinefrina y dopamina en el cerebro y la médula espinal, respectivamente, al tiempo que los niveles de 5HT no se alteraron (Trulson y Jacobs, 1975).

Conociendo lo anterior, podemos clasificar los depletors de 5HT cerebral dentro de varios tipos de acuerdo a sus mecanismos de acción (Costa y col., 1962). Aquellos como el tipo de la PCA que depleta 5HT, y en donde aparentemente no se involucra la ruta metabólica de la MAO, ni disminución del principal metabolito de la 5HT el 5-HIAA, por inhibición de la misma enzima (Pletscher y col., 1964, 1965); y aquellos agentes que depletan la 5HT cerebral por inhibición a partir de su biosíntesis, inhibiendo la descarboxilación del 5-HTP, causando la depleción serotoninérgica in vivo (Brodie y col., 1962; Drain y col., 1962). Este tipo de depletors deben de bloquear necesariamente la triptofano-hidroxilación como la PCPA (Udenfriend y col., 1965).

La marcada diferencia entre la PCA y PCPA (Pletscher y cols., 1964, 1965), se da por el modo en que depletan 5HT cerebral, tanto en el aspecto cuantitativo, como en sus efectos sobre varios sistemas de enzimas y en sus interacciones con la L-triptofano, la pargylina o el 5-HTP (Koe y Weissman, 1966).

CAPITULO 3

ANTECEDENTES

A continuación se detallan los antecedentes directos que apoyan la realización de este trabajo de tesis.

Kohler y col. (1978) realizaron pruebas de comportamiento en ratas con la tarea de evitación activa de dos vías. Aplicaron PCA (10 mg/kg) y en otro grupo zimelidina (ZIM) (20 mg/kg) 30 min antes de una inyección de PCA (10 mg/kg), y en todos los casos entrenaron a los animales 7 días después de la aplicación de los tratamientos; obtuvieron una disminución en las concentraciones de 5HT cerebral, y un déficit en la adquisición de la respuesta de evitación y esto fue debido a la disminución de 5HT del cerebro anterior. Sin embargo, no encontraron daños en la adquisición de la respuesta de escape en los grupos tratados con ZIM+PCA, cuando se entrenaron 7 días después, a diferencia de los que sólo recibieron PCA. La importancia de este estudio radica en el hecho de saber que no existe un daño motor para que los animales puedan ejecutar la respuesta de evitación. Los hallazgos son una evidencia importante del papel que realizan las neuronas serotoninérgicas en la adquisición de respuestas de evitación, así como el hecho de que el efecto de la PCA en este aprendizaje de evitación es dado por la acción particular sobre el sistema serotoninérgico.

Archer y col. (1981) administraron PCA (5.0 mg) o PCA + ZIM (10 mg) a ratas, 30 min antes de ser entrenados en una tarea de condicionamiento. Observaron que la PCA interfiere con la habilidad de retención de la tarea de aversión después de 24 hr de la aplicación del tratamiento, pero este tratamiento no interfirió con la adquisición de la información, ya que en el momento del entrenamiento todos los animales adquieren la respuesta de inmovilización o congelamiento. En estas condiciones de tratamiento, la

PCA alcanzó su pico máximo a los 120 min después de la inyección. Estos resultados no indican porqué incrementa la actividad motora después del tratamiento con ZIM que bloqueó los efectos de la PCA, o porque la rápida liberación de 5HT causada por la PCA puede interferir con la integración de la información sensorial, pero sí determinan que la memoria de largo plazo puede ser susceptible de interferencias en un periodo de 60 min más que en un período de 30 min. Por lo tanto, se puede decir es que la PCA causa algún daño en el almacén de la memoria o en la consolidación de la memoria.

Prado-Alcalá y col. (1984) han estudiado los sistemas dopaminérgico, colinérgico y gabaérgico, del estriado de ratas, porque se sabe que estas estructuras juegan un papel muy importante en los procesos de aprendizaje y memoria. En este estudio administraron atropina (agente anticolinérgico) en el estriado de ratas, droga que puede ejercer efectos sobre la retención de información a través de la interferencia con el establecimiento de la memoria de corto plazo o a través de una interferencia en el proceso por el que se transfiere la memoria de corto a largo plazo (consolidación). Con el propósito de determinar cual de estos mecanismos es más probable, y si se producen daños en la retención, a ratas entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria, se les administró atropina inmediatamente después del entrenamiento, y se midió la retención 30 min y 24 horas después. Se encontró que la retención medida a los 30 min no se veía afectada, pero sí la retención que fue medida a las 24 horas, en donde las ratas presentaron una marcada amnesia, es decir, se produjo un estado de amnesia retrógrada.

Los resultados indican que a pesar del déficit en la retención encontrado 24 horas después de la aplicación de la atropina, los mecanismos que participan en la memoria de corto plazo no se ven afectados, por que los animales tratados con atropina fueron

capaces de realizar la tarea 30 min después del entrenamiento. Es decir que el bloqueo de la actividad colinérgica del estriado interfiere con la consolidación de la información de aprendizaje, pero no con el proceso que media la memoria de corto plazo.

Ogren (1985) efectuó un estudio para detallar el papel de la serotonina en los procesos de aprendizaje mediado por eventos aversivos en ratas, usando herramientas neuroquímicas, farmacológicas y conductuales. Estudió el efecto a largo plazo de la p-cloroanfetamina (PCA) en la adquisición de tareas de evitación activa de una y dos vías y en la retención de la tarea de evitación inhibitoria. Los resultados se compararon con un inhibidor de la síntesis de 5HT, la PCPA. La administración de PCA (liberador de 5HT) antes de la sesión de entrenamiento produjo un daño dependiente de la dosis y del tiempo de aplicación del fármaco, tanto en la adquisición de la evitación activa, como en la retención de la evitación inhibitoria. Los déficits en los aprendizajes de evitación provocados por la PCA, son causados por la liberación de 5HT almacenada, provocando la estimulación de receptores postsinápticos de 5HT en el cerebro anterior. Estos déficits causados pueden ser bloqueados por un tratamiento previo con inhibidores de la recaptura de 5HT, zimelidina o alaproclate, que como ya sabemos inhiben la liberación de 5HT provocada por la PCA.

Los resultados de las lesiones y los análisis bioquímicos dan evidencias de que las deficiencias causadas por la PCA involucran terminales serotoninérgicas del cerebro anterior, mientras que las proyecciones descendentes de 5HT están menos involucradas. Los déficits en la adquisición de la tarea de evitación activa parecen estar mediados por los receptores 5-HT₂, mientras que la retención de la tarea de evitación inhibitoria es mediada por los receptores 5-HT₁. Esto indica que la 5HT juega un papel importante en el proceso de aprendizaje asociativo.

Nuevamente Ogren (1986), siguiendo con esta misma línea, entrenó ratas en tareas de evitación activa e inhibitoria, para determinar los daños en la adquisición, retención y recuperación de la memoria en estas tareas. Administró por vía intraperitoneal PCA (2.5 mg/kg), y para determinar si existían efectos de dependencia de estado aplicó una segunda dosis idéntica a la primera antes de probar su retención a las 24 horas. La administración de la PCA antes del entrenamiento dañó fuertemente la adquisición de la tarea de evitación activa, y también se observó un efecto dependiente de la dosis en la retención de ambas tareas. Los resultados sugieren que la 5HT tiene efectos equivalentes sobre los procesos de aprendizaje y memoria, y que se involucra en procesos de aprendizaje asociativo en la rata. El daño en la retención dependiente del tiempo, indica que la 5HT juega un papel importante en el procesamiento de la información en el cerebro involucrado en la consolidación de la memoria.

Como se mencionó anteriormente, en otros estudios se ha observado que la administración sistémica de PCA produce degeneración de los axones serotoninérgicos; sin embargo existen datos de que por sí sola esta droga no es neurotóxica cuando se aplica directamente en los axones de 5HT. Se estudió si los efectos tóxicos de la PCA dependían de la liberación neuronal de 5HT. Además en ratas que previamente se trataron con PCPA y reserpina para agotar la 5HT cerebral, se determinaron los efectos a largo plazo de la PCA sobre las concentraciones cerebrales del neurotransmisor y los axones centrales de 5HT. Los resultados muestran que el agotamiento transitorio de la 5HT da una protección substancial contra la degeneración subsecuente inducida por la PCA en los axones terminales; esta neurotoxicidad parece depender de la presencia del almacenamiento endógeno de 5HT, es decir que este efecto protector en el agotamiento de 5HT sólo se da si previamente hubo una disminución tanto en la periferia como en la

región central de los almacenes de 5HT. Así podemos decir que la neurotoxicidad sólo se presenta si hay una previa liberación del neurotransmisor. Por lo tanto se propone que la PCA requiere de un metabolito tóxico de 5HT para producir toxicidad (Berger y col., 1992).

