



Efecto terapéutico de la experiencia incrementada: protección contra la amnesia experimental

Gina L. Quirarte¹ y Roberto A. Prado-Alcalá
(*Universidad Nacional Autónoma de México, México*)

(Recibido 19 febrero 2003/ Received February 19, 2003)

(Aceptado 20 mayo 2003 / Accepted May 20, 2003)

RESUMEN. La administración de drogas que interfieren con la actividad de los sistemas colinérgico y serotoninérgico cerebrales produce deficiencias significativas en la consolidación de la memoria de múltiples tipos de aprendizaje. Sin embargo, cuando los sujetos experimentales son expuestos a situaciones de aprendizaje incrementado, ese mismo tratamiento amnésico deja de ser efectivo, es decir, la consolidación de la memoria se realiza cabalmente. El efecto protector también ha sido demostrado cuando se afecta la actividad sináptica de núcleos cerebrales específicos, tales como el estriado, la amígdala y la *substancia nigra*. Estos datos se contraponen a la concepción ampliamente aceptada de que la memoria depende de la actividad de un grupo selecto de sistemas neuroquímicos y de estructuras cerebrales. Proponemos que la participación de estos sistemas y estructuras no está rígidamente programada, y que depende de la calidad de la experiencia de aprendizaje. Los datos discutidos representan una base objetiva que apoya los informes clínicos de que las experiencias más significativas o más recurrentes son menos vulnerables a procesos amnésicos.

PALABRAS CLAVE. Acetilcolina. Serotonina. Aprendizaje. Memoria. Consolidación. Estudio teórico.

¹ Correspondencia: Instituto de Neurobiología, UNAM, Apartado Postal 70-228, México, D.F. 04510. E-mail: gina@servidor.unam.mx

ABSTRACT. The administration of drugs that interfere with the activity of cerebral cholinergic and serotonergic systems produces significant deficits in memory consolidation of a wide range of learning tasks. When experimental subjects are exposed to an enhanced learning experience, however, these drugs become ineffective, i.e., memory consolidation takes place without difficulty. This protective effect has also been shown after hindrance of synaptic activity of specific cerebral nuclei, such as the striatum, amygdala and substantia nigra. These data are contrary to the widely accepted notion that memory is dependent upon the activity of a select group of neurochemical systems and cerebral structures. We propose that the involvement of these systems and structures is not rigidly programmed, and that it depends upon the quality of the learning experience. The data that were discussed give objective support to the clinical reports that the most significant and recurrent experiences are less vulnerable to amnesic processes.

KEYWORDS. Acetylcholine. Serotonin. Learning. Memory. Consolidation. Theoretical study.

RESUMO. A administração de drogas que interferem com os sistemas cerebrais colinérgico e serotoninérgico produz deficiências significativas na consolidação da memória de múltiplos tipos de aprendizagem. No entanto, quando sujeitos experimentais são expostos a situações de aprendizagem aumentada, estas drogas tornam-se ineficazes, ou seja, a consolidação da memória ocorre sem dificuldade. O efeito protector também tem sido demonstrado quando se afecta a actividade sináptica de núcleos cerebrais específicos, tais como o corpo estriado, a amígdala e a substância cinzenta. Estes dados contrapõem-se à concepção amplamente aceite de que a memória depende da actividade de um grupo seleccionado de sistemas neuroquímicos e estruturas cerebrais. Propomos que a participação destes sistemas e estruturas não está rigidamente programada, e que depende da qualidade da experiência de aprendizagem. Os dados discutidos representam uma base objectiva que apoia os relatos clínicos de que as experiências mais significativas ou mais recorrentes são menos vulneráveis a processos amnésicos.

PALAVRAS CHAVE. Acetilcolina. Serotonina. Aprendizagem. Memória. Consolidação. Estudo teórico.

