



UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO  
*Cuna de héroes, crisol de pensadores*

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Tesis:

**“Efecto de la disminución de Serotonina Prefrontal,  
sobre la Actividad Eléctrica del circuito Prelímbico-  
Amígdala, expresada durante la Inversión del  
Aprendizaje Espacial, en ratas”.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Bióloga  
**Yoana Estrada Reyes**

Dirección de tesis:

Doctor en Ciencias Biomédicas  
José Miguel Cervantes Alfaro

Doctor en Física  
Miguel Ángel López Vázquez

Morelia, Michoacán,  
Julio, 2017.



## **DEDICATORIA**

A quien de la manera más desinteresada y honesta nos brindó su invaluable tiempo, dedicación, confianza y amistad.

“La gente que espera analizar la naturaleza sin usar matemáticas debe resignarse a un reducido entendimiento”

Richard Feynman

**A la memoria del Doctor Humberto Ruíz Vega**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Miguel Cervantes Alfaro, por la confianza y el respaldo que le brindó en todo momento al proyecto, a mí, al CIBIMI. Por la amena y acertada manera de compartir su conocimiento y, por los regaños que no van al saco roto.

Al Dr. Miguel Ángel López Vázquez, por la oportunidad y la dedicación que le brindó al proyecto. Gracias por los años de confianza, de esfuerzo por interpretar las ideas y por la libertad de opinión, ha sido una gran experiencia formar parte del laboratorio.

A la Dra. María Esther Olvera Cortés, quien siempre ha figurado como un elemento imprescindible tanto para el desarrollo del presente proyecto, como en nuestra formación. Gracias por su invaluable apoyo y confianza.

Al comité tutorial, Dra. Marisela Hernández González, Dra. Graciela Letichipía Vallejo y Dra. Marcia Gauthereau Torres, porque sus observaciones enriquecieron el resultado final del presente trabajo.

A mi gran amiga Angélica, por las llamadas de atención, la paciencia, las palabras de aliento, por escuchar, respetar y compartir teorías, y ese sin fin de absurdos planes.

Al pasante de Q.F.B. y compañero de laboratorio Aldo Iván Nava, quien fue un importante apoyo en el proceso de registro. Y por supuesto le agradezco el trabajo que ha realizado en el bioterio. ¡No renunció! pese a lo tedioso del trabajo.

A Venice, Areli, Alejandro (Paco), Lucí, Maribel, por la confianza, el apoyo y sobre todo por la sincera amistad, ha sido un placer coincidir y aún más compartir con ustedes.

La Maestría en Ciencias de la Salud de la  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo  
Pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT

La estudiante de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo  
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas  
“Dr. Ignacio Chávez”  
División de estudios de Posgrado  
Laboratorio de Neurociencias  
Recibió beca del CONACyT  
durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

La presente investigación se realizó en:

**Laboratorio de Neurociencias**

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

**Laboratorio de Neuroplasticidad de los procesos cognoscitivos**

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI)

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

**Laboratorio de Neurofisiología experimental**

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI)

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

## **Abreviaturas.**

**CPF:** Corteza prefrontal

**PL:** Corteza prelímbica

**IL:** Corteza infralímbica

**COF:** Corteza Orbitofrontal

**ABL:** Amígdala basolateral

**5-HT:** Serotonina

**DA:** Dopamina

**NDR:** Núcleos del Rafé Dorsal

**5,7-DHT:** 5,7- Dihidroxitripamina

**AEC:** Actividad eléctrica cerebral

**Hz:** Hertz

**Ln:** Logaritmo natural

**mg:** Miligramos

**Kg:** Kilogramos

**i.p:** Intraperitoneal

**mm:** Milímetros

# ÍNDICE

	Página
<b>1. RESUMEN</b>	1
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>3. ANTECEDENTES</b>	5
3.1. La corteza prefrontal.	5
3.2. El comportamiento flexible.	10
3.3. La amígdala.	13
3.4. Circuito neural CPF-ABL.	15
3.5. Sistema serotoninérgico.	17
3.6. Actividad eléctrica cerebral.	21
3.7. Estudios experimentales entorno al comportamiento flexible.	25
3.8. Investigación clínica.	32
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	35
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b>	36
<b>6. HIPÓTESIS</b>	37
6.1. HIPÓTESIS GENERAL.	37
6.2. HIPÓTESIS PARTICULARES.	37
<b>7. OBJETIVOS</b>	38
7.1. OBJETIVO GENERAL.	38
7.2. OBJETIVOS PARTICULARES.	38
<b>8. METODOLOGÍA</b>	39
8.1. Lesión del sistema serotoninérgico de la corteza prefrontal.	41
8.2. Implante de electrodos.	43
8.3. Pruebas de aprendizaje y memoria espacial con registro simultaneo de la actividad eléctrica cerebral.	43
8.4. Registro de la actividad eléctrica cerebral (AEC).	45
8.5. Determinación de la concentración de serotonina en la corteza prefrontal.	46
8.6. Localización de la posición de los electrodos de registro en el cerebro.	47

8.7. Estadística.	47
8.7.1. Variables conductuales.	47
8.7.2. Variables electrofisiológicas.	47
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>49</b>
9.1. Localización de la posición de los electrodos de registro.	49
9.2. Determinación de Serotonina (5-HT) en CPFm.	49
9.3. Análisis del aprendizaje espacial y el aprendizaje de inversión.	50
9.3.1. Adquisición del aprendizaje espacial.	50
9.3.2. Aprendizaje de inversión.	52
9.4. Análisis de la actividad eléctrica.	56
9.4.1. Potencia relativa de la actividad theta en la Corteza Prelímbica (PL).	56
9.4.1.1. Aprendizaje espacial.	56
9.4.1.2. Aprendizaje de inversión	63
9.4.2. Potencia relativa de la actividad theta en la Amígdala Basolateral (ABL).	68
9.4.2.1. Aprendizaje espacial.	68
9.4.2.2. Aprendizaje de inversión.	74
<b>10. DISCUSIÓN</b>	<b>81</b>
<b>11. CONCLUSIÓN</b>	<b>88</b>
<b>12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>90</b>
<b>Número total de páginas:</b>	<b>105</b>



## 1. RESUMEN.

El comportamiento flexible requerido para la adquisición y establecimiento del aprendizaje de inversión está sustentado por la función de la corteza prefrontal y es sensible a la integración de la información emocional que es procesada por la amígdala. La corteza prelímbica (PL) y la amígdala basolateral (ABL), presentan una conexión sináptica recíproca que forma el circuito PL-ABL, el cual se encarga de generar conductas complejas de adaptación a los cambios del ambiente. El sistema serotoninérgico ejerce una importante función moduladora sobre la función del circuito PL-ABL y el establecimiento del aprendizaje de inversión. La serotonina regula la actividad theta expresada durante los procesos de aprendizaje y memoria, por lo que es posible considerar que la lesión del sistema serotoninérgico repercute sobre las características de la actividad Theta expresada en el circuito PL-ABL durante el aprendizaje de inversión. En el presente trabajo, se realizó la lesión de las terminales serotoninérgicas (5-HT) prefrontales, para evaluar el efecto de la lesión sobre la adquisición de una tarea de aprendizaje de inversión espacial en el laberinto acuático de Morris, así como sobre la actividad theta que sustentó tal aprendizaje. Para ello se utilizaron ratas Sprague Dawley, a las cuales se les indujo la lesión de las terminales 5-HT y se les colocó un electrodo de registro en la corteza PL y otro en la ABL. Se realizó la evaluación de las pruebas de aprendizaje y memoria espacial, así como del aprendizaje de inversión y se registró simultáneamente la actividad eléctrica cerebral. La lesión de las terminales 5-HT redujo al 90% la concentración de la serotonina prefrontal, lo cual no afectó el aprendizaje espacial. La disminución de la serotonina prefrontal durante el aprendizaje espacial favoreció el decremento de la actividad theta de baja frecuencia, el incremento de la actividad theta en las frecuencias alta y máxima en la PL. Así mismo, en la ABL la lesión 5-HT prefrontal indujo la disminución de la actividad theta baja y el aumento de la actividad theta alta. Por otra parte, durante la adquisición del aprendizaje de inversión la disminución de la 5-HT prefrontal no repercutió sobre la actividad theta de la corteza PL, contrario a lo observado en la ABL donde tal disminución produjo un incremento en la actividad theta de alta frecuencia. Los resultados sugieren que la disminución de serotonina prefrontal induce desinhibición de la actividad eléctrica en la PL con el aumento de la actividad theta de la PL y de la ABL, durante la expresión de procesos cognoscitivos, y posiblemente alteraciones funcionales a largo plazo de las estructuras cerebrales conectadas con la PL.

**Palabras clave:** aprendizaje de inversión espacial, corteza prefrontal, amígdala basolateral, serotonina, actividad theta.