En otra investigación también se determinaron los daños en la retención producidos por la administración de PCA en un condicionamiento aversivo en ratas cuando se aplicó la PCA antes de la retención, que fue medida a las 24 horas; ésta bloqueó por completo la presentación de la respuesta de aversión (inmovilización y congelamiento). El déficit en la retención de esta tarea estuvo asociado a la liberación selectiva de 5HT, ya que cuando se administró un inhibidor de la recaptura de 5HT, zimelidina 60 min antes de la PCA se antagonizó el efecto y los animales presentaron la respuesta de aversión. El daño encontrado en la retención se asoció a la liberación selectiva de serotonina (Archer, 1982).

JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha expuesto en párrafos anteriores, los daños provocados en las vías serotoninérgicas pueden interferir con los procesos de aprendizaje y memoria, sugiriéndose, que este sistema juega un papel importante en tales procesos, pero no existe evidencia de su participación en los procesos de memoria de corto plazo. Es por eso que la realización de este trabajo intento evidenciar la participación del sistema serotoninérgico en procesos mnémicos como el aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria.

HIPOTESIS

La aplicación de diferentes dosis de PCA (2.5, 5.0 y 10.0 mg/kg), antes del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, no interferirá con la memoria de corto plazo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el papel que juega el sistema serotoninérgico en el proceso de memoria de corto plazo en la tarea de evitación inhibitoria.

OBJETIVO PARTICULAR

Determinar si la administración de las dosis de 2.5, 5.0 y 10.0 mg/kg de PCA, interfieren con el proceso de memoria de corto plazo.

CAPITULO 4

SECCION EXPERIMENTAL

METODO

Sujetos. Se utilizaron ratas macho de la Cepa Wistar, con un peso de 300 a 350 gramos, las cuales ingresaron una semana antes al laboratorio, se colocaron en cajas-habitación individuales, y permanecieron en condiciones del bioterio con un ciclo luz-oscuridad (12-12), temperatura controlada de 23° C, agua y alimento *ad libitum*. La asignación de los sujetos a cada uno de los grupos se hizo de forma aleatoria.

Aparatos y procedimiento. La primera parte del experimento consistió en la manipulación de los animales, un día previ6 a la sesi6n de entrenamiento, con el fin de disminuir alguna respuesta de estr6s.

C6mara de condicionamiento. El entrenamiento se llev6 a cabo en una c6mara de Evitaci6n Inhibitoria (CEI), que consta de dos compartimentos contruidos en acr6lico rojo transparente que permite observar la conducta de los animales mientras realizan la tarea; cada uno mide 30cm x 30cm x 30cm y est6n separados por una puerta tipo guillotina. El compartimento de seguridad (A) se encuentra iluminado por un foco de 10 Watts adherido a la tapa, el piso lo forma una rejilla de tubos de aluminio de 0.5 cm de di6metro, separados por una distancia de 1.5 cm de centro a centro. El compartimento de castigo (B), es oscuro, el piso y las paredes los forman dos l6minas de acero que forman una V hacia el centro del piso, entre las cuales hay 1.5 cm de separaci6n, mismas que pueden ser electrificadas por encontrarse conectadas a un estimulador de pulsos cuadrados, conectados a una unidad de corriente constante (Fig. 3). La c6mara de

condicionamiento esta localizada en un cuarto sonoamortiguado y oscuro, provisto de un enmascarador de ruido.

Todos los animales fueron entrenados en la tarea de evitación inhibitoria, con un choque de 1.0 mA, con pulsos de 50 mseg, frecuencia de 10 pulsos por seg y un tren de 5 seg de duración. Por vía intraperitoneal se administraron diferentes dosis (2.5, 5.0 ó 10.0 mg/kg) de p-cloroanfetamina (PCA), y la retención se midió en unos grupos tanto a los 30min como a las 24 h, y para otros sólo a las 24 hr. Cada grupo experimental contó con un grupo control al cual se le administró el mismo volumen que a los sujetos con tratamiento, pero de solución salina isotónica, y fueron expuestos a las mismas condiciones experimentales. Tanto los grupos experimentales como los controles constaron de 10 ratas cada uno.

TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA

Sesión de adquisición. La sesión de adquisición consistió en introducir al animal en el compartimento A durante 10 seg; una vez transcurridos se abrió la puerta y se registró el tiempo que el animal tardó en pasar al compartimento B (latencia de entrada). Cuando el animal pasó con las cuatro patas al compartimento B se cerró la puerta y en ese instante se le administró un choque eléctrico durante 5 seg; después se abrió la puerta y manteniendo el choque encendido otros 5 seg, se le permitió escapar al compartimento A, registrándose el tiempo que transcurrió (latencia de escape); una vez que el animal escapó al compartimento A se retiró a su caja habitación y se dió por terminada la sesión.

Sesión de retención. La sesión de retención consistió en introducir al animal al compartimento A por 10 seg, se abrió la puerta y se registró el tiempo en el que el animal

pasó al compartimento B (latencia de retención), si el animal ingresaba al compartimiento de castigo se cerraba la puerta sin que el animal recibiera un segundo choque; en ese momento era sacado y regresado a su caja habitación. Si el animal no entraba al compartimento B en 600 seg, éste era devuelto a su caja habitación, dándose por terminada la sesión.

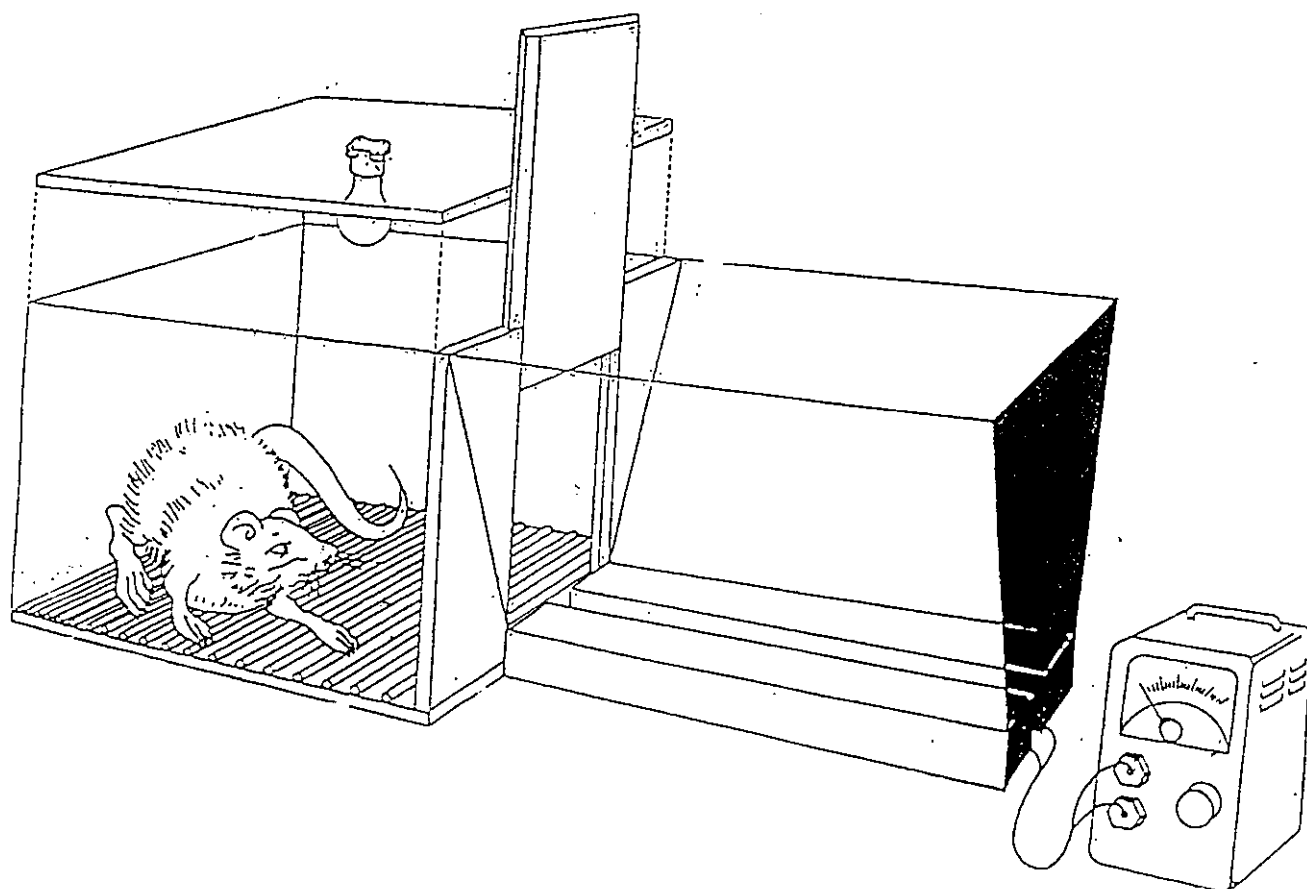


FIG. 3. Esquema de la cámara de evitación inhibitoria.