Introducción

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso es almacenar la información derivada de las experiencias de aprendizaje; esta función es la memoria. La capacidad de almacenamiento de información ha permitido el desarrollo de la civilización, ya que cada nueva generación recibe el legado cultural de su ambiente inmediato y también, con el desarrollo de los sistemas de comunicación, del resto de la comunidad humana. Así pues, la memoria es el puente entre el pasado y el presente. Sin la memoria, la historia individual y colectiva se iniciaría cada día de nuestras vidas, ya que en cada nuevo día tendríamos que reaprender todas las conductas que, fuera de las reflejas y las innatas, permiten que nos adaptemos a las condiciones cambiantes del medio que nos rodea. Actualmente, se acepta que la información derivada de la experiencia (apren-

dizaje) puede quedar almacenada en forma más o menos permanente a través del proceso de consolidación; en otras palabras, se infiere que la información primero se mantiene en un almacén de corta duración y poca capacidad, que constituye la memoria de corto plazo, probablemente mantenida por la actividad reverberante postulada por Hebb (1949). Si esta información es relevante podrá pasar al almacén de memoria de largo plazo en virtud de una serie de procesos fisiológicos, entre los que sobresale la síntesis de proteínas. Es indiscutible que el establecimiento de la memoria de largo plazo depende de la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisores, que ejercen su acción en diversas estructuras cerebrales. Entre aquellos, los más estudiados y de los que no hay duda acerca de su participación en la consolidación de la memoria están la acetilcolina (ACh) y la serotonina (5-HT). En este estudio teórico (Montero y León, 2002) presentaremos una somera revisión de trabajos en los que se demuestra que la administración de drogas que antagonizan la acción de estos neurotransmisores producen un grave estado amnésico, pero que estas drogas se tornan inocuas cuando se incrementa la experiencia de aprendizaje, dando así lugar a una reformulación acerca de la manera en que diversos sistemas neuroquímicos intervienen en la formación de la memoria. Recomendamos la lectura de las siguientes revisiones relacionadas con el tema: Bartus, Dean, Beer y Lippa (1982), Fibiger (1991), McGaugh (1989) y Prado-Alcalá, Fernández-Ruiz y Quirarte (1993).

Hay un gran número de informes que demuestran que la administración sistémica de drogas anticolinérgicas interfiere con la formación de la memoria. Una de las pruebas conductuales usadas en este campo es la evitación inhibitoria, también llamada prevención pasiva², y consistentemente se ha encontrado un profundo estado amnésico producido por inyecciones de escopolamina aplicadas antes o después del entrenamiento (Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990; Rush, 1988; Spignoli, Magnani y Pepeu, 1987), aunque también se han señalado algunos resultados negativos (Lewis y Bergman, 1972). Hemos podido determinar que dentro de la gran variedad de receptores colinérgicos muscarínicos, cuando menos la participación del tipo M₁ es crítica para la consolidación de la memoria de esta tarea (Roldán, Bolaños-Badillo, González-Sánchez, Quirarte y Prado-Alcalá, 1997). En años recientes, se han estudiado los efectos de manipulaciones del sistema colinérgico sobre la adquisición y retención de tareas entrenadas en laberintos convencionales, en el laberinto radial y en el laberinto acuático de Morris. Aquí también los anticolinérgicos producen una interferencia importante con estos procesos mnémicos (Lamberty y Gower, 1991; Spangler, Rigby e Ingram, 1986). En vista de que el bloqueo de receptores colinérgicos produce amnesia, uno esperaría

² En una situación típica de evitación inhibitoria, una rata es colocada en un compartimiento iluminado, separado por una puerta deslizante de otro oscuro. Cuando la puerta es abierta, la rata cruza al compartimiento oscuro (debido a su fobia innata). Una vez que ha cruzado, se le administra un leve choque eléctrico en las patas. Veinticuatro horas después se repite el procedimiento y se puede observar que la rata no pasa de nuevo al compartimiento en el que se le aplicó el choque el día anterior. Esta conducta de inhibición implica que la rata almacenó en la memoria de largo plazo la experiencia aversiva. En contraste, las ratas que nunca recibieron el choque durante la primera sesión vuelven a pasar al compartimiento oscuro al día siguiente.

el efecto opuesto al administrar drogas que facilitan la transmisión colinérgica. Definitivamente éste es el caso. La inyección de compuestos que estimulan la liberación de ACh, ya sea directamente o a través del bloqueo de autorreceptores muscarínicos (que cuando son activados inhiben la liberación de ACh), mejora significativamente la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria en ratas normales, así como la memoria de corto plazo en ratas seniles con baja ejecución. Efectos equivalentes sobre la evitación inhibitoria se han visto por la administración de fisostigmina (Gower, 1987).

