

03040



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

"EFECTO DEL AGOTAMIENTO DE SEROTONINA
CEREBRAL SOBRE LOS PROCESOS DE
ADQUISICIÓN Y RETENCIÓN EN
UNA TAREA DE EVITACIÓN ACTIVA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
(NEUROBIOLOGÍA)

PRESENTA

LUISA ERIKA GALINDO MARTÍNEZ

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: LUISA ERIKA

GALINDO MARTÍNEZ

FECHA: 27/10/2003

FIRMA: _____

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO AGUSTÍN PRADO ALCALÁ

JURIQUILLA, QRO., MEX. 2003

M. 315780



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA DE QUÍMICA
CARRERAS DE QUÍMICA Y QUÍMICA INDUSTRIAL
CARRERA DE QUÍMICA INDUSTRIAL
MÉXICO, D.F. 1960



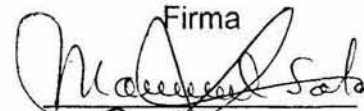
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

Los miembros del comité de Tesis certificamos que la tesis elaborada por la alumna **Luisa Erika Galindo Martínez** titulada: "Efecto del agotamiento de serotonina cerebral sobre los procesos de adquisición y retención en una tarea de evitación activa" y presentada como uno de los requisitos para obtener el grado del programa de Maestría en Ciencias (Neurobiología), cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

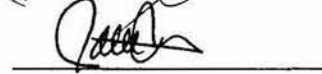
Presidente

Dr. Manuel Salas Alvarado

Firma


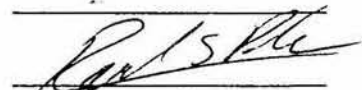
Secretario

Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá



Vocal

Dr. Juan Fernández Ruiz



Suplente

Dr. Raúl Gerardo Paredes Guerrero



Suplente

Dr. León Federico Cintra McGlone

Aprobado por el Comité Académico



Dr. Raúl Gerardo Paredes Guerrero
Coordinador del Programa

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá por brindarme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo, darme siempre todas las facilidades para la realización de esta tesis, por su paciencia, sus consejos, su disponibilidad en todo momento, su cariño y sobre todo por la confianza que siempre me ha brindado.

A todos mis compañeros de Laboratorio... Isabel, Cris, Cesar, Sofía, Oscar, Arnulfo y Marita, gracias por la complicidad y todos los momentos vividos.

A la Dra. Gina Lorena Quirarte, por su apoyo, correcciones, consejos y facilidades brindadas.

A los miembros de mi comité tutorial el Dr. Raúl Paredes Guerrero, la Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda, y la Dra. Magdalena Giordano Noyola, por los consejos, críticas y correcciones a este trabajo, que siempre fueron para mejorarlo.

A los miembros del comité tutorial el Dr. Manuel Salas Alvarado, La Dra. Dr. Juan Fernández Ruiz, y el Dr. León Federico Cintra McGlone, por la revisión de este trabajo y las sugerencias para enriquecerlo.

A la unidad de enseñanza, en especial a Isabel Bolaños y Leonor Casanova, por todo el apoyo y la paciencia que siempre me brindaron para mantener en orden y realizar a tiempo los trámites necesarios para llegar hasta este momento.

Al MVZ Martín Servín y al personal de la Unidad del Bioterio, por facilitarnos el material necesario para realizar esta tesis.

A la Unidad de Fotografía, en especial a Arturo García, por su apoyo con los trabajos que siempre a tiempo y con buena calidad realizó para mis estudios de maestría y de esta tesis.

Al Sr. Ángel Méndez Olalde, por su apreciable trabajo en el mantenimiento de los animales.

A la Unidad de Computo, en especial a Leopoldo González Santos y María de Lourdes Lara Ayala, por su apoyo técnico para la presentación de este trabajo en congresos.

A la biblioteca del Instituto de Neurobiología, en especial a Pilar Galarza Barrios e Ignacio Caballero Navarro, por su disponibilidad y amabilidad en todo momento, y facilitarme el acceso a la información.

A la UNAM por darme la oportunidad de ser parte de ella.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo económico brindado sin el cual no hubiera sido posible la realización de mis estudios de Maestría.

A la Dirección General de Estudios de Posgrado, por el apoyo económico recibido.

ÍNDICE

	página
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	4
II. ANTECEDENTES	6
A. Antecedentes históricos	6
B. Substrato serotoninérgico	6
C. Síntesis de serotonina	8
D. Actividad serotoninérgica	10
E. Receptores de 5-HT	12
F. 5-HT y conducta	14
G. 5-HT en procesos de aprendizaje y memoria	15
H. Participación de subtipos de receptores de 5-HT en el aprendizaje	17
I. Mecanismo de acción de la p-cloroanfetamina (PCA)	18
J. Aprendizaje de evitación	24
K. Efecto de la PCA en el aprendizaje de evitación y su relación con el sistema serotoninérgico	25
1) Efectos a corto plazo de la PCA	25
2) Efectos a largo plazo de la PCA	31

L. Aprendizaje de evitación en condiciones de sobrerreforzamiento	33
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
HIPÓTESIS	39
OBJETIVOS	39
IV. SECCIÓN EXPERIMENTAL	
A. SUJETOS	40
B. APARATOS Y PROCEDIMIENTOS	40
C. CÁMARA DE CONDICIONAMIENTO	41
D. TAREA DE EVITACIÓN ACTIVA	42
1) Sesión de Adquisición	42
2) Sesiones de Extinción	43
V. EXPERIMENTO 1	44
A. TRATAMIENTOS	45
B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
C. RESULTADOS	46
VI. EXPERIMENTO 2	53
A. TRATAMIENTOS	54
B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
C. RESULTADOS	55
1) Sesión de Adquisición	56
2) Sesión de Retención	58
VII. DISCUSIÓN GENERAL	60

VIII. CONCLUSIONES	76
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
APÉNDICE I	85
APÉNDICE II	94
ÍNDICE DE FIGURAS	98
ÍNDICE DE TABLAS	99

RESUMEN

Existen datos que indican que el sistema serotoninérgico participa en procesos de aprendizaje y memoria. Por ejemplo, la aplicación previa al entrenamiento de la tarea de evitación inhibitoria o pasiva, de drogas como la p-cloroanfetamina (PCA), que agota la concentración de 5-HT cerebral y que además degenera selectivamente las proyecciones serotoninérgicas, produce deficiencias significativas en la adquisición y retención de esta tarea. El objetivo de este estudio fue determinar si el efecto degenerativo producido por la PCA, daña la adquisición y retención de una tarea de evitación activa de una vía, en condiciones de sobrerreforzamiento. Se utilizaron ratas macho, de la cepa Wistar, que fueron entrenadas con 0.6, 0.8, 1.0 ó 1.4 mA. Una semana antes del entrenamiento fueron inyectadas con 10 mg/kg de PCA, ip, y 24 h después de la sesión de entrenamiento se evaluó la retención. Todos los grupos presentaron deterioro tanto en la adquisición como en la retención, excepto el grupo que fue entrenado con 1.4 mA, el que no presentó ninguna deficiencia. Con los datos obtenidos se confirma que la aplicación de PCA una semana previa al entrenamiento, daña la ejecución de la tarea aversiva aprendida con intensidades bajas, mientras que este mismo tratamiento es inefectivo en condiciones de aprendizaje incrementado o sobrerreforzado. Con los datos obtenidos se puede concluir que con la aplicación de PCA, que produce liberación masiva de 5-HT cerebral y posteriormente degeneración del sistema serotoninérgico, se observan dos efectos sobre el aprendizaje de la tarea de evitación activa. Si el entrenamiento de la tarea se realiza con intensidades bajas de choque eléctrico el aprendizaje de la tarea así como el establecimiento de la memoria se observan deteriorados, pero si durante el entrenamiento la intensidad de choque eléctrico es alta (sobrerreforzamiento), no se observa efecto de deterioro en la adquisición de la tarea ni en el establecimiento de la memoria.

Estos hallazgos tienen importancia dado que en todos los estudios realizados con anterioridad el uso del sobrerreforzamiento protegió en contra de los efectos amnésicos producidos por diversas drogas. En este estudio también se observó el efecto protector aún cuando el sistema de 5-HT había degenerado, mientras que en estudios previos el cerebro sólo estaba bajo la influencia de alguna droga. En otras palabras, a pesar de que el sistema de serotonina es muy importante porque tiene interacciones con otros sistemas de neurotransmisión, su ausencia no limita el desarrollo de los procesos de memoria, ya que en condiciones de sobrerreforzamiento la memoria no se ve afectada y es probable que en estas condiciones otros sistemas de neurotransmisión sean los responsables de consolidar la información aprendida.

ABSTRACT

Previous data indicate that the serotonergic system participates in learning and memory processes. For example, pre-training administration of drugs that deplete neurotransmitter cerebral stores, and also produce selective lesions of serotonin (5-HT) induces significant deficits in acquisition and retention of inhibitory avoidance behavior, except when animals are submitted to overreinforcement. The aim of this study was to determine whether the lesion of 5-HT neurons, produced by p-chloroamphetamine (PCA), interferes with learning and memory of a task that entails motor activation, e.g., active avoidance. Furthermore, the effects of PCA were tested in animals submitted to overreinforcement of this task. Male Wistar rats were trained with 0.6, 0.8, 1.0 or 1.4 mA, and retention was measured 24 h later. One week before training they were injected, ip, with 10 mg/kg of PCA. All groups showed significant deficits both in acquisition and retention, except for the group that was trained with 1.4 mA. These results support the hypothesis that an intact serotonergic system is necessary for learning and memory, and that in conditions of enhanced training (overreinforcement), this system is no longer necessary.

I. INTRODUCCIÓN

El conocimiento de las funciones superiores en el ser humano como el proceso de memoria se ha basado en gran medida, en el estudio de diversas patologías cognitivas, sin embargo estos estudios no han proporcionado la información necesaria que permita establecer relaciones causa-efecto, entre la anatomía y fisiología de diferentes estructuras cerebrales y su función. La alternativa a este problema es la utilización de modelos animales, aunque con estas metodologías se presentan varias dificultades, ya que difícilmente aportan información que pueda relacionarse directamente con las funciones superiores del género humano, pero a pesar de las limitaciones referidas, ambas aproximaciones han permitido establecer conclusiones acerca de cómo se realizan estos procesos cognitivos.

Investigaciones recientes han enfocado su atención en la comprensión del comportamiento neuronal y bioquímico de los procesos que están involucrados en las funciones cerebrales superiores, utilizando procedimientos como: a) lesión o inactivación de regiones específicas del cerebro, con el fin de eliminar o inactivar temporalmente neuronas que contengan un neurotransmisor específico, o b) uso de drogas que incrementan o disminuyen la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión. Estas drogas pueden aumentar o disminuir las concentraciones sinápticas, uniéndose, pre- o post-sinápticamente a diferentes receptores, alterando la síntesis o la degradación de los neurotransmisores.

En este trabajo se evaluó el papel de la serotonina (5-HT) en la adquisición y retención de una tarea de evitación activa de una vía. Este paradigma ofrece ventajas, ya

que el entrenamiento se realiza en un solo día, con la posibilidad de controlar variables ajenas que pudieran interactuar con los procesos que se quieren estudiar. Esta característica convierte a este tipo de aprendizaje en un modelo muy adecuado para el estudio de los procesos de aprendizaje y memoria.

II. ANTECEDENTES

A. Antecedentes históricos

En 1948, Rapport aisló una sustancia de la sangre que producía vasoconstricción; la estructura de la sustancia responsable de este efecto fue caracterizada y denominada como 5-hidroxitriptamina o serotonina. Esta, al igual que la mayoría de los neurotransmisores, fue descubierta en el exterior del sistema nervioso. La 5-HT es una monoamina biogénica, de la cual se conoce bien su distribución en el cuerpo humano. Una vez que fue sintetizada químicamente y posteriormente identificada en el SNC de la rata, del perro y de la vaca (Amin y col., 1954), fue propuesta como neurotransmisor (Bogdanski y col., 1956; Brodie, 1990; Marrazzi y Hart, 1955).

B. Substrato serotoninérgico

El sistema serotoninérgico fue mapeado por Dahlström y Fuxe en 1964, y gracias a estos estudios realizados en la rata, el gato y el mono, sabemos que es uno de los sistemas de neurotransmisión más extensos del cerebro. La Figura 1 muestra las principales proyecciones de los 9 cúmulos neuronales que componen el sistema serotoninérgico en la rata (B1-B9), que se originan principalmente en los núcleos del rafe del tallo cerebral. Las proyecciones serotoninérgicas hacia el cerebro anterior son extensas y se derivan de los grupos neuronales ponto-mesencefálicos conocidos como núcleos del rafe dorsal (B7) que ocupan la línea media del tallo cerebral, y el medial (B8). Estos grupos neuronales pueden distribuir proyecciones ascendentes al diencéfalo y telencéfalo cubriendo todas las áreas de

la corteza cerebral, pasando a través del hipotálamo, formación hipocámpal, núcleos talámicos, amígdala, cuerpo estriado, tubérculo olfatorio y septum. La densidad y extensión de la inervación serotoninérgica a la corteza es tal, que las células del rafe se conectan con cada una de las células corticales. Por medio de estudios neuroanatómicos se ha demostrado que los Ganglios Basales contienen grandes cantidades de 5-HT, sobretodo el estriado en el que se observó que la triptófano-hidroxilasa tiene mayor acción y existe un gran número de receptores de 5-HT. Una porción menor de las proyecciones de estos núcleos envía axones descendentes hacia la médula espinal y de forma similar a las neuronas bulboespinales. El núcleo rafe pálido (B1) oscuro (B2) y magnus (B3), proyectan hacia la médula espinal. Se sabe que hay vías colaterales del sistema serotoninérgico que se dirigen hacia el cerebelo, o bien inervan la pared de la cavidad ventricular formando el plexo supra-ependimal (Soubrié y col., 1984). Lo que mejor caracteriza al sistema serotoninérgico cerebral es su gran número de vías monosinápticas ascendentes y descendentes que inervan todos los niveles neuronales, es decir que una sola neurona de 5-HT puede modificar simultáneamente la actividad de varias sinápsis funcionalmente diferentes, produciendo un efecto global en las neuronas inervadas.

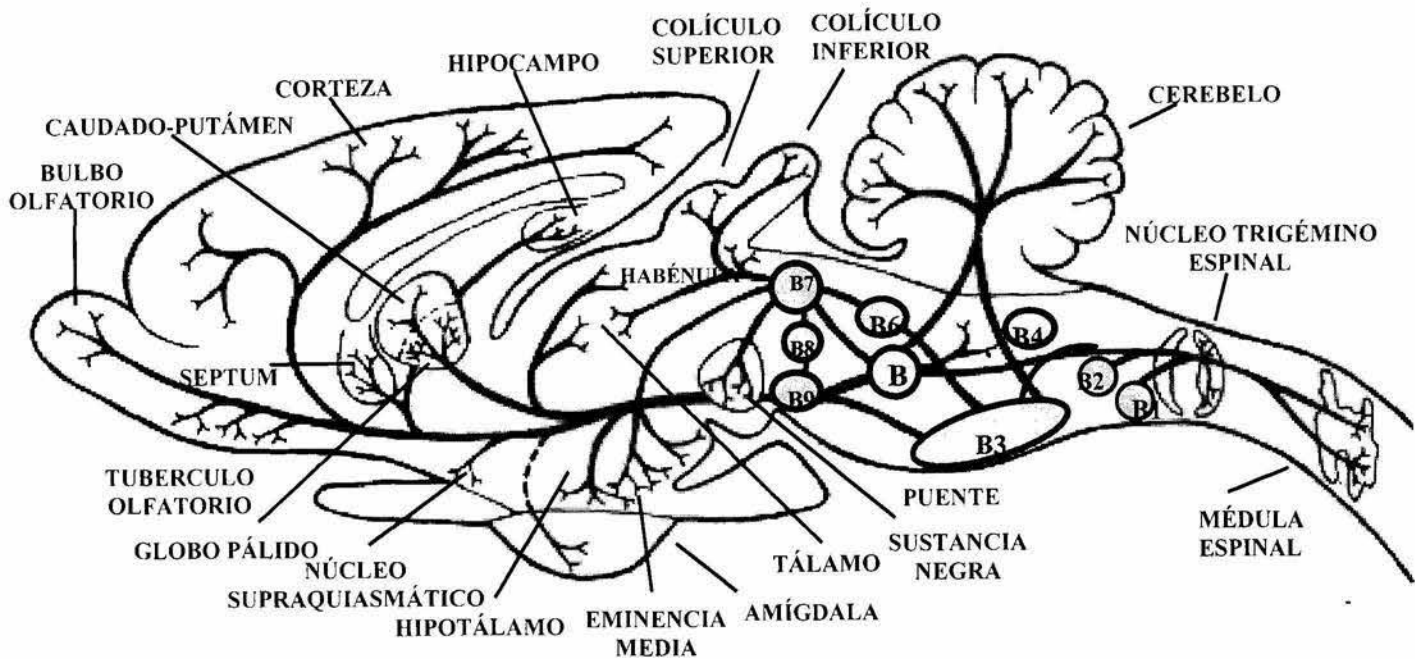


Fig 1. Distribución de las principales vías de 5-HT en el sistema nervioso central de la rata. B1-B9 representan la ubicación de los diferentes núcleos que conforman el sistema del rafe (Modificado de Cooper y col., 1991).

C. Síntesis de Serotonina

Se requiere de dos reacciones enzimáticas (hidroxilación y descarboxilación) a partir del aminoácido triptófano, siendo éste el precursor de la 5-HT. El triptófano del plasma proviene de la dieta, por lo que su disminución o carencia total en los alimentos, disminuye la concentración de 5-HT cerebral. Además existe una variación rítmica en la concentración plasmática de triptófano, por lo que este fenómeno influye en la tasa de síntesis de 5-HT en el cerebro (Cooper y col., 1991).

El triptófano proveniente del plasma es hidroxilado en la posición 5, formándose el compuesto 5-hidroxitriptófano (5-HTP); este paso se considera el limitante en la síntesis del neurotransmisor (Jequier y col., 1967); la enzima responsable de esta reacción es la triptófano-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., 1965; Cooper y col., 1991).

Cuando ha finalizado la síntesis, la 5-HT puede ser transportada a vesículas para su almacenamiento, y es degradada por la enzima monoamino-oxidasa (MAO) mitocondrial o liberada para seguir diferentes rutas. De ellas una da lugar a la formación del ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA) (Blaschko y Levine, 1966), su principal metabolito urinario. La segunda ruta, se lleva a cabo en las terminales pre-sinápticas después de su liberación, en donde se recaptura e inactiva por la MAO (Thompson, 1985), siendo esta recaptura esencial para la liberación posterior del neurotransmisor (Fig. 2).

Una vez liberada la 5-HT interactúa con diferentes tipos de receptores localizados en las membranas pre ó post-sinápticas, al respecto existe evidencia de que la 5-HT se combina con más de un tipo de receptor. Después de una serie de investigaciones Ennis y col., (1981), determinaron la existencia de receptores inhibitorios serotoninérgicos localizados en terminales de neuronas dopaminérgicas en el estriado.

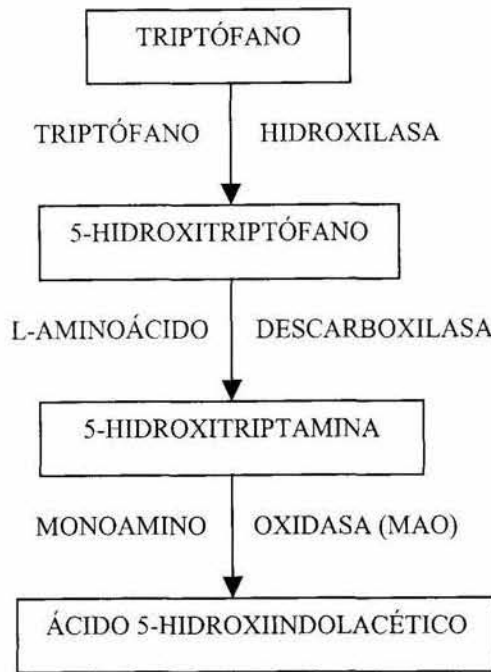


Fig. 2. Síntesis y metabolismo de la 5-HT.