Tratamientos. Los animales fueron tratados con p-cloroanfetamina que, como ya se mencionó anteriormente, es un derivado de la anfetamina, utilizado para causar una depleción prolongada en las neuronas productoras de serotonina, cuyo máximo se produce dentro de las primeras 24 hr después de la inyección utilizando dosis relativamente bajas. También se administraron dosis relativamente altas 7 días antes del entrenamiento, porque éste régimen produce degeneración de las vías serotoninérgicas.

La administración de los tratamientos se hizo de acuerdo con el siguiente esquema, (Ver tabla 1).

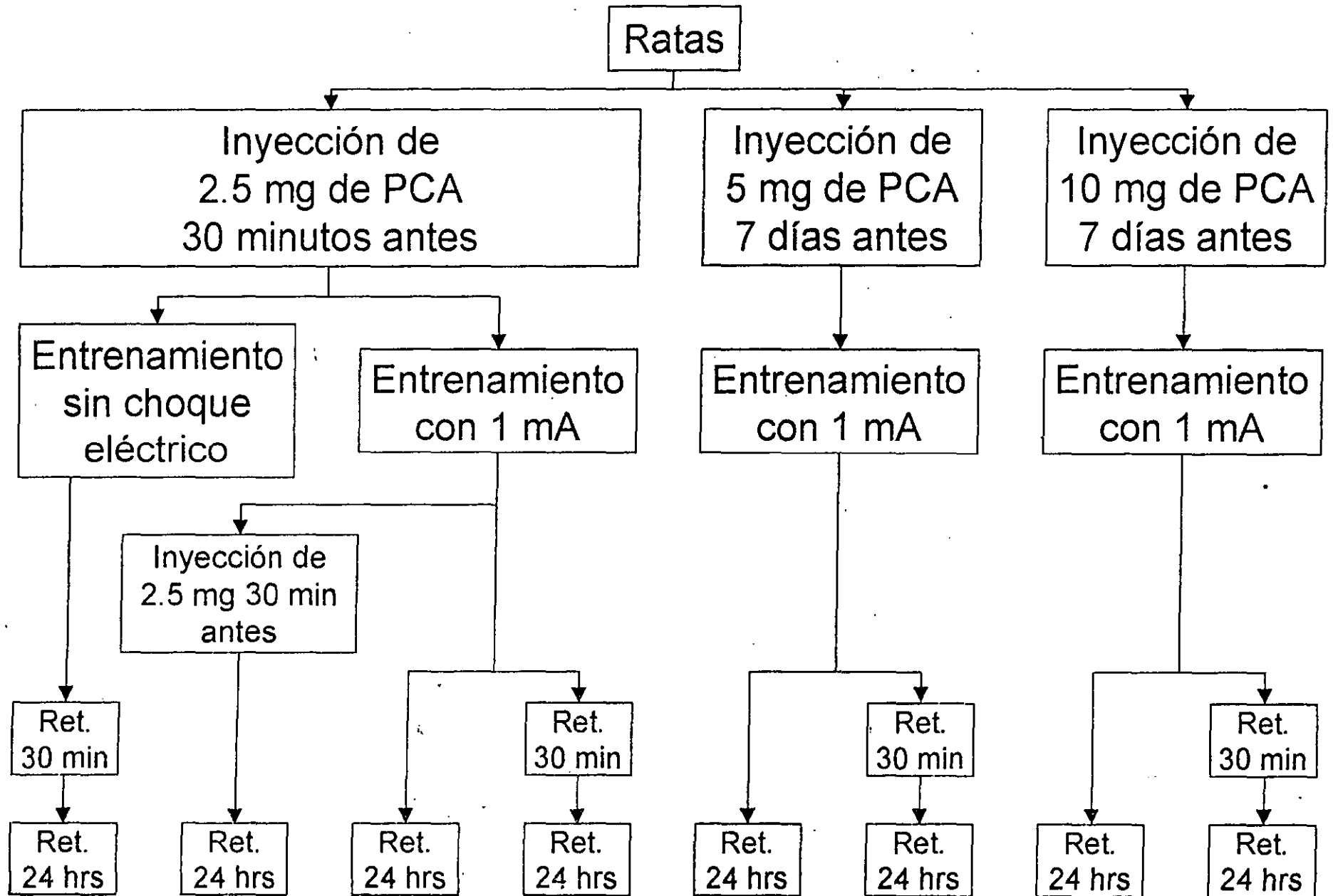
- Al primer grupo se le inyectó 30 min antes del entrenamiento una dosis de 2.5 mg/kg de PCA. Se entrenaron sin recibir choque, es decir, la intensidad fue cero y se midió su retención 30 min y 24 h después de la sesión de entrenamiento.
- Al segundo grupo se le inyectó 30 min antes del entrenamiento una dosis de 2.5 mg/kg de PCA, y se inyectó la misma dosis en una segunda ocasión, 30 min antes de la sesión de retención, que se realizó a las 24 h después de la sesión de entrenamiento.
- Al tercer grupo se le inyectó 30 min antes de la sesión de entrenamiento una dosis de 2.5 mg/kg de PCA y se midió la retención 24 h después.
- Al cuarto grupo se le inyectó 30 min antes de la sesión de entrenamiento una dosis de 2.5 mg/kg de PCA y se midió la retención a los 30 min y a las 24 h después de la sesión de entrenamiento.
- Al quinto grupo se le inyectó 7 días antes del entrenamiento una dosis de 5.0 mg/kg de PCA, y la retención se midió 24 h después de la sesión de entrenamiento.

- Al sexto grupo se le inyectó 7 días antes del entrenamiento una dosis de 5.0 mg/kg de PCA., y se midió su retención a los 30 min y 24 h después de la sesión de entrenamiento.
- Al séptimo grupo se le inyectó 7 días antes del entrenamiento una dosis de 10 mg/kg de PCA, y la retención se midió 24 h después de la sesión de entrenamiento.
- Al octavo y último grupo se le inyectó 7 días antes del entrenamiento una dosis de 10 mg/kg de PCA, y se midió la retención a los 30 min y 24 h después de la sesión de entrenamiento.

Como ya se mencionó, por cada grupo experimental que fue inyectado con PCA, hubo un grupo control al que se le administró un volumen igual de solución salina isotónica.

Análisis estadístico. Los datos que se obtuvieron para realizar el análisis estadístico fueron: latencia de entrada, latencia de escape y latencia de retención. Para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos, se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas: el análisis de varianza de Kruskal-Wallis y cuando las diferencias fueron iguales o menores a 0.05, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, para hacer comparaciones entre pares de grupos. El uso de la estadística no paramétrica fue el más adecuado, en virtud de que la naturaleza de los datos de las pruebas de retención no tienen una distribución normal, dado que la duración máxima de estas sesiones es de 600 segundos.

TABLA 1
TRATAMIENTOS



CAPITULO 5

RESULTADOS

Para todos los casos estudiados, el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis demostró que no existen diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere a las latencias de entrada ($H [15] = 10.1108, p=0.8127$), y de escape ($H [15] = 66.1923, p=0.0000$), aún con las diferentes dosis y tiempos de aplicación de la PCA. Los datos obtenidos referentes a la latencia de entrada, indican que todos los grupos de ratas tenían las mismas habilidades motoras. De no haber sido el caso, algunos de los grupos (los tratados con PCA) pudieron haber mostrado latencias mayores (si la droga hubiera producido efectos sedantes o de hipoquinesia) o bien, latencias menores (si la droga hubiera producido efectos de hiperexcitabilidad cerebral o de hiperquinesia). De nuevo, dado que no se encontraron diferencias significativas en la variable en discusión, podemos inferir que la PCA no produjo interferencia con la actividad motora necesaria para cruzar del compartimiento de seguridad al de castigo. Para reforzar esta conclusión, podemos hacer mención de la falta de efecto de la PCA sobre la latencia de entrada en el grupo que fue inyectado con la droga, pero que fue "entrenado" sin haber recibido el choque eléctrico, en tal caso, se presentaron latencias de entrada iguales a aquellos grupos que fueron entrenadas con choque.

De igual forma, el hecho de que no se encontraran diferencias confiables al comparar las latencias de escape, indica que todos los grupos percibieron el evento aversivo (choque eléctrico) de la misma manera; en otras palabras, la PCA no indujo cambios en el umbral al dolor.

Estos dos primeros resultados nos permiten afirmar que cualquier efecto que la PCA pudiera ejercer sobre la latencia de retención, sería debido a una interferencia con

procesos mnémicos, es decir, sobre la consolidación de la memoria, como veremos posteriormente.