Otra línea de investigación que ha atraído la atención de investigadores en este campo es el estudio de tratamientos que pudieran reducir estados amnésicos preexistentes. Se ha encontrado que drogas que facilitan la actividad sináptica colinérgica revierten deficiencias mnémicas producidas experimentalmente. Por ejemplo, se ha demostrado que la escopolamina administrada antes del entrenamiento produce amnesia de la evitación inhibitoria; este efecto amnésico es revertido por los agonistas colinérgicos oxotremorina, arecolina y BM-5. La amnesia producida por la escopolamina también es revertida por la THA, un compuesto que inhibe a las acetilcolinesterasas y bloquea la unión (*binding*) en los receptores M_1 y M_2 (Nielsen, Mena, Williams, Nocerini y Liston, 1989). Siguiendo el mismo orden de ideas, la inyección en los ventrículos cerebrales de AF64A (inhibidor irreversible de la captura de alta afinidad de colina en las terminales nerviosas) (Fisher, 1986) produce deficiencias en la retención de la tarea de evitación. La arecolina y la fisostigmina (Yamasaki, Kato, Kurihara y Nagaoka, 1991), así como el AF102B (un agonista altamente selectivo del receptor tipo M_1) revirtieron las deficiencias producidas por el AF64A (Fisher *et al.*, 1991). Otras tareas conductuales que se han estudiado en relación con la reversión de la amnesia son los laberintos acuático y en T. De nuevo, el AF102B y su transisómero, el AF102A, revirtieron las deficiencias producidas en las memorias de trabajo y de referencia por la toxina AF64A en el laberinto acuático de Morris (Fisher *et al.*, 1991). Similarmente, la administración intraventricular de hemicolinio-3 interfirió con el aprendizaje espacial en el laberinto acuático. Agentes que a través de diferentes mecanismos promueven la acción de la ACh, tales como la THA, la fisostigmina, la arecolina y la oxotremorina antagonizaron dicha interferencia (Hagan, Jansen y Broekkamp, 1989). Como era de esperar, la administración de AF64A deterioró significativamente las funciones mnémicas relacionadas con la ejecución de la alternación retardada en el laberinto en T. El AF102B resultó ser efectivo para disminuir las deficiencias en la adquisición y ejecución de esta tarea (Nakahara, Iga, Saito, Mizobe y Kawanishi, 1989).

En conjunto, éstos y otros datos nos permiten aceptar que neuronas que contienen ACh juegan un papel muy importante en los procesos de memoria, aunque, como veremos después, una serie de experimentos relativamente recientes ponen un límite a la participación de este neurotransmisor y a la de algunos otros en procesos mnémicos. Así, como en el caso del sistema colinérgico, hay muchos datos en la literatura que apoyan la hipótesis de que la serotonina es indispensable para el establecimiento de la memoria de largo plazo. A continuación haremos un breve análisis relacionado con este punto.

Existen informes acerca de los efectos de la aplicación sistémica de agentes serotoninérgicos sobre la adquisición y consolidación de información. Una de las dro-