D. Actividad serotoninérgica

El proceso de liberación de 5-HT es regulado en las terminaciones pre-sinápticas por impulsos nerviosos que tienen un rango de frecuencia de 0.5 a 2.5 Hz (Bloom, 1985). Cuando la 5-HT se libera al espacio sináptico se estimulan receptores post-sinápticos serotoninérgicos y al mismo tiempo se inhiben autorreceptores pre-sinápticos, para regular la síntesis y liberación del neurotransmisor. Es decir, que las neuronas de 5-HT están reguladas por autoinhibición a través de la activación de autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos (Wong, Bymaster y Engleman, 1995).

Existen múltiples manipulaciones que pueden modificar la síntesis y liberación del neurotransmisor tales como: descargar el aminoácido precursor triptófano ó 5-hidroxitriptófano, inhibición de la enzima monoamino oxidasa, inhibición del transporte de 5-

HT, mejoramiento de las vías de autorreceptores, aplicación de agonistas de receptores y subtipos de 5-HT.

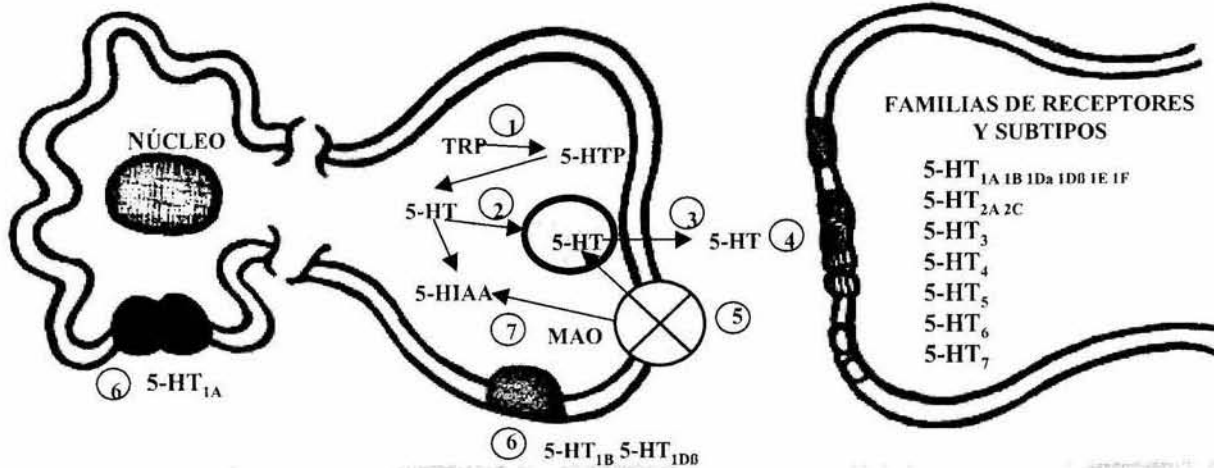
En la Figura 3 se esquematiza el mecanismo molecular en una sinapsis serotoninérgica, con los diferentes procesos que ahí se realizan y en su caso los sitios donde se pueden hacer las manipulaciones antes mencionadas.

Se ha especulado mucho acerca de si la actividad de la 5-HT es excitatoria o inhibitoria, por una parte se tienen datos que demuestran que la aplicación directa de 5-HT al estriado produce un efecto excitatorio ya que se registran potenciales excitatorios en las neuronas post-sinápticas (EPSP) (Van der Maclen y col., 1979).

De forma similar, al estimular el rafe dorsal en las neuronas post-sinápticas se registran efectos de despolarización seguida de un efecto de hiperpolarización prolongada, la cual termina en una despolarización. Sin embargo, a pesar de estos datos hay opiniones que favorecen el papel inhibitorio de la 5-HT. Al respecto, registros intracelulares de una sola neurona que es estimulada eléctricamente desde el rafe dorsal tiene acción inhibitoria en las neuronas estriatales.

NEURONA DE SEROTONINA

NEURONA POSTSINÁPTICA



- 1 Vía de síntesis;
- 2 Almacén;
- 3 Liberación;
- 4 Activación de receptores post-sinápticos;
- 5 Transporte o recaptura en la terminal de 5-HT;
- 6 Activación de receptores pre-sinápticos, y
- 7 degradación por la MAO.

Fig. 3. Mecanismos moleculares en la sinápsis de 5-HT (Modificada de Wong y col., 1995).

E. Receptores de Serotonina

En mamíferos se ha logrado aislar 14 tipos de receptores de serotonina y han sido clasificados dentro de 7 familias (5-HT₁ al 5-HT₇) (Hoyer, y col., 1994), usando herramientas farmacológicas (agonistas y antagonistas), bioquímicas (radioligandos, segundos mensajeros) y biología molecular (clonación de receptores). Además se han empleado diversos criterios operacionales, transduccionales y estructurales para su clasificación.

En esta clasificación se reconoce la existencia de múltiples tipos y subtipos de 5-HT, donde los 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄ y 5-HT₅ pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G y el receptor está relacionado a la adenilato ciclasa. Los receptores 5-HT₃ pertenecen a la superfamilia que se acoplan a un canal iónico.

Los receptores 5-HT₁ se han subdividido en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} en la rata (en el hombre este receptor es el 5-HT_{1DB}), 5-HT_{1D} (divididos en 5-HT_{1Da} y 5-HT_{1DB}), 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}. Los receptores 5-HT_{1Da} y 5-HT_{1DB} se expresan con la misma farmacología que los receptores 5-HT_{1D}. Sus genes carecen de intrones y están negativamente acoplados a la adenilato ciclasa.

El grupo de los receptores 5-HT₂, incluye a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Estos receptores activan la fosfolipasa C y sus genes tienen intrones.

Los receptores 5-HT₃ se han identificado por medios farmacológicos y se expresan diferencialmente entre especies. Estos receptores han sido clonados en roedores y es posible que existan subtipos de los receptores de 5-HT₃.

Los receptores 5-HT₄ se encuentran positivamente acoplados a la adenilato ciclasa. No existe información acerca de su estructura y no se han identificado subtipos.

El grupo de receptores 5-HT₅ presentan una farmacología semejante a la de los receptores de 5-HT₁, sin embargo los genes de estos receptores tienen intrones. No existe información operacional o transduccional.

Finalmente existe una serie de receptores que no están claramente caracterizados aunque existe información transduccional o estructural sobre ellos. Este tipo de receptores son receptores vasculares que han sido farmacológicamente denominados como pertenecientes al tipo 5-HT_{1-like} (Hoyer y Martin, 1997).

F. Serotonina y conducta

Se sabe que la 5-HT en la rata regula conductas de alimentación, reproductivas y funciones sensoriales como la nocicepción (Davis y Sheard, 1974). Se cree que también regula funciones motoras, facilitando o inhibiendo los reflejos de flexión en la rata (Sfikakis, y col., 2002); estos efectos son importantes porque pueden influir en la ejecución de conductas aprendidas, y dependen de la inhibición o activación de los receptores de 5-HT cerebral (Babar, y col., 2001; 2002).

Un incremento en la actividad serotoninérgica produce el síndrome motor serotoninérgico. Los primeros signos que aparecen son: retracción del labio inferior, postura flácida del cuerpo y posteriormente se presentan hiperexcitabilidad, espasmos, reflejos de flexión en las patas, periodos de inmovilidad y temblor, o rigidez entre otros (Grahame-Smith, 1964; Misane y col., 1998). Es posible reproducir el síndrome con la aplicación de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) o drogas como la p-cloroanfetamina (PCA), aunque cabe mencionar que la aparición de este síndrome no sólo involucra el sistema de 5-HT, sino que también hay participación del sistema dopaminérgico (Trulson y Jacobs, 1975).

G. Serotonina en procesos de aprendizaje y memoria

Estudios recientes muestran que cambios en la transmisión sináptica serotoninérgica del cerebro pueden modificar considerablemente el aprendizaje de condicionamiento aversivo en la rata. Por ejemplo, tratamientos con los que se incrementa la actividad de 5-HT en el cerebro causan deficiencias en el aprendizaje de evitación inhibitoria (Babar, y col., 2001; 2002) y activa (Ögren, 1982, 1985a,1986), aunque esto aún no está del todo claro (Briley, 1990; McEntee y Cook, 1991).

Algunas investigaciones demuestran que el agotamiento de 5-HT facilita el aprendizaje de evitación en rata (Brodie, 1900); sin embargo, se pueden obtener diferentes efectos dependiendo del método (farmacológico o por medio de lesiones específicas) que se utilice para agotar las concentraciones del neurotransmisor, presentándose resultados antagónicos cuando se examinan tareas de aprendizaje similares. Estas discrepancias pueden ser debidas al sitio de la lesión, su extensión y a variaciones en las metodologías empleadas en la tarea de aprendizaje. Así, se ha propuesto que un aumento (Woolley y Van der Hoeven, 1963), o disminución en la actividad serotoninérgica mejora o deteriora estos procesos cognitivos (Altman y Normile,1988; Briley, 1990; Decker y McGaugh, 1991).

Joyce y Hurwist (1964), y Roffman y Lal (1971) encontraron que la administración sistémica de 5-hidroxitriptófano en ratas, produce deficiencias en la evitación activa, pero este efecto se puede antagonizar con la aplicación de α -metil-p-tirosina que tiene la capacidad de atenuar su efecto neurotóxico por un amplio periodo (Axt y Seiden, 1990).

Lo cierto es que aún no está claro qué papel desempeña la 5-HT en procesos de aprendizaje y memoria y de forma más específica, en procesos de aprendizaje asociativo. Puede ser debido a la dificultad para determinar si los cambios observados en estos procesos de aprendizaje involucran más de un sólo tipo de función, como la atención, motivación o procesamiento sensorial o actividad motora.

El curso que han seguido las investigaciones es variado, en general podemos decir que se han tratado de examinar los procesos de un aprendizaje de evitación, estudiando sus principales componentes (adquisición, consolidación y retención), e intentando disociarlo de la atención y la motivación. Por otro lado se ha tratado determinar la participación de la 5-HT en el procesamiento de esta información, de igual forma ver qué mecanismos ocurren en las terminaciones pre-sinápticas y post-sinápticas en las neuronas de 5-HT durante este aprendizaje.

En estos trabajos se ha empleado un gran número de procedimientos para estudiar los efectos del incremento en la actividad de 5-HT como la aplicación de triptófano, 5-HTP, o agonistas de 5-HT, aunque ninguno de estos tratamientos es selectivo del sistema de 5-HT cerebral (Ögren, 1982). A pesar de que la administración de triptófano aumenta los índices de síntesis de la 5-HT, no llega a provocar la liberación del neurotransmisor, probablemente debido a que no se afecta el proceso de autorregulación en la síntesis y liberación del neurotransmisor. También se ha dado estimulación eléctrica en los núcleos del rafe, incrementando el agotamiento de 5-HT cerebral, y deteriorando los procesos de aprendizaje (Altman y Normile, 1988; Gower, 1992; McEntee y Cook, 1991).

Una alternativa es el uso de drogas que liberen 5-HT desde las terminales nerviosas pre-sinápticas, y ésto se ha logrado con el uso de anfetaminas, o de algún análogo, como la p-cloroanfetamina (Cho y Segal, 1994).

H. Participación de los subtipos de receptores de 5-HT en el aprendizaje

Diferentes grupos de investigación han estudiado si los distintos tipos de receptores de serotonina están involucrados en procesos de aprendizaje y memoria.

Al respecto tenemos que Meneses y Terrón (2001), evaluaron los mecanismos involucrados en la facilitación de la consolidación de un aprendizaje de automoldeamiento (en esta tarea el sujeto experimental es condicionado por la aparición de una luz como estímulo condicionado, asociado a la presentación de un estímulo incondicionado como el agua, a presionar una palanca para la obtención del reforzador). Aplicando agonistas de los receptores 5-HT_{1A} intraperitonealmente, tales como (+)-8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT), observaron la facilitación del proceso de consolidación de la tarea involucrando la activación de los receptores 5-HT_{1A}. Cuando bloquean la acción de los receptores 5-HT_{2/7} con antagonistas como el LY215840 y la ritanserina, encuentran que no se produce daño en la consolidación de la tarea de automoldeamiento. Además, se puede detener el daño causado por otras drogas como la escopolamina (antagonista colinérgico), en la consolidación de este aprendizaje. Por tales resultados, sugieren que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2/7}, puede revertir los daños causados en el aprendizaje por el bloqueo de la neurotransmisión colinérgica o glutamatérgica (Meneses y Terrón, 2001).

En otro estudio se evaluó la participación de los receptores 5-HT_{1A} / 2^a / 2B / 2C / 3 / 4 y 6, utilizando agonistas como 4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)-4-pirimidinil]-benzenesulfonamide dihidroclorada (Ro-04-6790). Se observó que ésta droga es capaz de facilitar la consolidación de la tarea de automoldeamiento vía la activación de receptores 5-HT₆. Con estos resultados concluyen que son estos receptores los que en gran medida participan en el proceso de consolidación de este aprendizaje (Meneses, 2001a,b).

En un apartado posterior se ampliará el tema de la participación de la serotonina en procesos de aprendizaje y memoria, cuando se haga una revisión relacionada con aprendizajes de evitación, como el que se utilizó en la parte experimental de esta tesis.

I. Mecanismo de acción de la p-cloroanfetamina (PCA)

Los derivados halogenados de anfetaminas fueron sintetizados en busca de drogas para controlar la anorexia. El descubrimiento de la PCA como un agotador selectivo de 5-HT cerebral desencadenó una serie de estudios para conocer los efectos neuroquímicos de las anfetaminas halogenadas (Pletscher y col., 1963). A partir de estos descubrimientos se han hecho aproximaciones experimentales con aplicación sistémica (ver adelante) y gracias a que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica por ser una molécula lipofílica, se ha podido utilizar para estudiar la participación de la 5-HT en procesos de aprendizaje y memoria. En la presente tesis también se recurrió a este fármaco para poder probar o descartar las hipótesis que se proponen. Por esta razón, es pertinente hacer una exposición acerca de los mecanismos a través de los cuales la PCA ejerce su acción liberando 5-HT y, en su caso, lesionando neuronas serotoninérgicas.

Los mecanismos por los cuales la PCA induce a la liberación de 5-HT almacenada no han sido del todo esclarecidos, pero se cree en parte, que involucran un proceso de exocitosis no probado aún. Sin embargo se piensa que cuando la PCA agota serotonina endógena, puede hacerlo también por modificaciones estructurales que difieren de este último mecanismo (Fuller y col., 1975). En otras palabras se ha sugerido que la PCA posee una alta afinidad por los canales membranales transportadores de 5-HT, y ésto ha llevado a pensar que la PCA se acumula en las neuronas de 5-HT gracias a estos canales. Sin embargo los intentos por determinar su acción específica han sido fallidos, pero la aplicación de inhibidores de canales de 5-HT previene el efecto de la PCA.

Otra idea que es consistente con este hecho, es que la PCA es un substrato para estos transportadores de 5-HT. Así una vez que es inyectada la PCA a ratas, y poco tiempo después se extraen los cerebros, y estos son sometidos a una centrifugación diferencial, la droga se ve asociada a sinaptosomas (Ross, 1986). También la PCA inhibe la actividad de la enzima MAO una vez que se encuentra dentro de las terminales serotoninérgicas, bloqueando el mecanismo de recaptura y degradación del neurotransmisor (Jequier y col., 1967; Fuller y col., 1975). Koe y Weissman (1966) mencionaron además que la inhibición de la enzima MAO es permanente. También existe bloqueo en la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa, por ser la PCA un compuesto que compite por el sitio de unión de la enzima que realiza la síntesis de 5-HT, aunque este efecto es secundario. Estos antecedentes muestran de alguna manera la importancia de los canales transportadores de 5-HT para que la PCA tenga efectos a corto plazo y posteriormente se produzcan efectos neurotóxicos a largo plazo en este sistema (Ask y col., 1989; Rudnick y Wall., 1992).

El agotamiento de 5-HT puede durar semanas, incluso meses, pero se piensa que la hiperactividad de los transportadores es lo que conduce a la aparición de la neurotoxicidad y no la entrada de la PCA a las terminales, ya que pueden revertirse los efectos iniciales con la administración de inhibidores de canales transportadores de 5-HT (ver adelante) (Cho y Segal, 1994). Cabe mencionar que la PCA es un compuesto seis veces más potente como agotador de 5-HT almacenada, que inhibidor de la recaptura del mismo.

Rudnick y Wall (1992), determinaron la existencia de dos esteroisómeros de la PCA, sin embargo se sabe que el enantiómero (+)-PCA es el causante del efecto agotador de 5-HT y del bloqueo de la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa y no el enantiómero (-)-PCA. La diferente neurotoxicidad de los enantiómeros no parece ser el resultado de su permanencia en el cerebro, la cual es distinta, sino de su interacción farmacológica, observándose que la (+)-PCA tiene mayor afinidad por los transportadores de 5-HT.

En la rata todas las anfetaminas son metabolizadas frecuentemente por hidroxilación en la posición *para*- del anillo fenólico. Por las características anteriores la PCA no se distribuye en cualquier tejido y/o sistema y es altamente selectiva, por esta razón su metabolización es muy lenta (Cho y Segal, 1994).

Con la inyección sistémica de PCA hay una acción inmediata en el sistema de 5-HT; una vez dentro en la pre-sinápsis, primero agota las vesículas de almacenamiento del neurotransmisor (Sanders-Bush y col., 1974), y sólo una hora después de la inyección de PCA pueden observarse cambios neuroquímicos muy evidentes: tanto la concentración de 5-HT como de 5-HIAA disminuyen más del 50% con respecto a un sujeto control. Una hora después de la aplicación, la concentración de 5-HT y 5-HIAA cerebral siguen disminuyendo,

se va deteniendo la actividad de la enzima triptófano-hidroxilasa y hay inhibición de la enzima MAO. Las concentraciones de 5-HT en diferentes estructuras cerebrales se ven modificadas; en el estriado existe disminución del 92%, en el hipocampo de 88%, en la corteza 65% y en la médula espinal solo 25%.

Existen tratamientos como la administración de fenfluramida, alaproclate, zimelidina o fluoxetina (inhibidor selectivo de los canales transportadores de 5-HT) (Altman y col., 1984; 1987; Archer y col., 1981; Kohler y col., 1978), con los cuales se puede detener o incluso revertir el agotamiento de 5-HT provocada por la PCA (Trulson y Jacobs, 1975). La aplicación de fluoxetine, además de bloquear el efecto de la PCA, también revierte los efectos que provoca la p-clorofenilalanina (PCPA) (liberador de 5-HT cerebral e inhibidor de la actividad de la triptófano-hidroxilasa) (Archer, 1982; Archer y col., 1982; Koe y Weissman, 1966). Un tratamiento previo con 3- (P-trifluorometilfenoxi) -N- metil -3-fenilpropilamina hidrociorado (110140), también previene el agotamiento de 5-HT almacenada, y regresa a niveles basales las concentraciones cerebrales de triptófano y 5-HT (Ögren y col., 1981).

Con lo anterior, es claro que la administración previa o posterior a la PCA de inhibidores selectivos de canales membranales transportadores de 5-HT, pueden bloquearse los efectos de la PCA, por lo tanto se infiere que el agotamiento de la 5-HT por la PCA, es dependiente de los canales membranales transportadores.

El efecto que tiene PCA es doble: al inicio del agotamiento de 5-HT cerebral, se observa una fase que puede ser reversible y que tiene una duración de 24 a 48 h después de la aplicación de la droga; enseguida comienza una fase irreversible (Fuller y col., 1975; Ögren y col., 1981). En esta fase se ha propuesto que la PCA causa degeneración de los

nervios terminales de 5-HT en las proyecciones ascendentes de los núcleos del rafe (Harvey, 1993; Kohler y col., 1978; Ogren y col., 1981) o que al menos se presenta algún efecto que disminuye la actividad de este sistema (Sheard, 1974).

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 en los trabajos de Fuxe y Jonsson (1974), quienes observaron degeneración en los axones terminales de 5-HT del sistema del rafe mesencefálico.

En un trabajo más reciente Mamounas y Molliver (1988), reportaron que los axones del sistema de proyección serotoninérgico provienen de dos grupos neuronales con características específicas. En un grupo las dendritas son finas y presentan pocas varicosidades y estas proyecciones provienen del núcleo del rafe dorsal, y se proyectan a la corteza cerebral. Estas neuronas en la rata son degeneradas selectivamente por efecto de la PCA, mientras que los axones del otro grupo neuronal son más gruesos y presentan mayor número de varicosidades; estas neuronas sufren un menor efecto de la PCA.