---

## ABSTRACT.

The flexible behavior required for the acquisition and establishment of reversal learning is supported by the function of the prefrontal cortex and is sensitive to the integration of emotional information that is processed by the amygdala. The prefrontal (PL) cortex and the basolateral amygdala (BLA), present a reciprocal synaptic connection that forms the PL-BLA circuit, which is responsible for generating complex behavior to adapt to changes in the environment. The serotonergic system exerts an important modulating function on the PL-BLA circuit function and the establishment of reversal learning. Serotonin regulates the theta activity expressed during the learning and memory processes, so it is possible to consider that the lesion of the serotonergic system affects the characteristics of theta activity expressed in the PL-BLA circuit during the reversal learning. In the present work, the lesion of the prefrontal serotonergic (5-HT) terminals was performed using the neurotoxic 5,7-dihydroxytryptamine, to evaluate the effect of the lesion on the acquisition of a spatial reversal learning task in the Morris water maze, as well as about the theta activity that underpin such learning. Male Sprague Dawley rats were used, which lesion of the 5-HT terminals was induced and a recording electrode was placed in the PL cortex and another in the BLA. The evaluation of the task of learning and spatial memory, as well as of the reversal learning was carried out and the electrical activity was recorded simultaneously cerebral. Injury of the 5-HT terminals reduced the concentration of prefrontal serotonin to 90%, which did not affect spatial learning. The decrease of the prefrontal serotonin during spatial learning favored the decrease of theta low frequency activity, the increase of theta activity in the high and maximum frequency in the PL cortex. Likewise, in BLA the 5-HT prefrontal lesion induced the decrease of theta low frequency activity and increased theta high frequency activity. On the other hand, during the acquisition of reversal learning the decrease of the prefrontal serotonin did not affect the Theta activity in the PL cortex, contrary to what was observed in the BLA, where this increase produced in the high frequency theta activity. The present results suggest that the lesion of serotonergic afferent endings, leading to an important decrease in the serotonin content in the PL induces disinhibition of the prefrontal electrical activity increasing of the PL and the BLA theta activity, during the expression of cognitive processes and possibly long term functional alteration of brain structures connected with the PL.

---

## 2. INTRODUCCIÓN.

La capacidad de aprender y de hacer uso de la información previamente adquirida, al evocarla de los almacenes neuronales de memoria, es fundamental para el desarrollo de conductas flexibles indispensables para la sobrevivencia y la adaptación de los animales, (incluidos los seres humanos) a un medio ambiente que se modifica constantemente.

El interés por el estudio del comportamiento flexible surge a partir de la evidencia clínica de trastornos psiquiátricos como el desorden obsesivo-compulsivo, la farmacodependencia, los trastornos de estrés pos-traumático, la depresión y la esquizofrenia. En estos trastornos, se presentan alteraciones en la capacidad de aprendizaje y de memoria, deficiencias en el control emotivo asociado a la percepción de los estímulos ambientales, lo que da lugar a la expresión de patrones de conducta inflexibles que pueden interferir con, y eventualmente impedir la adaptación de los individuos a su entorno (Izquierdo y Jentsch, 2012). En este sentido, los estudios de imagenología mediante resonancia magnética funcional (fMRI), o electroencefalografía (EEG), muestran alteración de la actividad neuronal de la corteza prefrontal (CPF) en estos pacientes psiquiátricos, en comparación a la actividad neuronal prefrontal en individuos sanos. Por otro lado, en estudios *post mortem*, se han identificado bajas concentraciones de neurotransmisores, como la serotonina, en la CPF de pacientes con estos trastornos neuro-psiquiátricos. La presencia de dichas alteraciones neurofisiológicas y neuroquímicas de manera consistente en los pacientes con las patologías psiquiátricas referidas, ha sugerido una participación preponderante tanto de la CPF, como de la comunicación celular dependiente de serotonina para el control adecuado del funcionamiento cerebral involucrado en determinados patrones de conducta (Ferrarelli et al., 2012; Floresco, Zhang y Enomoto, 2009; Millet, 2013; Wolf, 2015).

Con base en lo anterior, el estudio experimental de las características y de los procesos cerebrales del comportamiento flexible, ha sido abordado considerando que este patrón de comportamiento tiene como sustrato neurofisiológico a la CPF junto con las vías de conexión que conducen información aferente a la CPF procedente del sistema límbico, en especial de la amígdala, que dicha interacción entre la CPF y la amígdala es regulada por la actividad del sistema de neurotransmisión serotoninérgico y que se manifiesta a través de la generación de actividad eléctrica oscilatoria subyacente a diferentes estados neurofisiológicos, cuyas características pueden proporcionar información acerca del funcionamiento cerebral, tanto en condiciones normales como patológicas.

---

### 3. ANTECEDENTES.

#### 3.1. La corteza prefrontal.

La CPF se define anatómicamente, en las diversas especies de mamíferos según Rosse y Woolsey (1948), como el área cortical que posee conexiones recíprocas con el núcleo dorsomedial del tálamo. Presenta una citoarquitectura heterogénea, conformada principalmente por neuronas de tipo piramidal de origen glutamatérgico y de interneuronas de origen GABAérgico, distribuidas de manera diferencial en cinco láminas celulares (Mengod, Palacios y Cortés, 2015).

El núcleo del tálamo que se conecta con la CPF, en los primates se divide en tres componentes principales: el magnocelular, que envía proyecciones a las zonas medial y orbital prefrontal; el parvocelular ubicado en la porción lateral, que envía proyecciones principalmente a la región lateral prefrontal y; por último el componente paralaminar correspondiente a la porción medial del núcleo, situada entre la lámina parvocelular y la lámina interna, que proyecta hacia la parte frontal (área 8 según Brodmann) de la corteza (Fuster, 1997). A partir de estas vías de proyección la CPF recibe información de otras estructuras subcorticales que ha sido previamente procesada en el núcleo dorsomedial; por ejemplo, la porción magnocelular recibe información de la formación reticular mesencefálica, de la amígdala, de la corteza prepiriforme y de la corteza temporal inferior; y la porción parvocelular recibe proyecciones de la sustancia negra y la formación reticular (Fuster, 2008). Estas últimas conexiones presuponen la relación de la CPF con estructuras involucradas en el control del movimiento. Por su parte, el cerebelo y el globo pálido también envían información motora a la CPF a través de una conexión con el núcleo dorsomedial y ventromedial del tálamo. Adicionalmente, existe una vía cerebelar-prefrontal que incluye al tálamo lateral y los ganglios basales.

---

De manera complementaria a las vías de conexión indirecta a través del núcleo dorsomedial del tálamo, la CPF posee conexiones directas y recíprocas en algunos casos, con estructuras corticales y subcorticales como son: el tallo cerebral, el sistema límbico, los ganglios basales, las regiones de asociación de la corteza parietal, occipital y temporal (Fuster, 1997). De igual manera, las subregiones de la CPF están comunicadas entre sí. En los primates, las subregiones de la corteza reconocidas son: la corteza prefrontal medial (CPFm), lateral (CPFli) y orbitofrontal (COF) (Figura 1), considerando su extensión en el plano dorso-ventral y antero-posterior (Fuster, 2002).

En mamíferos pequeños, como la rata, la subdivisión común de la corteza corresponde a: la corteza orbitofrontal (COF) y prefrontal medial (CPFm), la cual a su vez está conformada por la región agranular medial (AGm), la corteza del cíngulo anterior (CCA), la corteza prelímbica (PL) y la corteza infralímbica (IL) (Vertes, 2004). La región PL recibe proyecciones abundantes del núcleo dorsomedial del tálamo y conexiones aferentes originadas en estructuras sensoriales y motoras, así como en estructuras límbicas como la amígdala (Krettek y Price, 1977); además se ha descrito una conexión directa de la región PL con el hipocampo ventral (Jay et al., 1989). En seres humanos no se han descrito conexiones directas con el hipocampo; sin embargo, en los primates no humanos se han descrito: una vía conexión recíproca indirecta que va de la CCA hacia la corteza entorrinal y otra que parte del COF a la corteza perirrinal (Barbas, 2015).

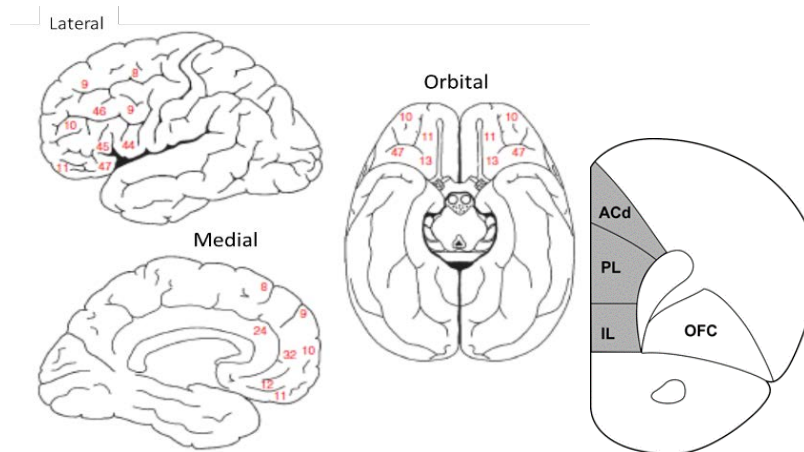


Figura 1. A la izquierda se muestran las subdivisiones generales de la CPF en el humano: los números corresponden a las áreas que de acuerdo con Brodmann son reconocidas como parte de la corteza (Fuster, 2008). A la derecha se muestran las subdivisiones de la CPF de la rata: ACd, corteza del cíngulo; PL, prelímbica; IL, infralímbica; OFC, corteza orbitofrontal.