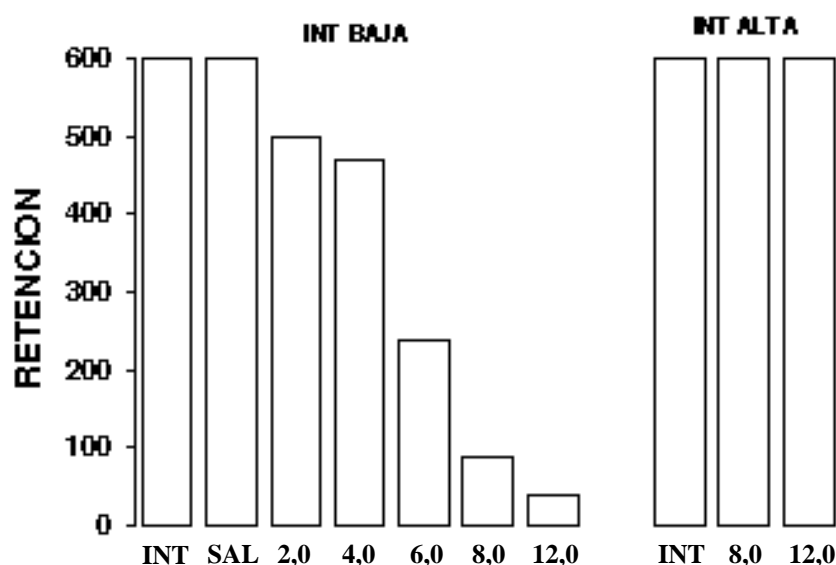
gas que más se ha empleado en el estudio de la participación de la 5-HT en procesos de aprendizaje y memoria es la p-cloranfetamina (PCA), que induce la liberación de 5-HT (Fuller, 1992). Resulta muy interesante que la liberación aguda de 5-HT, inducida por la PCA, es seguida por una degeneración selectiva y a largo plazo de las terminales serotoninérgicas (Fuller, Perry y Molloy, 1975). Se ha encontrado consistentemente que la aplicación intraperitoneal de PCA produce un cuadro amnésico en la tarea de evitación inhibitoria (Archer, 1982; Dunn, 1980; Galindo, Medina, Salado, Quirarte y Prado-Alcalá, 2000; Solana-Figueroa, Quirarte y Prado-Alcalá, 1999) y en la prevención activa (Galindo, Medina, Quirarte y Prado-Alcalá, 2001; Ogren, 1982, 1985), aunque puede producir mejoría en pruebas de discriminación de estímulos (Altman, Ogren, Berman y Normile, 1989). En una importante serie de estudios realizados recientemente, se ha iniciado la “disección” farmacológica de los posibles tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos que pudieran estar involucrados en procesos mnémicos. Estos estudios han demostrado que existe una compleja interacción entre estos receptores. Por ejemplo, se señaló que la estimulación de los receptores presinápticos 5-HT_{1B/1D} interfiere con la consolidación del aprendizaje, mientras que la estimulación de los receptores 5-HT_{2A/2C} produce una mejoría en la consolidación, tal como lo hacen los agonistas 5-HT₂ (Meneses, 1999). Parece ser que la 5-HT no sólo está involucrada en la consolidación de la memoria, sino también en la adquisición de información, ya que la conducta de automoldeamiento se facilita por la estimulación pre-entrenamiento de los receptores 5-HT_{1A} y de los 5-HT₄, aunque la activación post-entrenamiento de éstos últimos deterioraron la consolidación (Meneses, 2002).

El efecto protector contra tratamientos amnésicos

Durán-Arévalo *et al.* (1990), utilizando la tarea de evitación inhibitoria, confirmaron el clásico efecto amnésico producido por la administración intraperitoneal de escopolamina y además contribuyeron a este campo con un importante hallazgo. Cuando los animales de experimentación fueron entrenados de igual manera, pero aumentando la intensidad del estímulo aversivo, el tratamiento con el anticolinérgico no produjo deficiencia alguna en la memoria (véase la Figura 1). Este resultado indicaba que la ACh es necesaria para la consolidación de la memoria en condiciones de entrenamiento que habitualmente se usan en los laboratorios de investigación (es decir, con intensidades de choque eléctrico suficiente para que los animales muestren el aprendizaje), pero no lo es cuando los sujetos son sometidos a una experiencia incrementada de aprendizaje (es decir, con intensidades de choque relativamente altas).

Con el propósito de determinar si el efecto protector producido por el incremento en la intensidad del choque eléctrico (reforzador) se establece gradual o súbitamente, se entrenaron grupos independientes de ratas en la misma tarea de evitación inhibitoria, empezando con una intensidad normal y aplicando incrementos de 0,1 mA. La escopolamina produjo el esperado estado amnésico en los animales entrenados con las intensidades normales y un poco mayores (entre 2,0 y 2,7 mA); sin embargo, con un incremento ulterior de apenas 0,1 mA (es decir, con 2,8 mA) el anticolinérgico no

FIGURA 1. Medianas de retención (en segundos) obtenidas 24 horas después del entrenamiento en evitación inhibitoria con intensidad de choque eléctrico baja o alta.