Las proyecciones de estas neuronas vienen del núcleo del rafe medio y también proyectan sus axones a la corteza cerebral. Aparte de estas diferencias anatómicas existe un desarrollo ontogenético diferente para cada uno de los grupos mencionados, y quizá estas dos características sean las que den la respuesta diferencial y vulnerable a la acción de la PCA (Mamuonas y col., 1991).

También se ha mencionado que la infusión prolongada directamente en los axones de 5-HT *in vitro*, de PCA sola, no causa neurotoxicidad, sino que al parecer ese efecto depende de que exista almacenamiento previo de 5-HT en las terminales presinápticas. Esto sugiere que el efecto central no sólo es inducido por acción directa de la PCA, sino también por su interacción con algún metabolito de la 5-HT. Al respecto Berger y col. (1992) sugieren que la PCA ejerce un efecto secundario en el que se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de 5-HT, porque en su paso hacia el cerebro estimula la liberación del transmisor en sitios de almacén periféricos, provocando la formación de 5-, 6- ó 5, 7-dihidroxitriptamina, causantes del efecto neurotóxico en el cerebro; estas dihidroxitriptaminas neurotóxicas no cruzan la barrera hematoencefálica.

La PCA también modifica los sistemas de neurotransmisión, como veremos a continuación. En el caudado-putámen de la rata, la transmisión inhibitoria de GABA se da a lo largo de proyecciones formadas por neuronas medianas espinosas que se dirigen hacia el globo pálido y la sustancia nigra. Sus neuronas pueden presentar colaterales que inervan a otras neuronas dentro del caudado-putámen. Existen proyecciones neuronales provenientes de la corteza y sustancia nigra que hacen sinapsis con neuronas de proyección GABAérgicas las cuales adicionalmente reciben aferentes del núcleo rafe dorsal.

La 5-HT puede ejercer sus efectos en el caudado-putámen de la rata vía los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₂, aunque sus efectos sobre la liberación de GABA en las neuronas estriatales aún no está del todo claro. Se ha encontrado que la amina no cambia la liberación endógena de GABA cuando se inyecta directamente dentro del estriado de ratas (Dray, 1982, citado en Meyer y col., 1991).

Tales hallazgos llevaron a realizar experimentos en los cuales se demostró que la aplicación de K^+ , tetrodotoxina o antagonistas a receptores a 5-HT₃, directamente en cortes de cerebro incubados, no producen cambios en la liberación espontánea de GABA cuando se aplican por separado. La aplicación de PCA más la estimulación con K^+ estimula los receptores 5-HT₃ y éstos a su vez estimulan la liberación de GABA, con estos resultados podemos decir que la 5-HT estriatal puede modular la liberación de GABA.

Se ha observado que la PCA puede tener efectos no sólo sobre la 5-HT sino sobre otras aminas biogénicas como la noradrenalina y la dopamina, vía la estimulación de autorreceptores (Meyer y col., 1991). Axt y Seiden (1990), reportaron que un tratamiento previo a PCA con α -metil-p-tirosina (análogo de la tirosina, e inhibidor competitivo de la enzima triptófano-hidroxilasa), atenúa el agotamiento cerebral de 5-HT; Schmidt, (1991) reportó que la administración de L-DOPA incrementa el agotamiento de 5-HT en diferentes regiones del cerebro. Ambos estudios sugieren que para observar un mayor agotamiento de 5-HT cerebral es necesaria la presencia de dopamina recién sintetizada. El papel de la 5-HT como liberador de GABA y DA es un mecanismo complejo que recientemente se ha estudiado y aún no está totalmente esclarecido.

J. Aprendizaje de evitación

Tarea de evitación activa: en esta tesis se hará una exposición detallada acerca de la relación del sistema serotoninérgico con la memoria y el aprendizaje, utilizando esta tarea como herramienta. La evitación activa de una y dos vías puede utilizarse para valorar la interacción entre un sistema de neurotransmisión y el aprendizaje y la memoria de eventos aversivos. En la tarea de evitación activa de una vía, el animal se entrena para que en cada

ensayo escape en una misma dirección, mientras que en la de dos vías el animal tiene que escapar en cada ensayo, alternativamente, al compartimiento contiguo. Así, en la tarea de una vía los animales abandonan la situación que se asocia con el estímulo nociceptivo (choque eléctrico) hacia el sitio que siempre es seguro (Olton e Isaacson, 1968; Babar, y col., 2001; 2002). En esta tarea, se tiene la gran ventaja de proporcionar un índice de rendimiento en los animales que está asociado a la intensidad de choque eléctrico que se utiliza durante la misma.

La tarea de evitación activa de dos vías presenta algunas modificaciones, en ésta el animal tiene que responder eligiendo entre dos direcciones para escapar del estímulo nociceptivo; repitiéndose esta situación en el siguiente ensayo. De tal forma que en cada nuevo ensayo el animal tiene que hacer una nueva asociación y escapar al sitio en donde en el ensayo previo recibió un choque.

K. Efecto de la PCA en el aprendizaje de evitación y su relación con el sistema serotoninérgico

1) Efectos a corto plazo de la PCA.

Archer y col. (1981) administraron PCA (5.0 mg/kg) o PCA + zimelidina (ZIM) (bloqueador de canales transportadores de 5-HT, que inhibe la recaptura del neurotransmisor) (10 mg/kg) a ratas, 30 min antes de ser entrenados en una tarea de miedo condicionado, y observaron que la PCA interfiere con la retención de la tarea de aversión después de 24 h de la aplicación del tratamiento. Este mismo tratamiento no interfirió con la adquisición de la información, ya que en el momento del entrenamiento todos los animales

adquirieron la respuesta de inmovilización o congelamiento. En estas condiciones de tratamiento, la PCA se encontró en una mayor concentración cerebral, 120 min después de la inyección. Estos resultados no indican porqué se incrementa la actividad motora después del tratamiento con ZIM, que bloqueó los efectos de la PCA, o porqué la rápida liberación de 5-HT causada por la PCA puede interferir con la integración de la información sensorial, pero sí se logra determinar que la memoria de largo plazo puede ser susceptible de interferencia, por lo que se puede decir que la PCA causa deterioro en el almacén de la memoria o en el proceso de consolidación de la misma.

Se ha investigado la participación de las diferentes vías de 5-HT en aprendizajes de evitación con la aplicación sistémica de PCA en diferentes condiciones, en estudios conductuales con evitación activa de una vía y aplicación de PCA después de la sesión de entrenamiento y medición de retención 24 h después. En ellos se ha observado un déficit en la ejecución de la tarea en comparación con los controles.

Se ha evaluado también la actividad motora en la caja de actividad motora y nocicepción con la prueba de la placa caliente; en estas dos últimas pruebas no se encontraron efectos dependientes de la droga, es decir tanto los grupos controles como los experimentales tienen un desempeño normal (actividad locomotora) en el proceso de adquisición, y reaccionan de igual forma a la presentación del estímulo aversivo (placa caliente) (Ögren, 1982; Ögren y Johansson 1985a; 1985b).

En experimentos realizados in vitro, la aplicación de PCA (2.5 mg/kg) provoca disminución de 5-HT cerebral tan sólo 30 min después de su aplicación, con un alto grado de especificidad para dañar las vías ascendentes y no las descendentes. Se observó que la

liberación de 5-HT es dependiente del tiempo, pues mientras que en la corteza y el hipocampo se registró una disminución en las concentraciones del neurotransmisor, en la médula espinal la disminución en las concentraciones casi no se observó (Ögren, 1982; Ögren y Johansson, 1985a; 1985b).

En un estudio de Ögren (1985a), en el cual aplicó PCA, se tienen evidencias de que las deficiencias causadas por la PCA involucran sobre todo a las terminales serotoninérgicas del cerebro anterior, mientras que las proyecciones descendentes del sistema de 5-HT están menos involucradas. Se sugiere que las deficiencias en la adquisición de la tarea de evitación activa están mediados por los receptores 5-HT₂ (Mora, y col., 1997), mientras que la retención de la tarea de evitación inhibitoria es regulada por los receptores 5-HT₁ (Misane, y col., 1998). Esto indica que la 5-HT juega un papel importante en el proceso de aprendizaje asociativo.

En otra investigación, también se estimaron los daños en la retención producidos por la administración de PCA en una tarea de miedo condicionado en ratas. Se aplicó la PCA antes de la retención, que fue medida a las 24 horas; ésta bloqueó por completo la respuesta de aversión (inmovilización y congelamiento). La deficiencia en la retención de esta tarea estuvo asociada a la liberación selectiva de 5-HT, ya que cuando se administró ZIM, 60 min antes que la PCA, se antagonizó el efecto y los animales presentaron la respuesta de aversión (Archer y col., 1982).

Ögren (1986) entrenó ratas en tareas de evitación activa e inhibitoria, para determinar los efectos 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 deterioró en gran medida la adquisición de la tarea de evitación activa, a la vez que se observó un efecto dependiente de la dosis en la retención de ambas tareas. Los resultados sugieren que la 5-HT tiene efectos equivalentes en los procesos de aprendizaje y memoria, y que se involucra en procesos de aprendizaje asociativo en la rata. El daño en la retención producido por una segunda aplicación de PCA antes de la prueba de retención, indica que la 5-HT juega un papel importante en el procesamiento de la información en el cerebro, involucrándose no sólo en la consolidación de la memoria sino en su recuperación, la cual es independiente del estado farmacológico del sistema.

La aplicación de agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, como el 8-OH-DPAT, administrado antes de un entrenamiento de evitación inhibitoria produce un daño en la retención, que es dependiente de las dosis, cuando ésta es evaluada 24 h después, y también se produce un deterioro en la retención de esta tarea cuando el tratamiento es aplicado post-entrenamiento (de 0 a 30 min después). Estos resultados sugieren que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos resulta en una interferencia con el proceso de consolidación a corto plazo y por otro lado parecen estar involucrados en la recuperación de la memoria de una experiencia aversiva (Misane y col., 1998).

A continuación se hará una breve descripción de diferentes trabajos en donde se ha evaluado la participación de otros sistemas de transmisión en procesos de aprendizaje y memoria.

Existen datos que apoyan la hipótesis de que así como las vías serotoninérgicas participan en el aprendizaje y la memoria, se ha propuesto que el sistema colinérgico se involucra también, ya que se ha observado que drogas que estimulan la actividad del sistema mejoran el aprendizaje y la memoria, mientras que drogas que interfieren con la actividad colinérgica los deterioran (Solana Figueroa y Prado-Alcalá, 1990; Prado-Alcalá, 1995).

Se han realizado investigaciones en donde se ha evidenciado la relación entre distintos sistemas de neurotransmisión. Así tenemos que Prado-Alcalá y col., (1984) estudiaron el sistema colinérgico del estriado de ratas, llegando a la conclusión de que este sistema juega un papel muy importante en los procesos de aprendizaje y memoria.

La administración de atropina (agente anticolinérgico) en el estriado de ratas, 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 de la memoria de corto a largo plazo (consolidación). Con el propósito de determinar cuál de estos mecanismos es más probable, y si además se producen daños en la retención, entrenaron ratas en la tarea de evitación inhibitoria y se les administró atropina inmediatamente después del entrenamiento, y la retención se midió 30 min y 24 h 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 de las deficiencias en la retención 24 h después de la aplicación de atropina, los mecanismos que participan en la memoria de corto plazo no se ven afectados, porque los animales 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.

Este último estudio es importante porque se han encontrado evidencias de que las neuronas serotoninérgicas y colinérgicas se ubican en estrecha proximidad dentro de varias regiones del cerebro, interactuando principalmente para mediar la salida de información aprendida en tareas aversivas (Altman y col., 1987).

Al respecto tenemos que distintas dosis de PCA (2.5, 5.0, y 10 mg/kg) aplicadas sistémicamente, producen efectos diferentes en los sistemas aminérgicos; por ejemplo una dosis de 10 mg causa un aumento en las concentraciones de catecolaminas poco después de la administración de la PCA, específicamente de noradrenalina en corteza cerebral, sin embargo no hay efecto en el estriado, hipocampo, hipotálamo y médula espinal. Entre las 2 y 24 h de la aplicación de la PCA, se registran cambios en las concentraciones de dopamina en el estriado (Ögren, 1982; 1985a; 1985b), lo que sugiere una interacción entre ambos sistemas, y se piensa además que este efecto se da por la estimulación que ejerce la PCA en los receptores de 5-HT localizados en las terminales dopaminérgicas (Altman y col., 1987).

2) Efectos a largo plazo de la PCA

Kohler y col., (1978) realizaron pruebas de aprendizaje en ratas con la tarea de evitación activa de dos vías. Aplicaron PCA (10 mg/kg) combinada con ZIM (20 mg/kg) 30 min antes de una inyección de PCA (10 mg/kg), y entrenaron a los animales 7 días después de la aplicación de los tratamientos; observaron una disminución en las concentraciones de 5-HT cerebral, y deficiencias en la adquisición de la respuesta de evitación, debido a la disminución de 5-HT en el cerebro anterior. No se 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 aquellos que sólo recibieron una inyección de PCA, en los cuales la adquisición de la respuesta de evitación se vio deteriorada.

Este estudio es importante porque permite observar que la aplicación de PCA no produce daños motores para que los animales puedan ejecutar la respuesta de evitación. Tales hallazgos son evidencia importante del papel que juegan las neuronas serotoninérgicas en la adquisición de respuestas de evitación, el hecho de que la PCA tiene un efecto directo en el aprendizaje de evitación debido a su acción particular sobre el sistema serotoninérgico.

Como se mencionó anteriormente, se ha observado que la administración sistémica de PCA produce degeneración de los axones serotoninérgicos; sin embargo existen datos que mencionan que por sí sola esta droga no tiene un efecto neurotóxico cuando se aplica directamente en los axones de 5-HT. Entonces se estudió si los efectos tóxicos de la PCA dependían de la liberación de 5-HT cerebral para lo cual se trataron previamente ratas con PCPA y reserpina para agotar la 5-HT cerebral, y se determinaron los efectos a largo plazo de la PCA sobre las concentraciones cerebrales del neurotransmisor así como en los axones

de 5-HT centrales. Los resultados mostraron que el agotamiento transitorio de la 5-HT protege substancialmente contra la degeneración subsecuente inducida por la PCA en los axones terminales.

Esta neurotoxicidad parece depender de la presencia de 5-HT almacenada, es decir que este efecto protector en el agotamiento de 5-HT sólo se da si previamente hubo una disminución tanto en la periferia como en la región central de 5-HT almacenada. De tales observaciones es que se puede suponer que el efecto de neurotoxicidad sólo se presenta cuando previamente hay liberación del neurotransmisor. Por lo tanto se propone que la PCA requiere de un metabolito tóxico de 5-HT para producir toxicidad (Berger y col., 1992).

Ögren (1985b), efectuó un estudio para detallar el papel de la 5-HT 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 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 los obtenidos después de la aplicación de PCPA. La administración sistémica de PCA 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. Las deficiencias en los aprendizajes de evitación provocados por la PCA, son causados por la liberación de 5-HT almacenada, y esta liberación provocó la estimulación de receptores post-sinápticos de 5-HT en el cerebro anterior. La aplicación de PCPA sólo deterioró el proceso de síntesis del neurotransmisor. Estas deficiencias pueden ser bloqueadas por un tratamiento previo con inhibidores de la recaptura de 5-HT, ZIM o alaprocate, que como ya sabemos inhiben la liberación de 5-HT provocada por la PCA.

L. Aprendizaje de evitación en condiciones de sobrerreforzamiento

Como ya hemos revisado en secciones anteriores, el uso de fármacos que producen estados amnésicos es frecuente, y bajo estas condiciones cuando se han evaluado en diferentes tareas de aprendizaje lo que se ha observado es que existe un deterioro no sólo en la adquisición de la tarea sino también en la retención de la misma. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que estos tratamientos administrados en las mismas condiciones no producen efectos amnésicos cuando los sujetos son sometidos a un aprendizaje incrementado, que llamaremos sobrerreforzado.

Al respecto tenemos que Díaz del Guante y col. (1990), realizaron un estudio en donde bloquearon la actividad de los receptores muscarínicos en el estriado anterior y encontraron daños en la adquisición y consolidación de evitación inhibitoria cuando esta fue evaluada 24 ó 48 h después del entrenamiento. Sin embargo, cuando ese mismo tratamiento se evaluó en animales que fueron sometidos a un entrenamiento intenso (sobrerreforzado), no se observaron daños en la retención de la tarea. Concluyeron que, en una situación de aprendizaje incrementado, la actividad colinérgica estriatal no es relevante para la consolidación de la memoria.

En ese mismo año Durán-Arévalo y col. (1989), con la aplicación sistémica de escopolamina (droga anticolinérgica) en distintas dosis, y evaluando a los animales en una tarea de evitación inhibitoria, encontraron que existía un efecto amnésico dependiente de la dosis, cuando se midió la retención 24 hr después del entrenamiento. A diferencia de estos resultados, cuando entrenaron a los animales en la misma tarea pero con una intensidad de

choque eléctrico incrementado, las dosis amnésicas de escopolamina ya no produjeron efecto alguno sobre la memoria.

Cruz Morales y col. (1992), conociendo de antemano que al bloquear receptores colinérgicos con escopolamina inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria se produce un estado amnésico, se determinó si el efecto protector producido por el sobrerreforzamiento se establece de forma gradual, o es necesario llegar a un umbral para obtener ese efecto. Para demostrar cual de estas propuestas era la correcta entrenaron animales en la tarea de evitación inhibitoria con choques eléctricos que se incrementaron gradualmente. Como era de esperarse, intensidades bajas de choque produjeron una baja retención de la tarea, mientras que al ir incrementando la intensidad del choque, llegó un momento en que se protegieron a los animales contra el efecto amnésico. El paso entre la ausencia de efecto protector hacia el efecto protector se presentó en forma de un escalón, es decir que no fue gradual, sino que apareció al alcanzar un umbral determinado.

Prado-Alcalá y col. (1994), realizaron un estudio experimental con el fin de determinar si el sistema colinérgico participa en un aprendizaje de evitación inhibitoria, y por otro lado si el tratamiento con bloqueadores muscarínicos producía algún efecto sobre la extinción de la tarea. Entrenaron animales con 3 distintas intensidades de choque (bajo, medio y alto) y midieron la retención una vez por semana a lo largo de 8 semanas, 5 min antes de la penúltima sesión de extinción aplicaron la droga. Observaron que los animales entrenados con baja y mediana intensidad presentaron extinción de la respuesta, pero en aquellos grupos entrenados con intensidad alta no hubo extinción de la respuesta, es decir no se modificó la adquisición y retención de la respuesta de condicionamiento. Concluyeron que la respuesta de extinción representa el aprendizaje de una nueva respuesta dado por un

grupo de neuronas colinérgicas diferentes a las que participan en la adquisición del aprendizaje de evitación inhibitoria.

Quirarte y col., (1994), basados en el hecho de que un entrenamiento de evitación en condiciones de sobrerreforzamiento protege de los efectos amnésicos producidos por drogas como la escopolamina, se propuso la hipótesis de que éste efecto podría deberse a que el proceso de consolidación se acelera por el choque eléctrico incrementado. Así aplicaron intraperitonealmente a ratas, diferentes dosis de escopolamina 5 min antes de entrenarlas en evitación inhibitoria con bajo y alto nivel de reforzador. Cuando midieron la retención de la tarea observaron que intensidades bajas producen deficits en la retención, sin embargo la intensidad alta indujo un estado-dependiente, que no se presenta cuando los animales se entrenan con baja intensidad de reforzador.

Concluyeron que la acetilcolina está involucrada durante la consolidación de la tarea, y la combinación escopolamina-choque eléctrico alto, produce dependencia de estado. Por otro lado si la dosis de escopolamina aplicada es pequeña y el entrenamiento se dá en condiciones de sobrerreforzamiento, éste produce un efecto protector en contra de la amnesia producida por la droga.

En los trabajos antes descritos hemos observado que el sistema colinérgico desempeña un papel muy importante en la consolidación y retención de la tarea de evitación inhibitoria. Así mismo que el incremento en la magnitud del reforzador negativo, hace que se alcance un umbral donde la actividad colinérgica en el cerebro ya no es necesaria para el desarrollo del proceso de consolidación de la memoria.