Se han identificado notables diferencias citoarquitectónicas en la CPF de los seres humanos, los primates no humanos y los roedores, de tal manera que no existe una estricta homología de esta estructura entre diferentes especies. En los seres humanos y en los primates no humanos, regiones específicas de la CPF constituyen sustratos morfológicos y funcionales para tipos específicos de conductas, por lo que la inactivación o el daño de tales regiones pueden dar lugar al deterioro o a la pérdida de diferentes tipos de funciones. En el caso de especies de pequeños mamíferos (como la rata), las regiones de la CPF que sustentan comportamientos específicos se caracterizan por tener una distribución generalizada, es decir que un daño restringido dentro de la CPF no necesariamente ocasiona la pérdida de la función, dado que otra u otras partes de la misma estructura pueden asumir el control de la función.

En primates la región lateral de la CPF recibe información de origen visual, auditiva y somática, que es incorporada inicialmente por la corteza parietal, occipital y temporal; así la corteza realiza la integración de la información sensorial

necesaria para organizar y ejecutar las funciones cognitivas superiores (Öngür y Price, 2000). Por otro lado, a través del tálamo y de la región orbital de la corteza, el área lateral de la CPF recibe información procedente de la formación hipocámpal, lo que representa una importante influencia adicional para el aprendizaje motor y la formación de la memoria (Figura 2).



Figura 2. Esquema de algunas conexiones reciprocas de la Corteza Prefrontal (CPF) con otras estructuras cerebrales de importancia para la generación y control conductual.

La región medial de la CPF está ampliamente conectada con el hipocampo y otras áreas del lóbulo temporal, por lo que es posible relacionarla con el proceso de almacenamiento temporal de la información (Öngür y Price, 2000). La información que comparte la región orbitomedial con el mesencéfalo, el hipotálamo y la amígdala se ha relacionado con el estado emocional propio, los impulsos y la motivación de los individuos (Fuster, 2002).

En los primates, la corteza orbitofrontal se puede distinguir la porción anterior (COFa) de la posterior (COFp), con base en las vías de comunicación establecidas con el sistema límbico y con el hipocampo y, por la función que sustenta (John et al., 2013). La COFa se caracteriza por proveer el sustrato



morfológico y funcional de procesos de atención dirigida, indispensables para la discriminación eficiente de estímulos relevantes en la adaptación de los individuos al entorno, mediante la regulación de la integración de la información procedente del resto del cerebro; como sería el caso, por ejemplo, de la información involucrada en la orientación espacial que procesa el hipocampo o la información involucrada en los estados emocionales que procesa la amígdala (Clarke et al., 2015). Por otra parte, a la COFp se le atribuye de manera destacada la función de integrar la información que forma parte de la emotividad asociada a los procesos cognoscitivos de naturaleza más compleja (como el razonamiento), ligados a la generación de patrones de comportamiento adaptativo. La información involucrada en procesos emocionales accede a la COFp a través de vías de conexión especializadas con los núcleos que conforman la amígdala, estructura principal en el procesamiento de información en función de estados emocionales (John et al., 2013; Pape y Pare, 2010).

En la rata la región que sustenta la función realizada en primates por la COFp corresponde a la CPFm, específicamente la corteza PL y la IL (John et al., 2013). La corteza PL de la rata presenta conexiones directas con el hipocampo ventral y conexiones indirectas con hipocampo dorsal a través del tálamo, por lo que es posible hablar de ella como la región homóloga (funcionalmente), a la COF del primate (John et al., 2013). Una de las contribuciones funcionales que se le ha adjudicado a la PL es la capacidad de inhibir las estrategias previamente aprendidas, además de constituir parte del sustrato anatómico para la adquisición de las propias estrategias, ya que su inactivación farmacológica propicia deficiencias en tareas que implican cambio de estrategias, con la consecuente manifestación de conductas perseverantes (Ragozzino, 2007).

Por otro lado, las terminales sinápticas que convergen en la CPF procedentes del cerebro anterior basal, el locus coeruleus, el área tegmental ventral y el núcleo del rafé son de destacada importancia, debido a que tales estructuras cerebrales son el origen de los sistemas de neurotransmisión colinérgica, noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica, respectivamente, que incluyen vías aferentes a la CPF que en su conjunto pueden dar lugar a

---

un complejo sistema de modulación de la excitabilidad celular en los circuitos de la CPF; con la participación de procesos sinápticos activadores o inhibidores de la actividad neuronal dependientes de las acciones de los diferentes neurotransmisores en las terminales sinápticas aferentes (Briand et al., 2007).

Con base en los sistemas de comunicación neuronal mencionados, se ha propuesto que el papel funcional general que desempeña la CPF es la integración y organización temporal de la información proveniente del resto del cerebro, para la generación de respuestas neurofisiológicas involucradas en la expresión de patrones de comportamiento flexibles, que podrían favorecer la adaptación de los individuos a las contingencias ambientales presentes y futuras (Funahashi, 2001; Fuster, 2002).

### 3.2. El comportamiento flexible.

El comportamiento flexible, hace referencia a la capacidad de los individuos para modificar los patrones de respuesta conductual ante la modificación del entorno (Evers et al., 2007; Ragozzino, 2007). Comprende capacidades cognoscitivas complejas como el razonamiento lógico, la planeación de las acciones, la toma de decisiones y el control voluntario de estrategias de respuesta, que a su vez dependen del desarrollo de los procesos básicos de aprendizaje y memoria finamente organizados. Estas funciones cognoscitivas incluyen el aprendizaje generado por procesos neurofisiológicos mediante los cuales se adquiere información a partir de la exposición a estímulos ambientales novedosos, que tienen repercusión en el comportamiento de los individuos, así como la memoria, que consiste la capacidad para retener o almacenar la información aprendida (Pierce y Cheney, 2004).

La memoria se clasifica, en términos generales, con base en el tiempo en el cual la información ha sido retenida por el sustrato neural en: memoria de corto plazo y memoria de largo plazo. En la memoria de corto plazo la retención

---

temporal de la información corresponde a segundos, horas, semanas, incluso pocos meses, antes de ser eliminada o, dada su relevancia, ser sometida a los procesos de consolidación en el largo plazo. En el sistema de memoria de corto plazo la información es recordada tal como se aprende, no sufre modificación alguna y mantiene el orden en que se presentó. Por su parte, en la memoria de largo plazo la información procesada es mantenida por el sustrato neural, aun después de transcurrido un largo tiempo (años) y, la información es reorganizada de acuerdo a su relevancia (D' Esposito, 2008).

Considerando que la formulación del comportamiento precisa de mecanismos que integren ambos sistemas de memoria, que permitan la actualización de la información necesaria para la expresión de conductas flexibles, se ha sugerido a la CPF como la estructura que proporciona el sustrato neurofisiológico necesario para la coordinación de dichos sistemas de memoria (Fuster, 2002). De esta manera, ante las diversas contingencias ambientales, los individuos pueden formular respuestas eficientes y ventajosas. Estas acciones son necesarias durante la búsqueda de satisfactores, cuando los individuos deben desplazarse de un sitio a otro, dentro y fuera de su ambiente, para satisfacer las necesidades básicas (alimento, refugio, seguridad, reproducción, comunicación, por mencionar algunas) y recreativas. En esta búsqueda, el individuo requiere aprender y recordar la localización espacial de los diversos componentes del entorno, es decir que los individuos necesitan generar mapas de navegación espacial para desplazarse de forma eficiente hacia las metas que motivan y orientan su conducta, apoyados en la identificación de diferentes elementos del medio que sirven como señal para ubicar el objetivo meta, así como para prevenir y/o evitar riesgos (Bennett, 1996).

Así, la coordinación de los sistemas de memoria permite el aprendizaje de nueva información de naturaleza variada (por ejemplo, sensorial, emotiva). Simultáneamente pueden ocurrir procesos que inhiben la expresión del recuerdo de lo previamente aprendido, evitando que la información almacenada interfiera con la adquisición de la información reciente (Chudasama, Doobay y Liu, 2012). Estos procesos que constituyen parte del funcionamiento de la CPF, están

---

involucrados en el control inhibitorio de respuestas que fueron adecuadas en un momento dado para una situación determinada, pero que tienen que dejar de ejecutarse para dar paso a la adquisición y ejecución de nuevas estrategias acordes a las nuevas necesidades de interacción ambiental (Floresco et. al., 2009; Logue y Gould, 2014). La investigación experimental, se ha orientado de manera importante al esclarecimiento de los procesos neurobiológicos que subyacen a dicho control inhibitorio. Para tal propósito, se han implementado diferentes modelos de evaluación conductual, entre los que podemos mencionar al aprendizaje de inversión, la extinción del comportamiento condicionado, la toma de decisiones y el cambio de escenario o modalidad, entre otros (Murray y Wise, 2010).