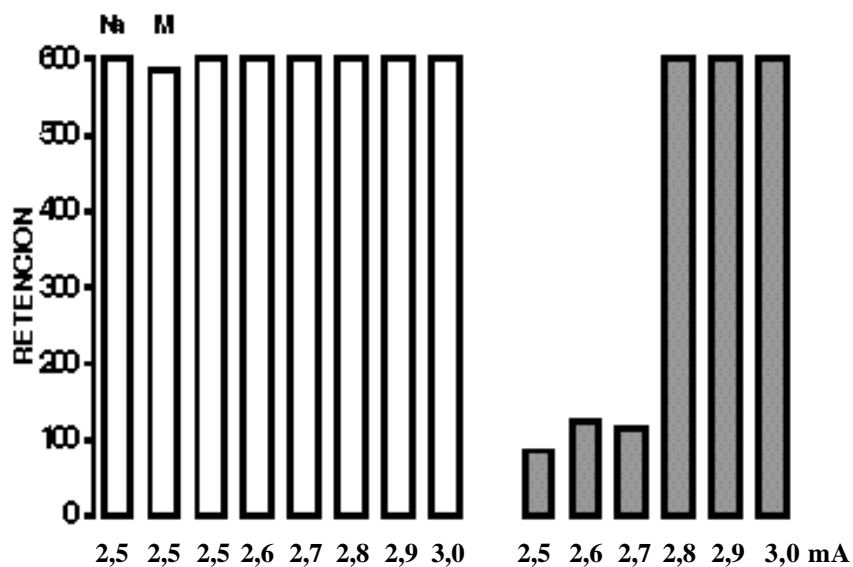


Abreviaciones: INT, animales íntegros; SAL, inyectados con solución salina isotónica; el resto de los grupos fue inyectado con escopolamina (2,0, 4,0, 6,0 u 8,0 mg/kg). Todas las inyecciones se administraron 5 minutos después del entrenamiento, por vía intraperitoneal.

produjo alteración alguna (véase la Figura 2). Estos resultados indican que la ACh es necesaria para la consolidación de la memoria, y que al incrementar la magnitud del reforzador se alcanza un umbral a partir del cual la actividad colinérgica del sistema nervioso central no es necesaria para el proceso de consolidación (Cruz-Morales, Durán-Arévalo, Díaz del Guante, Quirarte y Prado-Alcalá, 1992). Tanto el efecto protector del alto reforzamiento como su establecimiento a partir de una intensidad umbral fue confirmado un año más tarde (Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García y Prado-Alcalá, 1993).

El efecto protector en contra de la amnesia producido por el incremento en la experiencia de aprendizaje dio lugar a la hipótesis de que el mismo efecto se encontraría al bloquear la actividad del sistema serotoninérgico. Solana-Figueroa, Salado-Castillo, Quirarte, Galindo y Prado-Alcalá (2002) entrenaron ratas que fueron inyectadas con PCA 30 minutos antes de ser sometidas al entrenamiento de evitación inhibitoria; diferentes grupos recibieron una de varias intensidades de choque eléctrico. Recuérdese que este tratamiento produce la liberación cerebral masiva de serotonina. Como puede apreciarse en la Figura 3 los resultados corroboraron el efecto protector producido por

FIGURA 2. Medianas de retención (en segundos) obtenidas 24 horas después del entrenamiento en evitación inhibitoria. Los números bajo las barras representan la intensidad de choque eléctrico, en miliamperios, aplicado durante el entrenamiento.

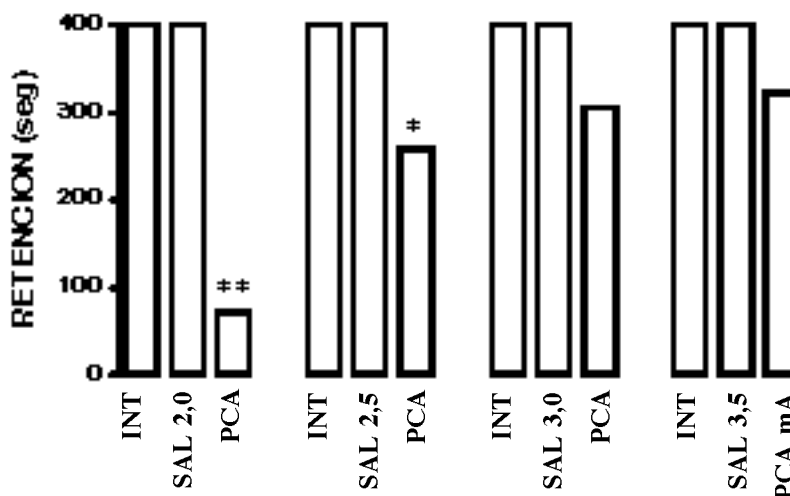


Abreviaciones: Na, animales inyectados con solución salina; M, inyectados con metilescopolamina (droga anticolinérgica que no atraviesa la barrera hematoencefálica). El resto de las barras blancas representa la ejecución de grupos de animales intactos. Las barras oscuras representan la retención de grupos de animales tratados con 8,0 mg/kg. de escopolamina, 5 minutos después del entrenamiento.

el incremento en la magnitud del reforzador negativo, ya que aquellos animales que fueron entrenados con intensidades relativamente bajas sufrieron de amnesia, mientras los que recibieron un choque relativamente intenso tuvieron una excelente ejecución de la tarea. En otras palabras, la PCA fue totalmente inefectiva para producir el cuadro amnésico que había sido señalado en la literatura.