En un estudio más reciente, Cobos-Zapalaín y col., (1996) administraron los antagonistas gabaérgicos bicuculina y picrotoxina en la sustancia nigra inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria, utilizando intensidades bajas y altas de choque eléctrico y midieron la retención 24 hr después. También encontraron que los tratamientos produjeron amnesia en los animales entrenados con bajas intensidades, sin que alteraran el desempeño en aquellos animales que fueron sobrerreforzados.

De relevancia directa con la presente tesis son los reportes de Solana-Figueroa y col. (1999; 2002) en los que se demuestran que la aplicación intraperitoneal de PCA antes del entrenamiento de evitación inhibitoria produce un marcado cuadro amnésico, mientras que dicho tratamiento es inocuo cuando los animales son entrenados en esa tarea, en condiciones de sobrerreforzamiento.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antecedentes muestran que la variación de concentración de serotonina cerebral modifica los procesos de aprendizaje y memoria. Estas variaciones en la concentración de serotonina cerebral producidas por sinergistas como la PCA tiene diferentes efectos; con dosis bajas se observa liberación masiva del neurotransmisor almacenado en vesículas, y dosis altas produce hiperactividad de los canales membranales transportadores de serotonina que conlleva a la aparición de un efecto neurotóxico caracterizado por la degeneración del sistema en un lapso no mayor a siete días.

Durante la evaluación del efecto de dosis bajas y altas de PCA en tareas de evitación inhibitoria y activa, se observa deterioro en los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo tratamientos con antagonistas de otros sistemas (como el colinérgico, gabaérgico y dopaminérgico), al igual que la PCA interfieren con el desarrollo de dichos procesos; no así cuando se incrementa la intensidad del reforzador negativo durante el entrenamiento de estas tareas.

En tal situación el efecto amnésico provocado no se observa para el caso de los sistemas antes mencionados, quedando pendiente determinar si en el sistema de 5-HT cerebral sucede algo similar; es decir si con un tratamiento con PCA con el cual abatimos los procesos de aprendizaje y memoria, éstos se ven afectados cuando los sujetos experimentales son sometidos a una situación de entrenamiento en donde el reforzador negativo utilizado se incrementa (tarea sobrerreforzada). También queda por determinar si el

efecto protector del sobrerreforzamiento se presenta en condiciones en las que las vías de serotonina se han degenerado.

Con base en los antecedentes, y conociendo los efectos de la PCA sobre el sistema de 5-HT y los procesos de memoria surgió la idea de conocer cómo el agotamiento de 5-HT cerebral y una posterior degeneración del sistema, afecta el desarrollo de una tarea de evitación activa sobrerreforzada. Así se plantearon las siguientes hipótesis y objetivos:

IV. HIPÓTESIS

1. La aplicación sistémica de PCA, una semana antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa, interferirá con los procesos de adquisición y retención de la misma.
2. La aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa bajo condiciones de sobrerreforzamiento no interferirá con los procesos de adquisición y retención de la misma.

V. OBJETIVOS

1. Determinar el efecto de la aplicación sistémica de p-cloroanfetamina sobre la adquisición y retención de un aprendizaje de evitación activa.
2. Estudiar el posible efecto protector del sobrerreforzamiento, en contra del posible efecto amnésico producido por la aplicación sistémica de p-cloroanfetamina.

VI. SECCIÓN EXPERIMENTAL

El protocolo de investigación, el manejo de los animales y todos los procedimientos experimentales que se usaron en este estudio, fueron previamente apoyados por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A. Sujetos. Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, provenientes del Bioterio del Instituto de Neurobiología, UNAM, con un peso de 300 a 350 gramos, las cuales ingresaron una semana antes al bioterio de nuestro laboratorio, se colocaron en cajas-habitación individuales transparentes de polipropileno (48.5 cm de largo, 27 cm de ancho, y 23 cm de altura), y permanecieron con un ciclo luz-oscuridad (12-12h; luces prendidas a las 7:00 h), temperatura controlada de 23° C, humedad al 50%, agua y alimento (Rat Chow de Purina) *ad libitum*. La asignación de los sujetos a cada uno de los grupos se hizo en forma aleatoria (n = 10 ratas por grupo).

B. Aparatos y procedimientos. La primera parte del experimento consistió en la manipulación de los animales, un día previo a la sesión de entrenamiento, con el fin de disminuir las respuestas provocadas por el estrés. En este procedimiento cada animal fue colocado sobre las piernas del experimentador y de forma muy consistente el animal fue tomado, levantado y acariciado, durante un lapso de 3 a 5 min sin el uso de guantes. Este procedimiento tuvo como finalidad evitar que el animal se sobresaltara al ser manipulado durante la sesión de entrenamiento, disminuyendo así posibles conductas asociadas al estrés que pudieran interactuar con los tratamientos que se aplicaron.

C. Cámara de condicionamiento. El entrenamiento se llevó a cabo en una cámara de evitación activa, que consta de dos compartimientos construidos con acrílico rojo transparente que permite observar la conducta de los animales mientras realizan la tarea. Cada compartimiento mide 30cm x 30cm x 30cm y están separados entre sí por una puerta tipo guillotina.

El compartimiento de seguridad (A) se encuentra iluminado por un foco de 10 Watts colocado en la tapa; el piso lo forma una rejilla de tubos de aluminio de 0.5 cm de diámetro, separados por una distancia de 1.5 cm de centro a centro. El compartimiento de castigo (B), es oscuro, las paredes están hechas de láminas de acero inoxidable, las cuales se continúan formando el piso, hacia el centro, teniendo una separación de 1.5 cm entre ellas, de tal manera que forman una V hacia la línea media del compartimiento. Este compartimiento puede electrificarse utilizando un estimulador de pulsos cuadrados (Grass-Instruments Co., modelo S44), conectado en serie con una unidad de corriente constante (Grass-Instruments Co., modelo CCU-1) (Fig.4).

La cámara de condicionamiento está localizada en un cuarto sonoamortiguado y oscuro (con las siguientes dimensiones: 252 cm de largo, 140 cm de ancho, y 246 cm de alto), provisto de una fuente sonora que produce ruido de fondo (BRS/LVE, model AV-902).

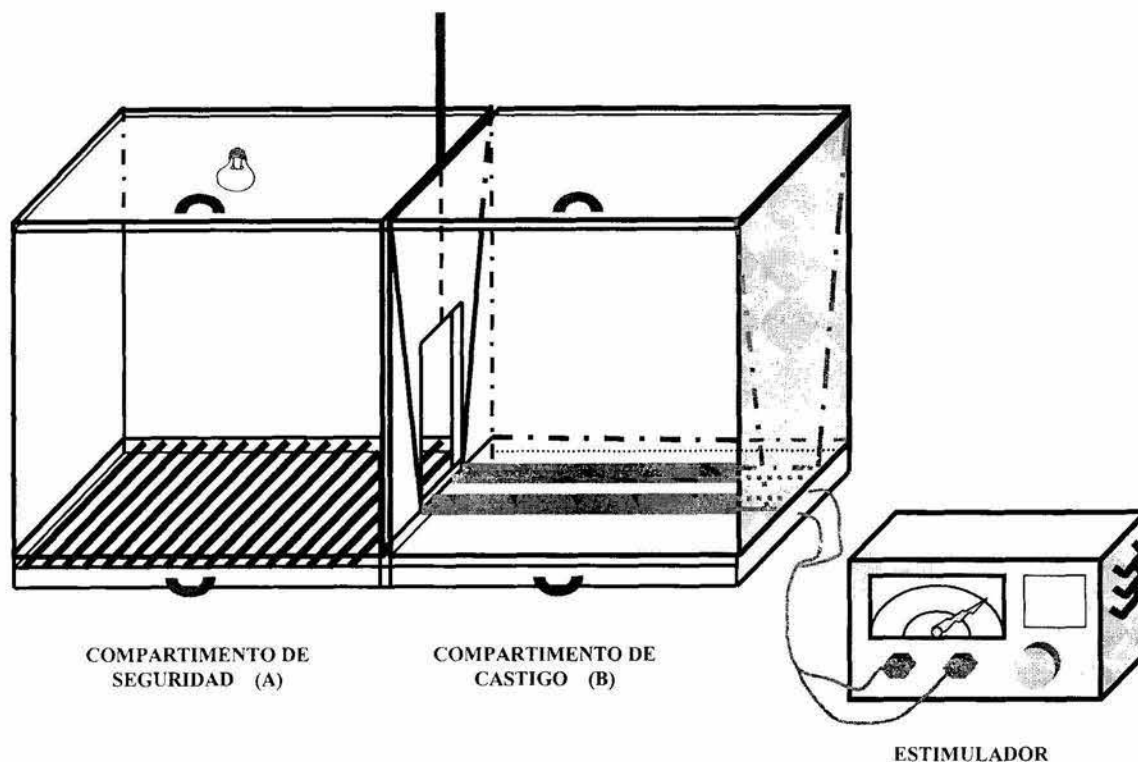


Fig. 4. Esquema de la cámara de evitación.

D. TAREA DE EVITACIÓN ACTIVA

La adquisición y extinción de la tarea de evitación activa se llevó a cabo en sesiones diarias que constaron de 20 ensayos cada una.

1) **Sesión de adquisición.** Consistió en introducir al animal en el compartimiento B de la cámara de condicionamiento, con la cabeza dirigida al lado opuesto a la puerta que separa los dos compartimentos; una vez cerrada la tapa del compartimiento se abrió la puerta y se mantuvo así por 10 seg. Enseguida se les administró un choque, que permaneció durante 10 seg, tiempo durante el cual el animal podía escapar al compartimiento A para no seguir recibiendo, porque la puerta se mantuvo abierta durante el tiempo que el animal recibía el choque eléctrico. En el momento en el que el animal escapó al compartimiento

opuesto se cerró la puerta y se mantuvo ahí por 30 seg. En este momento se terminó el primer ensayo. Desde el compartimiento A, el animal fue llevado manualmente al compartimiento B para la realización de un nuevo ensayo, y así hasta concluir 20 ensayos consecutivos, después de los cuales el animal se retiró a su caja habitación y se dió por terminada la sesión.

Puesto que cada animal realizó 20 ensayos en una sesión, solo pudo ejecutar un máximo de 20 aciertos ó 20 errores. Se calificó con acierto o respuesta de evitación, si el animal cruzó del compartimiento B al compartimiento A antes de recibir un choque eléctrico en las patas. Cuando el animal permaneció en el compartimiento B más de 10 seg y recibió choque eléctrico en las patas antes de cruzar al compartimiento de seguridad se calificó como error o escape en ese ensayo. Si el animal recibió un choque, y no escapó al compartimiento contiguo al término de los 10 seg que duraba el choque se cerró la puerta y se comenzó con un nuevo ensayo.

2) Sesiones de extinción. Se entiende por extinción al proceso mediante el cual una respuesta condicionada tiende a disminuir cuando se omite la presentación del estímulo reforzante o incondicionado, al que inicialmente se asoció dicha respuesta. Las sesiones de extinción (que también llamaremos sesiones de retención) se realizaron siguiendo el mismo procedimiento que en la sesión de entrenamiento, pero sin la aplicación de choques eléctricos, para lo cual se mantuvo apagado el estimulador de corriente eléctrica. En estas sesiones se calificó cada ensayo como acierto si el animal dió una respuesta de evitación, es decir, si cruzó al compartimiento A dentro de los primeros 10 seg, o se calificó con un error, si el animal permanecía en el compartimiento por más de 10 seg y no escapaba al compartimiento B.

VII. EXPERIMENTO 1

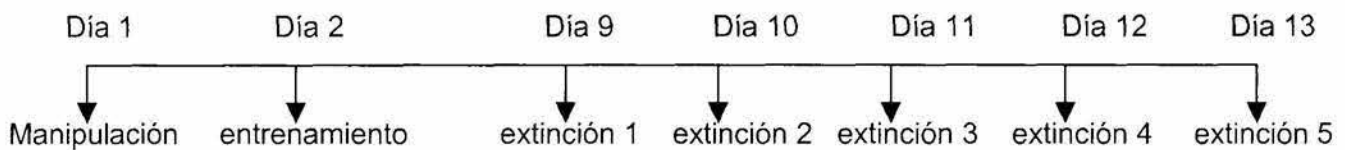
Uno de los objetivos primordiales del presente trabajo fue determinar si el entrenamiento con estímulos aversivos relativamente intensos, impide el estado amnésico inducido típicamente por la aplicación sistémica de PCA.

Para cumplir con este objetivo es menester definir operacionalmente lo que llamamos intensidad de choque eléctrico "bajo" y "alto". Estas definiciones necesariamente tienen que resultar de una prueba experimental en la que se aplican diferentes valores de corriente, en grupos independientes de ratas, durante el entrenamiento de evitación activa. Por definición, una intensidad alta fue aquella que produjo un mejor aprendizaje, comparado con una intensidad menor.

Por otra parte, en el caso de la tarea que aquí se estudia, se entiende por un mejor aprendizaje aquel en el que los animales de experimentación emitieron un mayor número de aciertos y que, además, presentaron una mayor resistencia a la extinción. La resistencia a la extinción se determina por el número de aciertos que se emiten en sesiones en las que ya no se aplica el estímulo aversivo (determinados en las sesiones de extinción).

Por lo anterior, en este experimento se entrenaron grupos independientes de ratas a los que se les aplicó una de 4 diferentes intensidades de choque eléctrico, para determinar la intensidad que produjera un mejor aprendizaje, según se acaba de definir.

A. Tratamientos: El desarrollo temporal del experimento fue el siguiente. Grupos independientes de animales íntegros ($n = 10$ animales por grupo) se entrenaron en la tarea de evitación activa de una vía, con distintas intensidades de choque eléctrico (0.6, 0.8, 1.0, y 1.4 mA), con pulsos de 50 msec, frecuencia de 10 pulsos por seg y un tren de duración de 10 seg. Una semana después se evaluó la extinción durante 5 sesiones diarias, llevadas a cabo con un intervalo de 24 h entre cada una. Se realizaron 20 ensayos en cada sesión de entrenamiento y en cada sesión de extinción como se muestra en el esquema.



Esta primera parte del experimento sirvió para determinar los niveles de choque eléctrico que se utilizarían en el Experimento 2. De nuevo, para poder afirmar que se estudiaría el posible efecto protector del sobrerreforzamiento en contra de la amnesia comúnmente inducida por la PCA, era necesario demostrar que un choque de 1.4 mA producía un mejor almacenamiento de información que choques de menor intensidad. Como se mencionó anteriormente, la forma de demostrarlo era determinando la resistencia a la extinción después de aplicar las diferentes intensidades de choque.

B. Análisis Estadístico: Para hacer el análisis estadístico de los datos obtenidos en los grupos íntegros que fueron entrenados con diferentes intensidades de choque eléctrico se aplicó un análisis de varianza de 2 factores (4 intensidades de choque eléctrico x 6 diferentes sesiones) con mediciones repetidas en un factor (prueba de Parcelas Divididas, de dos factores), y cuando existieron diferencias significativas entre los grupos se aplicó la

prueba *post hoc* de Duncan. En el caso del análisis de aciertos totales por grupo, se utilizó un análisis de varianza de una sola vía, completamente aleatorizado. Para realizar este análisis se evaluó la suma de todos los aciertos obtenidos en las seis sesiones (entrenamiento y extinciones) por cada grupo que fue expuesto al entrenamiento con distintas intensidades de choque eléctrico. Para los dos análisis estadísticos se tomó en cuenta un nivel de significancia del 0.05% para determinar que existían diferencias significativas.

C. Resultados: El análisis de varianza de dos vías reportó diferencias entre los grupos, con respecto al número de aciertos durante las sesiones de extinción [$F(5, 200) = 31.36, p < 0.001$], no así en lo que se refiere a intensidades, ($F(3, 39) = 2.16, p = 0.108$). El análisis también reportó una interacción entre ambos factores, es decir entre intensidades y sesiones, ($F(15, 180), =2.50, p = 0.003$), sin embargo no determinó en que grupos se encontraron las diferencias. Por lo tanto se realizó una prueba *post hoc* (Duncan) para poder comparar entre pares de grupos y observar de forma clara las diferencias en lo que se refiere a sesiones.

En la Figura 5 se puede observar tanto la capacidad de aprendizaje como el proceso de extinción de la respuesta de evitación en estos animales íntegros. Lo más relevante para el propósito de este experimento fue la comparación del número de aciertos entre los grupos durante la primera sesión de extinción. Así de este resultado dependió que se aceptara o rechazara la hipótesis de que el entrenamiento con una intensidad alta de choque producía una mayor resistencia a la extinción, que el entrenamiento llevado a cabo con intensidades relativamente bajas.

En lo que se refiere a las comparaciones entre pares de grupos e intensidad de choque eléctrico utilizada durante la sesión de entrenamiento el análisis de Duncan reveló que:

1.- En la sesión de entrenamiento el grupo entrenado con 1.4 mA no mostró diferencias con el grupo de 1.0 mA pero si con el grupo de 0.8 mA. Entre los grupos entrenados con 1.0 mA y 0.8 mA el análisis no reportó diferencias significativas, es decir que aparentemente estas dos intensidades de choque eléctrico propician un nivel de aprendizaje similar, que 0.6 mA con lo cual podemos confirmar que las intensidades mayores producen un mejor aprendizaje.

2.- Según el análisis de Duncan, en la primera sesión de extinción el grupo entrenado con 1.4 mA difirió del grupo entrenado con 1.0 mA ($p < 0.01$ y < 0.05) y con el grupo entrenado con 0.6 mA ($p < 0.01$ y < 0.05); y dado que esta sesión de extinción se realizó una semana después del entrenamiento es importante resaltar que el hecho de que al existir diferencias entre el grupo de 1.4 mA y la intensidad de 1.0 y 0.6 mA, evidentemente quiere decir que la intensidad de 1.4 mA produce un mayor aprendizaje.

Dado el fin de la realización de este experimento que fue determinar que intensidad de choque eléctrico se utilizaría como sobrerreforzante fue particularmente necesaria esta estadística, ya que al haberse realizado esta primera sesión de extinción una semana después del entrenamiento el grupo entrenado con 1.4 mA difirió de las demás intensidades, esto quiere decir que efectivamente esta intensidad produce mayor resistencia al proceso de extinción.

3.- En la segunda sesión de extinción el análisis de Duncan demostró que el grupo de 1.4 mA difirió nuevamente del grupo entrenado con 1.0 mA ($p < 0.01$ y < 0.05) y con el grupo entrenado con 0.6 mA ($p < 0.01$ y < 0.05). Como era de esperarse, conforme se incrementa el número de sesiones de extinción, las diferencias entre los grupos desaparece paulatinamente (en teoría, con un número muy grande de sesiones de extinción, todos los grupos tendrían una extinción total, es decir, una falta total de aciertos). Así para la tercera sesión de extinción ya no se encontraron diferencias significativas entre ningún grupo, y lo mismo para la cuarta y quinta sesiones de extinción.

En lo que se refiere al desarrollo temporal la prueba de Duncan indicó que:

1.- En lo referente al grupo entrenado con 1.4 mA comparando entre dos sesiones para este grupo, es decir entre el entrenamiento y la primera sesión de extinción no hubo diferencias significativas. Comparando entre las subsecuentes sesiones de extinción para este mismo grupo no se encontraron diferencias significativas. En otras palabras esto quiere decir que a pesar de que en la primera sesión de extinción disminuyó el número de aciertos, no es estadísticamente significativo. El número de aciertos en este grupo se mantuvo elevado con respecto a las otras intensidades utilizadas, es decir que las diferencias en número de aciertos entre cada sesión de extinción fue mínima, lo que indica la resistencia al proceso de extinción cuando en el entrenamiento de evitación activa se utilizan intensidades elevadas de choque eléctrico como 1.4 mA.

2.- Comparando la sesión de entrenamiento del grupo de 1.0 mA Duncan reportó diferencias significativas con la primera sesión de extinción ($p < 0.01$ y < 0.05). Comparando entre las siguientes sesiones para el grupo entrenado con 1.0 mA, la prueba de Duncan no

reportó diferencias entre sí. Estos resultados se repitieron para el caso del grupo entrenado con 0.8 mA. y para el grupo que entrenado con 0.6 mA, es decir a lo largo del tiempo, por lo que podemos decir que con estas intensidades de choque el nivel de aprendizaje de estos animales fue menor que el de los otros grupos y que además se mantiene ese nivel de aprendizaje. Con este procedimiento podemos pensar que si se prueba a los animales 7 días después del entrenamiento, independientemente de la intensidad de choque eléctrico aplicado, el proceso de extinción conductual se establece rápidamente.