El modelo de aprendizaje de inversión, está orientado al estudio del proceso neurofisiológico por el cual un individuo modifica la expresión de su conducta en función de la identificación de cambios en la asociación respuesta-resultado durante el aprendizaje de discriminación de estímulos, de reglas o de contingencias de ubicación espacial (Clarke et al., 2004; Izquierdo y Jentsch, 2012; Schiller y Delgado, 2010; Walker et al., 2009). El procedimiento requiere de la inhibición de la información inicialmente aprendida como adecuada, para dar lugar a la adquisición de una nueva estrategia de respuesta acorde a la contingencia en curso; ya que el cambio de estrategia tiene lugar en presencia de los estímulos que guiaron el aprendizaje previo, el proceso es acompañado por trazos de memoria emotiva que representan el vínculo establecido por la asociación estímulo-reforzador de la primer estrategia (Izquierdo y Jentsch, 2012; Schiller y Delgado, 2010). Presumiblemente, dichos procedimientos tienen como principal sustrato neuroanatómico-funcional a la CPF; además de otras regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje como lo son el hipocampo, el estriado, la amígdala y los núcleos de origen de varios de los sistemas de neurotransmisión, que ejercen un papel modulador sobre la actividad neuronal (Bissonette et. al., 2014; Clarke et al., 2007; Roberts, 2006; Shaw et. al., 2013; Stalnaker et al., 2007). La participación de cada estructura en el proceso es influenciada por la naturaleza de la información procesada; por ejemplo para tareas de flexibilidad

---

conductual en las que se emplea una recompensa como reforzador de las respuestas conductuales las estructuras que se han identificado como participantes destacadas son la CPF, el cuerpo estriado, además del sistema serotoninérgico prefrontal y la dopamina estriatal (Clarke et al., 2007, 2011). Por otro lado, en tareas en las que se emplea un reforzador negativo (un castigo o cualquier estímulo aversivo) se observa la intervención preponderante de la CPF, la ABL y del sistema serotoninérgico prefrontal (Ineichen et al., 2012; Schiller y Delgado, 2010).

De esta manera, diversos estudios sugieren que la comunicación neuronal establecida entre la CPF y la amígdala, tiene una participación determinante de las características del comportamiento, con la CPF participando como un integrador de la información procesada por la amígdala y esta estructura como un almacén de la memoria y sus componentes emocionales.

### 3.3. La amígdala

La amígdala, es una región localizada en el lóbulo temporal medial, se conforma a partir de 13 núcleos por lo que reciben el nombre de “complejo amigdalóide”. De acuerdo con las características citoarquitectónicas, histoquímicas y a las conexiones sinápticas que establece con otras estructuras se ha realizado una clasificación general de los núcleos de la amígdala en tres grupos principales: el primer grupo son núcleos profundos o grupo basolateral, que incluyen al núcleo lateral, el núcleo basal y el núcleo basal accesorio. El núcleo lateral y el basal conforman la amígdala basolateral (ABL). El segundo grupo está constituido por los núcleos superficiales o grupo de tipo cortical, el cual comprende el núcleo cortical y los núcleos del tracto olfatorio lateral; y el grupo centro-medial conformado por el núcleo central y el medial (Figura 3). Adicionalmente a los núcleos que forman parte de esta clasificación existen otros grupos celulares que también son parte del complejo, pero que por sus características no corresponden a ninguno de los grupos principales, se trata del conglomerado de células

intercalares, la amígdala anterior y del zona amígdalo-hipocampal (Pitkanen, Jolkkonen y Kemppainen, 2000; Sah et al., 2003). Cabe mencionar que, estudios comparativos de las vías de conexiones aferentes y eferentes del complejo amigdaloides en primates, ratas y gatos muestran una gran similitud entre las especies. Las características neuroquímicas de las neuronas que conforman los circuitos neuronales de la amígdala son heterogéneas: el núcleo basolateral (ABL) está formado principalmente por neuronas glutamatérgicas y por aproximadamente un 20% de neuronas de naturaleza GABAérgica; en el núcleo central y en el conglomerado de células intercalares las neuronas son GABAérgicas (Pape y Pare, 2010; Prager et al., 2015).

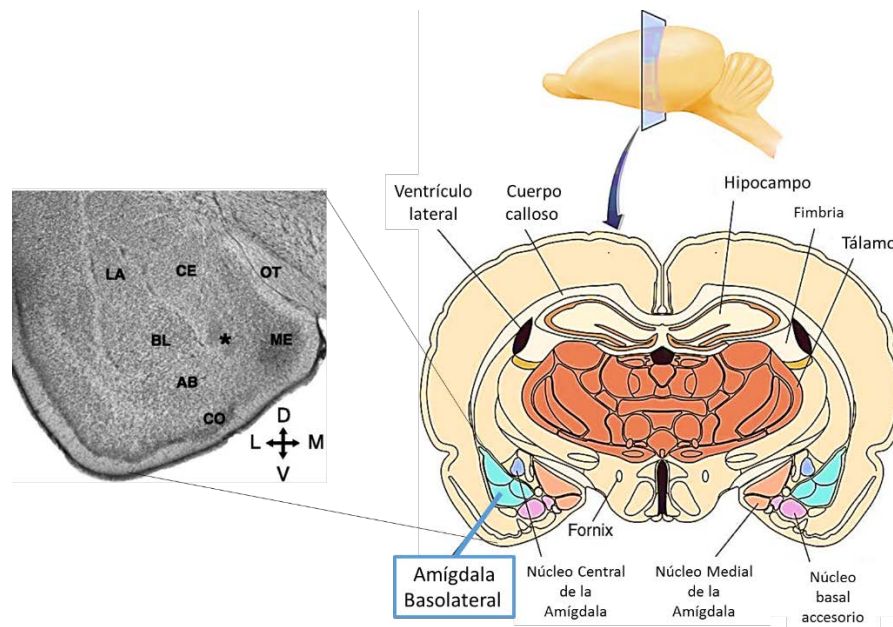


Figura 3. Núcleos de la amígdala en el cerebro de la ratas, implicados en procesos cognoscitivos. LA, núcleo lateral; BL, núcleo basal; AB, núcleo basal accesorio; CE, núcleo central; ME, núcleo medial; CO, núcleo cortical; \* representa el principal grupo de células intercalares; OT, tracto óptico. D, L M y V, indican la orientación de las estructuras y se refieren al plano dorsal, lateral, medial y ventral, respectivamente (tomado de Pape y Pare, 2010).

---

La amígdala recibe información de toda la gama sensorial la cual comprende estímulos auditivos, visuales, olfatorios, somatosensoriales, gustativos y viscerales, a través de sus conexiones con las regiones de asociación, de las cortezas primarias, los bulbos olfatorios accesorios y la corteza piriforme, de la corteza parietal insular en el lóbulo temporal, del núcleo parabrancial pontino, del núcleo talámico, de las cortezas insular anterior y posterior. Adicionalmente, comparte una gran cantidad de conexiones recíprocas con regiones cerebrales como la CPF, por lo que es considerada parte importante de los procesos cognoscitivos de aprendizaje y memoria. Por su parte, la corteza perirrinal, la corteza entorrinal, la corteza parahipocámpal y el hipocampo mantienen comunicaciones neuronales importantes con la amígdala, y al tratarse de estructuras involucradas en los procesos de memoria declarativa de largo plazo es posible considerar que la función de la amígdala es realizar la asociación emocional de la información sensorial actual y pasada (Sah et al., 2003).

#### 3.4. Circuito neural CPF-ABL.

Cuando un individuo se enfrenta a contingencias cognoscitivas que incluyen estímulos con un significado emocional (previamente adquirido), se evoca tal recuerdo y la amígdala transmite la información a la CPF, para que esta estructura realice una integración completa del contexto y la información sea organizada en una respuesta adaptativa eficiente (Pape y Pare, 2010). Los circuitos neuronales que se han establecido entre estas estructuras se caracterizan por tener conexiones sinápticas recíprocas y dependiendo de la ubicación dentro de cada subregión en la que tienen lugar, se observan repercusiones neurofisiológicas distintivas que son expresadas a través de diferentes patrones de comportamiento (Dilgen, Tejeda y O'Donnell, 2013; Pape y Pare, 2010).

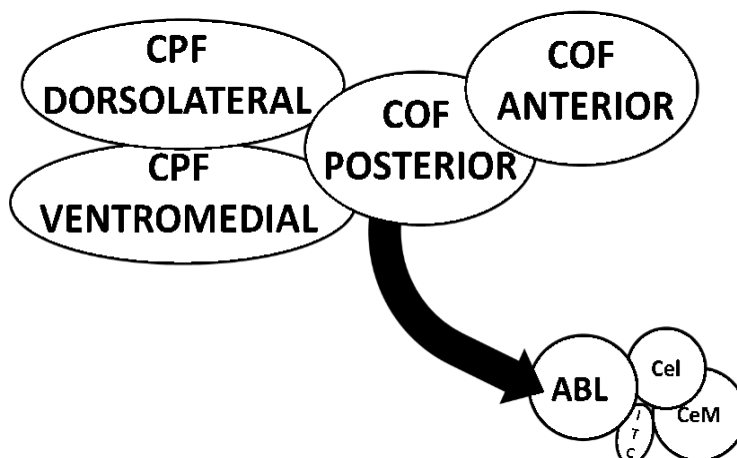


Figura 4. Conexión de la corteza prefrontal (CPF) con los núcleos de la amígdala en el primate. COF, corteza orbitofrontal; ABL, complejo de la amígdala basolateral; Cel, núcleo central; CeM, núcleo medial; ITC, masa de células intercalares.