El efecto protector contra la interferencia con la memoria, producida por la administración de PCA, ha sido corroborado y extendido a otro tipo de aprendizaje: la evitación o prevención activa; ésta, en contraste con la de evitación inhibitoria, implica que los sujetos deben desplegar una activación motora, para así evitar que les sea aplicado un estímulo aversivo. En virtud de que la tarea se aprende a lo largo de varios ensayos, y se puede estudiar su retención a lo largo de varias sesiones, es posible estudiar el efecto de variables independientes sobre el proceso de adquisición, así como sobre el de retención o memoria de largo plazo. Se estudiaron grupos de ratas a las que se aplicó la PCA 30 minutos antes del entrenamiento de evitación activa en una sesión de 20 ensayos. En grupos independientes se aplicó una de varias intensidades de choque eléctrico, encontrándose una deficiencia significativa en la adquisición de esta tarea

FIGURA 3. Medianas de retención (en segundos) de ratas intactas (INT) y de ratas que fueron inyectadas, ip, con salina (SAL) o con 2,5 mg/kg de p-cloroanfetamina (PCA) y entrenadas con 2,0, 2,5, 3,0 ó 3,5 mA. Las inyecciones e administraron 30 min antes del entrenamiento.

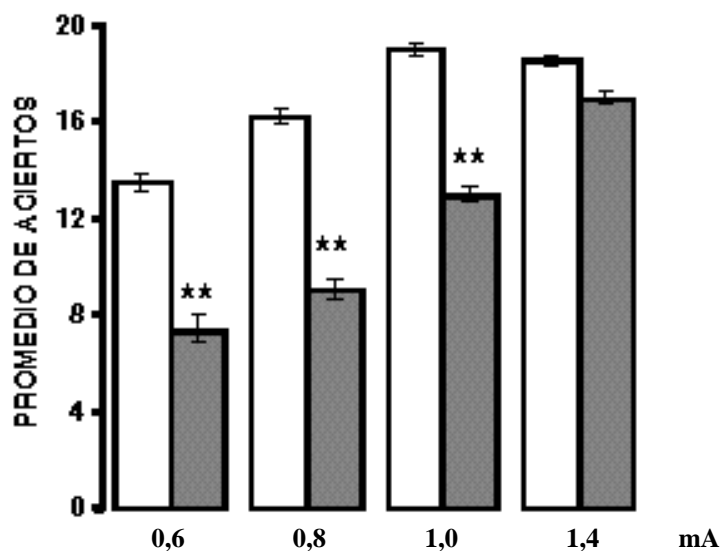


*p < 0,02; **p < 0,0005 vs SAL

en los grupos que recibieron intensidades bajas; en contraste, cuando el entrenamiento se llevó a cabo aplicando una intensidad alta, los animales mostraron un aprendizaje perfecto. Cuando se les probó la capacidad de memoria de largo plazo para esta tarea se encontró un cuadro similar: la PCA produjo amnesia en todos los grupos, excepto en el que fue sometido a una experiencia incrementada (véase la Figura 4) (Galindo *et al.*, 2001).

Tomados en conjunto, los experimentos descritos en este artículo sugieren fuertemente que: a) la actividad normal de los sistemas colinérgico y serotoninérgico cerebrales es indispensable para que se lleve a cabo el proceso de consolidación de la memoria; b) en condiciones de un aprendizaje incrementado, esos sistemas neuroquímicos pueden participar en el proceso de consolidación, pero ninguno de ellos es necesario para dicha función; y c) cuando en condiciones de aprendizaje incrementado se interfiere con la actividad de cualesquiera de esos sistemas neuroquímicos, los sistemas que mantienen su actividad normal son suficientes para que se establezca la memoria de largo plazo. Además de las conclusiones puntuales que se derivan de las investigaciones descritas, los datos presentados permiten hacer inferencias acerca de la manera en que el sistema nervioso procesa la información que quedará almacenada en la memoria. Así, se puede proponer que al igual que la participación de los sistemas colinérgico y serotoninérgico depende de la magnitud de la experiencia de aprendizaje, también ciertas estructuras cerebrales tendrían una participación diferencial ante diferencias en la