El grupo que fue estudiado para determinar un posible efecto de dependencia de estado (inyectado con la PCA antes del entrenamiento y antes de la prueba de retención medida a las 24 hr) presentó un deterioro en la retención, en contraste con el grupo que también recibió dos inyecciones, pero de solución salina, en los mismos tiempos que el grupo de PCA. Por lo tanto, podemos descartar la posibilidad de que se haya producido un fenómeno de dependencia de estado.

Cuando se probó el efecto de 2.5 mg/kg de la PCA inyectada 30 min antes del entrenamiento sobre las retenciones medidas tanto a los 24 hr, como a los 30 min y a las 24 hr, se encontró que los grupos difirieron entre sí ($H [1] = 5.6529, p = 0.0174$). La prueba U demostró que, comparado con su grupo control, el tratamiento de 2.5 mg de PCA, inyectada 30 min antes del entrenamiento causó un deterioro en la retención de la tarea cuando ésta fue medida a las 24 hr ($p = 0.0445$), pero este efecto no se encontró en el grupo al que se midió su retención tanto a los 30 min como a las 24 hr (Fig. 4).

En los grupos en los que la administración de la PCA (5.0 mg y 10.0 mg) se realizó 7 días antes del entrenamiento, no se produjo ningún efecto sobre las latencias de entrada y escape. Con respecto a la latencia de retención tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos (Fig. 5).

LATENCIA DE RETENCIÓN

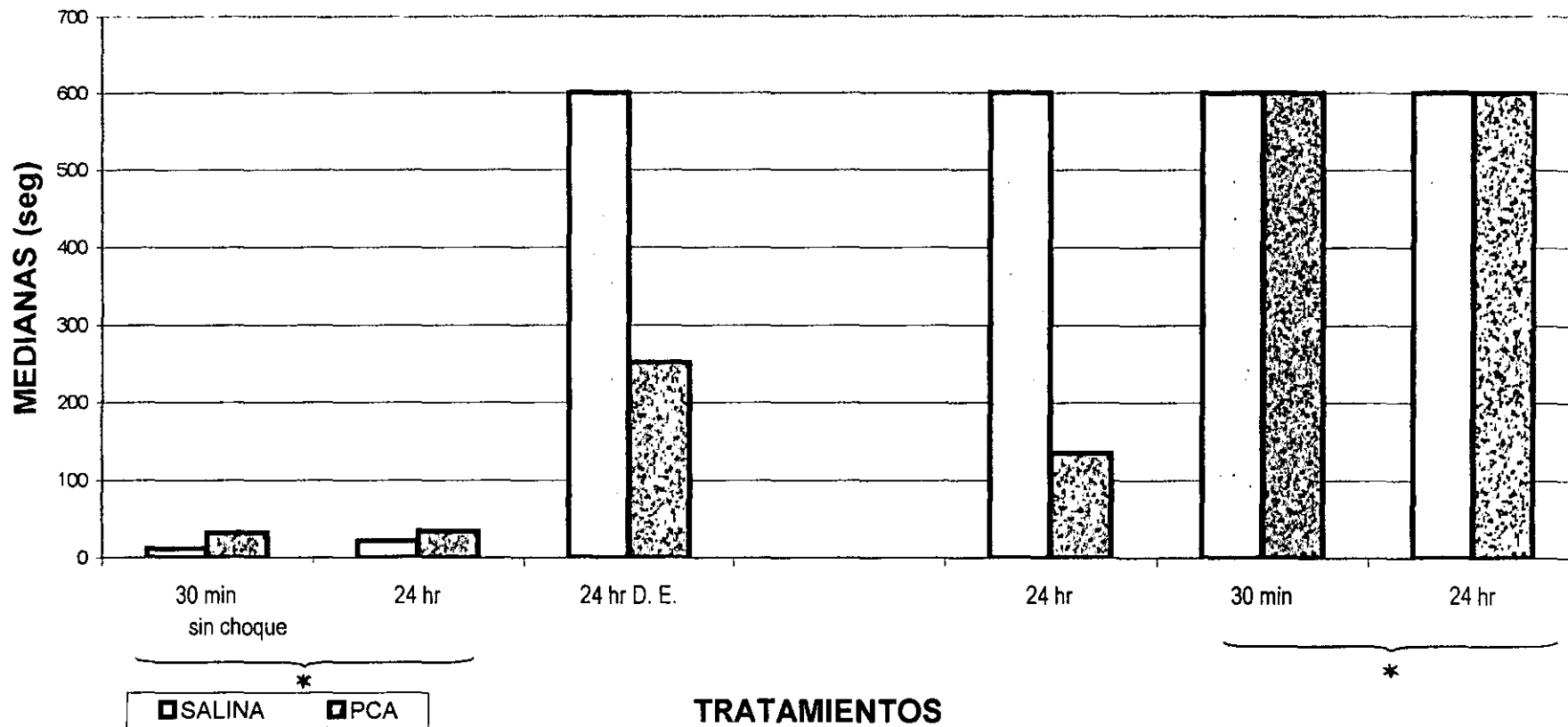


FIG. 4. La ordenada representa la mediana de la latencia de retención obtenida por los grupos tratados con p-cloroanfetamina (PCA, 2.5 mg/kg) o solución salina isotónica 30 min antes del entrenamiento. La retención fue medida a los 30 min, a las 24 horas, o tanto a los 30 min como a las 24 horas (*) después del entrenamiento. Los grupos de D.E. (dependencia de estado) fueron tratados con PCA o solución salina 30 min antes del entrenamiento, así como 30 min antes de la retención.

LATENCIA DE RETENCIÓN

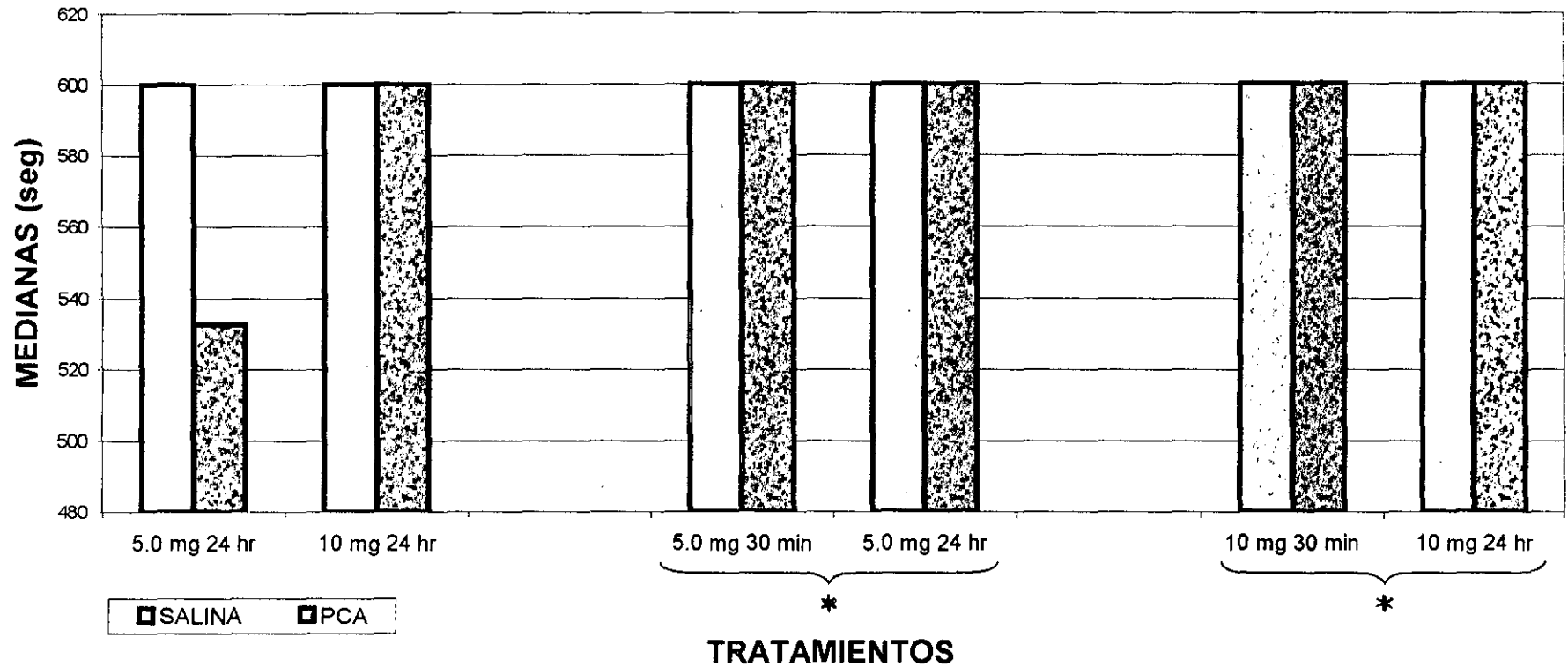


FIG. 5. La ordenada representa la mediana de la latencia de retención obtenida por los grupos tratados con p-cloroanfetamina (PCA) o solución salina isotónica 7 días antes del entrenamiento. La retención fue medida a los 30 min, a las 24 horas, o tanto a los 30 min como a las 24 horas (*) después del entrenamiento.

