



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

Estudio de los efectos de la corticosterona
administrada en el estriado de ratas (Wistar) sobre
la memoria espacial

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

B I Ó L O G A

P R E S E N T A :

MIRIAM CASILLAS MADRID



FACULTAD DE CIENCIAS
UNAM

DIRECTORA DE TESIS: DRA. GINA LORENA QUIRARTE

2006



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.

AGRADECIMIENTOS

Por el apoyo que me brindaron para la realización del presente trabajo:

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, Departamento de Neurobiología Conductual y cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Bioterio, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Biblioteca, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Unidad de Análisis de Imágenes Digitales, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Dirección General de Asuntos del Personal Académico Universidad Nacional Autónoma de México (Proyectos *PAPIIT-DGAPA*, UNAM IX22704 y IN-208803).

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Proyecto 46754).

Al MVZ José Martín García por el suministro de animales requeridos para el desarrollo de experimentos.

A la Ing. Elsa Nydia Hernández de la Unidad de Imágenes, por su auxilio en la toma de fotografías.

Al Ing. Omar González Hernández por su apoyo en los sistemas de cómputo.

Muy especialmente a mis compañeros del laboratorio:

A la Dra. Gina L. Quirarte por todo su apoyo y tiempo compartido e invertido en mi.

Al Dr. Roberto A. Prado por su amabilidad, confianza y ayuda en esta tesis.

A la M.V.Z. Norma Serafín López, por su muy eficiente ayuda técnica y por proveerme de paciencia para la elaboración de esta tesis.

A la M. en C. Andrerá Cristina Medina por compartir sus conocimientos conmigo y por su ayuda técnica.

A la Med. Cir. Sofía Ledesma por su apoyo técnico y enseñarme el procedimiento.

Al Sr. Ángel Mendez por facilitarme el trabajo y por su amistad.



A mi familia y amigos:

A Berna por que cuando se acuerda de mi, es un buen hermano.

A la Güerita por todo su cariño, por su sonrisa y apoyo en todo momento, por su ejemplo y fortaleza que la hacen ser tan especial.

A Pepe por su manera extraña y divertida de intervenir en mi vida.

A mis ya dispersos mueganitos (Dianita, Isma y Jacko) por todas las anécdotas, chismes y complots que hasta ahora hemos creado.

A la parte restante del "six pack" (Chio, Norma) y a la otra Norma por ser parte importante y divertida en la mayoría de las anécdotas antes mencionadas.

A Jeannette por que las amigas de la pubertad nunca se olvidan.

A Joe por todo lo que hemos crecido juntos y tantas cosas que me ha enseñado. Además de que él sí me ayudo con la tesis.

A Ana por que aunque nunca devuelve las llamadas, sé que siempre puedo contar con ella. Y también me ayudó con la tesis.

A Cecy por ser la más linda e inteligente (bueno, sólo un poco).

A Maritere por los fantasmas y todo lo que llegamos a compartir en nuestras largas noches en todos los depas, de verdad lo extraño.

A Xep por hacer que todo el 2005 fuera menos aburrido de 10:00 am a 6:00 pm.

A Checo por tantas y tan inesperadas sorpresas que han desequilibrado mi vida de una manera encantadora; y por querer ayudarme para salir en los agradecimientos.



I firmly believe that any man's finest hour, the greatest fulfillment of all that he holds dear, is the moment when he has worked his heart out in a good cause and lies exhausted on the field of battle-victorious.

V. Lombardi

ÍNDICE

Resumen	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1 Aprendizaje	4
2.1.1 Aprendizaje no asociativo	4
2.1.2 Aprendizaje asociativo	5
2.2 Memoria	7
2.2.1 Memoria de corto plazo	8
2.2.2 Memoria de largo plazo	8
2.3 Consolidación	10
2.4 Moduladores en la memoria y el aprendizaje	13
2.5 Glucocorticoides	14
2.5.1 Biosíntesis y acción de los glucocorticoides	16
2.5.2 Efectos de los glucocorticoides en el aprendizaje, ejecución y retención de una conducta	17
2.5.3 Distribución de receptores a glucocorticoides en el cerebro	18
2.6 Estriado	18
2.6.1 Neurofisiología	18
2.6.2 Conexiones importantes	20
2.7 Modelos de estudio para la memoria	22
2.7.1 Laberintos y memoria espacial	23
2.7.2 Laberinto acuático de Morris (LAM)	23
III. ANTECEDENTES DIRECTOS	26
3.1 Estriado y memoria	26
3.2 Sistema múltiple de memoria	27
IV. HIPÓTESIS	29
V. OBJETIVO	29
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	30
6.1 Sujetos	30
6.2 Cirugía	31
6.3 Manipulación	33

6.4 Drogas	33
6.5 Grupos	33
6.6 Inyección	34
6.7 Aparatos	34
6.8 Pruebas conductuales	35
6.9 Verificación histológica	38
6.10 Análisis estadístico	39
VII. RESULTADOS	40
7.1 Verificación histológica	40
7.2 Resultados Conductuales	45
7.2.1 Análisis del tiempo de llegada a la plataforma	45
7.2.2 Análisis de la distancia de llegada a la plataforma	46
7.2.3 Análisis del primer ensayo del día de prueba	47
7.2.4 Prueba de transferencia	49
VIII. DISCUSIÓN	50
8.1 Método	50
8.2 Aprendizaje y retención	51
8.3 Prueba de transferencia.	52
8.4 Participación del estriado	53
IX. CONCLUSIÓN	53
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
XI. INDICE DE FIGURAS Y TABLAS	61

Resumen

Existen evidencias de que los glucocorticoides participan en la modulación de la memoria, y que ejercen su efecto en estructuras como la amígdala y el hipocampo. La administración de agonistas a receptores glucocorticoides (GR) en estas estructuras o sistémicamente, mejoran la memoria. Hallazgos recientes indican que el estriado participa en la consolidación de la memoria del laberinto acuático de Morris (LAM) en su versión de plataforma visible (memoria de procedimiento), pero no en la versión de plataforma oculta (memoria espacial). En este núcleo hay GR, pero se desconoce su función. Estudios previos de nuestro laboratorio mostraron que los GR del estriado participan en la memoria de procedimiento de una tarea de LAM.

Por lo anterior en la presente tesis investigamos si los GR estriatales afectan el aprendizaje o la memoria de la tarea del LAM en su versión de plataforma oculta. Grupos de ratas fueron inyectadas bilateralmente en el estriado con corticosterona (2, 5 ó 10 ng) antes del entrenamiento de LAM con plataforma oculta. También se estudiaron grupos controles. La retención se midió a las 48 h; y 72 h después se realizó una prueba de transferencia. Los resultados mostraron que en la sesión de adquisición todos los sujetos aprendieron sin haber diferencias significativas entre los grupos. Los resultados sugieren que los GR estriatales no están involucrados en el aprendizaje ni en la retención de una tarea espacial de LAM. Estos resultados concuerdan con la participación del estriado en la memoria de procedimiento y no en la de memoria espacial.

I. INTRODUCCIÓN

Los estudios antropológicos de los cráneos humanos que se han encontrado en diversos lugares de la Tierra muestran que los hombres primitivos sabían que la región de la cabeza desempeñaba un papel importante en el comportamiento. Desde el periodo prehistórico, la trepanación era una técnica que se practicaba; ya fuera para tratamiento médico, ritual religioso o algo más. Posteriormente los egipcios describieron cómo algunos golpes recibidos en la cabeza alteraban la vista o la coordinación motora, y cómo una lesión cerebral unilateral afectaba el comportamiento del lado opuesto del cuerpo (Brailowsky et al., 1992). A pesar de esto, la teoría cardiocéntrica predominó en Europa casi hasta comienzos del siglo XVII, en la que se consideraba al corazón la sede del alma y el órgano clave de las funciones mentales superiores y de la mayoría de los comportamientos (Burnham, 1888).

Se dice que el primero en diseccionar un cerebro humano fue el griego Alcmeón, quien examinando directamente las partes del cerebro y basándose en sus observaciones, les atribuyó tal o cual función. Una de sus ideas fue que todos los caminos sensoriales conducen al cerebro. Él creía que todos los seres vivos, incluidos los animales, podían experimentar y almacenar sensaciones, pero que sólo el hombre podía reunirlos para formar ideas (Brailowsky et al., 1992).

Después de la caída del Imperio Romano y el ascenso del cristianismo, demonios, diablos y el espíritu santo tomaron posesión de la mente (alma), que junto con la Inquisición acabó con estas investigaciones. No fue hasta que Descartes, en el siglo XVII, al introducir su teoría dualista mente-cuerpo, que se inició una nueva era. Gracias a él, se coincidió en pensar que la mente (alma) no podía ser afectada mediante la experimentación realizada directamente en la sustancia material del cuerpo; y, con el perfeccionamiento de lentes y sistemas ópticos, para mediados del siglo XVII, la anatomía se había convertido en una disciplina sumamente respetada. Fue entonces que a finales del siglo XVIII Franz Joseph Gall, en un intento por abolir la teoría dualista

mente-cuerpo, propuso al cerebro como el órgano de la mente; y basado en sus estudios anatómicos afirmó que la corteza cerebral no es homogénea (que las neuronas son más numerosas en determinadas partes del cerebro que en otras), y que por lo tanto el cerebro no actúa como un órgano unitario, sino que está dividido en al menos 27 facultades, correspondiendo cada parte a una función mental específica (Milner et al., 1998). Aunque estudiada más a fondo su teoría (la frenología) resultó ser incorrecta, dio pauta a las investigaciones sobre la localización de funciones en el cerebro (Franz, 1912).

Mucho tiempo después de la invención del microscopio compuesto, a finales de siglo XIX, Ramón y Cajal desarrolló algunos de los conceptos claves y mucha de la evidencia en la que se basa la *Doctrina de la neurona*, demostrando que el tejido nervioso no es una red continua sino una cadena de células individuales, desmintiendo así muchas de las doctrinas anatómicas que dominaban en ese tiempo (Kandel, 2000).

De igual manera, en el siglo XIX, la fisiología dio un cambio radical cuando Emil DuBois-Reymond, Johannes Müller y Herman von Helmholtz demostraron que la actividad eléctrica de una célula nerviosa afecta la actividad de las células adyacentes en formas predecibles. Ya para finales de este mismo siglo, la farmacología hizo su primera aportación a estas ciencias cuando Claude Bernard, Paul Ehrlich y John Langley demostraron que las drogas no interactúan con las células arbitrariamente, sino que se unen a receptores específicos (Fulton, 1959; Kandel, 2000).

A principios del siglo XX, Ross Harrison aportó evidencias a la *Doctrina de la neurona* a partir de sus estudios con embriones, demostrando que las dendritas y los axones crecen a partir del cuerpo de la célula, aún en condiciones de aislamiento (Kandel, 2000).

En el campo de la psicología, hasta principios del siglo XIX, el estudio de las actividades mentales normales eran parte de la filosofía, y el método que se utilizaba para entender la mente era la introspección. Fue para mediados del siglo XIX que Charles Darwin puso el escenario que permitió el estudio de

animales como modelos del comportamiento humano, gracias a sus observaciones publicadas en *El origen de las especies* sobre la continuidad evolutiva. Esto dio lugar a la etología, y posteriormente a la psicología experimental (Fulton, 1959; Kandel, 2000).

Ahora en el siglo XXI podemos decir que a lo que llamamos neurociencias (nuestra visión actual acerca de las células nerviosas, el cerebro y el comportamiento) surge de la convergencia de estas cinco tradiciones experimentales: anatomía, fisiología, farmacología, embriología y psicología. La tarea principal de esta área es entender las bases biológicas de la conciencia y los procesos mentales por medio de los que percibimos, actuamos, aprendemos y recordamos; en otras palabras, explicar el comportamiento en términos de las actividades del cerebro; ¿cómo es que el cerebro organiza individualmente los millones de células nerviosas que lo conforman para producir el comportamiento?, y ¿cómo es que estas células son influenciadas por el ambiente? (Fulton, 1959; Kandel, 2000; Milner et al., 1998).

II. ANTECEDENTES

El comportamiento es el resultado de la interacción entre los genes y el medio ambiente. En humanos los mecanismos más importantes por medio de los cuales el ambiente altera el comportamiento son el aprendizaje y la memoria (Kandel, 2000). En ambos procesos se encuentran involucradas diferentes estructuras cerebrales tales como el hipocampo, la amígdala, el neocórtex y la corteza, entre otras; así como también diversos neurotransmisores (Medina et al., 2004). Se sabe que existen diferentes tipos fundamentales de almacenamiento de memoria, y que algunas de estas estructuras son mucho más importantes para algún tipo de almacenamiento que para otros (Habib, 1994; Young y Young, 1997).

2.1 Aprendizaje

El aprendizaje es un cambio en la conducta, relativamente permanente, que resulta de por lo menos una experiencia y que no depende de procesos de maduración, fatiga o de efectos pasajeros de fármacos (Prado-Alcalá y Quirarte, 1993). Es un proceso por el cual los organismos adquieren conocimiento acerca del mundo (Kandel et al., 2000).

A pesar de todos los problemas que puedan existir para definir el aprendizaje, se ha acordado que se puede dividir por lo menos en dos categorías: aprendizaje asociativo y no asociativo. El aprendizaje no asociativo es la forma más simple de aprendizaje, es el que resulta de un solo tipo de evento, es decir, no se establece una asociación entre el estímulo y la respuesta; mientras que el aprendizaje asociativo es el que resulta de la conjunción de dos o más eventos, esto es, que se establece una asociación entre el estímulo y la respuesta, o entre dos estímulos (Martínez, 1986).

2.1.1 Aprendizaje no asociativo

a. Habitación

Es el decremento de una respuesta ante la presencia repetida de un estímulo que carece de contenido emocional para el individuo. Este aprendizaje

no puede ser atribuido a una adaptación sensorial o fatiga motora. Entre más débil sea el estímulo, disminuye más rápidamente la amplitud de la respuesta, y si el estímulo no se presenta durante un periodo de tiempo suficientemente grande, la respuesta se recupera espontáneamente.

b. Sensibilización

Es el incremento en una respuesta ante un estímulo que es aplicado después de otro estímulo intenso. Este proceso ocurre independientemente del intervalo entre la aplicación de los dos estímulos.

2.1.2 Aprendizaje asociativo

a. Condicionamiento clásico

También llamado pavloviano, ya que fue descrito por el científico ruso Ivan Pavlov. Este tipo de aprendizaje se establece apareando un estímulo que no produce respuestas reflejas específicas, llamado estímulo condicionado (EC), con un estímulo que puede producir una respuesta refleja específica, llamado estímulo incondicionado (EI). A la respuesta refleja producida por el EI se le llama respuesta incondicionada (RI). Después de un cierto número de asociaciones, el EC es capaz de producir por sí sólo, la respuesta refleja, que en este caso recibe el nombre de respuesta condicionada (RC). Este proceso puede representarse como se muestra en la Figura 1 (Pavlov, 1927), donde:

1. EC (sonido)	→	Respuesta inespecífica (orientación)
2. EI (comida)	→	RI (salivación)
3. EC + EI	→	RI (salivación)
4. EC	→	RC (salivación)

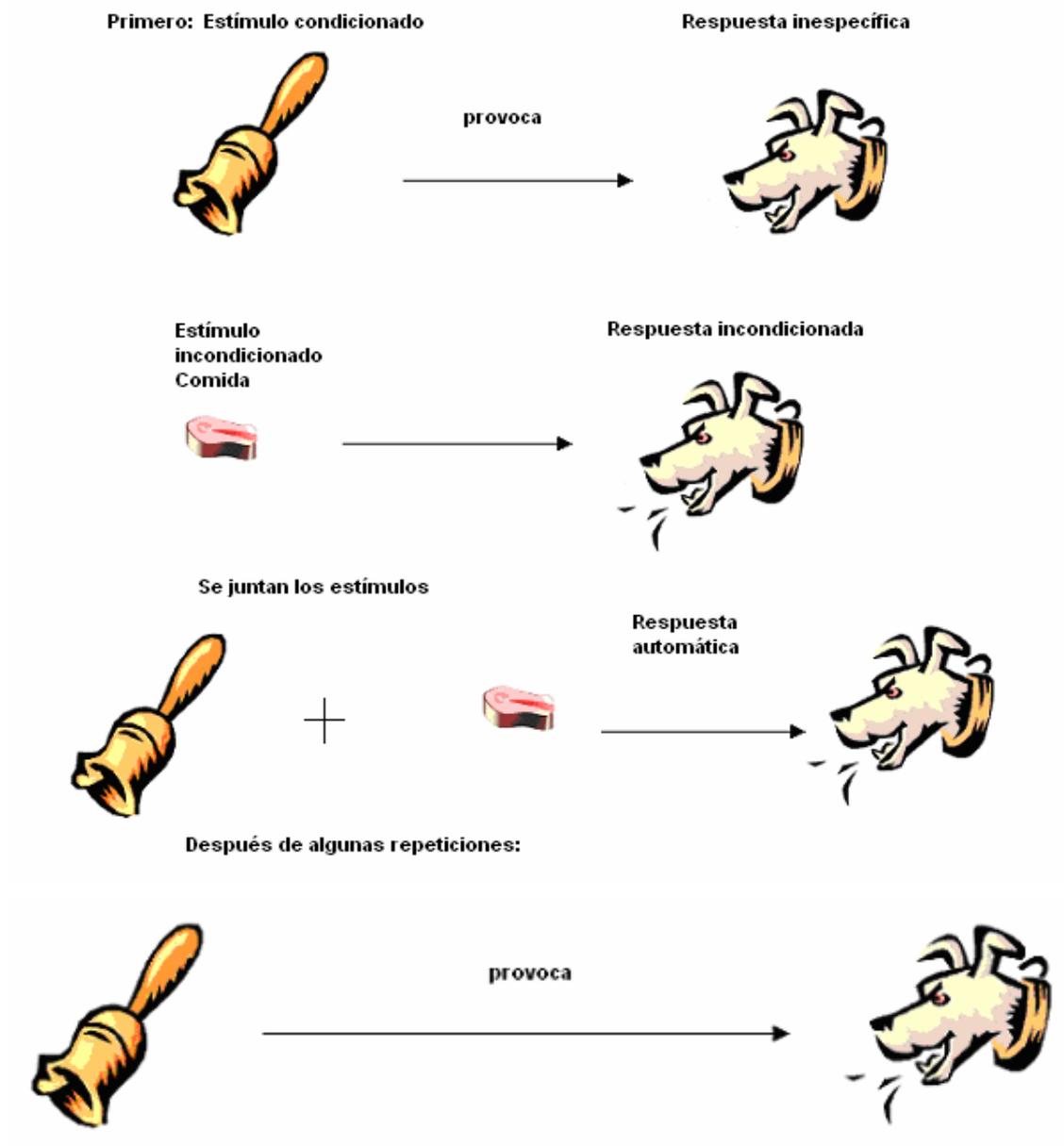


Figura 1. Representación del famoso experimento de Pavlov. (Modificado de Kalat, 1995).