La COF en los primates está conectada con la amígdala a nivel de la ABL (Figura 4), mientras que en roedores, como la rata, es la región medial de la CPF la que recibe inervaciones de esta porción de la amígdala (John et al., 2013). Además, se ha identificado en roedores que la CPF medial en su porción dorsal (PL) y ventral (IL) regulan la actividad neuronal de forma diferencial en la ABL (Figura 5), mediante sus conexiones con la amígdala (Pape y Pare, 2010; Sierra-Mercado et al., 2011).

De esta manera, la activación neuronal prefrontal de la subregión PL da lugar a la activación de las neuronas de la ABL, lo cual favorece el aprendizaje de contingencias estímulo-reforzador y la expresión de conductas de miedo evocadas mediante esquemas de condicionamiento. Por su parte, la inervación prefrontal que recibe la ABL proveniente de la IL genera una atenuación en la actividad de tal región y ocasiona el cese de la expresión de conductas condicionadas relacionadas con la asociación estímulo-reforzador, placentero o aversivo, suprimiendo entonces la comunicación de información emocional procedente de la ABL hacia la CPF, lo que interfiere con la adquisición de información (Bravo-Rivera et al., 2014; Sotres-Bayon et al., 2012; Sierra-Mercado et al., 2011).



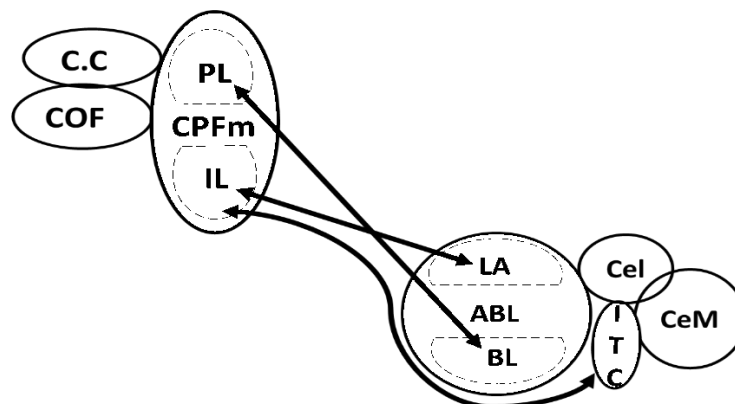


Figura 5. Conexiones de la corteza prefrontal con los núcleos de la amígdala en la rata. C.C, Corteza del Cíngulo; COF, corteza orbitofrontal; CPFm, corteza prefrontal medial; PL, corteza prefrontal medial; IL, corteza infralímbica; ABL, complejo de la amígdala basolateral, LA, núcleo lateral; BL, núcleo basal; Cel, núcleo central; CeM, núcleo medial; ITC, masa de células intercalares.

Además del papel modulador que ejerce la CPF sobre la función de la ABL y viceversa, se ha reportado que los sistemas de neurotransmisión que inervan la CPF están involucrados a su vez con el funcionamiento eficiente del circuito CPF-ABL (Dzirasa et al., 2013). Por ejemplo, se ha demostrado que el sistema serotoninérgico juega un papel clave en el desarrollo de la conducta flexible al modular la comunicación neuronal y participar en la generación de patrones de actividad eléctrica que sustentan la integración y el procesamiento de la información de manera dinámica entre la CPF y otras estructuras cerebrales (Andrade, 2011; Roberts, 2011; Puig y Gullledge, 2011).

### 3.5. Sistema serotoninérgico.

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT), es una amina sintetizada en todos los animales a partir del aminoácido triptófano (Figura 6), que se encuentra en todos los órganos del cuerpo (Briand, 2007). Con respecto al sistema nervioso,

la 5-HT se sintetiza en las terminales axónicas de neuronas cuyos cuerpos somáticos se localizan en los núcleos del rafé, ubicados en la línea media de la formación reticular del tallo cerebral (Cools et al., 2007). Los núcleos del rafé están conformados de nueve agrupaciones celulares nombradas en orden de posición caudal a rostral como B1 a B9 (Figura 7), desde esta región las neuronas serotoninérgicas inervan a todo el sistema nervioso central a través del establecimiento de contactos sinápticos o presentándose como terminales libres, por lo que la acción de la 5-HT es compleja (Hornung, 2010).

Los procesos metabólicos de este sistema repercuten en la actividad de otros sistemas de neurotransmisión, debido a la vasta cantidad de receptores a 5-HT distribuidos en todo el cerebro, a través de los cuales se generan respuestas de inhibición o de excitación neuronal que dependen del tipo de receptor expresado. Actualmente son siete las subfamilias de receptores a 5-HT reconocidas en todo el sistema nervioso central, descritas y nombradas del 1 al 7, y en cada una de las subfamilias también se han identificado subtipos (Mengod, Palacios y Cortés, 2015).

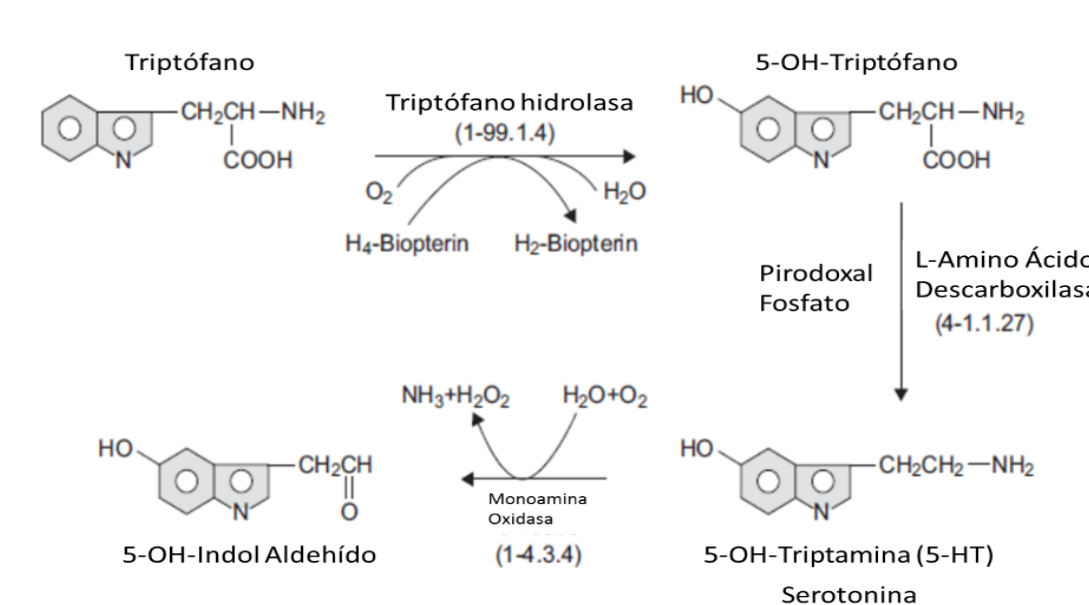


Figura 6. Síntesis de la serotonina a partir del aminoácido Triptófano.

La regulación de la 5-HT depende de dos procesos altamente eficientes: la recaptura y la degradación enzimática del neurotransmisor. El transportador de serotonina (SERT, por sus siglas en inglés: serotonin transporter), localizado en las membranas de las terminales sinápticas y en el árbol dendrítico de las neuronas serotoninérgicas, cumple con la función eliminar la 5-HT del espacio sináptico a través del proceso de recaptura del neurotransmisor, para el posterior reciclamiento de la molécula en el interior de la terminal presináptica.

El transporte de la 5-HT circundante en la hendidura sináptica, ocurre cuando la molécula se une al sitio de reconocimiento del transportador, para el que es altamente afín, se genera un cambio conformacional que permite su entrada al interior de la terminal y le acompañan moléculas de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloruro ( $\text{Cl}^-$ ); una vez concluido el transporte se disocian y la 5-HT es conducida al re-empaquetamiento en las vesículas presinápticas (Murphy et al., 2004). Por otro parte, la degradación enzimática de la 5-HT en las terminales sinápticas es efectuada por la enzima mitocondrial monoamino oxidasa (MAO), la cual requiere de la unión con su cofactor el flavínadenínucleótido (FAD). La MAO transforma la 5-HT, a través de un proceso de desamidación oxidativa, en 5-hidroxi-3-indolacetaldehído (5-HIAL) y posteriormente por acción de la enzima aldehído deshidrogenasa se produce ácido 5-hidroxi-3-indolacético. De las isoenzimas conocidas de la MAO ( $\text{MAO}_A$  y  $\text{MAO}_B$ ), es la  $\text{MAO}_A$  la que presenta mayor afinidad por la 5-HT y por tanto la encargada de realizar la degradación.