CAPITULO 6

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en la primera condición del tratamiento (2.5 mg/kg de PCA, 30 min antes del entrenamiento, y retención medida 24 hr después), confirman lo que ya se ha reportado en la literatura, en el sentido de que después de la liberación inducida por la PCA antes del entrenamiento se produce una deficiencia significativa en la retención de ésta tarea (Ogren y col., 1985 y 1986). Esto puede deberse a varias posibilidades: una es que como la PCA permanece en el cerebro varios días después de su administración (Fuller y Hines, 1967; Miller y col., 1971), no permite la consolidación, por lo tanto la información aprendida no pasa al almacén de largo plazo. Existen algunas evidencias que apoyan esta posibilidad. La interferencia con la actividad colinérgica produce marcados efectos amnésicos en el tipo de aprendizaje estudiado en esta tesis (Prado-Alcalá, 1984). También se sabe que la serotonina ejerce una influencia inhibitoria sobre la liberación de acetilcolina; en 1988 se reportó que la administración directa de serotonina en el estriado o en la substancia nigra de ratas produce un cuadro amnésico (Rivas-Alvarez y col., 1988; Rubio y col., 1988). Tomando esta información en su conjunto, podemos decir que la liberación masiva y persistente de serotonina, producida por la PCA, inhibió tónicamente la liberación de acetilcolina, y este fenómeno impidió que se produjera la consolidación de la memoria.

Por otro lado se piensa que la realización de la actividad normal de la enzima triptofano hidroxilasa no impide que la PCA cause la desaparición de las funciones en las vías de serotonina, lo que sí es claro es que la actividad normal de las vías de 5HT es necesaria para que se de la consolidación de la información de esta tarea, al menos en la

condición en donde la retención del animal se mide sólo 24 hr después de la adquisición de la misma.

En contraste con estos resultados encontramos que la misma dosis (2.5 mg/kg) no es capaz de dañar la memoria de corto plazo, pues cuando la retención de la tarea es probada dos veces (tanto a los 30 min como a las 24h), la primera retención puede actuar como un estímulo recordatorio que permite al animal realizar la tarea por segunda ocasión, cuando la retención vuelve a ser medida 24 hr después; en ambos casos las latencias son iguales a las del grupo control (latencia de 600 seg). De esta manera proponemos que los mecanismos que participan en la memoria de corto plazo no se ven afectados, aún con el daño que están sufriendo las vías de serotonina en el momento de la adquisición de la información. Tampoco se verían afectados los del almacén de largo plazo, puesto que los animales fueron capaces de ejecutar la tarea en una segunda ocasión, y las deficiencias que han sido observadas cuando a los animales sólo se les mide la retención de la tarea 24 hr después, pueden deberse a una interferencia con los mecanismos de salida o recuperación de la información almacenada, y no con la adquisición ni la consolidación de la información aprendida.

Los resultados que se obtuvieron al aplicar la PCA tanto antes del entrenamiento como antes de la prueba de retención, 24 hr después del entrenamiento, indican que la droga no causó dependencia de estado y que, por lo tanto, la deficiencia encontrada en el grupo al que solamente se le aplicó el fármaco en una ocasión (30 min antes del entrenamiento) y cuya retención fue medida 24 hr después, fue debida a una interferencia con los mecanismo de recuperación de la información aprendida.

Los datos obtenidos cuando los tratamientos aplicados fueron 5.0 y 10.0 mg/kg de PCA una semana antes del entrenamiento, indican que la degeneración de las vías de

serotonina, ya no tiene ningún efecto sobre la adquisición de la tarea, así como tampoco en la retención de la misma (retención 30 min, memoria de corto plazo; retención 24 hr, memoria de largo plazo). Por lo tanto, estos datos nos indican que la degeneración de las vías de 5HT en estas condiciones parece no tener ningún efecto tal que impida al animal adquirir, consolidar y recuperar la información.

Es interesante hacer notar que otros investigadores encontraron deficiencias en la retención de la evitación inhibitoria cuando aplicaron 10.0 mg/kg de PCA, también una semana antes del entrenamiento (Kohler y col., 1978). Una manera como podemos explicar la discrepancia con los resultados encontrados en nuestro trabajo de tesis es que esa dosis se aplicó dos veces, es decir un total de 20 mg/kg, por lo tanto el efecto es doblemente mayor. Otra manera de explicar las discrepancias referidas es que probablemente, a pesar de que nominalmente las intensidades de choque utilizadas en las investigaciones referidas sean equivalentes, el grado de aversión real de dicha estimulación sea diferente. Esta proposición se basa en el hecho de que la especificación de la corriente utilizada (miliamperes) no representa la fuerza del estímulo, ya que también hay que tomar en consideración el voltaje que empuja a dicha corriente. Es muy raro encontrar en la literatura la especificación de ambos parámetros. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la fuerza real de la estimulación aversiva haya sido diferente en dichos estudios.

En estudios realizados en nuestro laboratorio se ha encontrado consistentemente que algunos tratamientos (como la aplicación sistémica de escopolamina) producen amnesia en el condicionamiento de evitación inhibitoria. Sin embargo, cuando los animales son entrenados con choques eléctricos de intensidades relativamente altas, los

mismos tratamientos amnésicos ya no producen deficiencias en la memoria (Durán Arévalo, y col., 1990; Cruz-Morales, y col., 1992; Quirarte, y col., 1993).

De lo anterior se desprende que es necesario hacer más estudios, aplicando la PCA 7 días antes del entrenamiento, utilizando varias intensidades de choque, así como diferentes dosis, para determinar si las discrepancias mencionadas realmente se deben a las diferencias en estos parámetros.

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

- ◆ El agotamiento de serotonina cerebral, inducido por la administración de PCA 30 min antes del entrenamiento, interfiere con la recuperación de la información, pero no con la adquisición ni la consolidación, y por lo tanto tampoco produce daño en las memorias de corto y largo plazo.

- ◆ La degeneración de las vías serotoninérgicas, producida por la administración de PCA, 7 días antes del entrenamiento, independientemente de la dosis administrada, no interfiere con la adquisición ni con la consolidación de la información, y por lo tanto tampoco produce daño en las memorias de corto y largo plazo.

REFERENCIAS

Altman, H.J. y Normile, H.J. 1988. What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: Prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 9: 627-638.

Altman, H.J., Nordy, D.A. y Ogren, S.O. 1984. Role of serotonin in memory: facilitation by alaproclate and zimelidine. *Psychopharmacology*, 84: 496-502.

Amin, A. H., Crawford, T. B. B. and Gaddum, J. H. 1954. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *Journal of Pharmacology*. (London), 126: 596-618.

Archer T., Ogren, S.O. y Johansson, C. 1981. The acute effect of p-Chloroamphetamine on the retention of fear conditioning in the rat: evidence for a role of serotonin in memory consolidation. *Neuroscience Letters*, 25: 75-81.

Archer, T. 1982. Serotonin and fear retention in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 96: 491-516.

Archer, T. Ogren, S-O. y Ross, S. 1982. Serotonin involvement in aversive conditioning: reversal on the fear retention deficit by long-term p-chloroamphetamine but not p-chlorophenylalanine. *Neuroscience Letters*, 34: 75-82.

Baddeley, A.D. y Hitch, G. J. 1974. Working memory. En: Bower, G.A. (Ed.) *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. Academic Press. New York, 8: 47-90.

- Beasley, C.M. y Potvin, J.H. 1992. Fluoxetine: A review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology*, 107: 1-10.
- Berger, U.U., Grzanna, R. and Molliver, M.E. 1992. The neurotoxic effects of p-chloroamphetamine in rat brain are blocked by prior depletion of serotonin. *Brain Research*, 578: 177-185.
- Berger, U.U., Molliver, M.E. and Grzanna, R. 1990. Unlike systemic administration of p-chloroamphetamine direct intra-cerebral injection does not produce degeneration of 5-HT axons. *Experimental Neurology*, 109: 257-258.
- Bernheimer, M., Birkmeyer, W. and Hornykiewicz, D. 1961. Distribution of serotonin in the human brain and its behavior in patients with Parkinson's syndrome. *Klin Woch Sch.* 39: 11056-1059.
- Blaschko, H. and Levine, W. C. 1966. Metabolism of indolealkylamines, In: *Handbook of experimental Pharmacology*, Eichler, O. Farah, A. Ed. Springer Verlag, Berlin, 212-244.
- Bloom, F. E. 1985. Neurohumoral transmission and the central nervous systems. In: *The pharmacological basis of therapeutics.*, Goodman Gilman, A., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. Ed. Mac Millan, New York, 326-259.
- Bogdanski, D.F. , Pletscher, A., Brodie, B.B. and Udenfriend, S. 1956. Identification and assay of serotonin brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 117: 82-88.
- Bower, G. H. y Hilgard, E. R. 1981. *Theories of learning*. New York. Prentice-Hall, 10-12.