En la Figura 2 se muestran las etapas que pueden estudiarse durante el desarrollo del condicionamiento: adquisición, mantenimiento, extinción y recuperación espontánea.



Figura 2. Representación gráfica de las diferentes etapas del aprendizaje (Prado-Alcalá, 1991). Estímulo condicionado (EC), estímulo incondicionado (EI) y respuesta condicionada (RC).

b. Condicionamiento instrumental

También llamado operante o aprendizaje por ensayo y error, y fue descrito por Edward L. Thorndike en 1898. A diferencia del condicionamiento clásico, en el que un estímulo determinado (EI) produce una respuesta específica (RI), en este aprendizaje los organismos pueden estar emitiendo, espontáneamente, un número indeterminado de respuestas que forman parte de su repertorio conductual (caminar, emitir sonidos, acicalarse, inhibir sus movimientos, etc.). Si alguna de esas respuestas es seguida por algún evento favorable para el organismo, entonces esa conducta tenderá a repetirse. Por lo tanto, puede deducirse que el condicionamiento operante implica la asociación de una respuesta con un estímulo llamado reforzador. También puede ser asociado a un estímulo llamado castigo y en ese caso la respuesta tiende a no presentarse (Thorndike, 1911).

2.2 Memoria

La memoria es el proceso con el cual el conocimiento acerca del mundo es codificado, guardado y luego evocado (Kandel et al., 2000).

Fue a principios del siglo XX que el neurocirujano Wilder Penfield obtuvo

evidencia acerca de que los procesos de la memoria podían estar localizados en regiones específicas del cerebro humano.

Donald Hebb (1949), en su teoría de la función cerebral, dijo que una memoria dada está representada por un grupo de neuronas que han desarrollado una conexión funcional incrementada, y que estas neuronas no están localizadas en un lugar específico, sino que están distribuidas en todo el cerebro. Sugirió que la información nueva se codifica como un patrón específico de disparo neuronal (el cual sólo dura por un momento), pero que puede ser transformado en un patrón químico y consolidado como patrón de crecimiento sináptico, que de manera permanente guarda aspectos del aprendizaje original. Hebb fue muy específico en señalar la existencia de los mecanismos sinápticos. Además, distinguió entre la existencia de una memoria de corto plazo (MCP) y una de largo plazo (MLP) (Hebb, 1949).

2.2.1 Memoria de corto plazo

Se cree que durante la memoria de corto plazo, es decir, cuando aún no se ha consolidado la memoria, la información se mantiene en el sistema nervioso a través de la actividad eléctrica inducida por conjuntos neuronales que forman circuitos reverberantes o de retroalimentación (Kandel et al., 2000).

El tiempo durante el cual la información va a ser guardada dependerá de qué tan importante es ésta para la adaptación y la supervivencia del sujeto; y, si así lo amerita, pasará a la memoria de largo plazo (Gold y McGaugh, 1977).

2.2.2 Memoria de largo plazo

En 1962 Milner demostró que el paciente denominado H.M. (quien perdió la capacidad de almacenar nuevas memorias) podía aprender eficientemente una habilidad motora con una retención estable conforme pasaban los días (Milner et al., 1998). También descubrió que podía aprender por medio de lo que llamó aprendizaje perceptual, es decir, que tenía la habilidad para identificar más rápidamente objetos a los que había tenido una previa exposición, aunque no recordaba haberlos visto antes. Sin embargo en 1949, aún antes de los estudios con el paciente H.M., Gilbert Ryle y un grupo

de filósofos propusieron a través de la intuición e introspección la existencia de dos tipos de conocimiento: el *saber cómo* (knowing how), una memoria sin registro, el conocimiento motor, que ocurre cuando las experiencias cambian la naturaleza del organismo, cambia sus habilidades, o las reglas por las cuales opera, pero son virtualmente inaccesibles como un hecho específico, y el *saber eso* (knowing that), una memoria con registro, un receptáculo de información acerca de los hechos y eventos de todos los días. Esto se conoce ahora como memoria declarativa y memoria no declarativa (Milner et al., 1998).

a. Memoria no declarativa o de procedimiento (implícita)

Es una memoria evocada inconscientemente (Kandel et al., 2000; Milner et al., 1998); es la que nos dice cómo realizar alguna tarea, como manejar o andar en bicicleta. Ésta conlleva cambios en las habilidades conductuales y es la que facilita responder apropiadamente a un estímulo por medio de la práctica, aún siendo afectada por la amnesia (Cohen y Squire, 1980), pues involucra el entrenamiento de reflejos motores o habilidades de percepción (Milner et al., 1998). También es la que promueve la habilidad para detectar o identificar objetos como el resultado de una previa exposición a ellos, lo que se conoce como *priming* (Shimamura, 1986). Para esta memoria el desempeño cambia como resultado de la práctica, pero sin tener un acceso consciente a estos eventos previos (Squire et al., 1993).

b. Memoria declarativa (explícita)

Es a la que nos referimos coloquialmente cuando hablamos de la memoria: el conocimiento de personas, lugares y cosas, y saber lo que éstas significan (Kandel et al., 2000). Depende de la integridad del lóbulo temporal medio, y tiene la capacidad de recordar hechos y eventos por un esfuerzo deliberado y consciente así como modelar el mundo exterior, por lo tanto sí es afectada por la amnesia (Squire y Kandel, 1999; Thompson y Kim, 1996). Es proposicional, es decir, puede ser verdadera o falsa (Milner et al., 1998; Squire et al., 1993).

La memoria explícita es muy flexible e involucra la asociación de muchos pedazos de información, mientras que la memoria implícita es mucho más

rígida y está estrechamente conectada a las condiciones del estímulo original bajo el cual ocurrió el aprendizaje. Cada una de ellas está involucrada con alguna estructura del cerebro, como se muestra en la Figura 3.

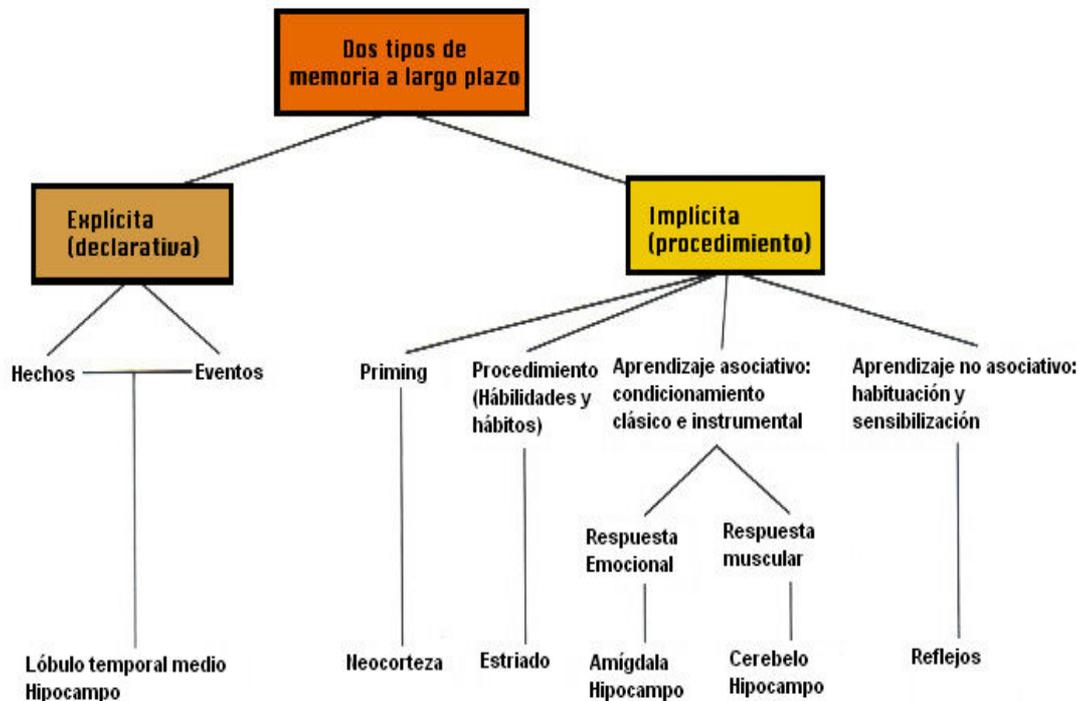


Figura 3. Modelo que proponen Thompson y Kim para explicar las posibles estructuras que se hallan involucradas en los procesos de memoria explícita e implícita (Modificado de Thompson y Kim, 1996).

2.3 Consolidación

La consolidación es la estabilización progresiva post-adquisición de la memoria de largo plazo. El término se usa para referirse a dos tipos de procesos: la consolidación sináptica, que se lleva a cabo dentro de los primeros minutos hasta horas subsiguientes a un aprendizaje; y la consolidación mediada por sistemas, que tarda mucho más, y en la que las memorias que dependen inicialmente del hipocampo sufren una reorganización para volverse independientes (Dudai, 2004).

Se ha hablado mucho sobre cómo es que se da el almacenamiento de ambos tipos de memoria; por ejemplo, hace 100 años Müller y Pilzecker propusieron la hipótesis de preservación-consolidación de la memoria, en la

que se establece que los procesos que conllevan a la formación de nuevas memorias están inicialmente en un estado de fragilidad y que se consolidan con el tiempo (McGaugh, 2000). Hebb y Gerard, en 1948, propusieron la teoría de la huella doble (dual-trace) en la que dicen que es la estabilización de la actividad neuronal reverberante propia de la memoria a corto plazo la que produce la memoria a largo plazo (McGaugh, 2000). En la Figura 4 se muestra el modelo que propusieron Atkinson y Shiffrin, en el que la información es procesada primero en paralelo en una serie de almacenes sensoriales muy breves y luego éstos la transmiten al almacén de corto plazo de capacidad limitada, el cual se comunica a su vez con el almacén a largo plazo (Atkinson y Shiffrin, 1968).

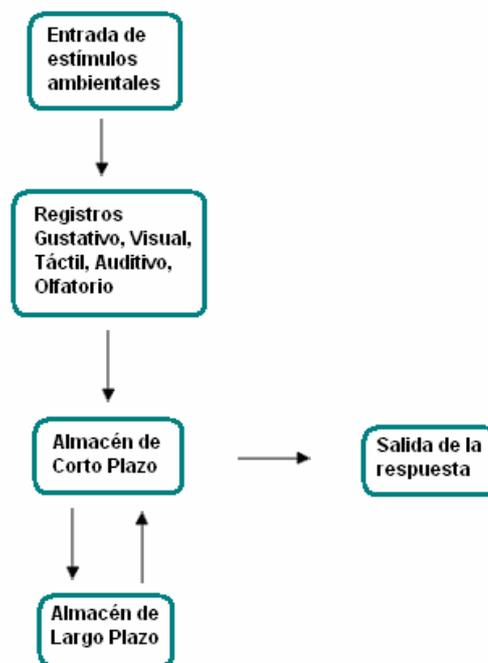


Figura 4. Diagrama de flujo de información a través del sistema de almacenamiento de la memoria tal como lo concibieron Atkinson & Shiffrin (1968).

Empatage y Crew descartaron este modelo, pues describen experimentos en los que bloqueando la memoria de corto plazo no se encuentran deficiencias en la memoria a largo plazo (Empatage y Carew, 1993).

Después, con el descubrimiento de que la inhibición de la síntesis de proteínas no interfiere con el aprendizaje, sino con la memoria, se sugirió que existen por lo menos dos etapas en la memoria y que sólo para la

consolidación de la memoria a largo plazo es necesaria la síntesis de proteínas (Agranoff et al., 1966). Por lo que se propuso un modelo diferente, que se muestra en la Figura 5.

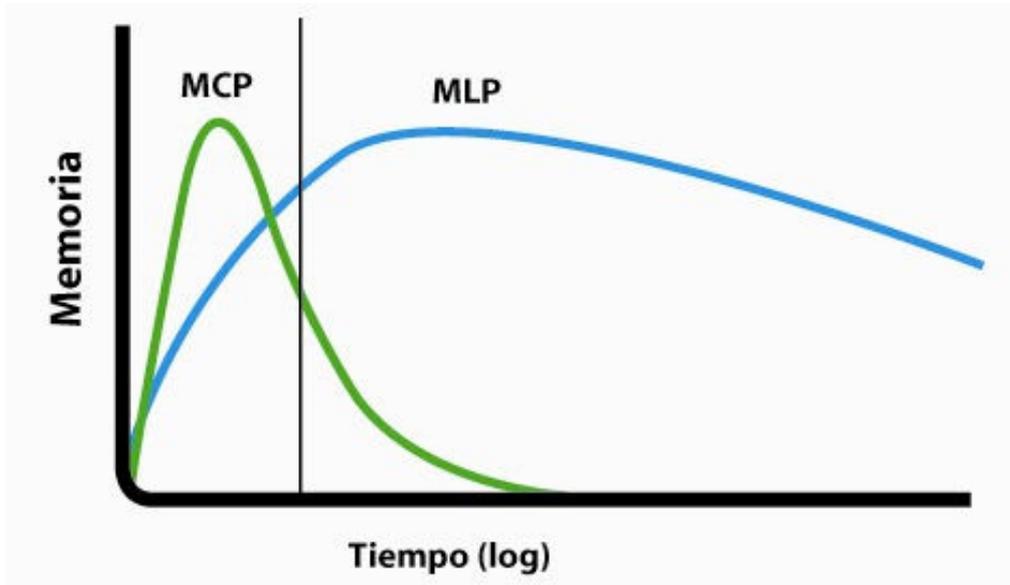


Figura 5. Fases de la consolidación de la memoria en las que se sugiere que son dependientes del tiempo pero no ligadas secuencialmente, sino que son procesos independientes actuando en paralelo. Memoria de corto plazo (MCP); Memoria de largo plazo (MLP) (Modificado de Dudai, 2004).

Aunque este sistema de transferencia sigue siendo investigado, de lo que sí podemos estar seguros es de que la formación de la memoria de largo plazo toma algunas horas, y por lo tanto la memoria depende de los sistemas de corto plazo (Izquierdo et al., 1998; Izquierdo et al., 1999).

El que la consolidación sea un proceso lento sirve como una función adaptativa, pues la experiencia activa los sistemas endógenos y éstos, al modular la intensidad de la memoria, deciden si debe ser consolidada o no (McGaugh, 2000). También sirve para dar tiempo a que la plasticidad sináptica inducida, si es necesario, resulte en un aprendizaje perdurable, el cual se nota con un cambio sináptico permanente (Tyler, 2002).

Si la consolidación de la memoria es de hecho un proceso particular en el cerebro que sirve para fijar las memorias, entonces para una tarea específica debe existir un tiempo particular, un gradiente, o sea una función que relacione

el grado de impedimento o de facilitación con el tiempo de tratamiento después de la prueba de aprendizaje (Gold y Zornetzer, 1983).

2.4 Moduladores en el aprendizaje y la memoria

Como ya hemos dicho, la memoria es el proceso que permite almacenar la información derivada de la experiencia. La fortaleza de ésta, depende tanto de las condiciones orgánicas como de la calidad de la experiencia, ya sea que haya un sobreentrenamiento o un sobrerreforzamiento (Prado-Alcalá et al., 1993). Ahora se sabe que también depende de la influencia de los diferentes neurotransmisores y de las hormonas.

Experimentando con encontrar otra forma para facilitar la memoria, Lashley fue el primero en observar el efecto de las drogas en ratas en un laberinto (Lashley, 1917). Más tarde McGaugh y Petrinovich confirmaron y expandieron esas observaciones (McGaugh y Petrinovich, 1959).

En 1955, se postuló por primera vez que la respuesta hormonal a un evento particular es la que establece la importancia de dicho evento y repercute en el almacenamiento y evocación de la información (Applezweig y Baudry, 1955), lo que más tarde fue confirmado por Levine y De Wied. Es decir, el estado de activación de los sistemas hormonales es el que influye en la retención de la información almacenada, ya sea aumentándola o debilitándola (de Wied, 1969; Levine, 1968). A partir de esto fue que durante la segunda mitad del siglo XX surge la inquietud por investigar el papel que juegan las diferentes hormonas en los procesos cognoscitivos (Quirarte et al., 2004).

Se ha descrito que las hormonas que influyen en el aprendizaje y la memoria son la noradrenalina, la oxitocina, la vasopresina, la sustancia P, varios péptidos opioides como las endorfinas y las encefalinas, la ACTH y las hormonas adrenales como la adrenalina y los corticosteroides. Éstas últimas han sido propuestas por McGaugh y Martinez como modulares endógenos del aprendizaje y la memoria (McGaugh et al., 1982; McGaugh, 1983; Quirarte et al., 2004).

Se ha planteado que diferentes niveles de corticosteroides en el plasma producen diferentes estados emocionales y diferentes efectos en los procesos de aprendizaje y memoria. Uno de los estados emocionales más estudiados es el estrés, por lo que se ha sugerido que estas hormonas están involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria cuando se utilizan tareas motivadas aversivamente (Harvey et al., 1984; Roozendaal et al., 1991).