FIGURA 4. Promedio de aciertos (\pm error estándar de la media) obtenidos durante la sesión de retención por grupos de ratas entrenadas con 0,6, 0,8, 1,0 ó 1,4 mA e inyectadas, intraperitonealmente con solución salina isotónica (barras blancas) o con 10 mg/kg de PCA (barras rayadas) siete días antes del entrenamiento.



** $p < 0,01$ vs su control

fuerza del aprendizaje. Esta propuesta ha encontrado un fuerte apoyo experimental. Cuando se interfiere con la actividad sináptica del estriado, *substancia nigra* y la amígdala, se produce una deficiencia significativa en la consolidación de la memoria de la tarea de evitación inhibitoria. Sin embargo, cuando los sujetos experimentales son entrenados con intensidades relativamente altas de estimulación aversiva, la inactivación de esas estructuras se torna inocua (para una revisión consultar a Prado-Alcalá, 1995).

En definitiva, los datos presentados no apoyan la visión actual de que la consolidación de la memoria está mediada por un conjunto más o menos rígido de sistemas de neurotransmisión y de estructuras cerebrales particulares. Por el contrario, parece ser que éste es un proceso muy dinámico, que se apoya en una interacción compleja de mecanismos cerebrales, que depende de las características cualitativas de la experiencia de aprendizaje, y que diferentes estructuras cerebrales son esenciales para llevar a cabo la consolidación, pero dejan de serlo cuando las condiciones de aprendizaje cambian. Para concluir, esta línea de investigación experimental representa un punto de unión con el campo de la clínica. Existe una amplia documentación acerca de que los eventos particulares en la vida de un individuo, que le son importantes, que tienen un alto contenido emocional y los que simplemente se derivan de experiencias relativamente neutras, pero que se repiten con mucha frecuencia, producen un recuerdo más preciso

y duradero, es decir, se almacenan en la memoria más firmemente. Potencialmente, este tipo de investigación podría llevarnos a comprender la manera en que el sistema nervioso procesa la información de determinadas experiencias para poder guardarlas en forma más o menos permanente. Idealmente, a partir de este conocimiento se podrían derivar estrategias de entrenamiento para individuos con problemas de aprendizaje y memoria.

Referencias

- Altman, H. J., Ogren, S. O., Berman, R.F. y Normile, H.J. (1989). The effects of p-chloroamphetamine, a depletor of brain serotonin, on the performance of rats in two types of positively reinforced complex spatial discrimination tasks. *Behavioral and Neural Biology*, 52, 131-44
- Archer, T. (1982). Serotonin and fear retention in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96, 491-516.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. y Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408-417.
- Cruz-Morales, S. E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M. A., Quirarte, G. y Prado-Alcalá, R. A. (1992). A threshold for the protective effect of overreinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 57, 256-259.
- Dunn, A. J. (1980). Neurochemistry of learning and memory: An evaluation of recent data. *Annual Review of Psychology*, 31, 343-390.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. E. y Prado-Alcalá, R. A. (1990). Is acetylcholine involved in memory consolidation? *Brain Research Bulletin*, 24, 725-727.
- Fibiger, H. C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: A review of recent evidence. *Trends in Neurosciences*, 14, 220-223.
- Fisher, A. (1986). Potential animal models for senile dementia of Alzheimer's type, with emphasis on AF64A-induced cholinotoxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 26, 161-181.
- Fisher, A., Brandeis, R., Karton, Y., Pittel, Z., Gurwitz, D., Haring, R., Sapir, M., Levy, A. y Heldman, E. (1991). (+)-cis-2-methylspiro(1,3-oxathiolane-5,3')quinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 392-403.
- Fuller, R. W. (1992). Effects of P-chloroamphetamine on brain serotonin neurons. *Neurochemical Research*, 17, 449-456.
- Fuller, R. W., Perry, K. W. y Molloy, B. B. (1975). Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 193, 796-803.
- Galindo, L. E., Medina, A. C., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R. A. (2001). *Effects of p-chloroamphetamine on active avoidance learning trained with low and high foot-shock*. Trabajo presentado en el congreso anual de la Society for Neuroscience, San Diego.
- Galindo, L. E., Medina, A. C., Salado, R., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R.A. (2000). *Effects of p-chloroamphetamine on short- and long-term memory*. Trabajo presentado en el congreso anual de la Society for Neuroscience, Nueva Orleans.
- Gower, A. J. (1987). Enhancement by secoverine and physostigmine of retention of passive avoidance response in mice. *Psychopharmacology*, 91, 326-329.