- Briley, M. 1990. Biochemical strategies in the search for cognition enhancers. *Pharmacopsychiat*, 23: 75-80.
- Brodie, B. B., Kuntzman, R., Hirsch, C. W. and Costa, E. 1962. Effects of decarboxylase inhibition on the biosynthesis of brain monoamines. *Life Science*. 1: 81-84
- Brodie, B.B. and Shore, P.A. 1957. A concept for a role of serotonin and norepinephine as chemical mediators in the brain. *Annals New York Academic Science*. New York.
- Brodie, T.G., 1900. The immediate action of an intravenous injection of blood serum. *Journal of Physiology*, 26: 48-71.
- Campbell, B. A. y Church, R.M. 1969. Punishment and aversive behavior. Ed: Appleton-Century Cross. Nueva York, 451-452.
- Cohen, D. H. 1974. The neural pathways and informational flow mediating a conditioned autonomic response. In: *Limbic and autonomic nervous systems research*. Dicara, L. V. Ed. New York : Plenum, 223-275.
- Cohen, D. H. 1981. Neuropsychological evidence for a distinction between procedural and declarative knowledge in human memory and amnesia. Tesis. Universidad de California, San Diego.
- Cohen, N. S. 1984. Preserved learning capacity in amnesia: Evidence for multiple memory systems. In: *Neuropsychology of memory*. Squire, L.R. and Butters, N. Ed: New York; Guilford, 83-103.
- Cooper, J.R., y Bloom, F.E. y Roth, R.H. 1991. The biochemical basis of Neuropharmacology. New York Oxford University Press.

- Costa, E., Gessa, G. L. Hirsch, C., Kuntzman, R. and Brodie, B. B. 1962. On current status of serotonin as a brain neurohormone and in action of reserpine-like drugs. *Annals of the New York Academic of Sciences*. 96: 118-133.
- Cruz-Morales, S. E., Durán Arévalo, M., Díaz del Guante, M. A., Quirarte, G., and Prado-Alcalá, R. A. 1992. A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 57: 256-259.
- De la Fuente, R. J., Alvarez-Leefmans, F. J. 1998. *Biología de la mente*. Colección de Psicología y Psiquiatría. Fondo de cultura económica. México, 245-256.
- Decker, M.W. y McGaugh, J.L. 1991. The role the interactions between the colinergic system and other neuromodulatorsystems in learning and memory. *Synapse*, 7: 151-168.
- Delgado J. M. Ferrus A., Mora, F., Rubia F.J. 1998. *Manual de Neurociencia*. Éd: Síntesis. España, 826-854.
- Dewar, K.N.; Grodin, L.; Carli, M; Lima, L. and Reader, T. 1992. (3H) Paroxetine binding and serotonin content of rat cortical areas, hippocampus, nurostriatum, ventral mesencephalic tegmentum, and midbrain raphe nucle, region following p-chloroanphenilanine and p-chloroanphetamine treatment. *Neurochemistry*, 58, 250, 257.
- Drain, D. J. Horlington, M., Lazare, R. and Poulter, G. A. 1962. The effect of a-methyl DOPA and some other decarboxylase inhibitors on brain 5-hydroxytryptamine. *Life Science*, 1: 93-97.

- Durán Arévalo, M., Cruz-Morales, S.E. and Prado-Alcalá, R. A. 1990. Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning? *Brain Research Bulletin*, 24: 725-727.
- Fuller, R. W. and Hines, C. W. 1967. Tissue levels of Chloroamphetamines in rats and mice. *Journal of Pharmacology Science*, 56: 302.
- Fuller, R.W. and Snoddy, H.D. 1974. Long-term effects of 4-chloroamphetamine on brain 5-hydroxyindole metabolism in rats, *Neuropharmacology*, 13: 85.
- Fuller, R.W., Perry, K.W. and Molloy, B.B. 1975. Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine. *Journal of Pharmacology. Experimental and Therapeutics*, 193: 796-803.
- Fuller, R.W., Perry, K.W. y Molloy, B.B. 1975. Reversible and irreversible Phases of serotonin depletion by 4-chloroamphetamine. *European Journal of Pharmacology*, 33: 119-124.
- Fuxe, K. y Jonsson, G. 1974. Further mapping of central 5-hydroxytryptamine neurons. Studies with the neurotoxic dihydroxytryptamines. *Advances in Biochemical Pharmacology*, 10: 1-12.
- Gaddum, J.H. 1953. Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine. *Journal of Physiology*, 121: 158.
- Ganong, W. F. 1990. *Fisiología Médica*. Duodécima edición. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F.
- Gower, A.J. 1992. 5-HT receptors and cognitive function. En: *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. CA Marsden y DJ Heal (eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford, 239-259

- Grahame-Smith, D. G. 1964. Tryptophan h.ydroxylation in brain. *Biochemical Biophysics. Res. Common*, 16: 586-592.
- Guyton, M. D., Hall, Ph. D. 1997. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª Edición. Ed: Mc Graw-hill Interamericana. México, 802-808.
- Harvey, J. A. 1978. Neurotoxic action of halogenated amphetamines. *Annals New York Academic Science*, 305: 289-304.
- Harvey, A. 1993. *Natural and Synthetic Neurotoxins*. Ed: Academic Press. London, 12-33.
- Hebb, D. O. 1949. *The organization of behavior*. New York. Willey.
- Hilgard, E. R. y Bower, G. H. 1983. *Teorías del aprendizaje*. Ed: Trillas. México, 12-19.
- Hilgard, E. R. y Marquis, D. G. 1969. *Condicionamiento y aprendizaje*. Ed: Trillas. México, 95-96.
- Jacoby, L. and Dallas, M. 1981. On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal Experimental Psychology*, 3: 306-340.
- James, W. 1890. *Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jéquier, E., Lovenberg, W. and Sjoerdsma, A. 1967. Tryptophan Hydroxylase: the Mechanism by which p-chlorophenylalanine depletes rat brain serotonin. *Molecular Pharmacology*, 3: 274-278.
- Joyce, D. and Hurwist, H.M.B. 1964. Avoidance behavior in the rat after 5-hidroxytryptophan (5-HTP) administration. *Psychopharmacology*, 5: 424-230.

- Kalat, J. W. 1995. *Biological Psychology*. Brooks Cole. Publishing Company, 132: 450-469.
- Koe, B. K. y Weissman, A. 1966. P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 154(3): 499-516.
- Kohler, C., Ross, S. B., Srebro, B. y Ogren, S.O. 1978. Long-term biochemical and behavioral effects of p-chloroamphetamine in the rat. *Annals New York Academy of Sciences*, 305: 645-663.
- Lashley, K. S. 1950. In search of the engram. *Symposia of the society for Experimental Biology*, 4: 454-482.
- Marrazzi, A. S. and Hart, E. R. 1955. Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science*, 121: 365-367.
- McEntee, W.J. y Cook, T.H. 1991. Serotonin, Memory, and the aging brain. *Psychopharmacology*, 103: 143-149.
- Miller, K.W., Sanders-Bush, E. and Dingell, J. V., 1971. P*chloroamphetamine : species differces in the rate of disappearance and the lowering of cerebral serotonin. *Biochemistry Pharmacology*, 20: 500.
- Morris, C. G. 1997. *Psicología*. 9ª Edición. Ed: Prentice- Hall Hispanoamericana S.A. México, 227 –262
- Ogren, S-O. 1985. Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. *Act. Physiology. Scand.*, Sppl., 544: 1-71.
- Ogren, S-O. 1986. Analysis of the avoidance learning deficit induced by the serotonin releasing compound p-chloroamphetamine. *Brain Res. Bull.* Vol 16(5): 645-660.