2.5 Glucocorticoides

Los glucocorticoides son secretados por las glándulas adrenales. Las glándulas adrenales de los mamíferos vienen en pares (Figura 6), con una en cada parte rostral de los riñones. Éstas son órganos complejos compuestos de dos tejidos endócrinos diferentes, la corteza adrenal, que constituye del 80 al 90% de la glándula y es la fuente de las hormonas esteroides (mineralocorticoides y glucocorticoides), además de pequeñas cantidades de hormonas sexuales en particular andrógenos; y la médula adrenal, que es la fuente de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).

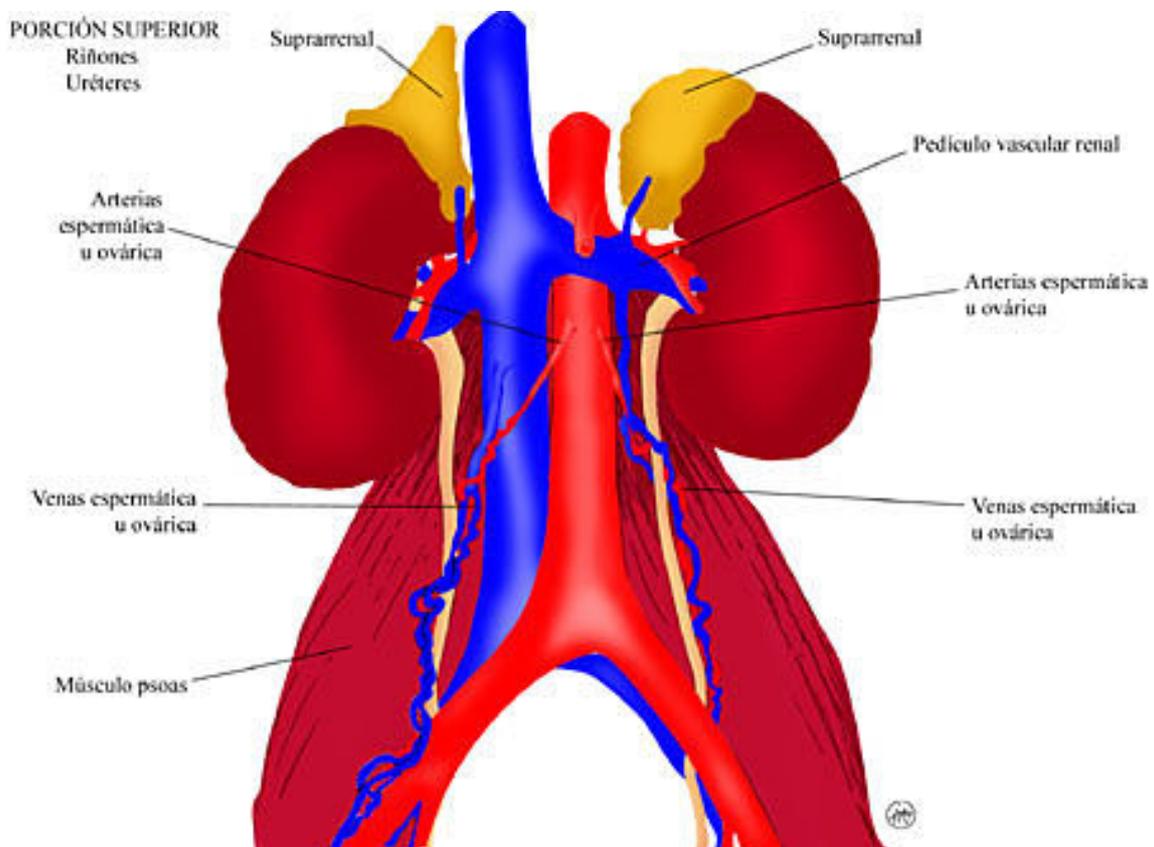


Figura 6. Glándulas adrenales y el sistema de arterias y venas por el que se secretan las hormonas (Imagen tomada de internet <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualUrologia/PatologiaCirugiaGlandulas.html>).

Los glucocorticoides, cuyo término se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa, son esenciales para vivir. Su secreción está controlada por el cerebro vía la glándula pituitaria. Éstos tienen la capacidad de

inducir proteínas o de reprimir la expresión de ciertas proteínas por acción transcripcional. Influyen en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; regulan la función inmune, circulatoria y renal. Influencian el crecimiento, desarrollo, metabolismo de los huesos y la actividad del sistema nervioso central (CNS). Participan en la inhibición de las respuestas al estrés por medio de retroalimentación negativa, es por ello que también participan regulando el aprendizaje y la memoria de eventos estresantes (McEwen et al., 1986).

El glucocorticoide principal en humanos es el cortisol y en ratas la corticosterona (Figura 7), y sólo del 3 al 10% circulante se encuentra en estado libre, mientras que del 80 al 90% está ligado a la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), también llamada transcortina, y el restante está ligado a la albúmina, que a pesar de tener menor afinidad al cortisol tiene una mayor capacidad, al igual que mayor capacidad de disociación por lo que es más accesible para los tejidos.

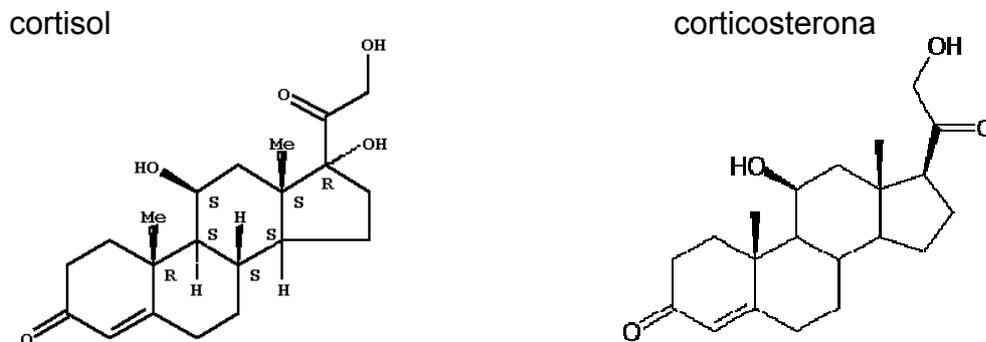


Figura 7. Representación de la estructura del cortisol y de la corticosterona.

Los glucocorticoides se secretan por un ritmo basal que probablemente se controla por las neuronas serotoninérgicas. Este ritmo se caracteriza por un aumento en la madrugada, alcanzando su máximo nivel durante el día, y disminuye paulatinamente durante el periodo vespertino y desciende a valores mínimos durante la noche. Además existen las secreciones durante las situaciones de estrés, en las que su liberación se incrementa hasta 10 veces más que en estado basal. Sin embargo, aunque a corto plazo estas altas secreciones promueven la adaptación, a largo plazo producen cambios en el

cuerpo que pueden causar enfermedades y la muerte (McEwen y Seeman, 1999).

Los glucocorticoides también se conocen por ejercer efectos permisivos en las células, sin los cuales muchas otras hormonas no podrían inducir a proteínas celulares particulares. Algunos de estos efectos están relacionados con la habilidad de inducir AMP cíclico dependiente de la proteína kinasa o de las interacciones transcripcionales que interactúan con esta ruta.

2.5.1 Biosíntesis y acción de los glucocorticoides

La biosíntesis de los esteroides es a partir de que la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se une a un receptor de la membrana celular externa, lo que activa la adenilato ciclasa (AC) que incrementa la afinidad de esta enzima por el ATP. Al incrementar los niveles citoplásmicos de cAMP, la proteína kinasa A (PKA) inactiva se convierte en subunidades catalíticas y en subunidades reguladoras ligadas al cAMP. Estas subunidades fosforilan proteínas que incrementan la hidrólisis que libera a los esteres de colesterol, que son transportados hacia la mitocondria en donde se promueve la conversión de éste a pregnenolona, para luego ser liberada en forma de cortisol al citoplasma para ser secretado al torrente sanguíneo ligado a la CBG.

Sin embargo, en las células blanco, es el cortisol libre el que entra, probablemente por un proceso de difusión libre. Ya adentro del citoplasma de la célula (en este caso hepática), gracias a las proteínas de calor (“heat shock”), se combina con un receptor para formar un complejo esteroide-receptor. Este complejo no está en forma de no ligando-DNA, por lo que se le une con el zinc (Zn) ligando-DNA, el cual entra el núcleo a través de los nucleoporos. Ya adentro se une al DNA para posteriormente transcribirse, y sale al citoplasma para trasladarse a proteína, lo cual inducirá la respuesta biológica.

Los corticosteroides entran al cerebro, donde activan los receptores intracelulares de glucocorticoides y coordinan, junto con otros componentes, la habilidad del organismo para manejar el estrés; dirigen la energía hacia los

tejidos necesitados y controlan la excitabilidad de las cadenas neurales que manejan los procesos de aprendizaje y memoria, promoviendo la interpretación y almacenamiento de nueva información, así como la facilitación de la extinción de la información que ya no es relevante (de Kloet et al., 1999).

La acción de los glucocorticoides depende de los dos tipos de receptores que existen para éstos en el cerebro. Los receptores a mineralocorticoides (MRs) tienen una gran afinidad para ligar al cortisol (en humanos) y a la corticosterona (en roedores), mientras que la afinidad por los receptores a glucocorticoides (GRs) es 10 veces menor. También depende del contexto ambiental dentro de las etapas del procesamiento de la información. Las neuronas del hipocampo tienen los dos tipos de receptores, mientras que las células de otras regiones del cerebro tienen casi sólo GRs. Estudios recientes muestran que los MRs participan cuando se trata de una acción novedosa, mientras que los GRs participan en la consolidación de información aprendida.

2.5.2 Efectos de los glucocorticoides en el aprendizaje, ejecución y retención de una conducta

Los efectos de los glucocorticoides sobre el comportamiento se han estudiado en ratas con glándulas suprarrenales intactas, simulando las consecuencias del estrés inducido por el incremento de hormonas o por la administración de drogas exógenas (McEwen et al., 1986).

En estas ratas los glucocorticoides exógenos influyen en muchos aspectos los comportamientos aprendidos. El aprendizaje de tareas de aversión al sabor y de evitación pasiva es atenuado por los glucocorticoides (Bohus, 1970); en este sentido, la corticosterona es muy efectiva suprimiendo las tareas de evitación pasiva (Bohus et al., 1970). Por el contrario, la tarea de evitación activa no está influenciada por estas hormonas (Bohus y Lissak, 1968). En contraste con lo que ocurre en la fase de adquisición, habitualmente la ejecución de varias conductas aprendidas es mejorada por los glucocorticoides (Wertheim et al., 1967).

Una dosis muy alta de corticosteroides anula la amnesia inducida experimentalmente (Cottrell y Nakajima, 1977; Nakajima, 1975). Además, los glucocorticoides facilitan la extinción de una respuesta de evitación activa (Bohus y Lissak, 1968), mientras que la retención de la evitación pasiva se suprime con una alta dosis de corticosteroides (Bohus et al., 1970), aunque una baja dosis de glucocorticoides facilita la retención de la evitación pasiva (Kovacs et al., 1977). Los corticosteroides también tienden a facilitar, en la mayoría de los casos, la extinción de tareas condicionadas de aversión al sabor (Hennessy et al., 1976).

2.5.3 Distribución de receptores a glucocorticoides en el cerebro

Los receptores a glucocorticoides están presentes en las células gliales, en el factor liberador de corticotropina hipotalámica, en estructuras productoras de vasopresina como el núcleo paraventricular, en el cerebro límbico, en la corteza y en estructuras del tallo cerebral. Los receptores a corticosteroides que tienen mayor afinidad por éstos predominan en el hipocampo y en el septum (McEwen et al., 1986). Estudios previos habían demostrado que el sistema límbico es uno de los sitios de acción de los corticosteroides en el cerebro de ratas. Entre las regiones sensibles a los corticosteroides se encontraron el área septal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo anterior, el tálamo medial y la formación reticular mesencefálica (Bohus, 1970; Endröczy, 1972). Se sabe que en el estriado existe una cantidad moderada de GRs (Ahima y Harlan, 1990, 1991; Morimoto et al., 1996); sin embargo, la posible funcionalidad de estos receptores no se ha explorado.

2.6 Estriado

2.6.1 Neurofisiología

El estriado es un núcleo que forma parte de los ganglios basales; éstos consisten en varios núcleos subcorticales interconectados con la corteza cerebral y tálamo de los cuales reciben casi toda su información, la cual después de procesarla la regresan a la corteza a través del tallo cerebral (DeLong, 2000).

Los cuatro núcleos principales de los ganglios basales son: el estriado,

el globo pálido, sustancia nigra (pars compacta y pars reticulata) y el núcleo subtalámico. En el humano el caudado y el putamen se encuentran separados por la cápsula interna mientras que en la rata no; por lo tanto cuando en la literatura se refieren al estriado, se está hablando de la unión caudado-putamen (Figuras 8 y 9).

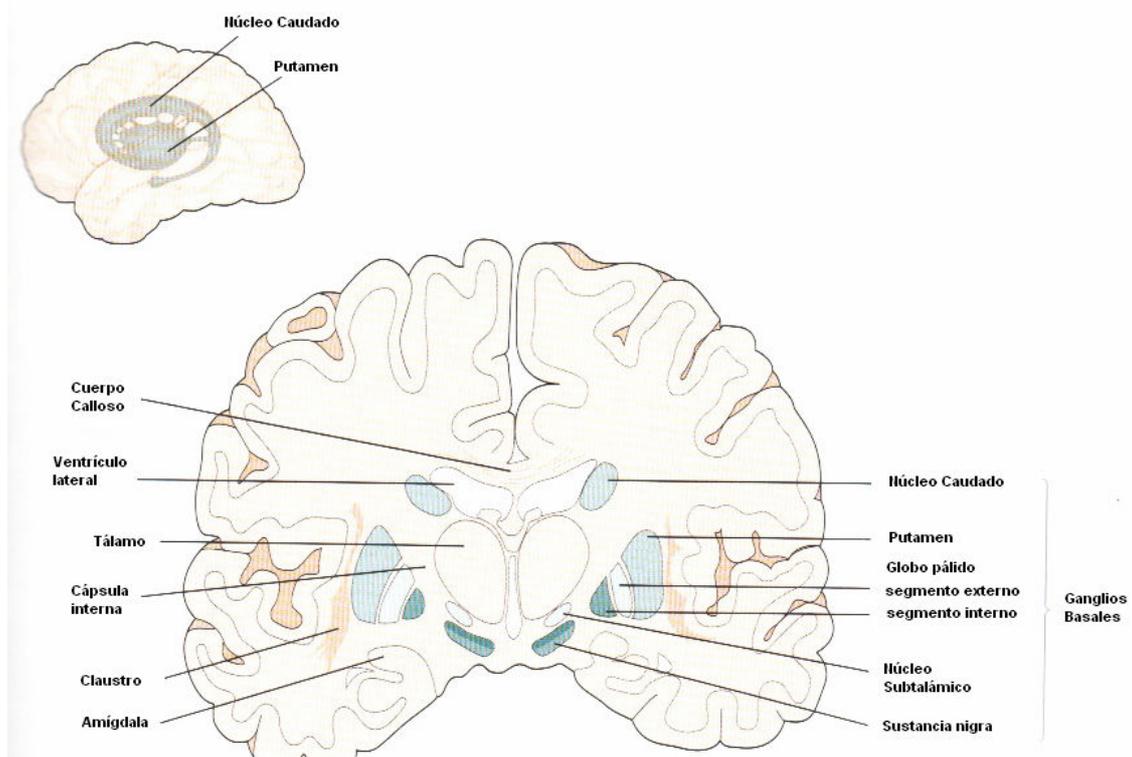


Figura 8. Sección coronal del cerebro humano que muestra a los ganglios basales y las estructuras adyacentes (Modificada de Kandel, 2000).

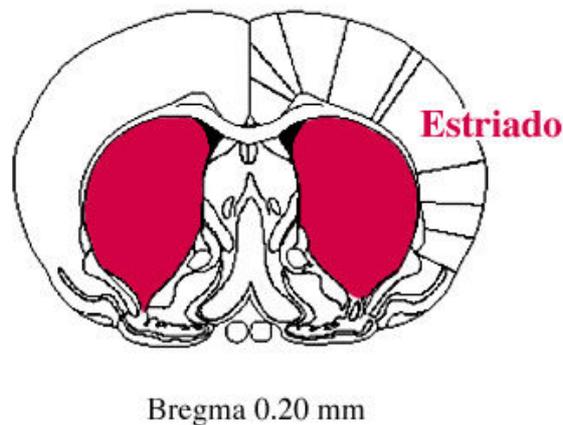


Figura 9. Sección coronal del cerebro de rata que muestra el estriado o caudado-putamen (CPu) y las estructuras adyacentes (Imagen modificada del atlas de Paxinos y Watson, 1986).

Se han identificado en el estriado de la rata dos compartimentos: el parche y la matriz, los cuales están definidos por sus conexiones, neurotransmisores, enzimas y tipos de receptores. El área de parche puede ser delimitada en el adulto por altos niveles de receptores opiáceos, sustancia P y neurotensina, y las aferencias son principalmente de la corteza prefrontal; en tanto que el área de la matriz puede ser identificada por altos niveles de somatostatina, receptores de neurotensina y terminales talámicas del complejo centromedial parafascicular (Fishell y van der Kooy, 1987).

Existen varios tipos celulares en el estriado. Sus células son muy densas y no presentan ningún tipo de configuración dominante ni están dispuestas laminarmente. Los axones emiten varias colaterales a partir de las ramificaciones primarias antes de salir del estriado (Carpenter, 1981) y tienen una función de proyección. También contiene neuronas medianas y grandes sin espinas así como interneuronas colinérgicas, que utilizan acetilcolina y son excitatorias. Todas las neuronas contienen varios neuropéptidos que se liberan junto con los neurotransmisores (Graybiel, 1983).