Otra manera de establecer si la intensidad más alta produjo un mejor aprendizaje, es comparar el número total de aciertos que cada animal acumuló en todas las sesiones experimentales, es decir la suma de cada uno de los aciertos obtenidos tanto en la sesión de adquisición como en las cinco sesiones de extinción. Este manejo de los datos es justificable ya que era de esperarse que una mayor experiencia de aprendizaje daría por resultado una mayor ejecución, comparado con el caso en la que la experiencia de aprendizaje fue menor.

Así el análisis de varianza reveló diferencias significativas $F(3) = 4.67$, $p = 0.008$. Para determinar entre que grupos se encontraban las diferencias se realizó un prueba post hoc de Duncan, los resultados de las comparaciones entre pares de grupos se muestra en la Figura 6. Se observaron diferencias significativas entre el grupo que fue entrenado con 1.4 y 0.6 mA ($p < 0.01$ y < 0.05).

El resultado obtenido fue el esperado, ya que la diferencia en el número de aciertos entre los grupos es muy evidente; por ejemplo, el promedio del total de aciertos del grupo de 1.4 mA fue de 61.1, mientras que el del grupo que recibió en el entrenamiento la menor intensidad de choque eléctrico el número de aciertos generados fue de sólo 15.56. Entre los

grupos que fueron entrenados con 0.8 y 1.0 mA no se encontraron diferencias significativas, y éstos en comparación con el grupo entrenado con 0.6 mA tampoco se encontraron diferencias significativas.

En la Tabla 1 se muestran los promedios, y el error estándar de los aciertos en cada grupo entrenado (EN) con diferente intensidad de choque eléctrico, así como el promedio y error estándar del número de aciertos en cada una de las sesiones de extinción (EXT) de los datos que arrojó el Experimento 1.

TABLA 1

Intensidad	media	error estándar	Intensidad	Media	error estándar
0.6 mA EN	5.1	1.729	0.8 mA EN	12.5	0.703
0.6 mA 1era EXT	6.0	2.599	0.8 mA 1era EXT	8.7	1.938
0.6 mA 2da EXT	4.9	2.514	0.8 mA 2da EXT	5.6	2.267
0.6 mA 3era EXT	4.0	2.134	0.8 mA 3era EXT	4.4	2.05
0.6 mA 4ta EXT	2.8	1.837	0.8 mA 4ta EXT	3.4	1.424
0.6 mA 5ta EXT	2.6	1.661	0.8 mA 5ta EXT	3.5	1.258

Intensidad	media	error estándar	Intensidad	Media	error estándar
1.0 mA EN	15.3	0.539	1.4 mA EN	17.1	0.458
1.0 mA 1era EXT	5.6	1.973	1.4 mA 1era EXT	11.6	2.833
1.0 mA 2da EXT	6.3	2.856	1.4 mA 2da EXT	11	2.801
1.0 mA 3era EXT	4.5	2.227	1.4 mA 3era EXT	7.7	2.276
1.0 mA 4ta EXT	2.7	1.155	1.4 mA 4ta EXT	7.2	2.299
1.0 mA 5ta EXT	2.0	0.989	1.4 mA 5ta EXT	5.6	1.99

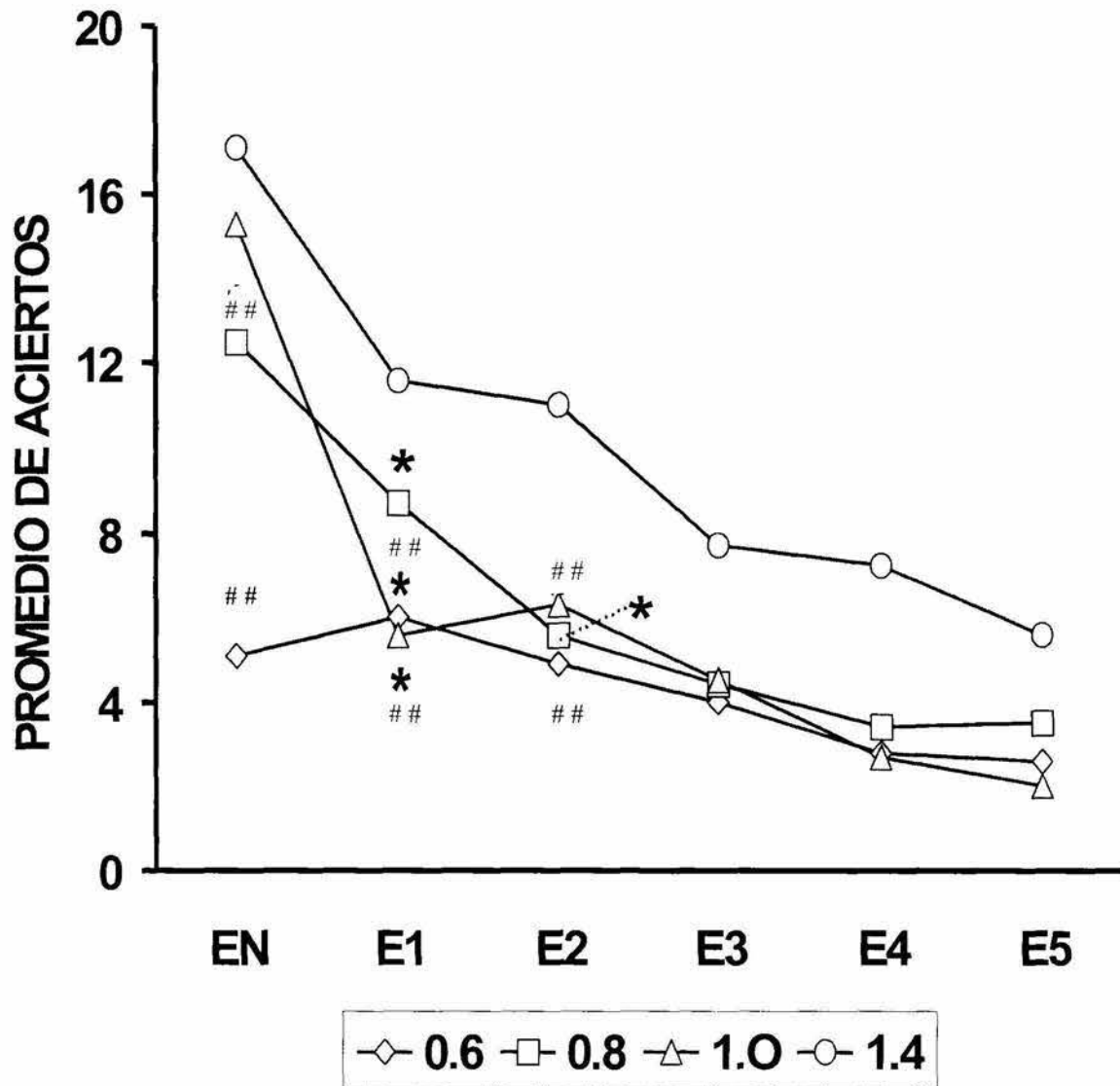


Fig. 5. Promedio de aciertos en cada una de las sesiones experimentales, obtenidos por los grupos que fueron entrenados con 0.6, 0.8, 1.0 y 1.4 mA en la tarea de evitación activa. En los tres últimos grupos se muestra una típica curva de extinción. En general, durante la sesión de entrenamiento y durante las dos primeras sesiones de extinción, los animales entrenados con la intensidad más alta tuvieron un mayor número de aciertos que el resto de los grupos. EN, sesión de entrenamiento, E1, E2, E3, E4 y E5, las cinco sesiones consecutivas de extinción. ## $p < 0.01$ vs el grupo de 1.4 mA., para comparaciones entre intensidades. * $p < 0.01$ diferencias en lo que respecta a comparaciones entre sesiones. $n = 10$ sujetos por grupo.

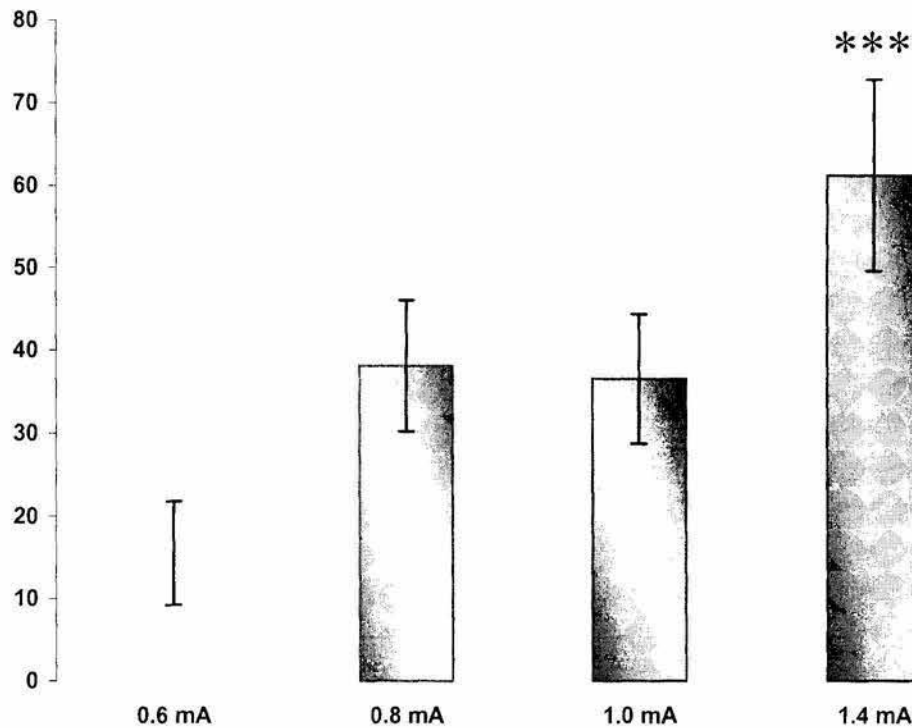


Fig. 6. Promedio del total de aciertos (\pm error estándar de la media) obtenidos por cada grupo en la sesión de entrenamiento y en las cinco sesiones de extinción. Los números debajo de cada barra representan la intensidad de choque eléctrico (mA) con la que fue entrenado cada grupo. ***, $p < 0.001$ con respecto al grupo entrenado con 0.6 mA. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos entrenados con 1.4, 1.0 y 0.8 mA.

VIII. EXPERIMENTO 2

Se recuerda que los objetivos centrales de esta tesis fueron dos:

- **Determinar el efecto de la aplicación sistémica de PCA sobre la adquisición y retención de un aprendizaje de evitación activa, y**
- **Estudiar el posible efecto protector del sobrerreforzamiento, en contra del efecto amnésico producido por la aplicación sistémica de PCA.**

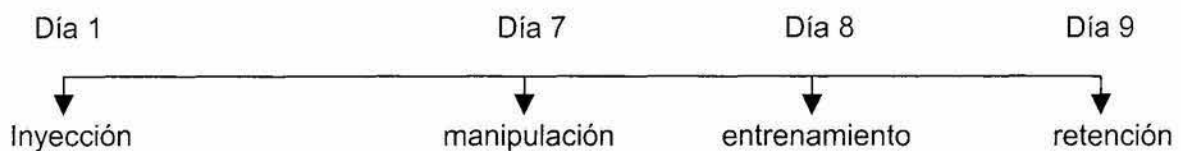
Para cumplir con estos objetivos, se entrenaron grupos independientes de ratas utilizando las intensidades estudiadas en el Experimento 1, ya que se demostró que todas ellas producen el aprendizaje de evitación activa y que además, la intensidad más alta (1.4 mA) produce un mejor aprendizaje (por sobrerreforzamiento).

Las características de los animales, aparatos y procedimiento fueron los mismos que se describieron para el Experimento 1. La única diferencia fue, que después de la sesión de entrenamiento (o adquisición), solamente se dio una sesión de extinción (o retención), 24 horas después de la sesión de entrenamiento, ya que esta es la manera de someter al análisis experimental las hipótesis propuestas, que aquí se describen:

1. La aplicación sistémica de PCA, una semana antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa, interferirá con el proceso de adquisición y retención de la misma.

2. La aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa bajo condiciones de sobrerreforzamiento no interferirá con el proceso de adquisición y retención de la misma.

A. Tratamientos: Durante el entrenamiento se aplicó una de cuatro intensidades de choque eléctrico: 0.6, 0.8, 1.0 ó 1.4 mA; para cada intensidad hubo dos grupos: uno inyectado con PCA (10 mg/kg, disuelta en solución salina isotónica) o inyectado con solución salina isotónica (SAL). Las inyecciones se aplicaron por vía intraperitoneal, 7 días antes de la sesión de entrenamiento (n = 10 por grupo).



Dado que en los estudios revisados con anterioridad se había observado que esta misma dosis produce un déficit en la adquisición y un efecto amnésico al medir la retención 24 h después, se esperaba que la aplicación de PCA 7 días antes del entrenamiento, produjera alteraciones en la adquisición y retención de la tarea (ver esquema).

Para corroborar las hipótesis propuestas, se entrenaron grupos independientes con diferentes intensidades de choque eléctrico (0.0, 0.6, 0.8, 1.0 mA), y para determinar si un entrenamiento bajo condiciones de sobrerreforzamiento protegía en contra de la amnesia producida por la PCA se entrenaron grupos independientes con 1.4 mA, como la intensidad que en el experimento 1 se encontró que producía una mayor resistencia a la extinción. Recordar que numerosas investigaciones mencionan que cuando existe una experiencia de

aprendizaje incrementada con sobrerreforzamiento, la aplicación de drogas que normalmente producen marcados cuadros amnésicos, ya no tienen tal efecto.

Se esperaba que la aplicación de esta dosis de PCA deteriorase tanto la adquisición como la retención de la tarea cuando los animales fueran entrenados con intensidades que van de 0.6 a 1.0 mA; por otro lado era de esperarse que esta misma dosis no tuviera efecto sobre estos dos procesos de aprendizaje con el sobrerreforzamiento.

B. Análisis Estadístico: Se utilizó el diseño de Análisis de Varianza de Parcelas Divididas, de dos factores (choque eléctrico y sesión), para analizar los resultados obtenidos durante la sesión de entrenamiento, y este mismo tipo de análisis para analizar los datos de la prueba de retención. Para hacer comparaciones específicas entre pares de grupos se aplicó la prueba *post hoc* de Duncan. Para los dos análisis estadísticos se tomó en cuenta un nivel de significancia del 0.05% para determinar que existían diferencias significativas.

C. Resultados: En el mismo experimento se estudiaron los procesos de adquisición (sesión de entrenamiento) y los de retención (sesión de extinción) del aprendizaje de evitación activa. Con el objeto de hacer una presentación más clara de los resultados, se describirá a continuación cada sesión por separado, ya que con cada una de ellas se dio respuesta a una hipótesis distinta.

1) Sesión de adquisición

El análisis de varianza indicó que hubo diferencias altamente significativas para cada uno de los factores (tratamientos: $F(1, 90) = 49.05$, $p < 0.001$; intensidades: $F(4, 90) = 86.57$, $p < 0.001$), así como para la interacción entre ambos factores ($F(4,90) = 13.67$, $p < 0.001$).

La prueba *post hoc* arrojó los siguientes resultados:

- a) No hubo diferencias significativas entre los grupos inyectados con SAL, independientemente de la intensidad utilizada.
- b) Los grupos inyectados con PCA y entrenados con las intensidades bajas (0.6, 0.8 y 1.0 mA), tuvieron un número de aciertos significativamente menor que cada uno de los grupos inyectados con SAL ($p < 0.01$ para cada comparación).
- c) El grupo al que se le inyectó la PCA y que fue entrenado con la intensidad más alta (1.4 mA) tuvo un número significativamente mayor de aciertos que cada uno de los grupos que fueron inyectados con PCA y entrenados con las intensidades menores (0.6, 0.8 y 1.0 mA; $p < 0.01$ para cada comparación).
- d) El grupo al que se le inyectó la PCA y que fue entrenado con la intensidad más alta (1.4 mA) no difirió de ninguno de los grupos inyectados con solución salina.

Se muestran los promedios, y el error estándar, de los aciertos en cada grupo entrenado (EN) con diferente intensidad de choque eléctrico, así como el promedio y error estándar del número de aciertos en cada una de las sesiones de extinción (EXT).

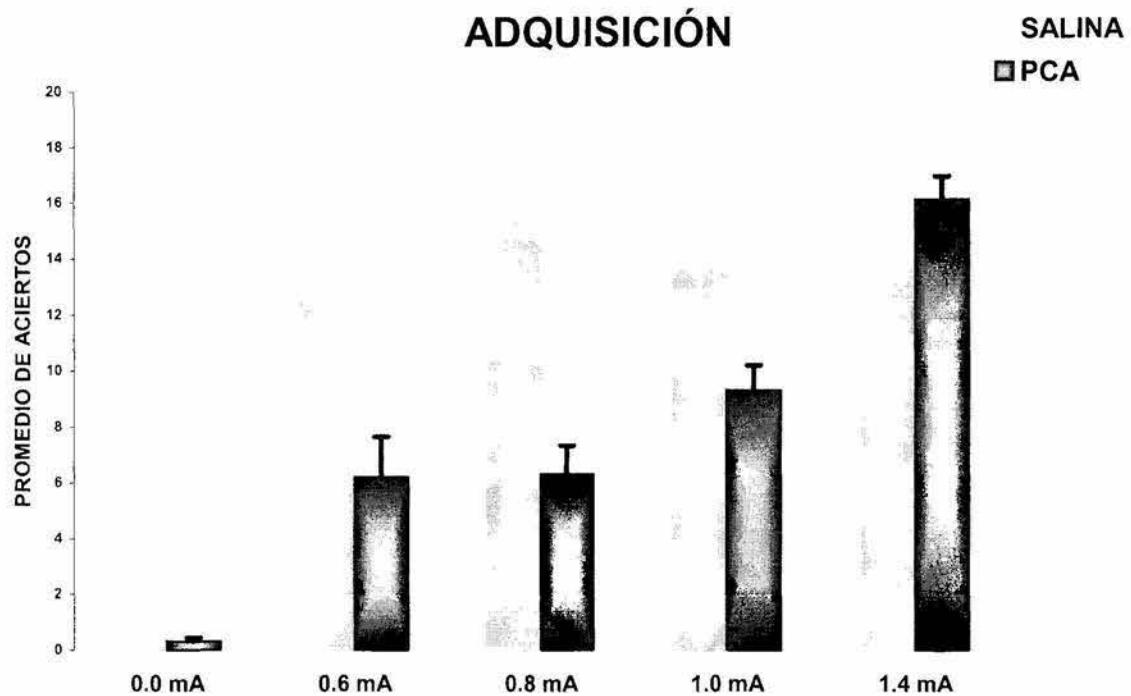


Fig. 7. Promedio de aciertos (\pm error estándar de la media) obtenidos durante la sesión de entrenamiento por grupos de ratas entrenadas con 0.6, 0.8, 1.0 ó 1.4 mA e inyectadas, intraperitonealmente con solución salina isotónica o con 10 mg/kg de PCA siete días antes del entrenamiento. **, $p < 0.01$ con relación a su respectivo grupo control, obtenidos en la prueba post hoc de Duncan.

2) Sesión de retención

El análisis de varianza indicó que hubo diferencias significativas para cada uno de los factores (tratamientos: $F(1, 90) = 69.55$, $p < 0.001$; intensidades: $F(4, 90) = 140.43$, $p < 0.001$), así como para la interacción entre ambos factores: $F(4, 90) = 7.32$; $p < 0.001$.