La principal inervación serotoninérgica que recibe la CPF es de los núcleos del rafe dorsal (NRD: B6 y B7) y del rafe medial (NRM: B5 y B8). La comunicación, a través de conexiones neuronales, del NRD con la CPF es recíproca, lo que representa una vía de regulación por retroalimentación de la actividad entre el NRD y la CPF (Briand et al., 2007; D'Souza y Craing, 2010). En la CPF se han identificado una gran densidad de receptores de las subfamilias 5-HT<sub>1(A)</sub> y 5-HT<sub>2(A y C)</sub>, distribuidos tanto en las neuronas piramidales como en las interneuronas (Andrade, 2011; Briand et al., 2007; Mengod, Palacios y Cortés, 2015). De manera similar, la amígdala presenta una abundante inervación serotoninérgica del RD y

los receptores que se expresan en esta región son del tipo 5-HT<sub>2(A y C)</sub> y del 5-HT<sub>3</sub> (Prager et al., 2015).

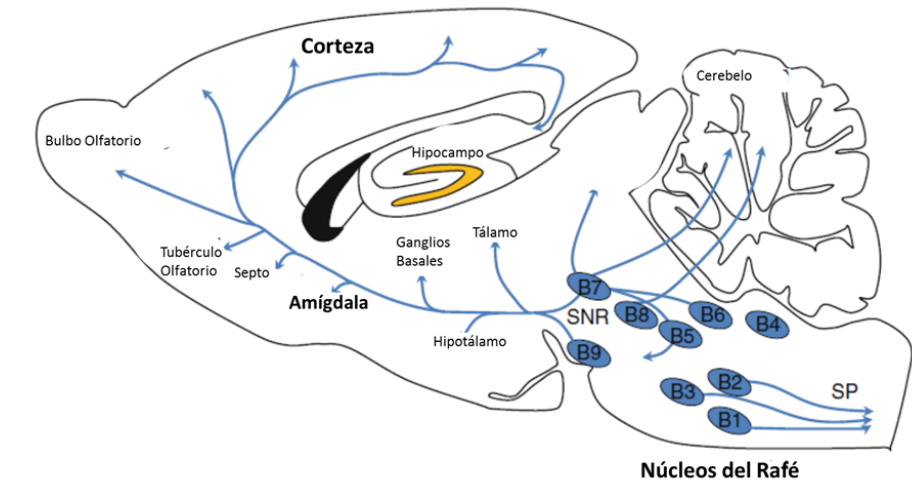


Figura 7. Inervación del sistema serotoninérgico en el cerebro de rata. B1-B9 núcleos del Rafé.

Debido a su complejidad y amplia distribución en el cerebro, el sistema serotoninérgico se ha vinculado con la regulación de importantes funciones cerebrales, como son: los estados de sueño-vigilia, repuestas a factores de estrés, estados de fatiga, actividad motora, funciones autónomas y el manejo de información relevante en el desarrollo de otras conductas, y procesos cognitivos superiores (Cools et al., 2007).

Se ha identificado plenamente que la disfunción de dicho sistema se traduce en diversos desórdenes psiquiátricos y emocionales. Por ejemplo, bajas concentraciones de 5-HT en plasma se han relacionado con trastornos como la depresión, la esquizofrenia, la anorexia nerviosa y los desórdenes obsesivo-compulsivos; dichas patologías, comparten una característica común, la incapacidad para presentar conductas flexibles (Evers et al., 2007; Mendelsohn et al., 2009; Robbins y Crockett, 2010). Además, se ha demostrado que la desregulación del sistema serotoninérgico produce cambios en las vías de

---

comunicación del circuito CPF-ABL que son expresados mediante la modificación de las oscilaciones eléctricas en diferentes frecuencias y que correlacionan con cambios en los patrones de conducta (Cools, Robinson y Sahakian, 2008; Dzirasa et al., 2013; Narayanan et al., 2011; Puig y Gener, 2015).

### 3.6. Actividad eléctrica cerebral

En seres humanos y en otras especies de mamíferos (por ejemplo en el gato, el conejo, la rata) se ha estudiado con gran interés la actividad eléctrica cerebral, mediante diferentes técnicas que permiten realizar el registro de la actividad eléctrica extracelular unitaria (de una célula), multi-unitaria (de un grupo reducido de células), y de la actividad de campo (en regiones cerebrales delimitadas). Lo que ha permitido que actualmente se reconozca la generación de la actividad eléctrica de tipo oscilatorio como una expresión del funcionamiento cerebral. Para su estudio dicha actividad oscilatoria ha sido agrupada en bandas de frecuencia, esto es el número de ondas generadas por segundo, medidas en Hertz, (Hz). De manera general se reconocen la banda delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz) beta (15-30 Hz) y gama (30-80 Hz), esta clasificación corresponde principalmente a esta modalidad de la actividad eléctrica cerebral registrada en seres humanos (Hermann, Struber y Helfrich, 2015; Puig y Gener, 2015).

Cabe mencionar que entre las diferentes especies de mamíferos existen discrepancias en los rangos de frecuencia que corresponderían a las bandas Theta y Alfa en los seres humanos, debido a la diversidad de condiciones experimentales en que se han obtenido los registros (anestesia, restricción o libertad de movimiento, bajo efectos de fármacos, etc.). Así, en roedores se reconoce el rango de la actividad theta entre 3 Hz y 12 Hz (Lukatch y Maciver, 1997).

La actividad eléctrica cerebral puede expresarse de manera diferente en distintas regiones cerebrales, dependiendo de las condiciones fisiológicas y conductuales de los individuos. De esta manera, la actividad eléctrica oscilatoria presenta características específicas de amplitud y de frecuencia, que resultan del flujo de información, a través de señales eléctricas y químicas, en los circuitos neuronales propias de cada estructura, así como entre regiones cerebrales anatómicamente cercanas y/o distantes (Dzirasa et al., 2013; Hermann, Struber y Helfrich, 2015; Lesting et al., 2011; Puig y Gener, 2015).

Un ejemplo sobresaliente en torno a la importancia de la actividad eléctrica cerebral como expresión del funcionamiento del cerebro es la actividad de la banda Theta, la cual ha sido ampliamente vinculada con los estados de sueño, de alerta, el movimiento (Colgin, 2013) y con la expresión de los procesos de aprendizaje y de memoria (Buzsáki; Colgin, 2013;).

La vasta investigación en torno a la generación de la actividad Theta ha permitido clasificar dicha actividad en dos tipos: de alta frecuencia o de tipo 1, que va de los 6 a los 12 Hz y se caracteriza por presentarse durante los estados de conductas voluntarias de los animales, como son el movimiento de cabeza, el desplazamiento, la exploración, la manipulación de objetos, entre otro tipo de conductas activas. Este tipo de actividad es sensible a la administración intraperitoneal de anestésicos que da como resultado la interrupción de su expresión; pero es resistente a las acciones de la atropina. Por su parte, la actividad correspondiente al rango de los 4 a los 7 Hz es conocida como de baja frecuencia o tipo 2, depende de la actividad del sistema colinérgico y es resistente a la mayoría de los anestésicos, pero sensible a la administración intraperitoneal de atropina. Esta actividad se observa, durante la expresión de patrones conductuales tales como: el acicalamiento, la alimentación y la inmovilidad tipo “congelamiento” (Kramis, Vanderwolf y Bland, 1975).

Por otra parte, durante la expresión de la conducta atento-quieto se han identificado fluctuaciones de la actividad Theta en el rango de los 4 a los 9.5 Hz en el hipocampo, rango semejante al que se presenta durante el movimiento. Este resultado sugiere que los dos tipos de actividad Theta están presentes siempre

que un individuo adquiere información del entorno en que se desenvuelve (Olvera-Cortés et al., 2013). Además, la generación y regulación de la actividad theta corresponde a un fenómeno de gran complejidad porque depende de la participación de diversas regiones cerebrales, como son el hipocampo, el complejo banda diagonal de Broca/Septo medial, el núcleo reticular pontis-oralis y los núcleos supramamilares (Colgin, 2013; Gutiérrez-Guzmán et al., 2011, 2012; López-Vázquez et al., 2014; Olvera-Cortés et al., 2013; Puig y Gener, 2015).

Teniendo en consideración que la actividad Theta fluctúa con respecto a los fenómenos fisiológicos y conductuales, se ha propuesto para su estudio la división de la banda en sub-bandas, con la finalidad de analizar los posibles cambios en cada sub-banda en respuesta a los diferentes estados conductuales (Olvera-Cortés et al., 2002). Por ejemplo, Olvera-Cortés et al. (2002) realizaron la clasificación de la banda Theta en las siguientes sub-bandas: de baja frecuencia (4-6.5 Hz), de alta frecuencia (6.5-9.5 Hz) y de máxima frecuencia (9.5-12 Hz). Bajo este esquema analizaron la actividad Theta Hipocampal de ratas, durante la resolución de una tarea de aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris, los autores observaron que la potencia de la sub-banda de alta frecuencia se incrementó principalmente durante el aprendizaje espacial pero no en otras condiciones conductuales. Por su parte las sub-bandas de baja y de máxima frecuencia no presentaron modificaciones significativas durante el aprendizaje de la tarea espacial.