De las neuronas que se han identificado (Parent, 1986) en el estriado, el 96% son neuronas espinosas medianas GABAérgicas (sus dendritas tienen superficies lisas hasta o cerca de la primera ramificación, en donde se encuentran cubiertas de espinas). Aunque son por excelencia GABAérgicas, también coexpresan péptidos neuroactivos tales como sustancia P, encefalina, dinorfina y neurotensina. Existen también interneuronas; de éstas hay varios tipos que han sido nombradas principalmente por sus propiedades electrofisiológicas, pero cada una de ellas tiene diferente morfología y diferente sensibilidad al marcaje. Se encuentran las de descarga rápida (Fast-spiking, FA), las cuales tienen un disparo corto con un tiempo de hiperpolarización también corto, las de descarga persistente y bajo umbral con una despolarización persistente (Persistent low-threshold spikes, PLTS), y las células de post-hiperpolarización sostenida (long-lasting after hyperpolarization, LA), que tienen potenciales menos negativos, resistencias de entrada más grandes y una hiperpolarización posterior de mayor duración y mayor amplitud.

2.6.2 Conexiones importantes

Las aferencias cortico-estriatales hacen contacto a través de sinapsis asimétricas, y llevan sus conexiones principalmente a la cabeza distal de las espinas dendríticas de las células medianas espinosas; algunas conexiones provenientes de la corteza de la capa supragranular proyectan principalmente a la matriz y los que vienen de las capas infragranular se proyectan principalmente a la zona de parche.

Las aferencias tálamo-estriatales provienen principalmente del núcleo intralaminar y menos abundantemente del núcleo de la línea media y de forma más escasa de los núcleos ventral anterior, ventral lateral, lateroposterior, mediodorsal y pulvinar. En el núcleo intralaminar, el complejo de núcleos centromedial parafascicular es el que tienen las aferencias más importantes del tálamo hacia el estriado. Estas aferencias tálamo-estriatales hacen un contacto asimétrico principalmente con la parte distal de la dendrita de las células medianas espinosas y liberan principalmente glutamato, pero algunas neuronas liberan también péptidos neuroactivos tales como sustancia P, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo y calcitonina, y la mayoría de sus fibras se dirigen a la matriz.

Las aferencias nigro-estriatales forman sinapsis simétricas con las espinas distales de las dendritas y liberan principalmente dopamina. La dopamina puede también actuar presinápticamente en las fibras corticoestriatales vía sinápsis axo-axónicas, y las terminaciones son guiadas homogéneamente tanto a los parches como a la matriz. Se ha observado que la dopamina juega un importante papel en la regulación de las expresiones de péptidos en la célula mediana espinosa, ya que si es destruida la vía nigro-estriatal provoca un decremento en el nivel de RNAm que codifica para sustancia P e incrementa el nivel de RNAm que codifica para encefalina.

La aferencia del núcleo medio del rafé forma una sinapsis asimétrica, y su principal neurotransmisor es la serotonina (Parent y Hazrati, 1995).

Se han descrito dos vías eferentes principales de los ganglios basales, las cuales son llamadas vía directa y vía indirecta. La activación de la vía directa o indirecta provoca un efecto opuesto funcional en las neuronas blanco de los núcleos de los ganglios basales. Se observa que en estas vías las neuronas corticoestriatales y las neuronas del núcleo subtalámico son excitadoras, utilizando el GABA como neurotransmisor.

2.7 Modelos de estudio para la memoria

El conocimiento de las funciones del cerebro humano se ha basado principalmente en el estudio de sus patologías cognitivas, como es el caso de Pierre Paul Broca quien en 1861 descubrió que algún daño causado en la porción posterior del lóbulo frontal izquierdo (ahora llamada área de Broca), producía un daño específico en el habla. Otro ejemplo es Brenda Milner, quien estudió al famoso paciente H.M., a quien en los años 60's le fue removida quirúrgicamente una porción del lóbulo temporal medio (ahora se sabe que fue del hipocampo y de la amígdala) como remedio para una epilepsia grave. Inmediatamente fue evidente que había perdido la capacidad de almacenar nuevas memorias, sin haber perdido otras capacidades intelectuales (Scoville, 1954). Este hallazgo dio pauta a muchas investigaciones sobre la memoria.

Sin embargo, las investigaciones en el cerebro de pacientes humanos plantean un problema, ya que no permite hacer manipulaciones experimentales entre estructuras ni de eventos fisiológicos, sino simplemente estudios descriptivos. Una alternativa entonces es el uso de modelos animales; aunque también presentan un problema, pues difícilmente proveen datos que puedan relacionarse directamente con la actividad nerviosa característica del humano (Prado-Alcalá y Quirarte, 1993).

Desde hace 20 años se han hecho estudios de correlación neurofisiológica entre la memoria de ratas y primates, lo que ha permitido hacer comparaciones directas de los patrones en las respuestas neurales, y también ha demostrado que los patrones en las actividades mnemónicas observadas en el lóbulo temporal medio están muy conservados entre las especies (Suzuki y Eichenbaum, 2000).

Para estos estudios se necesita en gran manera el ingenio del investigador, ya que debe diseñar los modelos (estrategias experimentales) de acuerdo a las capacidades y limitaciones del sujeto de estudio para así obtener las respuestas correctas a preguntas específicas y más complejas.

2.7.1 Laberintos y memoria espacial

Después de los resultados obtenidos con el paciente H.M. los investigadores intentaron encontrar el papel que juega el hipocampo en la memoria y bajo qué factores está determinada. Para estas investigaciones se utilizaron modelos de memoria espacial. Nos referimos a memoria espacial como aquella en la cual realizamos mapas mentales para ubicarnos en el espacio y guiarnos a través de un lugar determinado (Squire y Kandel, 1999).

En 1976 Olton y Samuelson diseñaron el laberinto radial de ocho brazos (Figura 10) en donde la rata debía aprender a discriminar los brazos donde había tenido un reforzador positivo de los que estaban vacíos (Olton y Samuelson, 1976).



Figura 10. Laberinto espacial de ocho brazos (Imagen tomada de internet www.lintoninst.co.uk/mazes.htm).

2.7.2 Laberinto acuático de Morris (LAM)

En 1982, Morris diseñó un nuevo aparato para investigar la memoria y el aprendizaje espacial en ratas de laboratorio (Morris, 1984). Este aparato consiste en una tina circular grande con agua opaca en la cual una pequeña plataforma de escape está escondida. En éste, las ratas se prueban individualmente colocándolas en diferentes cuadrantes de la tina y después de

varios intentos la rata aprende a encontrar la plataforma (Figura 11) correlacionando las señales extralaberínticas con la ubicación de ésta (Baldi et al., 2003).

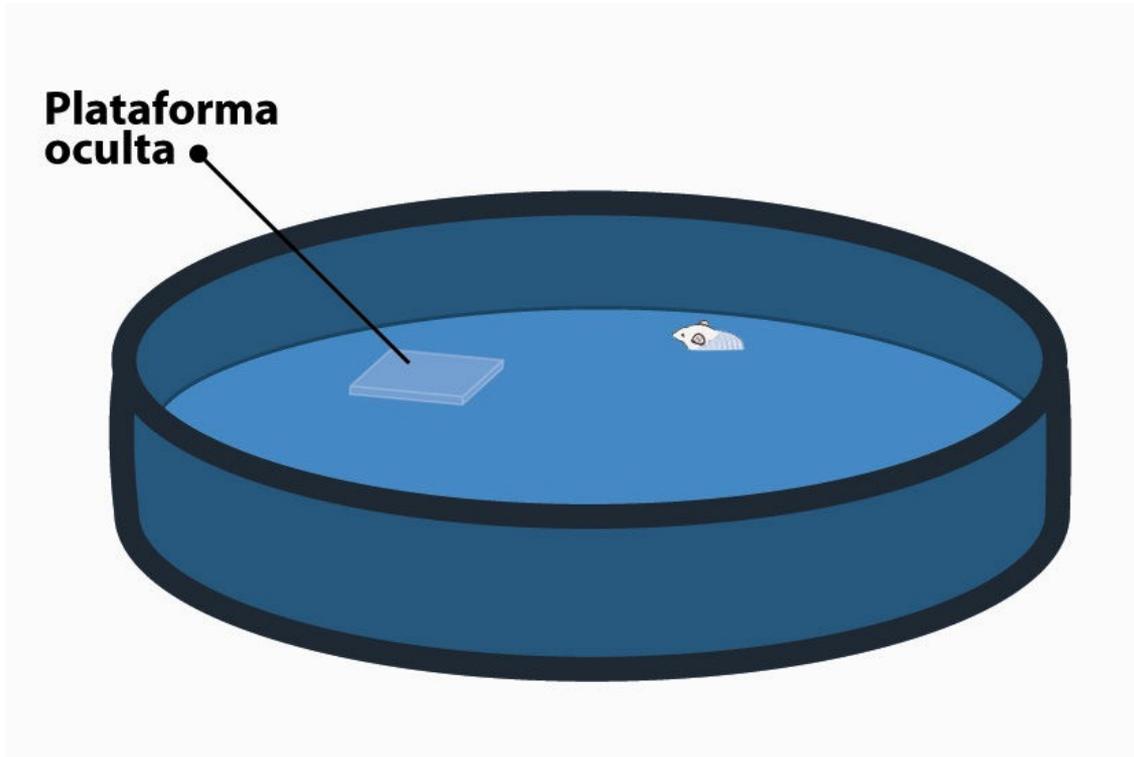


Figura 11. Representación de una tarea de plataforma oculta en el laberinto acuático de Morris.

El proceso engloba la adquisición y localización espacial de señales visuales que son procesadas, consolidadas, retenidas y luego evocadas para navegar correctamente y así encontrar la plataforma sumergida (Buccafusco, 2001), y se basa en la aversión que tienen los roedores al agua, la cual se usa como castigo e induce al escape.

Aunque el procedimiento básico es muy simple ahora existen muchas variantes dependiendo de lo que se quiera estudiar. Por ejemplo, se utiliza también para pruebas de aprendizaje no espacial o de discriminación visual (memoria de procedimiento), en la que se sustituye la plataforma oculta por otra con una señal visible (Figura 12).

Plataforma visible

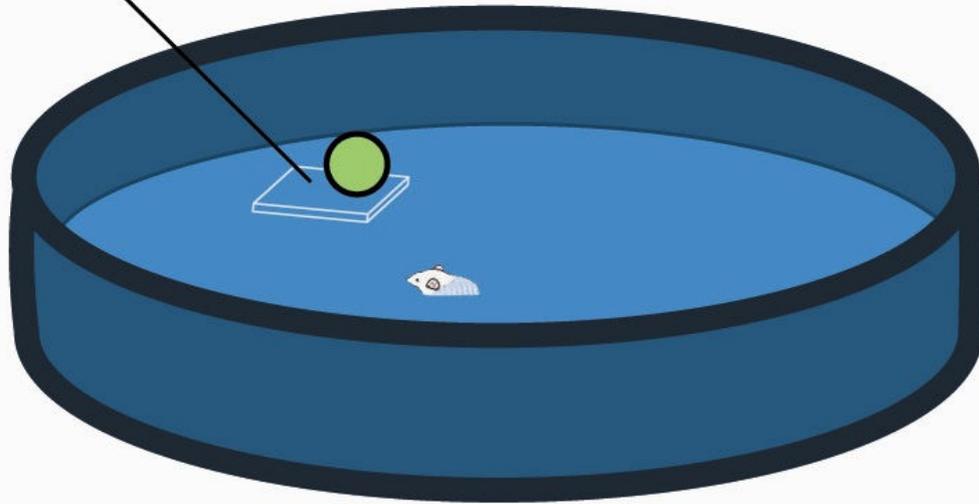


Figura 12. Representación de una tarea de plataforma visible en el laberinto acuático de Morris.

Para todas estas pruebas se deben tomar en cuenta las características de los sujetos experimentales para mantener un control homogéneo de los resultados. Algunos de estos factores son las diferencias que existen de acuerdo al sexo, especie, cepa, edad, nutrición y estado de estrés e infección (D'Hooge y de Deyn, 2001).

La mayoría de los estudios de memoria espacial en el LAM hasta la fecha han estudiado el papel de unas cuantas regiones bien definidas del cerebro para esta tarea (D'Hooge y de Deyn, 2001). Se han encontrado deterioros específicos en el aprendizaje en animales con daño en el hipocampo (Wenk, 1997), estriado (Block et al., 1993), cerebro basal anterior, cerebelo y algunas áreas neocorticales (Bermúdez-Rattoni et al., 1991; Husain et al., 2001; O'Connell et al., 1997); y por lo tanto se les ha asignado a cada una de estas regiones un papel específico en la ejecución de la tarea del LAM.

III. ANTECEDENTES DIRECTOS

3.1 Estriado y memoria

Se sabe que el estriado participa en los procesos de memoria y aprendizaje, ya que cuando se interfiere con su actividad normal, ya sea a través de una lesión (Divac y Oberg, 1979; Dunnett y Iversen, 1981; Glick y Greenstein, 1973; Kirkby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Sandberg et al., 1984; Winocur, 1974) o con la aplicación de inactivadores reversibles o de una corriente eléctrica (Prado-Alcalá et al., 1975; Prado-Alcalá et al., 1980a; Prado-Alcalá et al., 1980b; Wyers et al., 1973), los sujetos experimentales muestran deficiencias en las respuestas condicionadas. También se ha estudiado el deterioro de la respuesta aprendida cuando se alteran sus sistemas neuroquímicos, como el dopaminérgico (Fibiger et al., 1974; Kim y Routtenberg, 1976; Staubli y Huston, 1978), el GABAérgico (Salado-Castillo et al., 1996) y el colinérgico (Haycock et al., 1973; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 1972). Se sabe también que está involucrado en las tareas motivadas por reforzadores negativos (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Haycock et al., 1973; Prado-Alcalá et al., 1981; Prado-Alcalá et al., 1984; Prado-Alcalá, 1985) y positivos (Packard y Teather, 1998; Prado-Alcalá y Quirarte, 1995).

Se han encontrado efectos amnésicos sobre el mantenimiento de tareas condicionadas instrumentales causados por la inyección de drogas anticolinérgicas en la región antero-dorsal del estriado (Bermúdez-Rattoni et al., 1986; Prado-Alcalá et al., 1972; Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1977), pero no en otras estructuras cerebrales como los ventrículos laterales (Bermúdez-Rattoni et al., 1986; Prado-Alcalá et al., 1972; Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1977), la amígdala (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1977) o la corteza parietal (Bermúdez-Rattoni et al., 1986). Sin embargo, este efecto amnésico no se presenta cuando a los sujetos se les ha dado un nivel alto de entrenamiento, lo que indica que está fuertemente involucrado en la adquisición y etapas tempranas del mantenimiento de respuestas condicionadas instrumentales, con reforzadores positivos, y que ya no está involucrado en los procesos de memoria después de un periodo de sobreentrenamiento (Quirarte et al., 1994).

Hay evidencias que señalan que las lesiones en el estriado también interfieren con la adquisición de tareas visuales de discriminación, ya sea en un laberinto radial de ocho brazos o en el laberinto acuático de Morris, pero no así en la adquisición de tareas espaciales en donde los animales son entrenados en el paradigma de plataforma oculta (Packard y McGaugh, 1992).

3.2 Sistema múltiple de memoria

Se sabe que el hipocampo y el estriado participan en las tareas de aprendizaje espacial, pero activando diferencialmente a los sistemas neurales. El sistema hipocampal aparentemente se activa primero, de manera que éste es importante para el aprendizaje de lugares, y así permite la solución de laberintos (memoria espacial). Más tarde en el entrenamiento, aunque el hipocampo sigue activo, también se activa el estriado y habilita el uso de estrategias para resolver el laberinto (memoria de procedimiento). Esto se ha demostrado a través de lesiones específicas en cada estructura (Chang y Gold, 2003; Morris, 1982; Packard y McGaugh, 1992; Packard et al., 1994; Packard y Teather, 1998). Una estructura que está involucrada en las dos tareas de aprendizaje espacial es la sustancia nigra pars compacta (Miyoshi et al., 2002).

La participación de los receptores glucocorticoides en la formación de la memoria en una tarea de laberinto acuático de Morris está plenamente demostrada para los casos de la amígdala y el hipocampo, pero existen muy pocos datos con respecto a las funciones que dichos receptores pudieran tener en el estriado. Investigaciones recientes de nuestro laboratorio tienen como objetivo estudiar la participación de los GR (receptores a glucocorticoides) del estriado en la memoria. Datos preliminares sugieren que la activación de los GR por medio de la administración de corticosterona en el estriado mejora la retención en la tarea de evitación inhibitoria, en ratas que fueron entrenadas con un choque eléctrico de baja intensidad y que la administración del antagonista a los GR bloquea los efectos encontrados. Se sabe que estos resultados son específicos para la consolidación de la memoria, ya que la administración de la corticosterona se realizó inmediatamente después del entrenamiento y sus efectos son dependientes del momento de la

administración. Estos resultados sugieren que es importante la activación de dichos receptores para la formación de la memoria (Medina et al., 2002). Con la finalidad de conocer si estos datos eran generalizables a otra tarea también de tipo aversiva se realizó un estudio en donde se administraron a grupos independientes de ratas diferentes dosis de corticosterona en el estriado antes de entrenarse en una tarea de laberinto acuático de Morris con plataforma visible (memoria de procedimiento). Los resultados demostraron que no hubo efectos sobre el aprendizaje pero sí sobre la memoria, ya que ésta se vio facilitada con la dosis de 5 ng CORT (Ledesma, 2005). Estos hallazgos mostraron que los receptores a glucocorticoides del estriado se encuentran involucrados en la memoria de procedimiento.

IV. HIPÓTESIS

- Si el estriado no está involucrado en las tareas de memoria espacial, entonces la administración intraestriatal de glucocorticoides no producirá facilitación en el aprendizaje.
- Si el estriado no está involucrado en las tareas de memoria espacial, entonces la administración intraestriatal de glucocorticoides no producirá facilitación en la retención.