La prueba *post hoc* arrojó los siguientes resultados:

- a) Los grupos inyectados con SAL y entrenados con 0.6, 0.8 y 1.0 mA no difirieron entre sí. Sin embargo, el grupo de SAL, entrenado con 1.4 mA tuvo un número de aciertos significativamente mayor que el grupo de SAL entrenado con 0.6 mA ($p < 0.01$).
- b) Los grupos inyectados con PCA y entrenados con las intensidades bajas (0.6, 0.8 y 1.0 mA) tuvieron un número de aciertos significativamente menor que cada uno de los grupos inyectados con SAL ($p < 0.01$ para cada comparación).
- c) El grupo al que se le inyectó la PCA y que fue entrenado con la intensidad más alta (1.4 mA) tuvo un número significativamente mayor de aciertos que cada uno de los grupos que fueron inyectados con PCA y entrenados con las intensidades menores (0.6, 0.8 y 1.0 mA; $p < 0.01$ para cada comparación).
- d) El grupo al que se le inyectó la PCA y que fue entrenado con la intensidad más alta (1.4 mA) no difirió de ninguno de los grupos inyectados con SAL.

Como en el caso del efecto protector del sobrerreforzamiento durante la adquisición, en la situación de la prueba de retención, cuyos resultados se presentan en la figura 8, la hipótesis experimental planteada se acepta, ya que la experiencia incrementada de aprendizaje (entrenamiento con 1.4 mA) protegió a los animales tratados con PCA en contra del deterioro que la PCA produce habitualmente en la retención de la tarea de evitación activa.

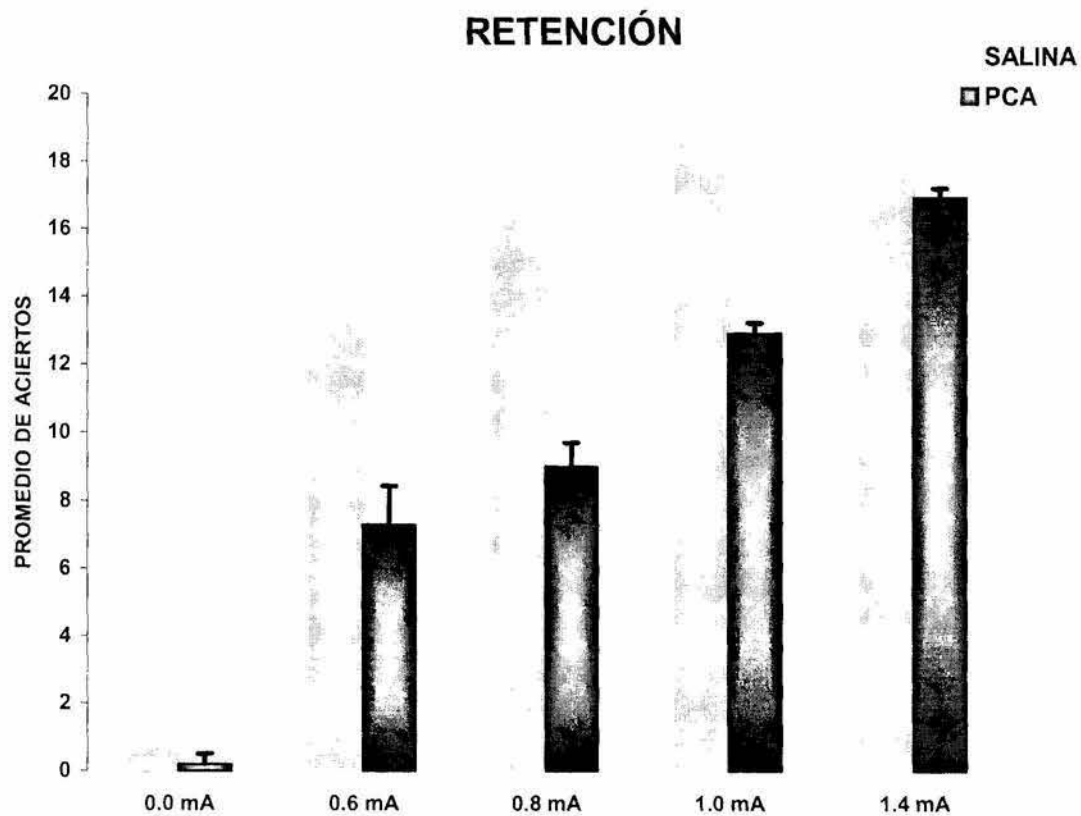


Fig. 8. Promedio de aciertos (\pm error estándar de la media) obtenidos durante la sesión de retención por grupos de ratas entrenadas con 0.6, 0.8, 1.0 ó 1.4 mA e inyectadas, intraperitonealmente con solución salina isotónica o con 10 mg/kg de PCA, siete días antes del entrenamiento. **, $p < 0.01$, con relación a su respectivo grupo control, obtenidos en la prueba post hoc de Duncan.

IX. DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados obtenidos en el Experimento 1 indican que cuando se realiza un entrenamiento con intensidades altas de choque eléctrico se induce un mejor aprendizaje, entendiéndose éste como una mayor resistencia a la extinción, y que también se expresa con un mayor número de aciertos durante las sesiones de prueba (ver Figura 5).

Durante la sesión de adquisición de la tarea utilizada en este trabajo fue evidente que conforme se realizaron los distintos ensayos en una sesión, el animal aprendió progresivamente a evitar el choque eléctrico. Lo más relevante del experimento es que la intensidad elevada de choque aceleró este proceso, o dicho de otra forma, las ratas entrenadas con intensidades relativamente bajas (0.6, 0.8, ó 1.0 mA) aprenden a evitar el choque eléctrico alrededor del décimo ensayo, mientras que las entrenadas con la intensidad alta (1.4 mA) aprenden o adquieren la respuesta de evitación, en promedio, en el quinto ensayo.

Esta diferencia puede indicar que el proceso de aprendizaje se aceleró. Esta aceleración se ve reflejada tanto en la prueba de retención y en las sesiones de extinción como en el número total de aciertos obtenidos a lo largo de todas las sesiones (entrenamiento y 5 sesiones de extinción), donde las intensidades bajas de choque eléctrico hacen que la respuesta de evitación disminuya significativamente en la primera sesión de extinción y continúen disminuyendo hasta el final de las sesiones de retención (extinción). Por el contrario la intensidad alta ayuda a que la respuesta de evitación no desaparezca tempranamente, sino que se sigue presentando en las primeras sesiones de extinción y

eventualmente va desapareciendo; de igual forma, genera un mayor número de aciertos totales con respecto al generado por las otras intensidades (ver Figura 6). Por tales razones podemos afirmar que el entrenamiento realizado bajo condiciones sobrerreforzadas mejora la ejecución y retención en este tipo de aprendizaje.

Hay que mencionar que cuando se evalúa la retención de la tarea, el reforzador negativo ya no está presente (es decir, que por definición se está produciendo la extinción), razón por la cual la probabilidad de que la respuesta desaparezca se incrementa. Así aunque el choque de 1.4 mA, permitió un mayor aprendizaje, la ausencia del reforzador negativo en las sesiones de extinción contribuyó a que la respuesta de evitación disminuyera, aunque de manera paulatina, en contraste con aquellos animales entrenados con las otras intensidades de choque (0.6 mA), en los que la respuesta de evitación en las sesiones de extinción se debilitó con mayor rapidez (ver Figura 5).

En resumen, los resultados del Experimento 1 permitieron definir empíricamente los parámetros de choque eléctrico que representarían un reforzamiento bajo o normal (0.6, 0.8 ó 1.0 mA) y un parámetro de sobrerreforzamiento (1.4 mA), que se utilizarían en el Experimento 2.

Los resultados obtenidos en la adquisición de la tarea en el Experimento 2, se presentan en la Figura 7. Estos permiten aceptar la hipótesis planteada, ya que la aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento deteriora la adquisición de la tarea, pues se observa que cuando el entrenamiento se da en condiciones en donde el choque eléctrico es de intensidades relativamente bajas (0.6, 0.8 y 1.0 mA), los animales adquieren la respuesta de evitación. Sin embargo, al ser comparados con su respectivo grupo control,

se observan diferencias significativas que permiten señalar que el aprendizaje es menor y por lo tanto que la PCA deteriora el desarrollo de la adquisición de la tarea de evitación activa.

En contraste, el grupo entrenado con la intensidad de choque eléctrico sobrerreforzante (1.4 mA), mostró una buena adquisición de la tarea, ya que al hacer la comparación con su grupo control, y con el resto de los grupos controles, no hubo diferencias significativas. Ya se indicó que una semana después de la administración sistémica de PCA se observa una degeneración de las vías serotoninérgicas (Berger y col., 1992; Kohler y col., 1978; Ögren, 1985b). Esto implica que los animales aquí estudiados fueron sometidos a una situación de aprendizaje en condiciones en las que el sistema de transmisión encefálico de 5-HT ya no está presente, y bajo tales circunstancias los animales con entrenamiento y choque eléctrico bajo se ven afectados directamente por el tratamiento sistémico con PCA, mientras que la aplicación de la toxina en condiciones de entrenamiento intenso, la adquisición de la tarea no se afecta.

Existen evidencias, reportadas por Mamounas y Molliver (1988) y por Berger y col. (1989), de que hay pérdida de las fibras nerviosas que contienen 5-HT en sus diferentes áreas de proyección cerebral de la rata. Este efecto se observa después de la inyección de PCA y pasado un periodo largo.

Mamounas y Molliver (1988), describen la pérdida de neuronas de 5-HT del rafe dorsal; estas neuronas fueron marcadas con un marcador retrógrado en áreas del cerebro medio, y después de la inyección de PCA se hicieron varias mediciones del marcador encontrándose poco marcaje al transcurrir el tiempo. Los resultados histológicos muestran la

degeneración de los axones terminales a un corto tiempo después de la aplicación de la PCA. A pesar de la ausencia del sistema de 5-HT durante el entrenamiento y prueba de la tarea de evitación activa, los animales entrenados con 1.4 mA no presentan ningún deterioro aún en las circunstancias mencionadas, a diferencia de aquellos animales entrenados con intensidades bajas, para los que si se hizo evidente la falta del sistema de 5-HT para tener un mejor desempeño en la adquisición y retención de la tarea.

Es importante mencionar que la respuesta de evitación se adquiere de diferente forma dependiendo de la intensidad de choque eléctrico utilizada, es decir que si se utiliza una intensidad alta (1.4 mA) de choque eléctrico, el sujeto aprende a evitar el estímulo aversivo en un menor número de ensayos que aquellos sujetos que reciben un estímulo aversivo pequeño (0.6 mA). Pero es incorrecto pensar que la PCA produjo algún daño motor y sea este el motivo determinante para la ejecución deficiente en la tarea, ya que todos los animales entrenados con diferentes intensidades de choque eléctrico recibieron la misma dosis de PCA, y dado que todos los sujetos adquirieron la respuesta de evitación (más tarde aproximadamente en el ensayo 10 en los animales entrenados con 0.6, 8.0 y 1.0 mA, o más pronto aproximadamente en el ensayo 5 en los animales entrenados con 1.4 mA), quiere decir que no existieron daños motores.

Esta misma observación es pertinente para suponer que tampoco hubo daño sensorial por la aplicación de la PCA, o en otras palabras, podemos inferir razonablemente que el umbral al dolor no se modifica por efecto de la PCA, pues al igual que en este trabajo existen reportes en los que se ha mencionado que la aplicación de esta droga en la dosis (10 mg/kg) y vías de administración utilizadas, no modifica ni el desempeño motriz así como tampoco

modifica la sensación de dolor producida por el choque, evaluados con pruebas como la del plato caliente y rotarod (Ögren, 1982; Ögren y Johansson 1985a, b).

También se puede descartar la posibilidad de que los daños en la adquisición de la tarea sean debidos a la previa manipulación de los animales. Dado que se contó con grupos control que se sometieron a las mismas condiciones experimentales y la diferencia sólo fue la inyección de PCA o solución salina, y en ambas condiciones los animales adquirieron la respuesta de evitación y entre los grupos control no existieron diferencias significativas en el número de aciertos obtenidos, sugiere que no se indujo la aparición de alguna conducta que pudiésemos pensar que se trataba de estrés provocado a raíz de la manipulación de los animales durante el desarrollo de la tarea. La ventaja de manipular a los animales en una sesión previa al entrenamiento es que facilita el manejo de los animales durante todo el experimento.

Tampoco podemos atribuir los efectos obtenidos en la sesión de adquisición a la presencia de un estado farmacológico dependiente por la aplicación de la PCA, debido a que teóricamente cuando los animales se sometieron al aprendizaje de la tarea, el efecto crítico de la PCA en el sistema había pasado, pues recuérdese que los mayores niveles de droga en el sistema se alcanzan a las 24 hr posteriores a su aplicación sistémica (Ögren, 1982; Ögren y Johansson, 1985a; 1985b), y van disminuyendo de tal forma que a la semana de su aplicación la droga está casi totalmente metabolizada y comienza a ser excretada junto con la orina (Ögren, 1982). En resumen la deficiencia en la adquisición de la respuesta de evitación es debida únicamente al efecto destructivo de la PCA sobre las vías serotoninérgicas, y por ende, podemos inferir que la 5-HT es indispensable para la adquisición de la conducta estudiada.

En lo que respecta a la sesión de retención o extinción en el Experimento 2, también se acepta la hipótesis planteada, ya que la aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento daña la memoria (es decir, la retención) de la tarea, pero el mismo tratamiento aplicado a los animales que fueron entrenados en condiciones de sobrerreforzamiento (1.4 mA) no produce alteraciones en la retención.

Al respecto tenemos que en esta sesión todos los grupos controles tratados con solución salina obtuvieron un número de aciertos significativamente mayores que los grupos tratados con PCA, con excepción del grupo entrenado con 1.4 mA, el cual no difirió significativamente de su grupo control inyectado con solución salina y tampoco de los otros grupos control entrenados con 0.6, 0.8 y 1.0 mA.

Como se observa en la Figura 8, los grupos tratados con PCA y entrenados con choques relativamente bajos, obtuvieron un número de aciertos menor comparado con su respectivo grupo control. Como ya había sido reportado en la literatura al igual que en la sesión de adquisición la deficiencia es debida únicamente a la acción de la PCA, (Kohler y col., 1978; Ögren, 1982; Ögren y Johansson, 1985a; 1985b). Con respecto al grupo entrenado con la intensidad de choque de 1.4 mA, en esta sesión obtuvo un número de aciertos mayor que los grupos entrenados con las otras intensidades e incluso mayor número de aciertos que en la sesión de adquisición. Además como ya se mencionó anteriormente, no difirió en número de aciertos con su grupo control ni con los otros grupos controles, lo que infiere este resultado es que esta intensidad produjo un mayor aprendizaje, y protegió a los animales del efecto amnésico que produce en otras circunstancias de aprendizaje la PCA cuando es aplicada una semana antes del entrenamiento.

Podemos observar entonces que la aplicación sistémica de la PCA una semana antes del entrenamiento produce un cuadro amnésico en los animales sometidos a una tarea de evitación activa de una vía cuando se utilizan choques eléctricos bajos, a diferencia de aquellos animales que son entrenados en esta misma tarea con un choque sobrerreforzante, los cuales presentan una buena ejecución, tanto en la sesión de adquisición como en la sesión de retención o lo que es lo mismo tienen un mejor aprendizaje.

¿Qué es entonces lo que sucede en el cerebro con la aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento?, ¿Porqué se obtienen efectos conductuales antagónicos con un mismo tratamiento?

A estas preguntas existen varias respuestas, una de ellas es que el cuadro amnésico encontrado en los animales entrenados en evitación activa de una vía con choques bajos (0.6, 0.8, y 1.0 mA) puede atribuirse a la degeneración del sistema serotoninérgico (Harvey, 1993; Kohler y col., 1978; Ögren y col., 1981). Aunque en este estudio no se realizó ningún control histológico, se ha reportado que con la dosis de PCA utilizada en este trabajo (10.0 mg/kg) los animales presentan un deterioro en la adquisición y retención de tareas de evitación activa de una y dos vías. El mismo resultado se observa en la tarea de evitación inhibitoria y en la tarea de miedo condicionado cuando se aplica el tratamiento 30 min antes del entrenamiento (Archer y col., 1981; Ögren, 1982; Ögren y Johansson, 1985a; 1985b).

Las deficiencias observados pudieran ser atribuidas a la pérdida del neurotransmisor, y a la degeneración del sistema de 5-HT. Por lo tanto, se puede inferir que para realizar un entrenamiento en la tarea de evitación activa de una vía, y se lleve de un buen aprendizaje

es necesaria la integridad del sistema de 5-HT, de lo contrario la falta de neurotransmisor produce deficiencias tanto en la adquisición como en la retención de la tarea.

Sin embargo, no puede aceptarse que el aprendizaje y la retención de la evitación activa dependan solamente de la 5-HT. Otros sistemas neuroquímicos y varias estructuras cerebrales deben estar involucrados en estos procesos. En otras palabras, se ha determinado que la participación de estructuras como el estriado y la sustancia nigra entre otras, son importantes para que se almacena la información, así como la participación de diferentes sistemas neuroquímicos. Nosotros observamos que la participación del sistema de 5-HT es importante y adelante veremos que también lo es el sistema de Ach y DA.

Existen varios estudios que mencionan que los sistemas de 5-HT, dopamina (DA) y acetilcolina (ACh) están en estrecha relación funcional (Altman y col., 1987; Ögren 1982; 1985a; 1985b). Se piensa que la 5-HT modula la liberación de ACh en diferentes estructuras cerebrales (Babar, y col., 2002), principalmente en el núcleo estriado de rata. Si en condiciones fisiológicas normales esto es cierto, entonces para los animales entrenados con choques bajos (0.6, 0.8 y 1.0 mA) no sólo es necesaria la participación del sistema de 5-HT, sino que además debe existir una modulación del sistema de ACh por el sistema de 5-HT, y de esta forma los animales pueden consolidar la información aprendida. Babar y col. (2002), reportaron que la lesión del rafe medial con ácido iboténico más la aplicación de escopolamina en el giro dentado del hipocampo deteriora la retención de la tarea de evitación inhibitoria, sugiriendo así la existencia de un proceso interactivo entre el rafe medial y el sistema colinérgico hipocampal. De igual manera, Santucci y col. (1995), reportaron que la liberación de 5-HT inducida con PCA en ratas previamente tratadas con escopolamina incrementan el efecto ya producido por la escopolamina en la tarea de laberinto acuático.

Los últimos estudios proponen que las interacciones entre el sistema de 5-HT y colinérgico hipocámpal modulan el aprendizaje y la memoria y que están asociadas con las proyecciones de origen del rafe dorsal y principalmente del medial, así como con la localización de los receptores de 5-HT (Babar, y col., 2001; 2002).

En el estriado la 5-HT ejerce su principal acción sobre el sistema colinérgico, gracias al gran número de vías monosinápticas ascendentes y descendentes que inervan diferentes niveles neuronales interactuando con diferentes tipos de receptores localizados tanto en las membranas pre y/o postsinápticas colinérgicas, con acción inhibitoria (Ennis y col., 1981) y produciendo un efecto global en las neuronas inervadas. De hecho se sabe que una sola neurona serotoninérgica del rafe dorsal puede proyectar simultáneamente al estriado y la sustancia nigra ejerciendo un control simultáneo en dichas estructuras (Soubrié, 1984; Babar, y col., 2001; 2002).

En investigaciones anteriores se observó que la lesión del rafe dorsal y medial disminuía un 80% la 5-HT cerebral en ratas, y esto provocó la disminución de la actividad de las neuronas catecolaminérgicas del estriado y la sustancia nigra (Romelspacher y col., 1980).

De igual forma Vizi y col., (1981), diseñaron un experimento para evidenciar la relación del sistema de 5-HT con el de Ach. Observaron que la liberación de Ach en las preparaciones de estriado era mayor cuando se lesionaba el rafe o se daba un tratamiento previo con PCPA (bloqueador de la síntesis de 5-HT). El aumento de Ach intracelular se relaciona directamente con la liberación del mismo, en otras palabras, la 5-HT liberada por las neuronas del rafe, inhiben la liberación de Ach en las interneuronas colinérgicas

estriales. Esta relación de los sistemas de 5-HT, DA y Ach se puede observar en la Figura 9.