La CPF y la ABL, también presentan actividad Theta; sin embargo, de manera general se ha considerado que dicha actividad es modulada por la actividad del sistema hipocampal. En la amígdala se ha observado actividad Theta durante los estados de sueño paradójico y durante la respuesta de anticipación a estímulos nocivos; la interrupción de la generación de actividad Theta en la ABL repercute en el proceso de consolidación de la memoria de miedo y en la memoria de extinción del mismo (Lesting et al., 2011; Popa et al., 2010). Paz, Bauer y Paré (2008), realizaron un estudio sobre la actividad unitaria y de campo local en la CPFm de gatos, y observaron la generación de actividad Theta durante el estado de alerta en reposo. Dicha actividad se incrementó durante los periodos de espera

---

para la ejecución de una tarea de condicionamiento. Además, la evaluación de actividad unitaria de la CPFm mostró que las neuronas dispararon preferentemente en la fase negativa de Theta (Paz et al., 2008).

Por su parte O'Neill, Gordon y Sigurdsson (2013), mediante la implementación de una tarea de memoria de trabajo espacial en ratones, también analizaron la generación de actividad eléctrica en forma de espigas en las neuronas y la actividad de campo local en la CPFm. Estos autores confirmaron que las neuronas de la CPFm modulan su tasa de disparo en relación con la fase de la onda de la actividad Theta (en la fase descendiente en su mayoría); además, se observó un incremento significativo en la amplitud de la actividad Theta y una disminución en la actividad Delta, durante los periodos previos a la elección correcta de una respuesta conductual y una disminución significativa de amplitud de la actividad Theta cuando la elección resultaba incorrecta (O'Neill, Gordon y Sigurdsson, 2013).

Adicionalmente, se ha observado que la inervación serotoninérgica por parte de los núcleos del rafe hacia las estructuras en las que se genera Theta desempeña un papel determinante, no solo para su generación sino también para el cambio de un rango de frecuencia a otro (Gutiérrez-Guzmán et al., 2011; López-Vázquez et al., 2014; Olvera-Cortés et al., 2013; Vanderwolf y Baker, 1986). Vanderwolf y Baker (1986), demostraron que la inhibición de la recaptura de serotonina en el hipocampo por acción farmacológica interrumpe la generación de la actividad Theta tipo 1 (no colinérgica), lo que implica cambios en los patrones de comportamiento de los animales (Vanderwolf, 1989). Estudios recientes sustentan la participación del sistema serotoninérgico en la generación de Theta, por ejemplo: Gutiérrez-Guzmán et al. (2011), observaron que durante la resolución de una tarea aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris, la actividad Theta de las sub-bandas de baja y alta frecuencia (4-6.5 y 7-9.5 Hz respectivamente) en ratas con disminución de serotonina en el hipocampo presentaron mayor potencia relativa en la alta frecuencia en correlación con una facilitación en la ejecución de la tarea de aprendizaje y memoria espacial, en comparación con animales sin disminución de serotonina.



---

### 3.7. Estudios experimentales entorno al comportamiento flexible

Los modelos experimentales han demostrado que la lesión o la inactivación (transitoria o permanente) de la subregión orbitofrontal de la CPF, propicia deficiencias en el desempeño de tareas en las que se evalúa la flexibilidad conductual, la toma de decisiones y la inhibición de conductas no apropiadas (Man, Dalley y Roberts, 2009; Roberts, 2006). La desregulación de la actividad neuronal prefrontal, propicia la expresión de conductas compulsivas e impulsivas, que ocasionan un retraso temporal en el establecimiento del aprendizaje y en ocasiones lo impiden (Clarke et al., 2007; Izquierdo y Jentsch, 2012). Específicamente, se ha demostrado que bajo un esquema de atenuación de la función del sistema serotoninérgico prefrontal, los individuos mantienen la capacidad para aprender exitosamente tareas de adquisición de reglas, discriminación visual y olfativa, la deficiencia se observa durante la inversión de las tareas previamente adquiridas, cuando se requiere inhibir una respuesta y adquirir otra (Clarke et al., 2004, 2007; Roberts, 2011).

Otros autores (López- Vázquez et al., 2006) analizaron la actividad multiunitaria en la PL en ratas con lesión del sistema serotoninérgico prefrontal mientras realizaban una tarea de memoria de corto plazo en un laberinto radial terrestre; sus resultados mostraron que ante la disminución de serotonina la actividad eléctrica de la PL se incrementa con respecto a la observada en animales cuyo sistema no ha sido lesionado. Este incremento en la actividad de PL correlacionó con un mejor desempeño de la tarea por parte de los animales lesionados en comparación con los animales sin lesión. Por otro lado, otros estudios han mostrado que ante la disminución de la serotonina prefrontal se ha observado también que los individuos presentan dificultades durante la adquisición del aprendizaje de inversión en tareas con reforzadores positivos (Clarke et al., 2004, 2007; Roberts, 2011). De acuerdo a lo anterior, es posible que el sistema serotoninérgico participe de manera diferencial dependiendo de las estructuras cerebrales involucradas y de los procesos de aprendizaje.

---

Además de la participación del sistema serotoninérgico en el aprendizaje, también es importante la comunicación de la corteza prefrontal con otras estructuras; a este respecto, se ha observado que la inactivación de la región medial y la dorso-medial del estriado, en primates no humanos y roedores, respectivamente, favorece el desarrollo de conductas inflexibles, similares a las observadas con el daño del sistema serotoninérgico prefrontal (Castañé et al., 2010; Clarke et al., 2008; Robinson et al., 2010). Cabe mencionar que, el estriado se caracteriza por procesar la información de naturaleza placentera y, el sistema de neurotransmisión encargado de la modulación de la flexibilidad conductual en esta región es el sistema dopaminérgico y no el sistema serotoninérgico (Castañé et al., 2010).

Sin embargo, sí consideramos que el estriado y la CPF tienen un sistema de comunicación a través del cual comparten la información que procesan de manera independiente, entonces el aprendizaje de inversión parece requerir la participación coordinada de diversas estructuras cerebrales moduladas por los distintos sistemas de neurotransmisión. Dentro de estas estructuras figura además la amígdala, una estructura encargada del aprendizaje y la discriminación de estímulos ambientales con base en el significado emocional que representa para los individuos. La información una vez procesada por la amígdala es compartida con diferentes regiones de la CPF para poder ser integrada a la respuesta conductual (Izquierdo et al., 2013; Rudebeck y Murray, 2008;). A este respecto Stalnaker et al. (2007), realizaron un análisis comparativo del efecto de inactivar la ABL y la COF en ratas, sobre la adquisición del aprendizaje de inversión. Los resultados confirmaron que la inactivación de la COF propicia un retraso en la adquisición del aprendizaje de inversión, mientras que la inactivación de la ABL no tuvo efectos en dicho aprendizaje. Adicionalmente, los animales que presentaron inactivación simultánea de la COF y la ABL exhibieron un comportamiento flexible equiparable al de un animal intacto.

Lo anterior sugiere que la retroalimentación de la CPF hacia la amígdala es importante para un buen desempeño, lo cual no se logra con la inactivación de la

---

---

corteza. Aparentemente, la inactivación de ambas estructuras permite que un sistema paralelo, en el que participa otra región prefrontal, organice el aprendizaje con información procedente de alguna otra región de la amígdala.

Aparentemente, los trazos de información emocional que influyen en el establecimiento y expresión del comportamiento flexible, requieren de la participación de la amígdala, la CPF además de los sistemas de neurotransmisión ejercidos por la dopamina y la serotonina (Figura 8) (Cools, Roberts y Robbins, 2007; Boureau y Dayan, 2010; Kehagia, Murray y Robbins, 2010). Algunos de los estudios al respecto, han reportado la ocurrencia de cambios en la concentración de la serotonina prefrontal durante la exposición a estímulos que generan estrés o temor y, tales cambios son correlacionados con las modificaciones en la actividad neuronal de la CPF y en las vías de comunicación establecidas con el resto del cerebro, así como con la expresión de la conducta (Amat et al., 2005, 2006, 2008; Rozeske et al., 2011). Cools et al. (2008), sugieren que la disminución aguda del triptófano de la dieta en humanos, favorece la identificación de estímulos aversivos y el desarrollo de conductas de evitación a tales estímulos, lo que permite resolver satisfactoriamente una tarea de aprendizaje de inversión, esto debido a un incremento en la atención dirigida sobre el estímulo que está generando la aversión.