- Hagan, J. J., Jansen, J. H. y Broekkamp, C. L. (1989). Hemicholinium-3 impairs spatial learning and the deficit is reversed by cholinomimetics. *Psychopharmacology*, 98, 347-356.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. Nueva York: Wiley.
- Lamberty Y. y Gower A. J. (1991). Cholinergic modulation of spatial learning in mice in a Morris type water maze. *Archives Internationales de Pyarmacodynamie et de Thérapie*, 309, 5-19.
- Lewis, D. J. y Bergman, N. J. (1972). The cholinergic system, amnesia and memory. *Physiology and Behavior*, 8, 511-514.
- McGaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, 112, 255-287.
- Meneses, A. (1999). 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 1111-1125.
- Meneses A. (2002). Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT(1-7) receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 309-319.
- Montero, I. y León, O.G. (2002). Clasificación y descripción de las metodologías de investigación en Psicología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 503-508.
- Nakahara, N., Iga, Y., Saito, Y., Mizobe, F. y Kawanishi, G. (1989). Beneficial effects of FKS-508 (AF102B), a selective M₁ agonist, on the impaired working memory in AF64A-treated rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 51, 539-547.
- Nielsen, J. A., Mena, E. E., Williams, Y. H., Nocerini, M. R. y Liston, D. (1989). Correlation of brain levels of 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) with neurochemical and behavioral changes. *European Journal of Pharmacology*, 173, 53-64.
- Ogren, S. O. (1982). Forebrain serotonin and avoidance learning: Behavioural and biochemical studies on the acute effect of p-chloroamphetamine on one-way active avoidance learning in the male rat. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 16, 881-895.
- Ogren, S. O. (1985). Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. *Acta Physiologica Scandinavica, Supl.* 544, 1-71.
- Prado-Alcalá, R. A. (1995). Serial and parallel processing during memory consolidation. En G. L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni y R. A. Prado-Alcalá (eds.), *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory* (pp. 57-65). Mahwah, N. J.: Erlbaum.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-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* (pp. 59-71). Londres: Taylor and Francis.
- Quirarte, G., Cruz-Morales, S. E., Díaz del Guante, M. A., García, M. y Prado-Alcalá, R. A. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, 32, 521-524.
- Roldán, G., Bolaños-Badillo, E., González-Sánchez, H., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá, R. A. (1997). Selective M1 muscarinic receptor antagonists disrupt memory consolidation of inhibitory avoidance in rats. *Neuroscience Letters*, 230, 93-96.
- Rush, D. K. (1988). Scopolamine amnesia of passive avoidance: A deficit of information acquisition. *Behavioral and Neural Biology*, 50, 255-278.
- Solana-Figueroa, R., Quirarte, G. L. y Prado-Alcalá R.A. (1999). Effects of pre-training systemic administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance trained with high and low foot-shock. *Revista Mexicana de Psicología*, 2, 211-215.
- Solana-Figueroa, R., Salado-Castillo, R., Quirarte, G.L., Galindo, L.E. y Prado-Alcalá R.A. (2002). Enhanced inhibitory avoidance training protects against the amnesic effect of p-chloroamphetamine. *Life Sciences*, 71, 391-399.

- Spangler, E. L., Rigby, P. e Ingram, D. K. (1986). Scopolamine impairs learning performance of rats in a 14-unit T-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25, 673-679.
- Spignoli, G., Magnani, M. G. y Pepeu, G. (1987). Effect of pyroglutamic acid stereoisomers on ECS and scopolamine-induced memory disruption and brain acetylcholine levels in the rat. *Pharmacological Research Communications*, 19, 901-912.
- Yamasaki, N., Kato, K., Kurihara, E. y Nagaoka, A. (1991). Cholinergic drugs reverse AF64A-induced impairments of passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology*, 103, 215-222.