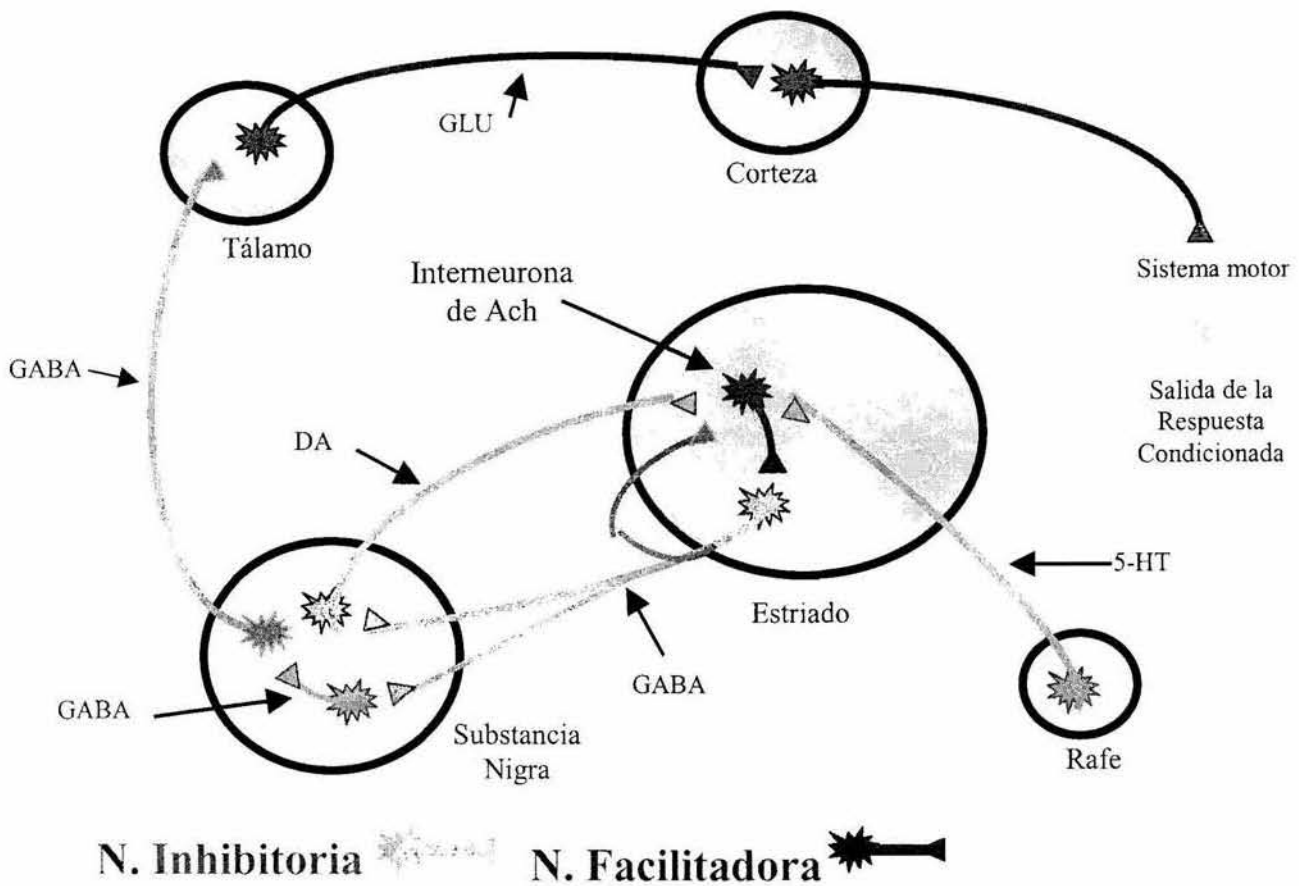


Fig. 9. Modelo hipotético de la relación que existe entre los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y gabaérgico entre otros, y la acción que ejerce cada sistema en diferentes núcleos cerebrales para permitir que una respuesta condicionada sea procesada.

A partir de este modelo, en nuestro laboratorio se planteó la posibilidad de que la alteración de la actividad serotoninérgica del estriado trajera como consecuencia la incapacidad para el establecimiento de la memoria de largo plazo. Experimentos recientes dieron apoyo a este planteamiento. Se encontró que la microinyección de serotonina en el estriado produce una interferencia significativa con la consolidación de la memoria, que por

lo tanto, impidió el paso de la información a la memoria de largo plazo (Prado-Alcalá et al., 2003).

La mención de estos estudios y el planteamiento de este modelo es importante porque se ha evidenciado que la integridad funcional del sistema de Ach estriatal es muy importante para que se realice el proceso de consolidación de la memoria. Así en diferentes estudios se ha observado consistentemente que la interferencia con la actividad de este sistema deteriora la retención de tareas como evitación inhibitoria y activa (el núcleo estriado es el principal núcleo asociado al aprendizaje de la tarea de evitación inhibitoria y evitación activa estudiada en esta tesis).

En estos estudios se ha realizado administración estriatal de antagonistas colinérgicos como atropina (Prado-Alcala y Coboz-Zapiain, 1977; Prado-Alcalá, y col., 1984, y Giordano y Prado-Alcalá, 1985), o escopolamina (Prado-Alcalá, y col., 1978; Prado-Alcalá, y col., 1979; Díaz del Guante, y col., 1990, y Prado-Alcalá, y col., 1993), encontrándose deficiencias en la retención de ambas tareas de evitación.

De igual forma la aplicación sistémica de escopilamina (Durán-Arévalo, y col., 1989; Cruz-Morales, y col., 1992, y Quirarte, y col., 1994) produce deficiencias en la retención de las tareas de evitación. De forma consistente la aplicación de antagonistas gabaérgicos intranigrales producen amnesia en las mismas tareas (Coboz-Zapiain, y col., 1996).

Si pensamos que en condiciones fisiológicas es la 5-HT el sistema que modula inhibiendo la actividad del sistema colinérgico, en las condiciones en las que ya no está presente (recordemos que para nuestro caso el sistema degeneró cuando se realizó el

entrenamiento y retención de la tarea) entonces no hay inhibición por el sistema de 5-HT, por lo tanto se induce incremento en la liberación de Ach, y esto provocará a su vez desinhibición de las neuronas gabaérgicas. Como resultado de esta desinhibición se facilita la acción de las neuronas gabaérgicas, inactivando a su vez a las dopaminérgicas y esto rompe el circuito que pudiera procesar la información aprendida. En otras palabras, la liberación exagerada de Ach, debido a la falta de influencia inhibitoria de 5-HT, produce un desequilibrio neuroquímico que impide que se lleven a cabo en forma normal tanto la adquisición como la consolidación de la memoria.

En resumen, los circuitos neuronales que están regidos por acciones inhibitorias y excitatorias se ven modificados cuando existe algún cambio funcional en uno o en varios sistemas, provocando que la información derivada de la experiencia no se almacene. Por esta razón al evaluar a nuestros animales encontramos deterioro en la adquisición y retención de la tarea. Aunque esta deficiencia si les permite adquirir la respuesta de evitación porque no hay daños motores o sensoriales su ejecución es limitada con respecto a sus respectivo grupo control.

¿Pero entonces qué es lo que sucede en aquellos animales sobrerreforzados en los que no se encuentra ninguna deficiencia mnémica a pesar del tratamiento con la PCA?.

Para explicar lo que esta sucediendo Prado-Alcalá y Quirarte (1998) (citado en De la Fuente, y col., 1998) proponen 2 modelos para explicar estos resultados.

Pero antes de explicarlo es importante retomar estudios previos que muestran que bajo condiciones de sobrerreforzamiento los tratamientos que producen amnesia se tornan inefectivos, como es el caso del bloqueo de los sistemas colinérgico (Cruz Morales y col., 1992; Díaz del Guante y col., 1990; Durán Arévalo y col., 1989; Giordano y Prado Alcalá, 1985), GABAérgico (Cobos Zapiaín y col., 1996; Meyer y col., 1991), dopaminérgico (Meyer y col., 1991), y serotoninérgico (Solana Figueroa y col., 2002). Estos sistemas ya no son necesarios para que se lleve a cabo el proceso de adquisición y consolidación de tareas de evitación.

Para explicar estos datos, se ha propuesto que son otros los sistemas neuroquímicos localizados en diferentes núcleos cerebrales los que suplen las funciones mediadas por el sistema neuroquímico faltante o bloqueado. El modelo propone que la actividad de un sistema neuroquímico determinado es indispensable para la adquisición de respuestas condicionadas en aquellas tareas en donde se aplican estímulos nociceptivos de intensidad suficiente para que los animales aprendan a evitarlos. En estas situaciones, como ya vimos, la actividad de otros sistemas neuroquímicos también son esenciales para el establecimiento de la memoria (entre ellos el colinérgico, dopaminérgico o gabaérgico).

Es decir que estos sistemas funcionan por encontrarse funcionalmente en serie, de tal manera que el bloqueo, inactivación, lesión o cualquier otro tipo de manipulación que interfiera con el funcionamiento normal de cualquiera de ellos, tendrá como consecuencia la incapacidad para el establecimiento permanente de la memoria (ver Figura 10).

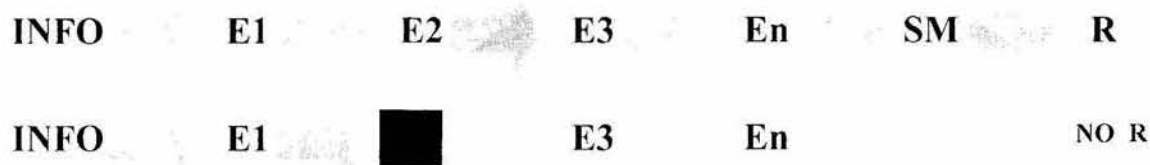


Fig. 10. Representación esquemática del modelo propuesto que explica la forma en que la memoria es consolidada en condiciones de bajo nivel de reforzador. En este caso durante la adquisición de un aprendizaje las estructuras E1, E2, E3... En, implicadas en el procesamiento de la información (INFO), se encuentran conectadas funcionalmente en serie, de tal manera que es necesaria la participación de todas y cada una de ellas para que este proceso se realice y entonces sea posible la ejecución de la respuesta aprendida (R) toda vez que se han activado los sistemas motores correspondientes (SM). Cuando se interfiere con alguna de ellas (■), se detiene el flujo de la información necesaria para que se consolide la memoria por lo tanto no es posible observar la respuesta aprendida (NO R).

En la medida en que la experiencia de un aprendizaje en particular la intensidad del estímulo aversivo aplicado durante el aprendizaje de evitación activa se incrementa (sobrerreforzamiento), entonces los mismos sistemas y posiblemente otros también participan en la consolidación de la memoria. Sin embargo, en estas circunstancias ninguno de ellos es esencial para que se presente el fenómeno mnémico, ya que la activación de sólo alguno de ellos será suficiente.

En otras palabras, cuando un sujeto es sometido a una experiencia incrementada de aprendizaje los sistemas implicados sufren un rearrreglo funcional, comportándose como si estuviesen conectados en paralelo. Así, a pesar de que alguno de ellos no tengan actividad normal o bien ya no estén presentes, la información derivada de la experiencia de

aprendizaje podrá llegar a los otros sistemas, los cuales se encargarán de que los procesos mnémicos correspondientes se lleven a cabo (Prado-Alcalá y Quirarte, 1998 citado en De la Fuente, y col., 1998). Este modelo se ejemplifica con la Figura 11.

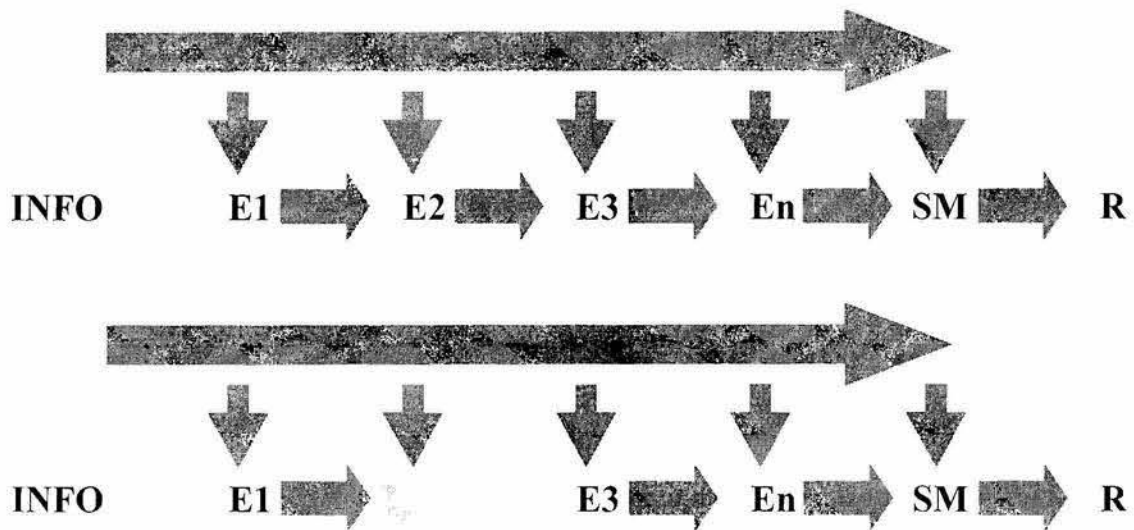


FIG. 11. Representación esquemática del modelo en paralelo que explica la manera en que se establece la memoria en condiciones de sobrerreforzamiento. En este modelo se plantea que la información fluye a través de nuevas conexiones provocadas por la situación específica de aprendizaje (sobrerreforzamiento) que da lugar a la activación funcional de las estructuras involucradas en el procesamiento de la información en paralelo. Aún en estas condiciones la interferencia con la actividad de alguna de las ellas (), no detiene el acceso a la información en el resto de las estructuras, estableciéndose la consolidación de la memoria. En esta situación, a pesar de que todas las estructuras participan en el proceso, ninguna de ellas es indispensable para que el proceso de memoria se realice.

Así es posible que para este caso específico el procesamiento de la información en animales entrenados con 0.6, 0.8 y 1.0 mA el sistema de 5-HT esté conectado en serie con los otros sistemas neuroquímicos (dado las relaciones ya discutidas), de tal suerte que la ausencia del sistema de 5-HT debido a la degeneración por acción de la PCA da como resultado que la respuesta de evitación no se adquiera de forma adecuada y este mismo efecto se observe en la retención de la tarea.

Para el caso de los animales que fueron sometidos a una intensidad de choque eléctrico de 1.4 mA (sobrerreforzamiento), el circuito por medio del cual se procesa la información ahora sufrió esa reorganización funcional, y quizá se activen otros sistemas de neurotransmisión como el glutamatérgico (Babar, y col., 2001; 2002) o se activen otras vías de comunicación neuronal de tal manera que los sistemas que forman el circuito se organizan funcionalmente en paralelo. Así la información es procesada independientemente de que el sistema de 5-HT no esté presente, y no ejerza su acción inhibitoria sobre otros sistemas, pues existen otras vías que pueden realizar la función y procesar la información aprendida para que se consolide permanentemente.

De lo anterior podemos establecer que no importa que el sistema de 5-HT degenera, porque existen otros sistemas presentes en el cerebro que son suficientes para llevar a cabo las funciones cognitivas en las que la participación de la 5-HT era necesaria.

X. CONCLUSIONES

- La aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento en evitación activa deteriora la adquisición y retención de la tarea cuando esta se realiza con intensidades bajas de reforzador aversivo.

- La aplicación sistémica de PCA una semana antes del entrenamiento en evitación activa no deteriora la adquisición y retención de la tarea cuando esta se realiza con intensidades altas del reforzador (sobrerreforzamiento).

- La integridad del sistema serotoninérgico es necesaria para que se consolide la memoria en condiciones de entrenamiento con intensidades bajas de reforzador aversivo.

- La integridad del sistema serotoninérgico parece no ser necesaria para que se consolide la memoria en condiciones de sobrerreforzamiento.

XI. 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*. Neurobiol Aging, 9: 627-638.
- Altman, H. J., Nordy, D. A. y Ögren, S-O. 1984. *Role of serotonin in memory: facilitation by alaproclate and zimelidine*. Psychopharmacology, 84: 496-502.
- Altman, H. J., Stone, W. y Ögren, S-O. 1987. *Evidence for a possible functional interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval*. Behav Neural Biol, 48: 49-62.
- Amin, A. H., Crawford, T. B. B. y Gaddum, J. H. 1954. *The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog*. J Pharmacol (London), 126: 596-618.
- Archer, T. 1982. *Serotonin and fear retention in the rat*. J Comp Physiol Psychol, 96: 491-516.
- Archer, T., Ögren, 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*. Neurosci Lett, 25: 75-81.
- Archer, T. Ögren, 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-chlorophnylalanine*. Neurosci Lett, 34: 75-82.
- Ask, A. L., Fagervall, I., Huang, R. B. y Ross, S. B. 1989. *Release of 3H-5-hydroxytryptamine by amiflamine and related phenylalkylamines from rat occipital cortex slices*. Pharmacology, 339: 684-689.
- Axt, K. J. y Seiden, L. S. 1990. *α -Methyl-p-Tyrosine partially attenuates p-chloroamphetamine-induced 5-hydroxytryptamine depletions in the rat brain*. Pharmacol Biochem Behav, 35: 995-997.
- Babar, E., Özgüven, T., Melik, E., Polat, S y Akman, H. 2001. *Effects of ketamine on different types of anxiety / fear y related memory in rats with lesions of the median raphe nucleus*. Eur J Pharmacol, 431: 315-320.
- Babar, E., Melik, E., Özgüven T y Polat, S. 2002. *Effects of excitotoxic median raphe lesion on working memory deficits produced by the dorsal hippocampal muscarinic receptor blockade in the inhibitory avoidance in rats*. Brain Res Bull, 57:683-688.
- 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, Vol. 8. Academic Press. New York. pp 47-90.

- Berger, U. V., Grzanna, R. y Mollover, M. E. 1989. *Depletion of serotonin using p-chlorophenylalanine (PCPA) and reserpine protects against the neurotoxic effects of p-chloroamphetamine (PCA) in the brain.* Exp Neurol, 103: 111-115.
- Berger, U. V., Grzanna, R. y Mollover, M. E. 1992. *The neurotoxic effects of p-chloroamphetamine in rat brain are blocked by prior depletion of serotonin.* Brain Res, 578: 177-185.
- Blaschko, H. y Levine, W.C. 1966. *Metabolism of indolealkylamines.* En: Handbook Exp Pharmacol, Eichler, O. Farah, A. Ed. Springer Verlag, Berlin, 212-244.
- Bloom, F. E. 1985. *Neurohumoral transmission and the central nervous systems.* En: 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. y Udenfriend, S. 1956. *Identification and assay of serotonin brain.* J Pharmacol Exp Ther, 117: 82-88.
- Bower, G. H. y Hilgard, E. R. 1981. *Theories of learning.* New York. Prentice-Hall pp 10-12.
- Briley, M. 1990. *Biochemical strategies in the search for cognition enhancers.* Pharmacopsychiatry, 23: 75-80.
- Brodie, T. G. 1900. *The immediate action of an intravenous injection of blood serum.* J Physiol, 26: 48-71.
- Campbell, B. A. y Church, R. M. 1969. *Punishment and aversive behavior.* Ed: Appleton-Century Crofts. New York, pp 451-452.
- Cho, A. K. y Segal, D. S. 1994. *Amphetamin and its analogs: Psychopharmacology, toxicology and abuse.* Academic Press. San Diego, California. pp 209-242.
- Cobos-Zapiain, G. G., Salado-Castillo, R., Sánchez Alvarez, M., Quirarte G. L., Roldán-Roldán, G., Díaz Del Guante, M. A. y Prado-Alcalá, R. A. 1996. *High level of footshock during inhibitory avoidance training prevents amnesia induced by intranigral injection of GABA antagonists.* Neurobiol Learn Mem, 65: 202-206.
- Cohen, D. H. 1981. *Neuropsychological evidence for a distinction between procedural and declarative knowledge in human memory and amnesia.* Ph. D. Tesis. Universidad de California, San Diego.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H. 1991. *The biochemical basis of Neuropharmacology.* New York Oxford University Press. 345-372.
- Cruz-Morales, S., Durán-Arévalo, M., Díaz Del Guante, M. A., Quirarte G. L. y Prado-Alcalá, R. A. 1992. *A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia.* Behav Neural Biol, 57: 256-259.