V. OBJETIVO

- Determinar el efecto de la corticosterona administrada intraestriatalmente sobre el aprendizaje y la memoria espacial.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

El protocolo experimental de la presente tesis se llevó a cabo siguiendo la Guía del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América para el cuidado y uso de animales de laboratorio, y fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología (INB) de la UNAM para el uso de animales.

6.1 Sujetos

Este estudio se realizó con ratas macho de la cepa Wistar (Figura 13). Éstas ingresaron al bioterio del Laboratorio de Aprendizaje y Memoria del INB por lo menos una semana antes de ser sometidas a cirugía, en donde se mantuvieron con temperatura controlada y un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas, iniciando el periodo de luz a las 7:00 a.m. Todas las ratas se colocaron en cajas habitación de acrílico individuales (de 24 x 21 x 45 cm), con cama de aserrín, alimento (Chow de Purina) y agua *ad libitum*.

Figura 13. Sujeto de estudio en su caja habitación.

6.2 Cirugía

Una semana después de haber terminado su periodo de adaptación al bioterio y habiendo adquirido un peso que oscilaba entre los 250 y los 300 g, los animales se sometieron a una intervención quirúrgica. Para esto cada animal fue anestesiado utilizando una dosis de pentobarbital sódico (50 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal (i.p.). Una vez anestesiado, se le rasuró la cabeza y se fijó en un aparato estereotáxico como se muestra en la Figura 14.

Figura 14. Se ilustra el aparato estereotáxico y la forma en que la rata debe de ser sujeta a él.

Posteriormente se le administró atropina (0.4 mg/ml) i.p., que inhibe la salivación y la secreción nasofaríngea (Lang y Hughes, 1979). Además se le inyectó en forma subcutánea (s.c.) 1 ml de solución salina isotónica, antes de la intervención para evitar deshidratación. Se procedió a realizar una incisión en la piel al nivel de línea media del cráneo en una longitud aproximada de 1.5 cm y se disecó el tejido perióstico. Con la ayuda del Atlas del Cerebro de Rata (Paxinos y Watson, 1986) se marcaron las coordenadas para localizar el estriado anterodorso-medial, en forma bilateral: anteroposterior (AP), bregma; mediolateral (ML), ± 3.5 mm de la línea media; dorsoventral (DV), $- 4.2$ mm de la duramadre. En cada marca, utilizando un taladro para uso fino, se hizo un orificio pequeño en el hueso del cráneo, cuidando de no lesionar la duramadre, a través del cual se introdujo una cánula guía de 11 mm de largo en cada estriado. También se realizaron otros dos orificios en el cráneo, y en cada uno de ellos se colocó un tornillo que sirvió para anclar las cánulas (Figura 15) con cemento acrílico. A cada cánula se le colocó un tapón-estilete de 11 mm de longitud que se retiraba para la administración de las drogas, como se describe

más adelante.

Figura 15. Rata después de la cirugía con las cánulas colocadas.

Las cánulas se fabricaron con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable de calibre 23, diámetro externo de 0.25 y 0.03” de diámetro interno; los tapones-estilete se construyeron con alambre de calibre 23 y 0.012” de diámetro, los cuales se esterilizaron con inmersión en etanol al 96% por 10 minutos como tiempo mínimo previo a su uso. Posteriormente se sumergieron en solución fisiológica estéril por un tiempo mínimo de dos minutos. A las ratas se les permitió recuperarse de la intervención durante una semana antes de ser entrenadas.

6.3 Manipulación

Durante el periodo de recuperación las ratas fueron sometidas a tres sesiones de manipulación que constaron de tres minutos cada una. Una al día siguiente de la cirugía, y las siguientes en los dos días anteriores al entrenamiento. La sesión consistió en tomar a la rata, pasar la palma de la mano del experimentador sobre el cuerpo de la rata y quitar los tapones de las cánulas y volver a colocarlos (Figura 16).

Figura 16. Se ilustra como se lleva a cabo la manipulación.

6.4 Drogas

Cada tres semanas se preparó una solución de almacenamiento de corticosterona (Sigma) 1:1 con etanol al 100%. Ésta se mantuvo en refrigeración a -20 °C. De aquí se tomaron los µl indicados para preparar las diferentes dosis que fueron administradas a cada grupo, equilibrando el pH a 7 y aforando con solución salina a 10,000 µl.

También se prepararon 10 ml de vehículo pH 7 para el grupo control (200 μ l de etanol y 9,800 μ l de solución salina).

6.5 Grupos

Primero se llevó a cabo una fase de entrenamiento en la que dos grupos de seis ratas intactas fueron entrenadas en el laberinto acuático con la finalidad de estandarizar el método, aprenderlo y afinar su manejo.

Se estudiaron tres grupos de ratas que fueron inyectados bilateralmente en el estriado, utilizando para cada grupo diferentes dosis de corticosterona (CORT) (2, 5 ó 10 ng/1 μ l). Adicionalmente se estudió un grupo control que fue inyectado con el vehículo.

6.6 Inyección

Para las inyecciones se utilizó una bomba de perfusión lenta (WPI modelo sp200i) acoplada a una jeringa Hamilton de 10 μ l, la cual estaba conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de 12 mm fabricado con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30. Por medio de este sistema se administró a cada individuo 1 μ l/min de la dosis correspondiente inmediatamente antes del entrenamiento.

6.7 Aparatos

Las pruebas se realizaron en un laberinto acuático, que es un tanque circular negro de plástico con diámetro de 154 cm y altura de 60 cm, situado sobre una base de metal de 58 cm de altura. Dicho tanque se llenó hasta una altura aproximada de 21 cm con agua a una temperatura de 25 °C \pm 1 °C. La plataforma de escape que se utilizó era rectangular de 19.5 x 25 cm de acrílico transparente, la cual quedó sumergida a una profundidad de un 1 cm debajo de la superficie del agua. Se utilizaron cuatro puntos de salida (norte, N; sur, S; este, E; oeste, O) que se repartieron en el perímetro del tanque, dividiendo éste en cuatro cuadrantes iguales.

El cuarto en el que se encuentra el laberinto acuático tiene una dimensión de 236 x 225 x 242 cm, es sonoamortiguado y está pintado de blanco. En las paredes se colocaron señales visuales que son las que los

animales utilizan para guiarse. Todos los experimentos se grabaron utilizando el sistema Poly-track de San Diego Instruments Incorporated 2000 (Figura 17).

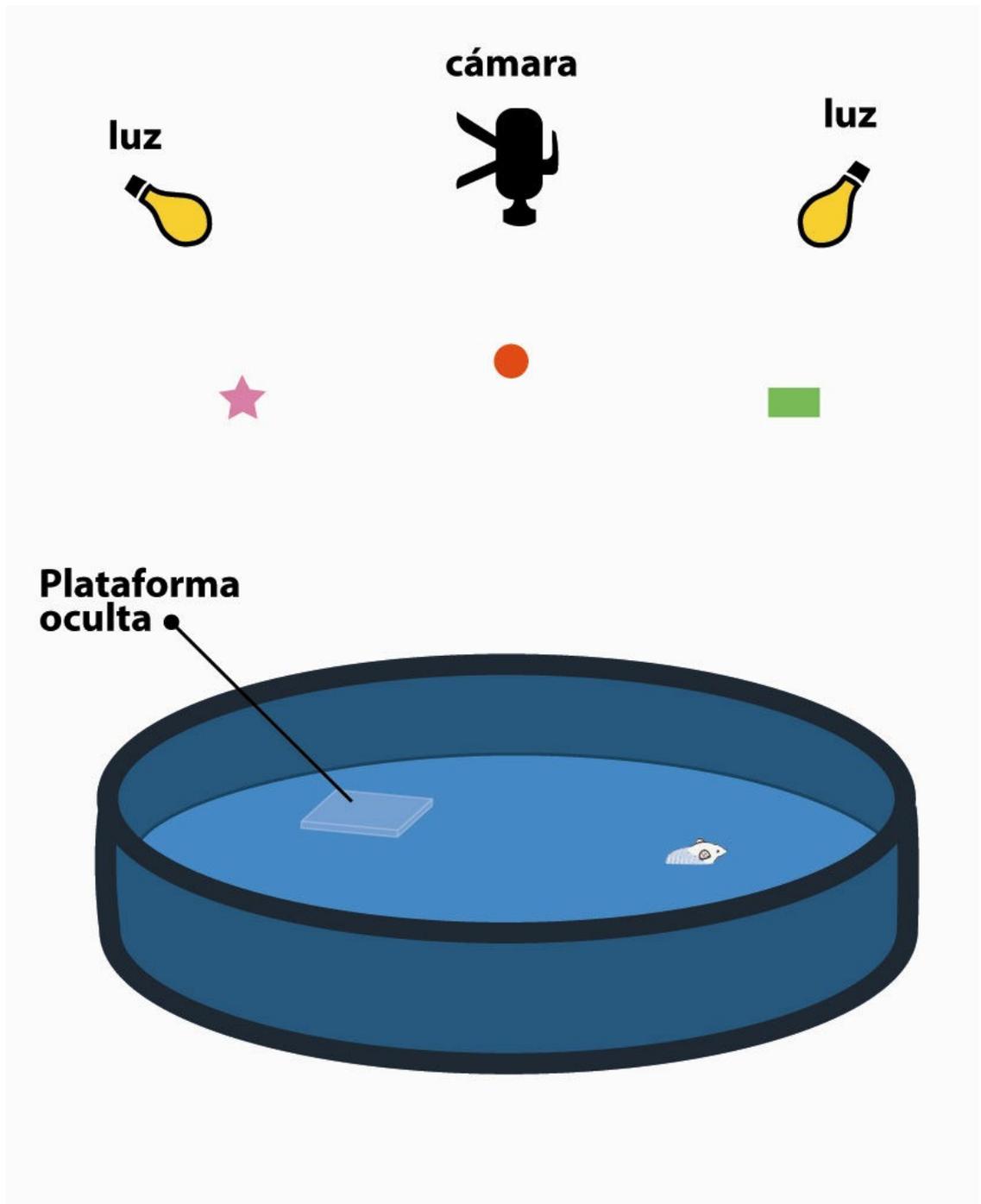


Figura 17. Esquema del laberinto acuático donde se muestran los principales componentes: tanque circular, plataforma oculta, claves visuales para ayudar a encontrar la plataforma sumergida, y un aparato de video conectado a una computadora.

6.8 Pruebas conductuales

a. Entrenamiento

En este estudio se utilizó el paradigma de laberinto acuático de plataforma oculta (espacial). Los horarios de entrenamiento y de la prueba oscilaron entre las 15:00 y las 19:00 hrs.

El procedimiento fue similar al descrito previamente por el grupo de Packard en el que a los animales se les dio una sesión de entrenamiento que consistió de ocho ensayos. En cada ensayo, el animal fue colocado dentro del tanque mirando de frente al muro en uno de los cuatro puntos designados para el inicio (N, S, E y O); el animal podía escapar del estímulo aversivo del agua subiendo a la plataforma oculta. Esta plataforma se colocó siempre en el mismo lugar (cuadrante inferior derecho). El punto de inicio oeste se utilizó para los ensayos primero y octavo, el punto de inicio norte fue para los ensayos segundo y quinto, el punto de inicio sur se utilizó en los ensayos tercero y sexto, en el punto de inicio este fue para los ensayos cuarto y séptimo. Estos fueron ordenados de forma tal que la distancia a la plataforma de escape con respecto al punto de salida fuera una proximal, seguida por una distal equilibrada a través de los 8 ensayos como se muestra en la figura 18.

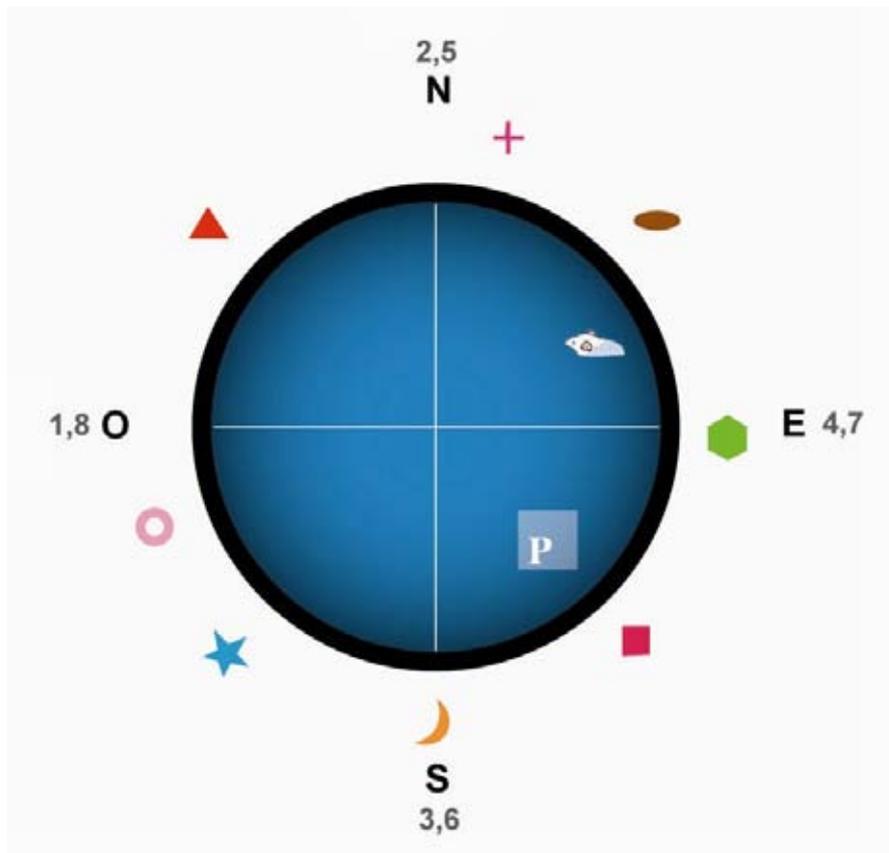


Figura 18. Esquema en el que se muestra la localización de los puntos de inicio del día de entrenamiento en la plataforma oculta. Los puntos cardinales están abreviados con las letras N (Norte), S (Sur), E (Este) y O (Oeste); los números indican el orden de los ensayos.

Si algún sujeto no encontraba la plataforma en un tiempo de 60 segundos era guiado manualmente hacia ella. Una vez estando en la plataforma la rata permanecía ahí por 20 segundos, luego se retiraba del laberinto y se colocaban en una caja de acrílico durante un intervalo de 30 segundos, para posteriormente iniciar con el siguiente ensayo. El tiempo de llegada a la plataforma (latencia de escape) y la distancia recorrida en cada ensayo fueron registradas y usadas como una medida para la adquisición (Packard et al., 1994).

b. Prueba de retención

La prueba de retención fue llevada a cabo 48 horas después del entrenamiento. Ésta consistió en sólo cuatro ensayos en los que las posiciones de salida fueron S, N, E y por último O, como se muestra en la Figura 19. Al igual que en el entrenamiento, la plataforma de escape se colocó en el cuadrante inferior derecho. La latencia y la distancia de llegada a la plataforma

plataforma. Los puntos cardinales están abreviados con las letras N (Norte), S (Sur), E (Este) y O (Oeste).

6.9 Verificación histológica

Todas las ratas fueron anestesiadas con una sobredosis de pentobarbital sódico y perfundidas (Figura 21) con solución salina isotónica seguida de formaldehído al 10%. Una vez terminada la perfusión se extrajo el cerebro, se le hizo una pequeña muesca en el hemisferio izquierdo para poder identificarlos posteriormente y se colocó en un frasco con una mezcla de una solución de formaldehído al 10%. Posteriormente, por lo menos tres días después de realizada la perfusión del cerebro, se realizaron cortes coronales de 50 μm de espesor que se tiñeron con la técnica de Nissl y fueron observados en el microscopio para localizar las puntas de las cánulas utilizando el Atlas del Cerebro de Rata (Paxinos y Watson, 1986). Aquellos cerebros que no tuvieron las puntas de las cánulas en la región elegida fueron descartados del análisis de los resultados.

Figura 21. Se muestra la manera en que son perfundidas las ratas.

6.10 Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con estadística paramétrica utilizando un análisis de varianza ANOVA de parcelas divididas para cada una de las sesiones; la de entrenamiento y la de prueba.

El análisis de los resultados del primer ensayo del día de la prueba y los resultados de la prueba de transferencia se analizaron con una ANOVA de un factor, cuando existieron diferencias significativas se utilizó la prueba post hoc de Duncan.

El valor de significancia utilizado fue $p \leq 0.05$.

VII. RESULTADOS

El número total de ratas sometidas a cirugía y a las pruebas conductuales fue de 97.

7.1 Verificación histológica

El análisis histológico consistió en observar la ubicación de las puntas de las cánulas en los cortes realizados. Se presentan a continuación únicamente la información de los casos en los cuales las puntas de las cánulas quedaron alojadas en las regiones descritas en la sección de Materiales y Métodos que corresponden al estriado anterodorso-medial, en forma bilateral, anteroposterior (AP), bregma; mediolateral (ML), ± 3.5 mm de la línea media; dorsoventral (DV), $- 4.2$ mm de la duramadre. Las ratas cuyas cánulas no estaban en el sitio adecuado y en las cuales se presentó algún problema técnico fueron descartadas. Por lo tanto, la n final de cada uno de los grupos del experimento se muestra en la Tabla 1:

Tratamiento	Vehículo	2 ng CORT	5 ng CORT	10 ng CORT
n	11	13	11	12

Tabla 1. Se reporta el número final de individuos (n) en cada grupo.

En las Figuras 22 a 25 se representan esquemáticamente los cortes del Atlas del Cerebro de Rata (Watson y Paxinos, 1986), de las regiones en las que se aplicaron las microinyecciones. Los colores indican por pares las cánulas de cada sujeto.