- Ogren, S. O., Fuxe, K., Archer, T., Hall, H., Holm, A. C. and Kohler, C. 1981. Studies on the role of central 5HT neurons in avoidance learning: a behavioral and biochemical analysis. In B. Haber, S. Gabay, M. R. Issidoriedes and S. G. A. Alivisatos (Eds.), Serotonin: Current Aspects of Neurochemistry and function, Plenum Press, New York, 681-705.
- Peele, D. B. and Vincent, A. 1989. Strategies for assessing learning and memory, 1978-1987. A comparison of behavioral toxicology, psychopharmacology, and neurobiology. Neuroscience of Behavioral Reviews. Pergamosn Press plc. (USA) Vol. 13: 33-38.
- Pletscher, A., Bartholini, G., Bruderer, H., Burkard, W. P and Gey, K. F. 1964. Chlorinated arylalkylamines affecting the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine. Journal of Pharmacology Experimental and Therapeutics, 145:344-350.
- Pletscher, A., Burkard, W. P., Bruderer, H. and Gey, K. F. 1963. Decrease of cerebral 5-Hydroxytryptamine and 5-Hydroxyindoleacetic acid by an arylalkylamines. Life Science, 2: 828-833.
- Pletscher, A., DaPrada, M., Bartholini, G., Burkad, W. P. and Bruderer, H. 1965. Two types of monoamine liberation by chlorinated aralkylamines. Life Science, 4: 2301-2308.
- Prado-Alcalá, R. A. 1991. Fisiología del aprendizaje y la memoria. En: Nimomiya, J. G. Ed: Fisiología Humana; Neurofisiología. El Manual Moderno. México, 492-508.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández, S. M., and Solodking, H. M. 1985. Injection of atropine into the caudate nucleus impairs the acquisition and maintenance

of passive avoidance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22: 243-247.

Prado-Alcalá, R. A., Quirarte, G. L.. 1998. De la Memoria y el Cerebro. En: *Biología de la Mente*. Colección de Psicología y Psiquiatría. De la Fuente R. J. Alvarez-Leefmans F.J. (Editores) Fondo de Cultura Económica. México, 245-256.

Prado-Alcalá, R. A., Signored, L., Figueroa, E. M., Giordano, M. and Barrientos, M. A., 1984. Post-trial injection of atropine into the Caudate-nucleus interferes with long-term but not with short-term retention of passive avoidance. *Behavioral and Neural Biology*. México, 42, 81-84.

Quirarte, G., Cruz-Morales, S.E., Díaz del Guante, M. A., García, M. and Prado-Alcalá, R.A. 1993. Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, 32:521-524.

Rapport, M.M., Green, A.A. and Page, I.H. 1948. Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *Journal of Biology and Chemistry*, 176: 1243-1251.

Rivas-Alvarez, M. y Prado-Alcalá, R. A. 1988. Posible papel de la serotonina nigral en la consolidación de la memoria. XXXI Congreso de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Querétaro, Qro.,

Roffman, M. and Lal, H. 1971. Facilitatory effect of amphetamine on learning and recall of avoidance response in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie*, 193: 87-91..

- Roos, S. B. 1976. Antagonism of the acute and long-term biochemical effects of 4-chloroamphetamine on the 5-HT neurons in the rat brain by inhibitors of the 5-hydroxytryptamine uptake. *Acta Pharmacologica en Toxicología*, 39: 456-476.
- Rozenzweig, N. R., Lerman, A. R. 1992. *Psicología Fisiológica*. 2ª Edición. Ed: McGraw-Hill. México, 210-213.
- Rubio, L., Ruiloba, I. y Prado-Alcalá, R. A. 1988. Núcleo caudado y aprendizaje. XXXIII. Heterogeneidad funcional serotoninérgica relacionada con la memoria. XXXI Congreso de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Querétaro, Qro.,
- Sanders-Bush, E. and Steranka, L. R. 1978. Immediate and long-term effects of p-chloroamphetamine on brain amines. *Annals. New York. Act. Science*, 305, 208-221.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J. A. y Sulser, F. 1972 a. Long-term effects on tryptophan-hydroxylase activity and on the levels of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindols acetic acid in brain. *European Journal of Pharmacology*, 20: 385-388.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J. A. y Sulser, F. 1972 b. p-chloroamphetamine: inhibition of cerebral tryptophan-hydroxylase, *Biochemical Pharmacology*, 21: 1501.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J. A. y Sulser, F. 1974. Long-term effects of p-chloroamphetamine and related drugs on central serotonergic mechanisms. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 192(1): 33-41.

- Sheard, M. H., 1974. The effect of p-chloroamphetamine on single raphe neurons, in: *Advan. Biochemistry and Psychopharmacology*. Vol.10 eds. Costa, E. Gessa, G. L. and Sandler, M. 79.
- Solana Figueroa, R. y Prado-Alacalá R. A. 1990. Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline. *Life Sciences*. Vol. 46 10: 679-683.
- Sperling, A. D.1960. *Psicología simplificada*. México: Compañía General de Editores.
- Squire, L. R. 1982. The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience*, 5: 241-273.
- Squire, L. R. 1987. *Memory and Brain*. Oxford University Press. New York.
- Squire, L. R., y Cohen, N. J. 1984. Human memory and amnesia. In: *Neurobiology of learning and memory*. Lynch, G., McGaugh, J. L. and Weinberg, N. M. Ed: New York; Guilford Press, 3-64.
- Stevens, L.T. and Lee, F.S. 1884. Action of intermittent pressure and of defibrinated blood upon vessels of frog and terrapin. *Johns Hopkins Biology Studies*, 3: 99.
- Thompson, R. F. 1985. *The brain. An introduction to neuroscience*. W. H. Freeman and Company. New York, 130-135.
- Thompson, R.F. 1967. *Foundations of Physiological Psychology*. Harper and Row, New York, 35-78.
- Thompson, R.F.1980. *Fundamentos de Psicología* Ed: Trillas. México, 671- 713.
- Thordike, E.L. 1914. *The psychology of learning*. Teachers College. New York.

- Trulson, M. E. and Jacobs, B. 1975. Behavioral evidence for the rapid release of CNS serotonin by PCA and Fenfluramide. *European Journal of Pharmacology*, 36: 149-154.
- Tulving, E. 1985. How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40: 385-398.
- Tulving, E. 1972. In: organization of memory. E. Tulving and E Donaldson. Academic Press, 382-403.
- Twarog, B.M. and Page, J.H. 1953. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and method for its determination. *Journal of Physiology*. (London), 175: 157-161.
- Udenfriend, S., Zaltzman-Nirenberg, P. and Nagatsu, T. 1965. Inhibitors of purified beef adrenal tyrosine hydroxylase. *Biochemistry Pharmacology*, 14: 837-845.
- Waynew, D. 1998. Bases para el Análisis de Ciencias de la Salud. Bioestadística. 3° Edición. Ed: Utha Noriega Editores. México, 718-737.
- Wong, D.T., Bymaster, F.P., Reid, L.R. y Thelked, P.G. 1983. Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochemistry Pharmacology*, 32: 1287-1293.
- Woolley, D. W., and Van der Hoeven, T. 1963. Alteration in learning ability caused by changes in cerebral serotonin and catecholamines. *Progress Natural Academic Science*. (USA), 139: 610-611.
- Woolley, D.W. and Shaw, E.N. 1954. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natural Academic Science*. 40: 228-231 .

Yunger, L. M. McMaster, S. E. and Harvey, J. A., 1974. Neurotoxic effects of p-chloroamphetamine (p-CA) on perikarya of raphe neurons. *The Pharmacologist*, 16: 244.

ANEXO

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Definición de Aprendizaje. Es un cambio en la conducta relativamente permanente debido a una o varias experiencias. También puede ser definido como aquellas modificaciones que se producen a partir de la experiencia (Thompson. 1967), que no son debidas a fármacos, fatiga, o madurez (Hilgard y Marquis. 1969).

Existen dos tipos de aprendizaje: el no asociativo que es la forma más simple de aprendizaje y en él se encuentra la habituación que es el decremento de una respuesta ante la presentación repetida de un estímulo; un ejemplo es dejar de escuchar el tic-tac de un reloj. La sensibilización es el otro tipo de aprendizaje no asociativo que consiste en la intensificación de una respuesta refleja ante estímulos moderados que sean precedidos de otros estímulos intensos o nociceptivos; por ejemplo, el reflejo de sobresalto de una rata ante un tono, se intensifica si antes de la presentación de ese tono damos al animal un pinchazo en cualquier parte del cuerpo. La sensibilización es también una respuesta defensiva, de carácter adaptativo, pero a diferencia de la habituación, es un fenómeno general; es decir, en vez de ser una respuesta para un estímulo específico, afecta al organismo globalmente haciéndole responder de manera incrementada ante muchos estímulos diferentes. Por lo tanto, una rata sensibilizada se sobresaltará con aumento inusual de la respuesta no sólo ante la presentación de un tono sino también ante estímulos táctiles o luminosos.