- Davis, J. A. y Sheard, M. H. 1974. *Habituation and sensitization of the rat startle response: effects of raphe lesions*. *Physiol Behav*, 12: 425-431.
- Dahlstrom, A. y Fuxe, K. 1964. *Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons*. *Acta Physiol Scand (Suppl)* 64:1-55.
- Decker, M. W. y McGaugh, J. L. 1991. *The role the interactions between the cholinergic system and other neuromodulator systems in learning and memory*. *Synapse*, 7: 151-168.
- De la Fuente, R. y Álvarez-Leefmans F. J., 1998. *Biología de la mente*. Fondo de cultura económica. Capítulo IX. De la Memoria y el Cerebro, pp 245-256.
- Delgado, J. M., Ferrus, A., Mora, F. y Rubia, F. J. 1998. *Manual de Neurociencia*. Ed: Síntesis. España. pp 826-854.
- Dewar, K. N., Grodin, L., Carli, M., Lima, L. y Reader, T. 1992. *(3H) Paroxetine binding and serotonin content of rat cortical areas, hippocampus, neurostriatum, ventral mesencephalic tegmentum, and midbrain raphe nuclei; region following p-chloroanphenylamine and p-chloroamphetamine treatment*. *Neurochem*, 58: 250-257.
- Díaz Del Guante, M. A., Rivas-Arancibia, S., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R. A. 1990. *Over-reinforcement protects against memory deficits induced by muscarinic blockade of the striatum*. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos*. México, 38: 49-53.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. y Prado-Alcalá, R. A. 1989. *Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning?* *Brain Res Bull*, 24: 725-727.
- Ennis, C., Kemp, J. y Cox, B. 1981. *Characterization of inhibitory 5-hydroxytryptaminereceptors that modulate dopamine release in the striatum*. *J Neurochem*, 36: 1515-1520.
- Fuller, R. W., Perry, K. W. y Molloy, B. B. 1975. *Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine*. *J Pharmacol Exp Ther*, 193: 796-803.
- Fuxe, K. y Jonsson, G. 1974. *Further mapping of central 5-hydroxytryptamine neurons: Studies with the neurotoxic dihydroxytryptamines*. En: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Vol.10. Serotonin- new Vistas (Ed. E. Costa., G.L. Gessa and M. Sandler), Raven Press, New York. 1-12.
- Giordano, M. y Prado-Alcalá, R. A. 1985. *Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the Caudate-Putamen. Protective effect of the negative reinforcer*. *Pharmacol Biochem Behav*, 24: 905-909.
- Gower, A. J. 1992. 5-HT receptors and cognitive function. En: *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. C.A Marsden y D.J Heal (eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford, 239-259.

- Grahame-Smith, D. G. 1964. *Tryptophan hydroxylation in brain*. Biochem Bioph Res. Co, 16: 586-592.
- Harvey, A. 1993. *Neurotoxic action of halogenated amphetamines*. Ann NY Acad Sci, 305: 289-304.
- Hebb, D. O. 1949. *The organization of behavior*. New York: Willey. 62.
- Hilgard, E. R. y Marquis, D. G. 1969. *Condicionamiento y aprendizaje*. Ed: Trillas. México. pp 95-96.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. y Humphrey, P. P. A. 1994. *International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin)* Pharmacol Rev, 46: 157-203.
- Hoyer, D. y Martin, G. 1997. *5-HT receptor Classification and Nomenclature: Towards a harmonization with the human genome*. Neuropharmacol, 36: 419-428.
- Jacoby, L. L. y Dallas, M. 1981. *On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning*. J Exp Psychol, (Gen) 3: 306-340.
- James, W. 1890. *Principles of Psychology*. New York: Holt. Vol. 1 pp 643-689.
- Jequier, E., Lovenberg, W. y Sjoerdsma, A. 1967. *Tryptophan Hydroxylase: the Mechanism by which p-chlorophenylalanine depletes rat brain serotonin*. Mol. Pharmacol, 3: 274-278.
- Joyce, D. y Hurwitz, H. M. B. 1964. *Avoidance behavior in the rat after 5-hydroxytryptophan (5-HTP) administration*. Psychopharmacology, 5: 424-430.
- Koe, B. K. y Weissman, A. 1966. *P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin*. The J Pharmacol Exp Ther, 154: 499-516.
- Kohler, C., Ross, S. B., Srebro, B. y Ögren, S-O. 1978. *Long-term biochemical and behavioral effects of p-chloroamphetamine in the rat*. Ann NY Acad Sci, 305: 645-663.
- Mamounas, L. A., y Molliver, M. E. 1988. *Evidence for dual serotonergic projections to neocortex: axons from the dorsal and median raphe nuclei are differentially vulnerable to the neurotoxin p-chloroamphetamine (PCA)*. Exp Neurol, 102: 23-36.
- Mamounas, L.A., Mullen, C. A., O'Hearn, E. y Molliver, M. E. 1991. *Dual serotonergic projections to forebrain in the rat: Morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives*. J Comp Neurol, 314: 558-586.
- Marrazzi, A. S. y 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.
- Meneses, A. 2001a. *Could the 5-HT_{1B} receptor inverse agonism affect learning consolidation?* *Neuroci Biobehav R*, 25: 193-201.
- Meneses, A. 2001b. *Effects of the 5-HT₆ receptor antagonist Ro 04-6790 on learning consolidation.* *Behav Brain Res*, 118: 107-110.
- Meneses, A. y Terrón, J. A. 2001. *Role of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in the facilitatory response induced by 8-OH-DPAT on learning consolidation.* *Behav Brain Res*, 21: 21-28.
- Meyer, D. K., Holland, A., Lais, A. y Szabo, B. 1991. *Effects of p-chloroamphetamine on release of [³H] γ-aminobutyric acid from slices of rat caudate-putamen.* *Eur J Pharmacol*, 196: 189-195.
- Misane, I., Johansson, C. y Ögren, S-O. 1998. *Analysis of the 5-HT_{1A} receptor involvement in passive avoidance in the rat.* *Brain J Pharmacol*, 125: 499-509.
- Mora, P. O., Ferreira Netto, C. y Graeff, F. G. 1997. *Role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes in the two types of fear generated by the elevated T-maze.* *Pharmacol Biochem Behav*, 58: 1051-1057.
- Ögren, S-O. 1982. *Forebrain serotonin and avoidance learning: Behavioural and biochemical studies on the acute effect of p-chloroamphetamine on one-way active avoidance learning in the male rat.* *Pharmacol Biochem Be*, 16: 881-895.
- Ögren, S-O. 1985a. Central serotonin neurons in avoidance learning: Interactions with noradrenaline and dopamine neurons. *Pharmacol Biochem Be*, 23: 107-123.
- Ögren, S-O. 1985b. *Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning.* *Acta Physiol Scand (Sppl.)*, 544: 1-71.
- Ögren, S-O. 1986. *Analysis of the avoidance learning deficit induced by the serotonin releasing compound p-chloroamphetamine.* *Brain Res Bull*, 16: 645-660.
- Ögren, S-O. y Johansson, C. 1985a. *Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning pain and motor function.* *Psychopharmacology*, 87: 260-265.
- Ögren, S-O. y Johansson, C. 1985a. *Separation of the associative and non-associative effects of brain serotonin released by p-chloroamphetamine: Dissociable serotonergic involvement in avoidance learning, pain and motor function.* *Psychopharmacology*, 86: 12-26.

- Ögren, S-O., Fuxe, K., Archer, T., Hall, H., Holm, A. C. y Kohler, C. 1981. *Studies on the role of central 5HT neurons in avoidance learning: a behavioral and biochemical analysis.* En 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.
- Olton, D. S. y Isaacson, R. L. 1968. *Importance of spatial location in active avoidance tasks.* J Comp Physiol, 65: 535-539.
- Pletscher, A., Burkard, W. P., Bruderer, H. y Gey, K. F. 1963. *Decrease of cerebral 5-Hydroxytryptamine and 5-Hydroxyindolacetic acid by an arylalkylamines.* Life Sci, 2: 828-833.
- Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapiain, G. G. 1977. *Learning deficits by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience.* Brain Res, 138: 190-196.
- Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velásquez-Martínez, D. N. y Bacha, M. 1978. *Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits.* Life Sci, 23: 889-896.
- Prado-Alcalá, R. A., Kaufmann, P. y Moscona, R. 1979. *Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning.* Pharmacol Biochem Behav, 12: 249-253.
- Prado-Alcalá, R. A., Ruiloba, M. I., Rubio, L., Solana-Figueroa, R., Medina, C., Salado-Castillo, R. and Quirarte, G. L. 2003. *Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation.* Synapse, 47: 169-175.
- Prado-Alcalá, R. A., Signoret, L., Figueroa, E. M., Giordano, M. y 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.* Behav Neural Biol, 42: 81-84.
- Prado-Alcalá, R. A., Haiek, M. Selva Rivas, Roldán Roldán, G. y Quirarte G. L. 1993. *Reversal of extinction by scopolamine.* Physiol Behav, 56: 27-30.
- Prado-Alcalá, R.A. 1995. *Serial and parallel processing during memory consolidation.* En: *Plasticity in the Central Nervous System. Learning and Memory.* Editado por J. L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, y R. A. Prado-Alcalá, Lawrence Erlbaum Publishers. pp 57-65.
- Quirarte, G. L., Cruz-Morales, S. E., Cepeda, A., García-Montañez, M., Roldán-Roldán, G. y Prado-Alcalá, R. A. 1994. *Effects of central muscarinic blockade on passive avoidance: Anterograde amnesia, state dependency, or both?* Behav Neural Biol, 62: 15-20.
- Rapport, M. M., Green, A. A. y Page, I. H. 1948. *Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization.* J Biol Chem, 176: 1243-1251.

- Roffman, M. y Lal, H. 1971. *Facilitatory effect of amphetamine on learning and recall of avoidance response in rats*. Archives Internationales De Pharmacodynamie De Therapie, 193: 87-91.
- Rommelspacher, H. y Strauss, S. 1980. *Effect of lesions of raphe nuclei on the activity of catecholaminergic y serotonergic neurons in various brain regions of the rat in vivo*. J Neural Transm, 49: 51-62.
- Roos, S. B. 1986. *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 Pharmacol Toxicol, 39: 456-476.
- Rudnick, G. y Wall, S. C. 1992. *p-chloroamphetamine induces serotonin release through serotonin transporters*. Biochem, 31: 6710-6718.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J. A. y Sulser, F. 1974. *Long-term effects of p-chloroamphetamine and related drugs on central serotonergic mechanisms*. J Pharmacol Exp Ther, 192: 33-41.
- Schmidt, C. J., Black, C. K. y Taylor, V. L. 1991. *L-DOPA potentiation of the serotonergic deficits due to a single administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine or methamphetamine to rats*. Eur J Pharmacol, 203: 41-49.
- Sheard, M. H. 1974. *The effect of p-chloroamphetamine on single raphe neurons*. En: Advances in Biochemistry and Psychopharmacology. Vol.10 eds. Costa, E. Gessa, G. L. y Sandler, M. pp 179-189.
- Solana-Figueroa, R. y Prado-Alcalá, R. A. 1990. *Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline*. Life Sci, 10: 679-683.
- Solana-Figueroa, R., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R. A. 1999. *Effects of pre-training systemic administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance trained with high and low foot-shock*. Rev Mex Psicol, 16: 211-215.
- Solana-Figueroa, R., Salado-Castillo, R., Galindo, L. E., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R. A. 2002. *Effects of pretraining intrastriatal administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance*. Neurobiol Learn Mem, en prensa.
- Soubrié, P., Reisine, R. y Glowinski, J. 1984. *Functional aspects of serotonin transmissions in the basal ganglia: a review and in vivo approach using the push-pull cannula technique*. Neurosci, 13: 605-625.
- Squire, L. R. 1982. *The neuropsychology of human memory*. Ann Rev Neurosci, 5: 241-273.
- Squire, L. R. 1987. *Memory and Brian*. Oxford University Press. New York. pp 134-174.
- Squire, L. R. y Cohen, N. J. 1984. *Human memory and amnesia*. En: Neurobiology of learning and memory. Lynch, G., McGaugh, J. L. and Weinberg, N. M. Ed: New York; Guilford Press. pp 3-64.

- Thompson, R. F. 1985. *The brain. An introduction to neuroscience*. W. H. Freeman and Company. New York. pp 130-135.
- Trulson, M. E. y Jacobs, B. 1975. *Behavioral evidence for the rapid release of CNS serotonin by PCA and Fenfluramide*. Eur J Pharmacol, 36: 149-154.
- Tulving, E. 1972. *Episodic y semantic memory*. En: Tulving, E. y Donaldson, W. Organization of memory. Academic Press. pp 381-403.
- Udenfriend, S., Zaltzman-Nirenberg, P. y Nagatsu, T. 1965. *Inhibitors of purified beef adrenal tyrosine hydroxylase*. Biochem Pharmacol, 14: 837-845.
- Van der Maclen, C. P., Bonduk, A. C. y Ritai, S. T. 1979. *Excitation of caudate putamen neurons following stimulations of the dorsal raphe nucleus in the rat*. Brain Res, 175: 356-361.
- Vizi, E. S., Harsing, L. G. y Zsilla, G. 1981. *Evidence of modulatory role of serotonin in acetylcholine release from striatal interneurons*. Brain Res, 212: 89-99.
- Wong, D. T., Bymaster, F. P. y Engleman, E. A. 1995. *Presynaptic regulation of extracellular serotonin concentrations in brain*. En: Elsevier Science B. U. Serotonin in the central nervous system and periphery. A. Takada, y G. Curzon, editors. pp 3-13.
- Woolley, D. W. y Van der Hoeven, T. 1963. *Alteration in learning ability caused by changes in cerebral serotonin and catecholamines*. Proc Nat Acad Sci (USA), 139: 610-611.

APÉNDICE I

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. 1985), 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 el incremento 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 ejemplo típico 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 reforzante, 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 y 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 alejarse de éste. 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 de desplazamiento, 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 estímulos similares al estímulo con el que originalmente fue asociada la respuesta condicionada.

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

Extinción: es el proceso por el cual un organismo disminuye significativamente, o 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 (Fig. 12).

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 funciona para eventos que justamente han ocurrido y se requieren en el momento, y la memoria de largo plazo 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: quién fue Santiago Ramón y Cajal, en qué año sucedió la Independencia de México, entre otros muchos hechos de tipo histórico) 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 (habituación), 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 consciente. 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; Squire, 1982; 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); éste 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.

FASES DE LA MEMORIA

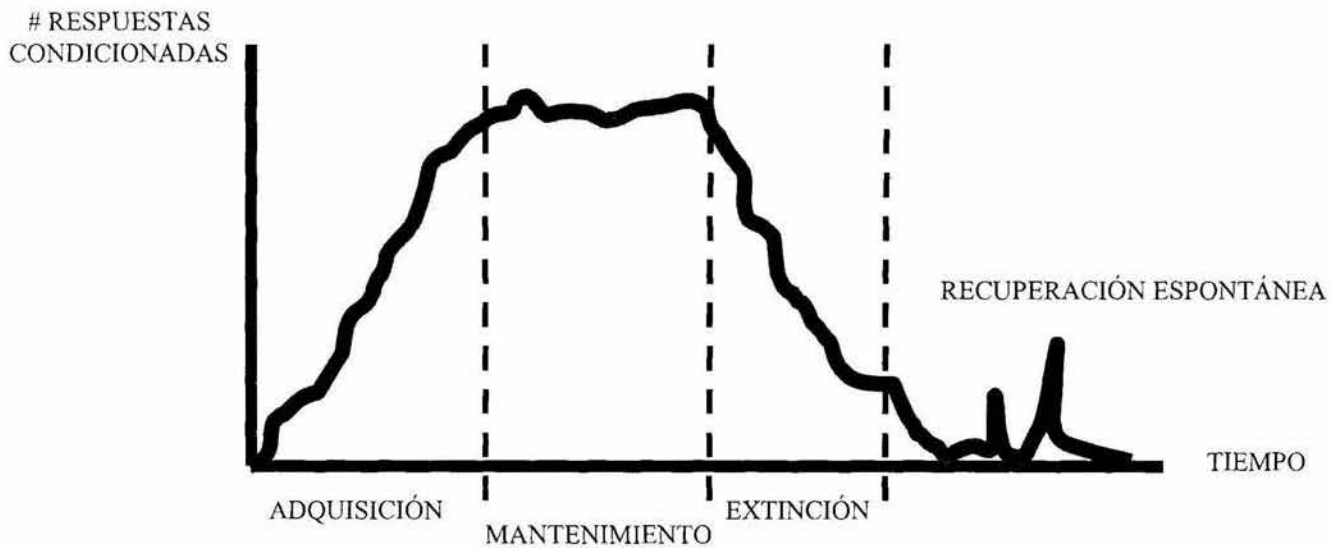


Fig. 12. Secuencia de las fases que se desarrollan y caracterizan cualquier proceso de aprendizaje y memoria.

APÉNDICE II

TABLA 2. Análisis de Varianza (Parcelas Divididas (p.q.) de dos factores aplicado en el Experimento 1.

Fuentes de Varianza	S. C.	G. L.	M. C.	F	p(F)
1. Entre bloques	6959.496	39			
2. Factor A	1062.946	3	354.315	2.16	= 0.108
3. Sujetos Intra grupos	5329.500	36	163. 793		
4. Intra bloques	53.29.500	200			
5. Factor B	2224.271	5	444.854	31.16	< 0.001
6. Interacción A x B	535.079	15	35.672	2.50	= 0.003
7. B x sujs. Intra grupos	2570.150	180	14.279		
TOTALES	12288.996	239			

FACTOR A. **INTENSIDADES**

FACTOR B: **SESIONES**

TABLA 3. Análisis de Varianza. Completamente aleatorizado (un factor), aplicado para evaluar el total de aciertos obtenidos en la sesión de adquisición y las cinco sesiones de extinción, en el Experimento 1.

Fuentes de Varianza	S. C.	G. L.	M. C.	F	p(F)
1. Tratamientos (grupos)	10394.826	3	3464.942	4.67	= 0.008
2. Error experimental	26722.522	36	742.292		
TOTALES:	37117.348	39			

FACTOR A: INTENSIDADES

TABLA 4. Análisis de Varianza. Completamente aleatorizado (dos factores), aplicado para evaluar los resultados obtenidos en la sesión de adquisición del Experimento 2.

Fuentes de Varianza	S. C.	G. L.	M. C.	F	p(F)
1.Factor A	316.840	1	316.840	49.05	< 0.001
2.Factor B	2236.960	4	559.240	86.57	< 0.001
3.Interacción A x B	353.160	4	88.290	13.67	< 0.001
4.Error experimental	581.400	90	6.460		

FACTOR A: **TRATAMIENTOS**

FACTOR B: **INTENSIDADES**

TABLA 5. Análisis de Varianza. Completamente aleatorizado (dos factores), aplicado para evaluar los resultados obtenidos en la sesión de retención del Experimento 2.

Fuentes de Varianza	S. C.	G. L.	M. C.	F	p(F)
1.Factor A	457.960	1	457.960	69.55	< 0.001
2.Factor B	36.98.700	4	924.675	140.43	< 0.001
3.Interacción A x B	192.740	4	48.185	7.32	< 0.001
4.Error experimental	592.600	90	6.584		

FACTOR A: TRATAMIENTOS

FACTOR B: INTENSIDADES

ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Figura 1. Distribución esquemática de las vías de 5-HT	6
Figura 2. Síntesis y metabolismo de la 5-HT	8
Figura 3. Mecanismos moleculares en la sinápsis de 5-HT	10
Figura 4. Esquema de la cámara de evitación	35
Figura 5. Gráfica de aciertos en sesión de entrenamiento y extinciones (Experimento 1)	43
Figura 6. Gráfica del promedio de aciertos totales (entrenamiento + extinciones) (Experimento 1)	44
Figura 7. Gráfica de la sesión de adquisición (Experimento 2)	49
Figura 8. Gráfica de la sesión de retención (Experimento 2)	51
Figura 9. Gráfica que ilustra fases de la memoria	78

ÍNDICE DE TABLAS

	página
Tabla 1. Promedio y error estándar de los aciertos obtenidos en el experimento 1 (sesiones de entrenamiento + extinciones)	42
Tabla 2. Análisis de Varianza (parcelas divididas) (Experimento 1)	79
Tabla 3. Análisis de Varianza (Experimento 1)	80
Tabla 4. Análisis de Varianza (Experimento 2) (Sesión de adquisición)	81
Tabla 5. Análisis de Varianza (Experimento 2) (Sesión de retención)	82