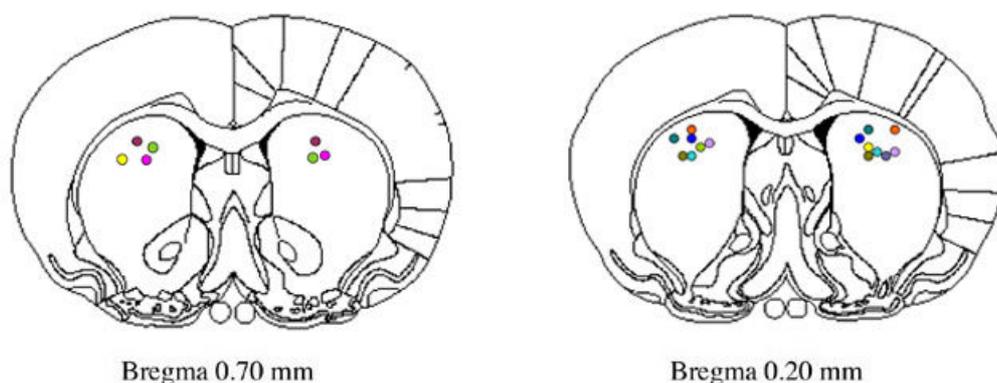


Figura 22. Localización de las puntas de las cánulas del grupo vehículo.

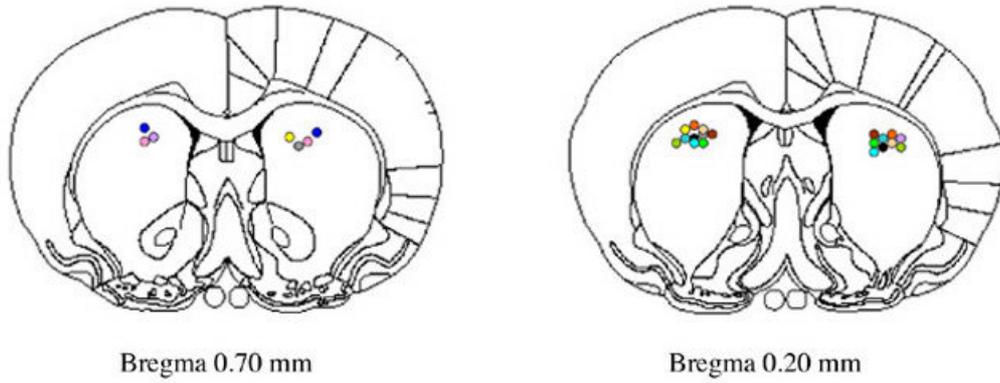


Figura 23. Localización de las puntas de las cánulas del grupo 2 ng de CORT.

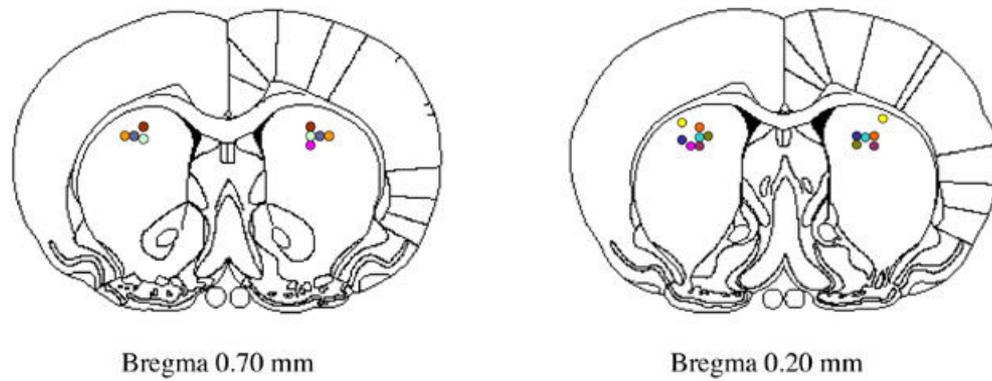


Figura 24. Localización de las puntas de las cánulas del grupo 5 ng de CORT.

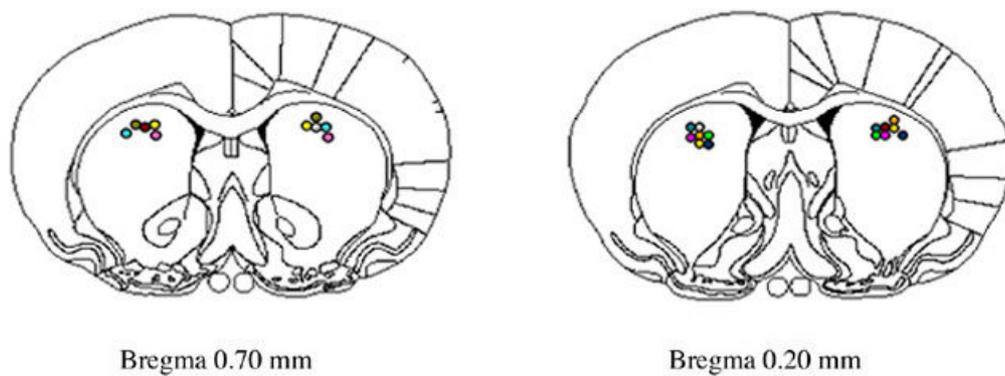


Figura 25. Localización de las puntas de las cánulas del grupo 10 ng de CORT.

En la Figura 26 se muestran ejemplos de fotografías, tomadas a través microscopio, de los cortes histológicos.

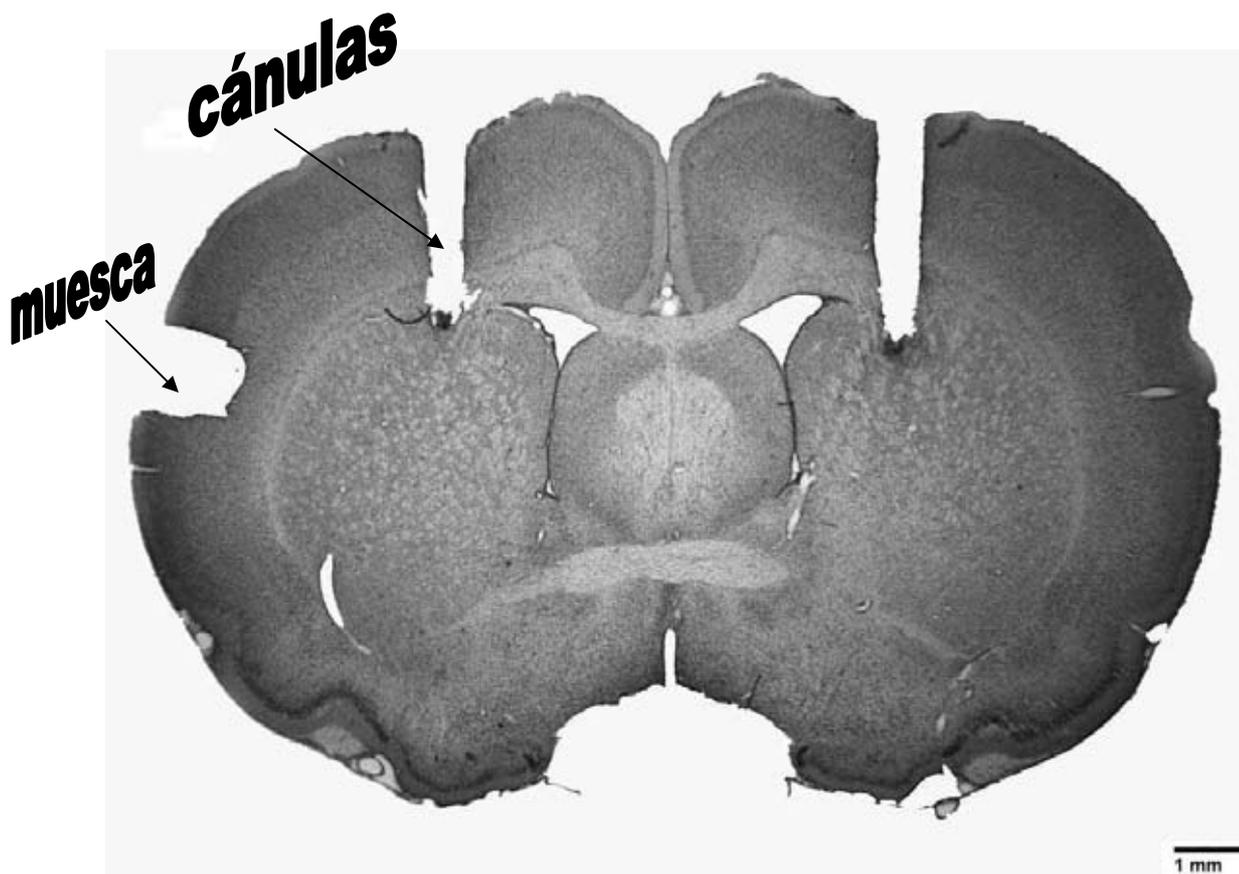


Figura 26 A

Figura 26 B

Figura 26 C

Figura 26 D

Figura 26 E

Figura 26 F

Figura 26. Fotografías de los cortes coronales del cerebro de rata donde se muestra la localización de las puntas de las cánulas en el estriado. La muesca en los cortes se realizó para distinguir el hemisferio izquierdo del cerebro.

7.2 Resultados Conductuales

7.2.1 Análisis del tiempo de llegada a la plataforma

a. Sesión de entrenamiento

Se realizó el análisis de las latencias de escape (tiempo de llegada a la plataforma en segundos) durante los ocho ensayos del día de entrenamiento de los diferentes grupos (vehículo, 2, 5 y 10 ng de CORT), utilizando la prueba de parcelas divididas. Este comportamiento se representa en la Figura 27. No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos utilizados ($F [1.28]$, $g.l.= 42.3$, $p= 0.2927$), mientras que sí las hubo al analizar el desarrollo de la respuesta a lo largo de los ensayos ($F [38.76]$, $g.l.= 7$, $p= 0.0001$). No se encontraron diferencias significativas de la interacción entre el tipo de entrenamiento y los ensayos ($F [0.82]$, $g.l.= 21$, $p= 0.6950$).

b. Sesión de retención

Se realizó el análisis de las latencias de escape durante los cuatro ensayos del día de prueba. Este comportamiento se representa en la Figura 27. No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos utilizados ($F [0.31]$, $g.l.= 44,3$, $p= 0.8183$), pero sí al analizar el desarrollo de la respuesta a lo largo de los ensayos ($F [7.69]$, $g.l.= 3$, $p= 0.0001$). No se encontraron diferencias significativas de la interacción entre el tipo de entrenamiento y los ensayos ($F [0.45]$ $g.l. 9$, $p= 0.9038$).

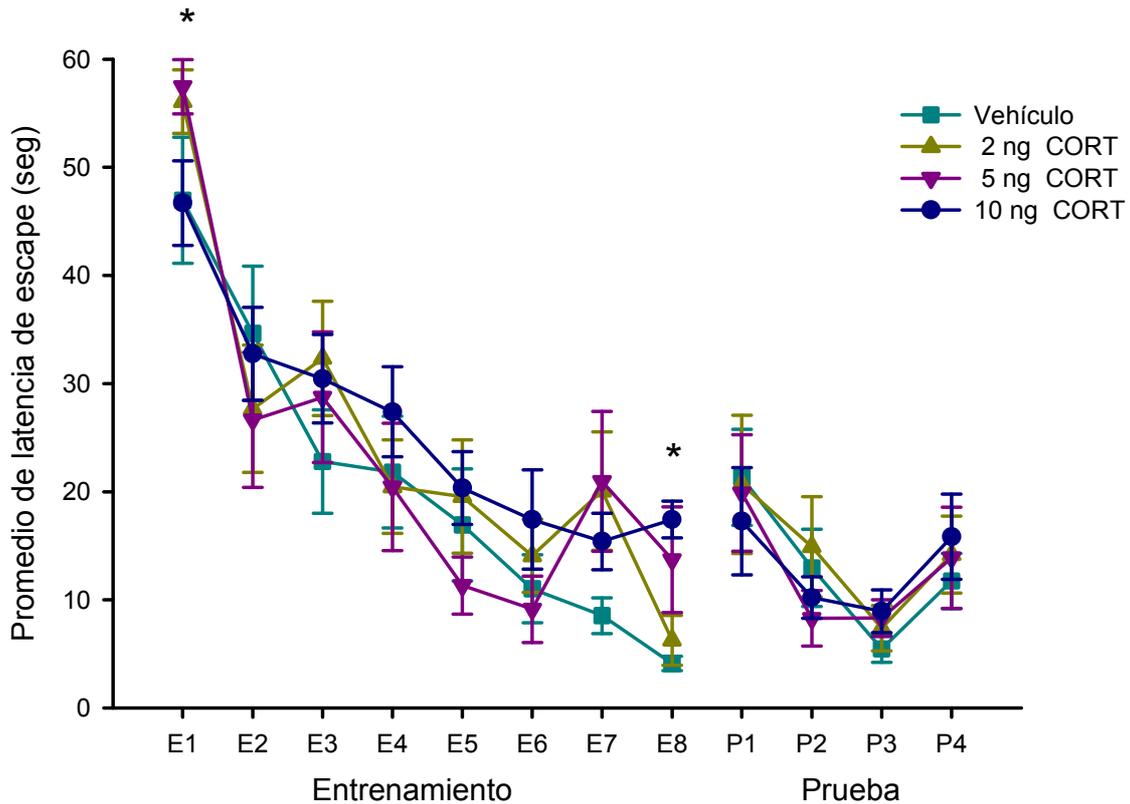


Figura 27. Promedios de las latencias de escape con error estándar durante la sesión de entrenamiento y de prueba, de los diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

7.2.2 Análisis de la distancia de llegada a la plataforma

a. Sesión de entrenamiento

Se realizó el análisis de las latencias de escape durante los ocho ensayos del día de entrenamiento de los diferentes grupos (vehículo, 2, 5 y 10 ng de CORT), utilizando la prueba de parcelas divididas. Este comportamiento se representa en la Figura 28. No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos utilizados ($F [0.79]$, $g.l.= 43.3$, $p= 0.5039$), mientras que sí las hubo al analizar el desarrollo de la respuesta a lo largo de los ensayos ($F [37.02]$, $g.l.= 7$, $p= 0.0001$). No se encontraron diferencias significativas de la interacción entre el tipo de entrenamiento y los ensayos ($F [0.84]$, $g.l.= 21$, $p= 0.6701$).

b. Sesión de retención

Se realizó el análisis de las latencias de escape (distancia de llegada a la plataforma en segundos) durante los cuatro ensayos del día de prueba.

Este comportamiento se representa en la Figura 28. No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos utilizados ($F [0.27]$, $g.l.= 43.3$, $p= 0.9494$), pero sí al analizar el desarrollo de la respuesta a lo largo de los ensayos ($F [7.06]$, $g.l.= 3$, $p= 0.0001$). Tampoco se encontraron diferencias significativas de la interacción entre el tipo de entrenamiento y los ensayos ($F[0.42]$, $g.l.= 9$, $p= 0.9200$).

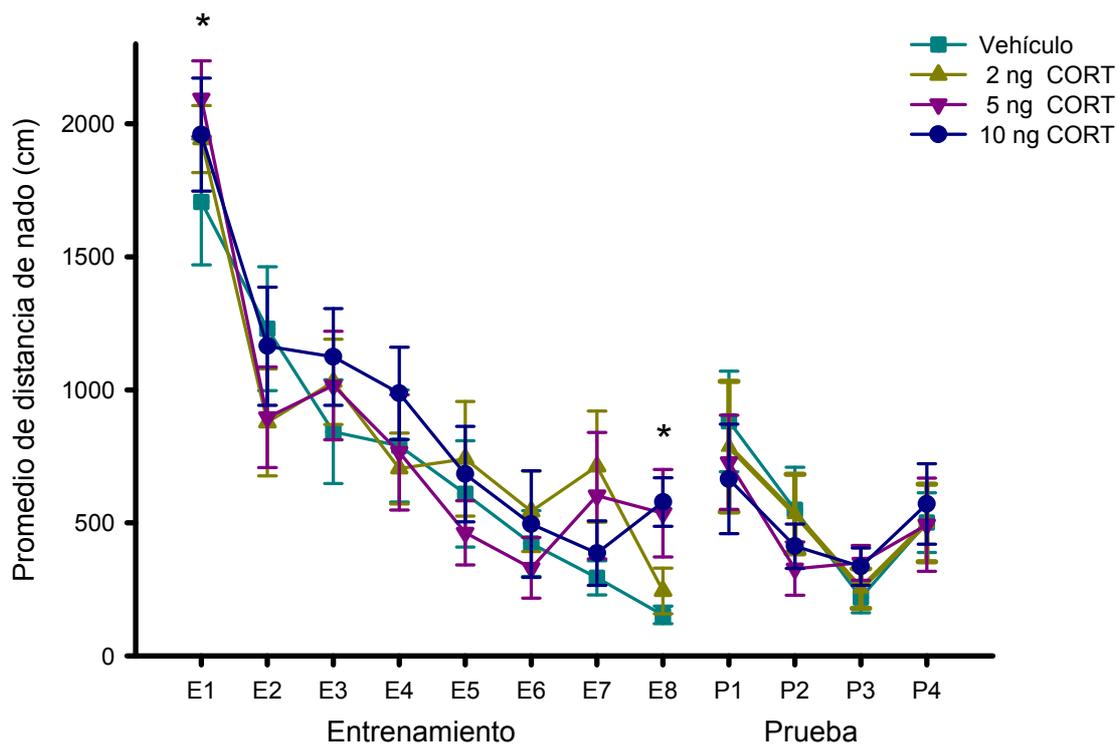


Figura 28. Promedios de las distancias de escape con error estándar durante la sesión de entrenamiento y de prueba de los diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

7.2.3 Análisis del primer ensayo del día de prueba

La medida principal de memoria en el aprendizaje del laberinto acuático está representada por la latencia de escape en el primer ensayo de la sesión de retención (los tres ensayos posteriores representan un sobreentrenamiento o un reaprendizaje), por lo que en la Figura 29 se muestra la gráfica del comportamiento de los diferentes grupos tanto de las latencias de escape (a), como de las distancias (b). Se realizó el análisis de varianza aleatorizado de un factor (tratamientos) y no se encontraron diferencias significativas entre los

grupos al analizar el tiempo de llegada a la plataforma ($F [0.11]$, $gl=3$, $p=0.9555$), ni al analizar la distancia recorrida para encontrar la plataforma ($F [0.25]$, $gl=3$, $p=8470$).