El aprendizaje asociativo implica, como su nombre lo dice, la asociación de uno o varios estímulos con una o varias respuestas o con otros estímulos. Dentro de esta clase

de aprendizaje está el condicionamiento clásico o pavloviano, el cual se establece apareando un estímulo neutro llamado estímulo condicionado (EC), que produce respuestas inespecíficas o reflejos de orientación, con un estímulo que puede producir respuestas reflejas específicas. A este segundo estímulo se le llama estímulo incondicionado (EI); a la respuesta producida por el EI se le llama respuesta incondicionada (RI). Después de un cierto número de asociaciones del EC con el EI, el EC produce por sí solo la respuesta refleja, que ahora se llama respuesta condicionada (RC). El clásico ejemplo se da cuando a un perro le presentamos el sonido de una campana (EC) que va a producir una respuesta de orientación aleatoria (levantar las orejas, mover la cola, o voltear hacia la fuente de estimulación), pero si después de la presentación del sonido se le presenta carne (EI) se obtendrá una respuesta incondicionada que se traduce en salivación. Después de un número repetido de presentaciones de esta asociación, con la sola presentación del sonido de la campana se producirá la respuesta condicionada que es la salivación. A este tipo de aprendizaje también se le conoce como reflejo condicionado o condicionamiento clásico pavloviano.

Otro tipo de aprendizaje asociativo es el aprendizaje operante, que también se conoce como aprendizaje por ensayo y error, y a diferencia del condicionamiento clásico en el que un estímulo produce una respuesta específica, en este tipo de aprendizaje los organismos emiten un número indeterminado de respuestas que forman parte de su repertorio conductual, y si alguna de éstas es seguida por algún estímulo reforzador, entonces la probabilidad de que esa respuesta o conducta se repita aumenta; si una rata es introducida a una caja equipada con una palanca que provee de comida, y si durante su conducta exploratoria oprime la palanca y obtiene comida, lo más probable es que se repita esa conducta siempre y cuando continúe siendo reforzada. Los reforzadores

pueden ser de varios tipos; los más usados son los positivos como la comida y el agua, y los negativos como un choque eléctrico.

Dentro del condicionamiento instrumental aversivo existen tres modalidades: castigo, escape, evitación o prevención.

Si durante la ejecución de una respuesta específica se aplica un estímulo aversivo el paradigma se le llama de castigo y observaremos que el sujeto deja de ejecutar la respuesta. En el condicionamiento de escape, el sujeto debe responder rápidamente a la presentación del estímulo nociceptivo, para evitar que éste continúe. En el condicionamiento de evitación o prevención, la ejecución de una respuesta instrumental de tipo motora (subir a una plataforma, levantar una pata, trasladarse al un compartimiento contiguo, entre otras) en el momento apropiado le permite al sujeto no recibir el estímulo aversivo o nociceptivo.

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

Tarea de Evitación. Este tipo de entrenamiento consta de dos paradigmas diferentes, evitación inhibitoria y evitación activa. En ambos casos el sujeto tiene que efectuar una respuesta instrumental para evitar recibir un estímulo aversivo. La diferencia fundamental entre estos dos paradigmas es que en la evitación activa el sujeto tiene que realizar una respuesta motora específica como trasladarse al compartimiento contiguo, para evitar el estímulo aversivo, mientras que en evitación pasiva, el sujeto tiene que dejar de emitir la respuesta que generalmente es motora, para no recibir el estímulo aversivo. Una vez que el condicionamiento se ha completado el organismo siempre

inhibe la respuesta antes de que se pueda presentar el estímulo aversivo (Campbell y Church, 1969).

FASES QUE SE DESARROLLAN DURANTE EL CONDICIONAMIENTO

Adquisición: en esta fase se incrementan el número de respuestas condicionadas, de manera paulatina.

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

Generalización: se da cuando un organismo presenta la respuesta condicionada ante la presencia de un estímulo similar al estímulo que originalmente fue asociada la respuesta condicionada.

Discriminación: se da cuando ante la presencia de varios estímulos la respuesta condicionada, y se presenta únicamente con el estímulo al que anteriormente se asoció.

Extinción: es el proceso por el cual un organismo deja de ejecutar respuestas condicionadas, por haberse omitido la presentación del estímulo reforzante o incondicionado al que inicialmente se asoció.

Recuperación Espontánea: en esta fase hay una reaparición eventual de la respuesta condicionada, cuando al organismo se le somete a las mismas condiciones experimentales, después de que se ha establecido la extinción.

DEFINICIÓN DE MEMORIA

La memoria ha sido definida como el proceso o la facultad de retener y recordar información sobre experiencias pasadas (Bower y Hilgard, 1981). La memoria se refiere a

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

La memoria se ha clasificado de acuerdo al tipo de información que contiene, es decir, existe una memoria primaria que es limitada y contiene información que se ocupa en un momento de atención en ese instante, en este tipo de memoria sólo podemos almacenar una decena de dígitos durante un corto periodo de tiempo, un ejemplo típico es el número de teléfono que retenemos en la mente durante el corto tiempo que necesitamos para marcarlo. Es un tipo de memoria frágil y transitoria que resulta muy vulnerable a cualquier interferencia, mientras marcamos el número de teléfono no podemos atender a otra cosa, porque enseguida lo olvidamos indefinidamente, a menos que lo utilicemos nuevamente. En este último caso la información puede pasar al siguiente estadio, o sea una memoria de tipo secundaria, que es más amplia, estable y duradera, además es poco vulnerable a las interferencias. Se ha definido como el conocimiento de un estado ya formado de la mente y que ha permanecido guardado en la conciencia (James, 1890). Gracias a este tipo de memoria recordamos permanentemente el lugar donde vivimos, el idioma que hablamos, los conocimientos necesarios para realizar día a día nuestra profesión, muchos de los acontecimientos de nuestra vida pasada, entre otros muchos ejemplos de éste tipo de memoria.

Existe una clasificación de la memoria en cuanto al tiempo que ocupan. La memoria de corto plazo (MCP) funciona para eventos que justamente han ocurrido y se requieren en el momento, y la memoria de largo plazo (MLP) funciona para eventos que no se requieren en el momento, pero si se requirieran podemos recordarlos o recuperarlos de nuestro almacén de memoria (Hebb, 1949).

Otra clasificación de memoria es la propuesta por Endel Tulving (1972) la cual dice que existe una memoria de tipo semántica en la que se guarda información general del mundo que nos rodea, semejante a una enciclopedia o diccionario (ejemplo: quien fue Santiago Ramón y Cajal, en qué año se dio la Independencia de México, entre otros muchos hechos) y una memoria de tipo episódica que guarda información más personal y específica, es decir que esta compuesta por sucesos que tienen un significado personal, es más parecida a un diario, (ejemplos de este tipo de memoria es el recordar lo que hice las vacaciones pasadas, cuando es mi cumpleaños, en que año ingresé a la licenciatura, entre otros).

Jacoby (1981), planteó la existencia de dos tipos de memoria: una memoria implícita y una explícita. La primera es un tipo de memoria que no requiere de algún recuerdo en el momento en que se está ocupando, sino que es detectable por la influencia de la manifestación conductual, es ese tipo de memoria que por ejemplo nos permite dejar de atender a ruidos con los que ya estamos familiarizados (habituaación), salivar ante la presencia de una comida apetitosa (condicionamiento clásico), comportarnos de manera rutinaria de forma socialmente aceptada (condicionamiento instrumental), reconocer inmediatamente a nuestros familiares y amigos (aprendizaje perceptivo), o montar en bicicleta (aprendizaje motor o de procedimiento). El segundo tipo de memoria, la explícita, es una memoria para eventos específicos que tenemos sobre nuestro conocimiento del mundo o sobre nuestras experiencias personales, los cuales son detectables a través de una acción deliberada y concientes. Es también una forma evolucionada de aprendizaje que nos permite adquirir información nueva sobre gente, lugares, cosas y circunstancias complejas utilizando más de una modalidad sensorial.

Con estas mismas características se clasificó la memoria en declarativa y de procedimiento. La memoria declarativa es un tipo de memoria que tiene acceso directo al recuerdo consciente de información, y esta información puede declararse verbalmente; por ejemplo, ayer presenté mi examen de licenciatura. La memoria de procedimiento no es accesible a situaciones específicas, tales como fechas o eventos en tiempo y espacio, sino que es una memoria que contiene información sobre la realización de tareas motoras aprendidas u operaciones cognitivas modificables (Cohen, 1981, 1984; Squire, 1982a; Squire y Cohen, 1984), por ejemplo, escribir, realizar una operación matemática, conducir un automóvil, etcétera.

Por último se ha descrito otro tipo de memoria, la memoria de trabajo, la cual es un sistema de mantenimiento o una memoria amortiguada de manipulación temporal de información, en la que ésta permanece mientras está siendo procesada y requerida (Baddeley y Hitch, 1974); este tipo de memoria es requerida cuando realizamos actividades cognitivas complejas como razonar o durante la planeación motora compleja. Es por tanto una información transitoria, de corto plazo, que continuamente se está borrando y sustituyendo por otra de naturaleza similar. Por ejemplo cuando una rata recorre un laberinto de varios brazos que contienen comida en el extremo, su memoria de trabajo es la que le permite recordar los brazos que ya visitó, para seguir con su recorrido.