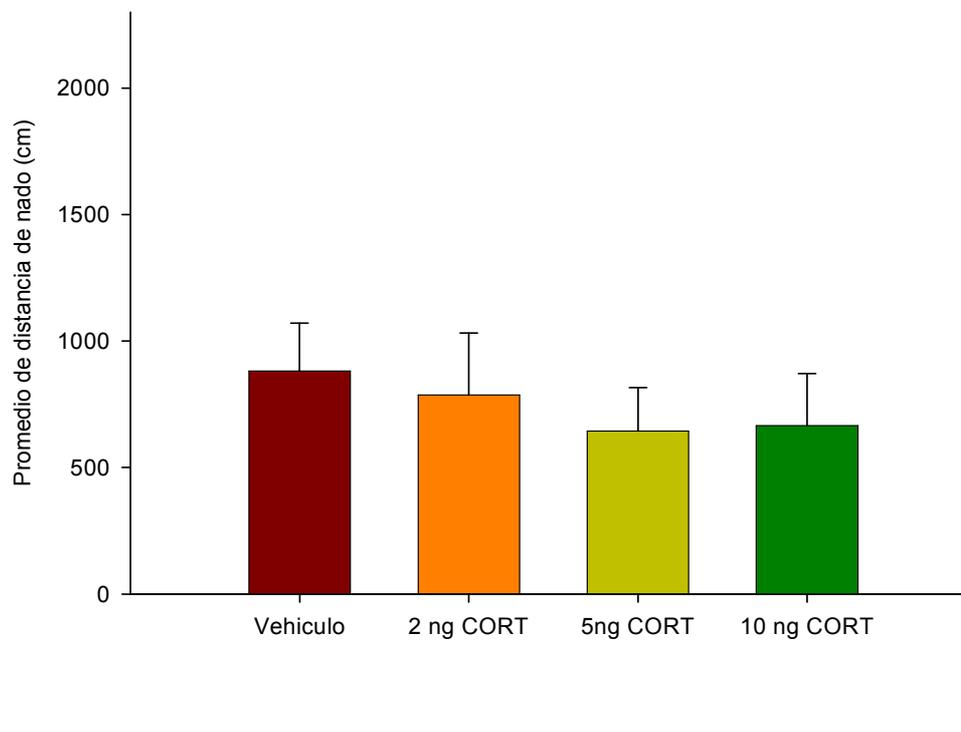
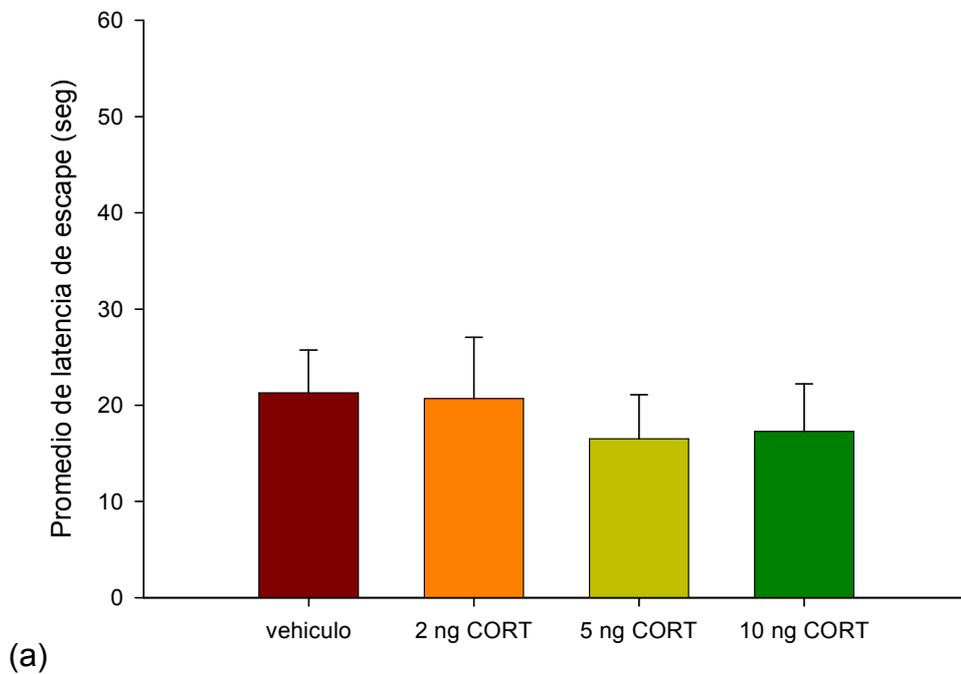


Figura 29. Promedios de las latencias de escape (a) y las distancias de escape (b) con error estándar durante el primer ensayo del día de prueba, para los

diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona.

7.2.4 Prueba de transferencia

Se realizó el análisis de la distancia que recorrieron los individuos en el cuadrante en el que se encontraba la plataforma durante el entrenamiento y en el cuadrante opuesto. Estos datos se analizaron en forma independiente para cada uno de los dos cuadrantes con un análisis de varianza de un factor. Los resultados de esta prueba mostraron que hubo diferencias significativas entre todos los grupos (vehículo, 2, 5 y 10 ng de CORT) cuando se analizó el cuadrante donde se estuvo la plataforma ($F [9.43], gl=3, p=0.0001$). La prueba post hoc de Duncan demostró que el grupo de 5 ng de CORT difirió significativamente de los que recibieron 2 y 10 ng de CORT y vehículo ($p \leq 0.01, 0.01$ y 0.05 , respectivamente). Asimismo, el grupo vehículo difirió del grupo 2 ng de CORT ($p \leq 0.05$). Cuando se realizó el análisis de la distancia recorrida en el cuadrante opuesto no se encontraron diferencias significativas ($F [2.40], gl=3, p=0.08$) (Figura 30).

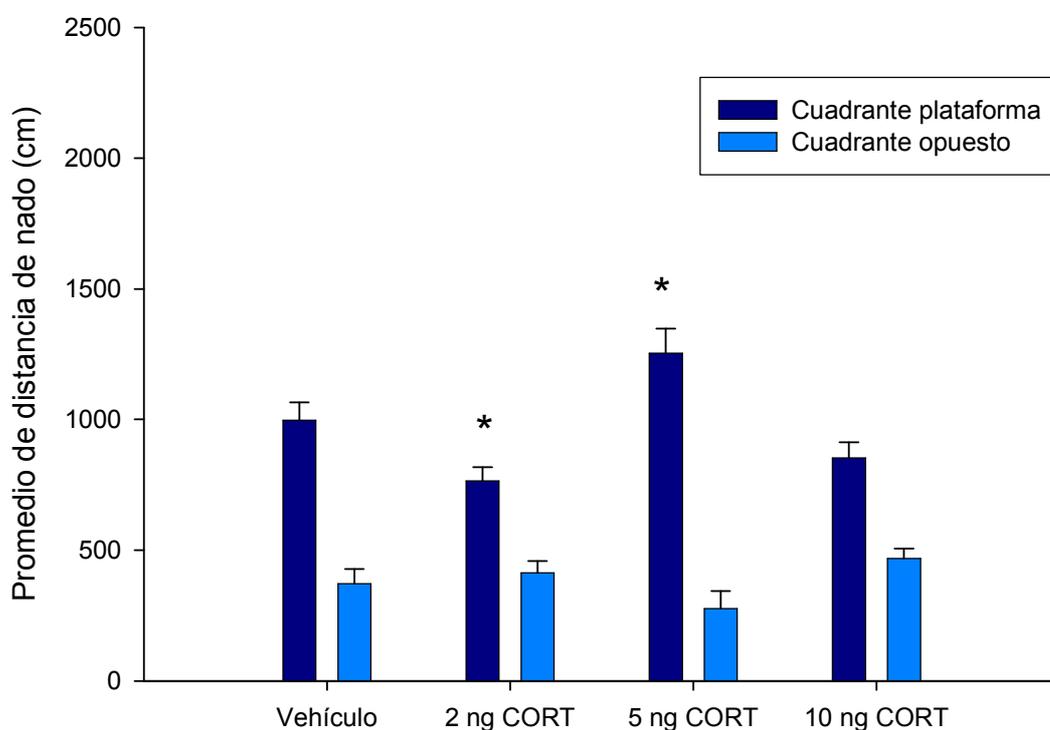


Figura 30. Promedios de la distancia recorrida con error estándar en el cuadrante donde estuvo la plataforma y en el opuesto de los diferentes grupos tratados, los asteriscos indican que los grupos difieren con respecto al grupo vehículo ($p \leq 0.05$).

VIII. DISCUSIÓN

8.1 Método

Cuando se quiere hablar de datos obtenidos por medio de observaciones y registros conductuales es muy importante estandarizar el método, ya que el estar trabajando con individuos trae consigo muchas interrogantes puesto que es muy difícil controlar las variables internas de cada sujeto experimental, por lo que éstas se deben controlar en la mayor medida posible. Teniendo en cuenta este punto, podemos afirmar que el no haber encontrado efectos de facilitación no fue debido al método, ya que se tuvo cuidado en homogenizar a los sujetos de estudio: todos fueron ratas macho, con lo que se descartan las variaciones del ciclo estral que puedan tener las hembras; todos de la misma cepa (Wistar), con un peso de 250 a 300 g. Además todos los experimentos fueron llevados a cabo por la misma persona a la que los sujetos ya estaban habituados; a la misma hora del día, para que no hubiera variación en los niveles del ciclo hormonal diario de cada individuo; con las mismas condiciones de iluminación, temperatura, ruido y objetos dentro del cuarto; así como la temperatura del agua ($25^{\circ}\text{C} \pm 1$), etc. También se tomó en consideración para justificar el método, que la n de cada uno de los grupos fuera mayor a diez para que el experimento tuviera validez estadística.

El no haber encontrado efectos de facilitación tampoco se puede atribuir al procedimiento quirúrgico, ya que a pesar de que sí se causa una grave lesión a nivel cerebral, todos los sujetos tienen un periodo de recuperación que parece suficiente pues todos muestran finalmente aprendizaje y retención sin que se vea afectada ninguna de sus funciones cognitivas ni su motilidad. Esto es importante también ya que el estriado está involucrado en el mantenimiento del tono muscular.

Tampoco se le puede atribuir a la dosis utilizada, ya que se realizaron diferentes grupos con diferentes dosis (2 ng, 5 ng, 10 ng CORT) y éstos aprendieron igual que el grupo control.

Un factor con el que se tuvo cuidado a la hora de hacer la selección de individuos cuyas puntas de las cánulas se ubicaron en la región correspondiente al estriado anterodorso-medial, fue que éstas no se encontraran muy cerca de los ventrículos, ya que si la corticosterona se difundía a través de éstos, podía llegar fácilmente a cualquier otra estructura del cerebro.

8.2 Aprendizaje y retención

Con nuestros datos podemos decir que todos los sujetos se comportaron de manera homogénea, ya que la curva de aprendizaje es igual para todos. Esto significa que en el primer ensayo, como era de esperarse, los sujetos muestran una conducta de escape y por lo tanto sólo recorren las paredes del laberinto intentando encontrar una salida, y en muy pocas ocasiones (dependientes del azar) al aventurarse a cruzar el laberinto, llegaban a la plataforma, por lo que al paso de los 60 segundos eran guiados manualmente a la plataforma. Posteriormente en el segundo ensayo los sujetos muestran una conducta exploratoria; es decir, no se puede afirmar que hay un aprendizaje de la ubicación de la plataforma, pero sí el aprendizaje de que debe encontrar una plataforma para poder escapar del agua, por lo que el tiempo de la latencia de escape de este ensayo se reduce a la mitad. A partir de este ensayo, el tiempo de la latencia de escape sigue disminuyendo. Estos resultados concuerdan con los reportes de la literatura en donde los sujetos entrenados en el LAM con plataforma oculta aprenden aproximadamente en el segundo ensayo (Oitzl et al., 1998).

Para la retención, se observa la misma conducta homogénea entre los sujetos, y demuestra que todos los sujetos recuerdan significativamente la prueba después de 48 horas. La variación que pueda existir en el tiempo de llegada a la plataforma a partir del segundo ensayo depende solamente de la distancia entre el punto de salida y la ubicación de la plataforma; es decir la curva no puede seguir disminuyendo ya que el desplazamiento entre estos dos puntos implica utilizar determinado tiempo.

8.3 Prueba de transferencia

Como se dijo anteriormente, en esta prueba al retirar la plataforma se mide el tiempo que pasa el sujeto de estudio en cada cuadrante, y para determinar si hubo aprendizaje se debe encontrar que el sujeto pasó un mayor porcentaje de su tiempo en el cuadrante donde se ubicaba la plataforma. En este trabajo, se utilizó la distancia en lugar del tiempo por cuestiones técnicas, ya que el programa utilizado (el sistema Poly-track de San Diego Instruments Incorporated 2000) no nos da esta medida, sin embargo nos da una medida en píxeles que puede ser convertida a distancia al multiplicarlo por un factor determinado, que en este caso fue 1 pixel = 0.73 cm. Es por esto que para todos los casos se analizaron los resultados tanto en tiempo (seg) como en distancia (cm), mostrando así que no hay diferencia entre ellos, por lo que la prueba puede llevarse a cabo con cualquiera de las dos medidas.

El análisis de los datos mostró resultados que no se esperaban ya que se encontró un efecto facilitador (5 ng CORT) para la memoria espacial cuando los sujetos se sometieron a la prueba de transferencia, es decir 72 horas después de la sesión de entrenamiento y también un efecto de deterioro (2 ng CORT). Esto es un hallazgo nuevo, por lo que para explicarlo correctamente se tendría que hacer otra serie de experimentos, sin embargo se puede suponer que el sobreentrenamiento está involucrado, ya que como se dijo anteriormente la latencia de llegada a la plataforma durante el primer ensayo de la sesión de retención indica cuánto se almacenó en la memoria, y los tres ensayos posteriores representan un sobreentrenamiento o un reaprendizaje. Es interesante también que el efecto facilitador ocurra para la misma dosis (5 ng CORT) que para la tarea de memoria de procedimiento (Ledesma de la Teja, 2005). Al analizar los datos de la prueba de transferencia podemos observar una curva dosis-respuesta en forma de U invertida con los datos. Esto concuerda con lo reportado en la literatura en cuanto a los efectos de la hormona corticosterona.

Debe tomarse en cuenta que la dosis utilizadas no corresponden a la concentración de corticosterona en el sistema, pues esta dosis se suma al

efecto endógeno causado por el estrés inherente a la prueba; estrés que debe existir para que la dosis administrada pueda ejercer un efecto, ya que esto sólo se ha demostrado para pruebas de tareas aversivas.

8.4 Participación del estriado

Los resultados en la presente tesis nos permiten indicar que efectivamente la activación de los receptores a glucocorticoides del estriado no participan en la memoria de una tarea espacial (LAM plataforma oculta) aún cuando se administra un modulador. Es decir, aunque se sabe que los glucocorticoides juegan un papel importante en la modulación de la memoria (mejoría en la memoria de tipo emocional) en estructuras como la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal y el estriado (Medina et al., 2002), parece ser que esto no es cierto para todos los tipos de memorias emocional, sino que también depende del tipo de información que el sujeto tiene que aprender. Es por esto que se encuentra efecto facilitador en la consolidación de la memoria de procedimiento (dosis de 5 ng CORT) y no en la memoria espacial (Ledesma de la Teja, 2005).

IX. CONCLUSIONES

- El aprendizaje de laberinto acuático de Morris con plataforma oculta (memoria espacial) se logró con el entrenamiento de ocho ensayos y este aprendizaje se mantiene a las 48 horas.
- Los receptores a glucocorticoides del estriado no participan en la formación de la memoria espacial de una tarea de laberinto acuático de Morris.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agranoff BW, Davis RE y Brink JJ. (1966). Chemical studies on memory fixation in goldfish. *Brain Res.* **1**: 303-309.
- Ahima RS y Harlan RE. (1990). Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience.* **39**: 579-604.
- Ahima RS y Harlan RE. (1991). Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: Topography and implications. *Endocrinology.* **129**: 226-236.
- Applezweig MH y Baudry FD. (1955). The pituitary adrenocortical system in avoidance learning. *Psychol. Reports.* **1**: 417-420.
- Atkinson RC y Shiffrin RM. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En: K.W. Spence y J.T. Spence (eds) *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory.* Academic Press, New York, pp 89-105.
- Baldi E, Lorenzini CA y Corrado B. (2003). Task solving by procedural strategies in the morris water maze. *Physiol. Behav.* **78**: 785-793.
- Bermúdez-Rattoni F, Mujica-Gonzalez M y Prado-Alcalá RA. (1986). Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors? *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**: 715-719.
- Bermúdez-Rattoni F, Introini-Collison IB y McGaugh JL. (1991). Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**: 5379-5382.
- Block F, Kunkel M y Schwarz M. (1993). Quinolinic acid lesion of the striatum induces impairment in spatial learning and motor performance in rats. *Neurosci. Lett.* **149**: 126-128.
- Bohus B y Lissak K. (1968). Adrenocortical hormones and avoidance behaviour of rats. *Int. J. Neuropharmacol.* **7**: 301-306.
- Bohus B. (1970). Central nervous structures and the effect of acth and corticosteroids on avoidance behavior: A study with intracerebral implantation of corticosteroids in the rat. *Prog. Brain. Res.* **32**: 171-184.
- Bohus B, Grubits J, Kovacs G y Lissak K. (1970). Effect of corticosteroids on passive avoidance behaviour of rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **38**: 381-391.
- Brailowsky S, Stein DG y Will B. (1992). *El cerebro averiado.* Fondo de Cultura Económica, México, D.F., p 231.
- Buccafusco JJ. (2001). *Methods of behavior analysis in neuroscience.* CRC Press, U.S.A., pp 154-166.
- Burnham WH. (1888). Memory, historically and experimentally considered. I. An historical sketch of the older conceptions of memory. *J. Psychol.* **2**: 39-90.
- Carpenter M. (1981). The nervous system. *Handbook of Psychology.* **2**: 947-995.
- Chang Q y Gold PE. (2003). Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J. Neurosci.* **23**: 3001-3005.
- Cohen NJ y Squire LR. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science.* **210**: 207-210.

- Cottrell GA y Nakajima S. (1977). Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **7**: 277-280.
- de Kloet ER, Oitzl MS y Jöels M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* **22**: 422-426.
- de Wied D. (1969). Effects of peptides hormones on behavior. En: W.F. Ganog y L. Martini (eds) *Front. Neuroendocrinol.* Oxford University Press, Oxford, pp 97-180.
- DeLong MR. (2000). The basal ganglia. En: E.R. Kandel, J.H. Schwartz y T.M. Jessell (eds) *Principles of neural science.* McGraw-Hill, New York, pp 853-867.
- D'Hooge R y de Deyn PP. (2001). Applications of the morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **36**: 60-90.
- Divac I y Oberg RGE. (1979). Current conceptions of neostriatal functions. History and evaluation. En: I. Divac y R.G.E. Oberg (eds) *The neostriatum.* Pergamon Press, Oxford, pp 215-230.
- Dudai Y. (2004). The neurobiology of consolidation, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.* **55**: 51-86.
- Dunnett SB y Iversen SD. (1981). Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behav. Brain Res.* **2**: 189-209.
- Emptage NJ y Carew TJ. (1993). Long-term synaptic facilitation in the absence of short-term facilitation in aplysia neurons. *Science.* **262**: 253-256.
- Endröczy E. (1972). Limbic system learning and pituitary-adrenal function. *Akadémiai Kiadó, Budapest,* pp 100-103.
- Fibiger HC, Phillips AG y Zis AP. (1974). Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2**: 87-96.
- Fishell G y van der Kooy D. (1987). Pattern formation in the striatum: Developmental changes in the distribution of striatonigral neurons. *J. Neurosci.* **7**: 1969-1978.
- Franz S. (1912). New phrenology. *Science.* **35**: 321-328.
- Fulton JF. (1959). Historical reflections on the backgrounds of neurophysiology. En: M.C. Brooks y P.F. Cranfield (eds) *The historical development of physiological thought.* Hafner, New York, pp 67-79.
- Giordano M y Prado-Alcalá RA. (1986). Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**: 905-909.
- Glick SD y Greenstein S. (1973). Comparative learning and memory deficits following hippocampal and caudate lesions in mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **82**: 188-194.
- Gold PE y McGaugh JL. (1977). Hormones and memory. En: L.H. Miller, C.A. Sandman y A.J. Kastin (eds) *Neuropeptide influences on the brain and behavior.* Raven Press, New York, pp 127-143.
- Gold PE y Zornetzer S. (1983). The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. *Behav. Neural Biol.* **38**: 151-189.
- Graybiel AM. (1983). Biochemical anatomy of the striatum. En: P.C. Emson (ed) *Chemical neuroanatomy.* Raven Press, New York, pp 457-503.
- Habib M. (1994). Bases neurológicas de la conducta, Barcelona, p 230.
- Harvey S, Phillips JG, Rees A y Hall TR. (1984). Stress and adrenal function. *J.*

- Exp. Zool.* **232**: 633-645.
- Haycock JW, Deadwyler SA, Sideroff SI y McGaugh JL. (1973). Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Exp. Neurol.* **41**: 201-213.
- Hebb DO. (1949). The organization of behavior. Wiley, New York, p 335.
- Hennessy JW, Smotherman WP y Levine S. (1976). Conditioned taste aversion and the pituitary-adrenal system. *Behav. Biol.* **16**: 413-424.
- Husain M, Mannan S, Hodgson T, Wojciulik E, Driver J y Kennard C. (2001). Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. *Brain.* **124**: 941-952.
- Izquierdo I, Barros DM, Souza TME, de Souza MM, Izquierdo LA y Medina JH. (1998). Mechanisms for memory types differ. *Nature.* **393**: 635-636.
- Izquierdo I, Medina JH, Vianna MR, Izquierdo LA y Barros DM. (1999). Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behav. Brain Res.* **103**: 1-11.
- Kalat JW. (1995). Learning, memory, amnesia, and brain functioning. En: P. Gadban y R. Flyer (eds) Biological Psychology Brooks/Cole, California, U.S.A., pp 450-471.
- Kandel ER. (2000). The brain and behavior. En: E.R. Kandel, J.H. Schwartz y T.M. Jessell (eds) Principles of neural science. McGraw-Hill, New York, pp 5-18.
- Kandel ER, Kupfermann I y Iversen SD. (2000). Learning and memory. En: E.R. Kandel, J.H. Schwartz y T.M. Jessell (eds) Principles of neural science. McGraw-Hill, New York, pp 1227-1246.
- Kim HJ y Routtenberg A. (1976). Retention deficits following post-trial dopamine injection in rat neostriatum. Resúmen presentado en: 6th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Canada.
- Kirkby RJ y Kimble DP. (1968). Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.* **20**: 215-227.
- Kovacs GL, Telegdy G y Lissak K. (1977). Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Horm. Behav.* **8**: 155-165.
- Lang CM y Hughes HC. (1979). Anestesia. En: C.M. Lang (ed) Cirugía fisiológica animal. Acribia, España, pp 35-45.
- Lashley KS. (1917). The effects of strychnine and caffeine upon the rate of learning. *Psychobiology.* **1**: 141-170.
- Ledesma de la Teja I. (2005). Posible participación de los glucocorticoides estriatales en una tarea de laberinto acuático. Maestría en Ciencias, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Qro.
- Levine S. (1968). Hormones and conditioning. En: W.J. Arnold (ed) Nebraska symposium and motivation. University of Nebraska, Lincoln, pp 85-1001.
- Martínez J, J.L. (1986). Memory: Drugs and hormones. En: J. Martínez, J.L. y R.P. Kesner (eds) Learning and memory: A biological view. Academic Press, USA, pp 127-164.
- McEwen BS, de Kloet ER y Rostene W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.* **66**: 1121-1188.
- McEwen BS y Seeman T. (1999). Protective and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **896**: 30-47.

- McGaugh JL y Petrinovich LF. (1959). The effect of strychnine sulfate on maze learning. *Am. J. Psychol.* **72**: 99-102.
- McGaugh JL, Martinez JL, Messing RB, Liang KC, Jensen RA, Vasquez BJ y Rigger H. (1982). Role of neurohormones as modulators of memory storage. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **33**: 123-130.
- McGaugh JL. (1983). Preserving the presence of the past. Hormonal influences on memory storage. *Am. Psychol.* **38**: 161-174.
- McGaugh JL. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science.* **287**: 248-251.
- Medina AC, Sánchez-Resendis O, Galindo LE, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. (2002). Is striatal corticosterone involved in memory consolidation? Resumen presentado en: 32th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, Florida U.S.A.
- Medina AC, Sánchez-Resendis O, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. (2004). Los corticosteroides en la memoria: Hipocampo, amígdala, estriado y corteza. En: M.A. Guevara-Pérez, M. Hernández-González y P. Durán-Hernández (eds) Aproximaciones al estudio de la corteza prefrontal. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México, pp 67-86.
- Milner B, Squire LR y Kandel ER. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron.* **20**: 445-468.
- Mitcham JC y Thomas RK. (1972). Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance learning in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **81**: 101-107.
- Miyoshi E, Wietzikoski S, Camplessei M, Silveira R, Takahashi RN y Da-Cunha C. (2002). Impaired learning in a spatial working memory version and in a cued version of the water maze in rats with mptp-induced mesencephalic dopaminergic lesions. *Brain Res. Bull.* **58**: 41-47.
- Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K y Kawata M. (1996). Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mrna in the rat brain: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci. Res.* **26**: 235-269.
- Morris RG. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods.* **11**: 47- 60.
- Morris RG, Garrud, P., Rawlins, J.N.P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* **297**: 681-683.
- Nakajima S. (1975). Amnesic effect of cycloheximide in the mouse mediated by adrenocortical hormones. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **88**: 378-385.
- Neill DB y Grossman SP. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **71**: 311-317.
- O'Connell AW, Fox GB, Barry T, Murphy KJ, Fichera G, Foley AG, Kelly J y Regan CM. (1997). Spatial learning activates neural cell adhesion molecule polysialylation in a corticohippocampal pathway within the medial temporal lobe. *J. Neurochem.* **68**: 2538-2546.
- Oitzl MS, Fluttert M y de Kloet ER. (1998). Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res.* **797**: 159-162.
- Olton DS y Samuelson RJ. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol.-Anim. Behav. Process.* **2**: 97-116.
- Packard MG y McGaugh JL. (1992). Double dissociation of fornix and caudate

- nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci.* **106**: 439-446.
- Packard MG, Cahill L y McGaugh JL. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**: 8477-8481.
- Packard MG y Teather LA. (1998). Amygdala modulation of multiple memory systems: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol. Learn. Mem.* **69**: 163-203.
- Parent A. (1986). Comparative neurobiology of the basal ganglia. John Wiley and Sons, New York, p 350.
- Parent A y Hazrati LN. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **20**: 91-127.
- Pavlov IP. (1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford University Press, London, p 430.
- Paxinos G y Watson C. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York, p 260.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg-Zylberbaun J, Alvarez-Leefmans J, Gomez A, Singer S y Brust-Carmona H. (1972). A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. *Psychopharmacologia.* **25**: 339-346.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg ZJ, Arditti ZL, Garcia MM, Prieto HG y Brust-Carmona H. (1975). Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiol. Behav.* **15**: 283-287.
- Prado-Alcalá RA y Cobos-Zapiain G. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Res.* **138**: 190-196.
- Prado-Alcalá RA, Cruz-Morales SE y Lopez-Miro FA. (1980a). Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neurosci. Lett.* **18**: 339-345.
- Prado-Alcalá RA, Kaufmann P y Moscona R. (1980b). Scopolamine and kcl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **12**: 249-253.
- Prado-Alcalá RA, Signoret L y Figueroa M. (1981). Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **15**: 633-636.
- Prado-Alcalá RA, Signoret-Edward L, Figueroa M, Giordano M y Barrientos MA. (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 RA. (1985). Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sci.* **37**: 2135-2142.
- Prado-Alcalá RA. (1991). Fisiología del aprendizaje y la memoria. En: G. Ninomiya (ed) Fisiología humana. I. Neurofisiología. Manuel Moderno, México, pp 492-508.
- Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. (1993). La conducta y la mente. *Información Científica y Tecnológica.* 21-25.
- Prado-Alcalá RA, Fernandez-Ruiz J y Quirarte G. (1993). Cholinergic neurons and memory. En: T.W. Stone (ed) Aspects of synaptic transmission 2: Acetylcholine, sigma receptors, cck and eicosanoids, neurotoxins.

- Taylor and Francis, London, pp 59-71.
- Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. (1995). Un modelo de memoria de largo plazo. En: J. Velasquez Moctezuma (ed) Temas selectos de neurociencias. Universidad Autónoma Metropolitana, México, pp 411-416.
- Quirarte GL, Cruz-Morales SE, Cepeda A, Garcia-Montanez M, Roldan-Roldán G y Prado-Alcalá RA. (1994). Effects of central muscarinic blockade on passive avoidance: Anterograde amnesia, state dependency, or both? *Behav. Neural Biol.* **62**: 15-20.
- Quirarte GL, Sánchez-Resendis O, Medina AC, Serafín N, Rodriguez-Franco Y y Prado-Alcalá RA. (2004). Influencias hormonales sobre la memoria. En: J. Velázquez Moctezuma (ed) Temas selectos de neurociencias III. UAM, México D.F., pp 85-96.
- Rooszendaal B, Koolhaas JM y Bohus B. (1991). Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats. *Physiol. Behav.* **50**: 777-781.
- Salado-Castillo R, Diaz del Guante MA, Alvarado R, Quirarte GL y Prado-Alcalá RA. (1996). Effects of regional gabaergic blockade of the striatum on memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **66**: 102-108.
- Sandberg K, Sanberg PR, Hanin I, Fisher A y Coyle JT. (1984). Cholinergic lesion of the striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. *Behav. Neurosci.* **98**: 162-165.
- Scoville WB. (1954). The limbic lobe in man. *J. Neurosurg.* **11**: 64-66.
- Shimamura AP. (1986). Priming effects of amnesia: Evidence for a dissociable memory function. *Q J Exp Psychol A.* **38**: 619-644.
- Squire LR, Knowlton B y Musen G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu. Rev. Psychol.* **44**: 453-495.
- Squire LR y Kandel ER. (1999). Memory from mind to molecules. Scientific American Library, pp 112-127.
- Staubli U y Huston JP. (1978). Effects of post-trial reinforcing vs. Subreinforcing stimulation of the substantia nigra on passive avoidance learning. *Brain Res. Bull.* **3**: 519-524.
- Suzuki WA y Eichenbaum H. (2000). The neurophysiology of memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **911**: 175-191.
- Thompson RF y Kim JJ. (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**: 13438-13444.
- Thorndike EL. (1911). Animal intelligence. MacMillan, New York, p 244.
- Tyler WJ, Alonso, M., Bramham, C.R., & Pozzo-Miller, L.D. (2002). From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn. Mem.* **9**: 224-237.
- Wenk GL. (1997). Assessment of spatial memory using the t-maze. En: J.N. Crawley, C.R. Gerfen, R. McKay, M.A. Rogawski, D.R. Sibley y P. Skolnick (eds) Current protocols in neuroscience. Jonh Wiley and Sons, New York, pp 8.5B.1-8.5B.7.
- Wertheim GA, Conner R y Levine S. (1967). Adrenocortical influences on free operant avoidance behavior. *J. Exp. Anal. Behavior.* **10**: 555-563.
- Winocur G. (1974). Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **86**: 432-439.
- Wyers EJ, Deadwyler SA, Hirasuna N y Montgomery D. (1973). Passive avoidance retention and caudate stimulation. *Physiol. Behav.* **11**: 809-

819.

Young PA y Young PH. (1997). Neuroanatomía clínica funcional. Masson-Williams & Wilkins, Barcelona, p 367.

Direcciones de Internet

<http://escuela.med.puc.cl/publ/manualUrologia/PatologiaCirugiaGlandula.html>.
Enero 3, 2006.

www.lintoninst.co.uk/mazes.htm. Abril 18, 2005.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1.	Representación del famoso experimento de Pavlov.	6
Figura 2.	Representación gráfica de las diferentes etapas del aprendizaje.	7
Figura 3.	Modelo que proponen Thompson y Kim para explicar las posibles estructuras que se hallan involucradas en los procesos de memoria explícita e implícita.	10
Figura 4.	Diagrama de flujo de información a través del sistema de almacenamiento de la memoria tal como lo concibieron Atkinson & Shiffrin.	11
Figura 5.	Fases de la consolidación de la memoria en las que se sugiere que son dependientes del tiempo pero no ligadas secuencialmente, sino que son procesos independientes actuando en paralelo.	12
Figura 6.	Glándulas adrenales y el sistema de arterias y venas por el que se secretan las hormonas.	14
Figura 7.	Representación de la estructura del cortisol y la corticosterona.	15
Figura 8.	Sección coronal del cerebro humano que muestra a los ganglios basales y las estructuras adyacentes.	19
Figura 9.	Sección coronal del cerebro de rata que muestra el estriado o caudado-putamen (CPu) y las estructuras adyacentes.	19
Figura 10.	Laberinto espacial de ocho brazos.	23
Figura 11.	Representación de una tarea de plataforma oculta en el laberinto acuático de Morris.	24
Figura 12.	Representación de una tarea de plataforma visible en el laberinto acuático de Morris.	25
Figura 13.	Sujeto de estudio en su caja habitación.	30
Figura 14.	Se ilustra el aparato estereotáxico y la forma en que la rata debe de ser sujeta a él	31
Figura 15.	Rata después de la cirugía con las cánulas colocadas.	32
Figura 16.	Se ilustra como se lleva a cabo la manipulación.	33

Figura 17. Esquema del laberinto acuático donde se muestran los principales componentes: tanque circular, plataforma oculta, claves visuales para ayudar a encontrar la plataforma sumergida, y un aparato de video conectado a una computadora.	35
Figura 18. Esquema en el que se muestra la localización de los puntos de inicio del día de entrenamiento en la plataforma oculta. .	36
Figura 19. Esquema en el que se muestra la localización de los puntos de inicio del día de prueba en la plataforma oculta.	37
Figura 20. Esquema en el que se muestra la localización del punto de inicio para la prueba de transferencia, y se indica el cuadrante en el que se encontraba la plataforma.	38
Figura 21. Se muestra la manera en que son perfundidas las ratas. . . .	39
Figura 22. Localización de las puntas de las cánulas, grupo vehículo. .	40
Figura 23. Localización de las puntas de las cánulas, grupo 2ng.	41
Figura 24. Localización de las puntas de las cánulas, grupo 5ng.	41
Figura 25. Localización de las puntas de las cánulas, grupo 10ng.	41
Figura 26. Fotografías de los cortes histológicos donde se muestra la localización de las puntas de las cánulas en el estriado. . . .	42
Figura 27. Promedios de las latencias de escape durante la sesión de entrenamiento y de prueba, de los diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona.	46
Figura 28. Promedios de las distancias de escape durante la sesión de entrenamiento y de prueba, de los diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona.	47
Figura 29. Promedios de las latencias de escape (a) y las distancias de escape (b) con error estándar durante el primer ensayo del día de prueba, de los diferentes grupos tratados con vehículo, 2 ng, 5 ng y 10 ng de corticosterona.	48
Figura 30. Promedios de la distancia recorrida con error estándar en el cuadrante donde estuvo la plataforma y en el opuesto de los diferentes grupos tratados, los asteriscos indican que los grupos difieren con respecto al grupo vehículo ($p < 0.05$)	49

Tabla 1. Se reporta el número final de individuos (n) en cada grupo.. 40