Por su parte Bari et al. (2010), mostraron que la disminución de la serotonina en diversas regiones cerebrales (entre ellas la COF, la CPFm, el Hipocampo, la Amígdala) repercutió negativamente en la inversión de una tarea de condicionamiento operante probabilístico (reforzado a través de la obtención o no de una recompensa apetitiva), que coincidió con el incremento en la identificación del estímulo no recompensado por parte de los individuos. Un fenómeno contrario se observó en la misma prueba conductual, cuando se incrementó la función serotoninérgica a través de la administración de inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT (ISSR), es decir, se favoreció el establecimiento de la inversión y se incrementó la sensibilidad a la identificación del estímulo recompensado (Bari et al., 2010). Por otro lado, en un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo en

ratas con lesión del núcleo del rafé dorsal (NRD) que fueron evaluadas en una tarea aprendizaje de inversión de reglas en un laberinto en T acuático, se observó la facilitación del establecimiento de la conducta de inversión por parte de los animales lesionados con respecto a los animales control (Estrada, 2011). Por su parte Barlow et al. (2015), indicaron que la manipulación de la expresión de las enzimas MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub> altera la expresión de conductas flexibles, específicamente se observó una conducta altamente perseverativa cuando se presenta una disminución en la función enzimática en el NDR y conjuntamente, un incremento de la expresión de ambas enzimas en la COF lateral. Recientemente Zhukovsky et al. (2017), demostraron que la inhibición de la MAO<sub>A</sub>, además de incrementar la concentración de la 5-HT en la COF, el NDR y la ABL, mejoró el comportamiento flexible al reducirse la perseveración. El comportamiento perseverante fue asociado a un estado de baja ansiedad y a una baja concentración de serotonina plasmática, lo cual sugiere que la serotonina participa en la modulación del componente emotivo para guiar la conducta en este tipo de tareas.

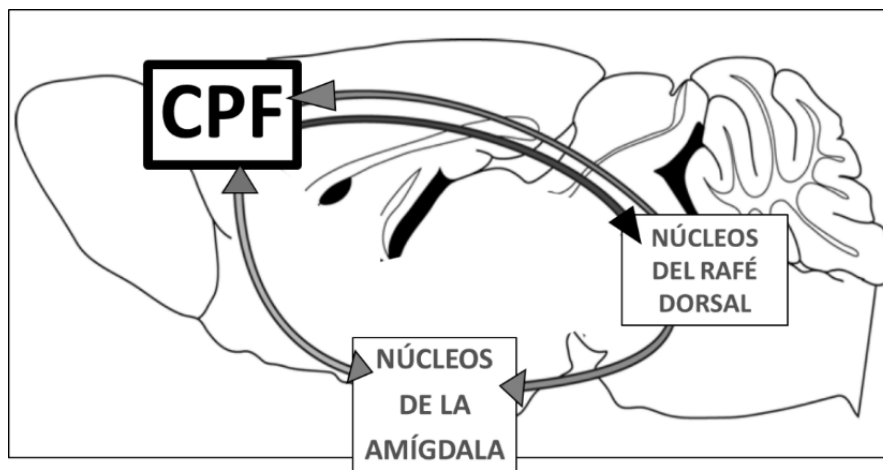


Figura 8. Comunicación de la CPF con la Amígdala y los Núcleos del Rafé

---

En este sentido, se ha reportado que la disminución de la serotonina prefrontal, facilitó la adquisición del aprendizaje de inversión, cuando los animales fueron sometidos a la exposición aguda de una situación de estrés (Thai et al., 2013); sin embargo, otros estudios han reportado que la exposición crónica al estrés, junto con la disminución en la concentraciones de serotonina cortical, generó deficiencias en el desempeño del aprendizaje de inversión (Lapiz-Bluhm et al., 2009). Tales discrepancias podrían deberse a los distintos diseños empleados para evaluar el aprendizaje de inversión, lo que determina la participación o no del sistema serotoninérgico durante el aprendizaje.

En el aprendizaje de inversión, las aproximaciones proporcionadas por los estudios de registro de actividad eléctrica cerebral no invasivos, constatan la activación neuronal de la CPF en el aprendizaje de inversión de una tarea de discriminación de estímulos visuales asociados a una recompensa o un castigo (Rozeske et al., 2011; Xue et al., 2013). Por otro lado, mediante el registro invasivo de actividad cerebral, ha sido posible identificar, durante el aprendizaje de asociación estímulo-reforzador (placentero o aversivo), la generación de patrones de respuesta diferencial por parte de las neuronas de la CPF y de la amígdala; Además, se ha observado que una vez establecido el aprendizaje de inversión, la activación de la CPF se anticipa a la activación de la amígdala, esto sugiere que la función de la CPF regula la participación de la amígdala en dicho proceso (Morrison et al., 2011).

Es importante señalar que la literatura específica sobre el estudio de la actividad eléctrica que subyace a la conducta flexible evaluada con el aprendizaje de inversión es escasa; no obstante, hay avances en el estudio de la función CPF-amígdala durante la expresión de conductas flexibles, utilizando modelos de aprendizaje de miedo condicionado. En estas tareas un estímulo condicionado (como el sonido de una campana) se asocia con un estímulo no condicionado (generalmente es una descarga eléctrica a las patas del animal); después de algunas repeticiones el sujeto presenta la conducta de miedo con solo escuchar la campana. Después de este aprendizaje, la flexibilidad conductual es evaluada con

---

la extinción del miedo condicionado; este es un proceso que ocurre después de la repetida exposición al estímulo condicionado sin la presencia del estímulo no condicionado (Schiller y Delgado, 2010). Bajo este esquema de aprendizaje, la actividad neuronal de C PF aumenta durante el aprendizaje del miedo condicionado, (Courtin et. al, 2013); lo contrario ocurre en el proceso de extinción, la actividad de campo prefrontal se incrementa y las respuestas al miedo son inhibidas (Vouimba y Maroun, 2011).

Por otro lado, Sotres-Bayon et al. (2012), demostraron que la inactivación de la ABL en la rata, disminuye la actividad de las neuronas piramidales en la corteza PL, lo que correlaciona con la expresión atenuada de las conductas de miedo. Por lo tanto, la información procesada por la amígdala favorece el condicionamiento al miedo cuando ésta alcanza a la CPFm; en tanto que durante la extinción de dicho condicionamiento la CPFm debe regular la salida de información procedente de la amígdala. A este respecto, los resultados derivados del análisis de la actividad cerebral revelaron la existencia de estados de sincronización diferencial en la actividad de campo local entre la CPF y la ABL, en relación con los procesos de aprendizaje, memoria y manipulación de la información. Específicamente se observó el acoplamiento en la frecuencia Theta entre la CPFm y la ABL durante la expresión y extinción del miedo condicionado (Chang et al., 2010; Lesting et al., 2011, 2013; Popa et al., 2010).

La modulación de la activación de la CPF por parte de la ABL es un fenómeno que se ha observado en estados de ansiedad y estrés, donde la integración de información emocional se convierte en un proceso de primer orden, al suponer la integridad del individuo en riesgo. Likhtik et al. (2014), observaron en ratones que durante la resolución de una tarea de miedo condicionado la generación de actividad eléctrica lenta (comprendiendo las frecuencias Delta y Theta) se incrementa ante la presentación de los estímulos del condicionamiento en la CPFm, la ABL y el Hipocampo. Además la capacidad de los animales para discriminar entre el estímulo inofensivo y el aversivo coincide con el incremento en la coherencia de Theta (4-12 Hz) entre la CPFm y la ABL, siendo preponderante

---

---

ante la presentación del estímulo condicionado y coordinada por la actividad Theta de la CPFm (Likhtik et al., 2014; Likhtik y Paz, 2015; Stujenske et al., 2014). Esto enfatiza el papel que desempeña la vía de comunicación CPF-ABL en la evaluación del riesgo y la modulación dinámica de las respuestas al estrés ante el peligro.

Por otra parte, estudios electrofisiológicos recientes revelaron que el estado de activación de la CPF es modificado por la estimulación de la ABL al modificarse la transmisión sináptica de las proyecciones recíprocas entre dichas regiones (Dilgen et al., 2013; Cho et al., 2013; Tejeda y O'Donnell, 2014). Dilgen et al. (2013), demostraron que la estimulación eléctrica de la ABL, en ratas anestesiadas, ocasiona el incremento de la activación de interneuronas de origen GABAérgico localizadas en la CPF, lo cual implica respuestas de inhibición en las neuronas piramidales de la corteza. Por su parte Tejeda y O'Donnell (2014), observaron que la aplicación de trenes de estimulación de alta frecuencia en la ABL propicia la inhibición de la CPFm e interfiere con la respuesta sináptica de la corteza ante las entradas de información aferente procedentes del Hipocampo. Por lo tanto, es posible que ante situaciones altamente estresantes la actividad de la ABL interfiera la comunicación de la CPF con otras regiones cerebrales importantes para los procesos cognoscitivos flexibles (Dilgen et al., 2013; Tejeda y O'Donnell, 2014). Por su parte Srejic et al. (2015), reportaron que la activación de la CPFm a través de trenes de estimulación de alta frecuencia generó una disminución significativa de la tasa de disparo celular en toda la población neuronal del rafe dorsal, denotando la importancia que desempeña la corteza en la modulación de otras regiones cerebrales y, por lo tanto resaltando la necesidad de su correcta función.

Con respecto a la participación del sistema serotoninérgico en la modulación de la actividad oscilatoria generada entre la ABL y la CPF, se ha reportado que en modelos murinos que no expresan el transportador de 5-HT (5-HTT), la sincronía del circuito se incrementa en el rango de actividad Theta y esto se correlacionó con deficiencias en la memoria de extinción del miedo

---

condicionado (Narayanan et al., 2011; Bocchino et al., 2016). Por otro lado, la sobre-expresión del transportador repercute negativamente en las concentraciones de serotonina, y atenúa la generación de Theta durante el condicionamiento al miedo (Bocchino et al., 2016). Como podemos observar, la mayoría de los estudios que relacionan la actividad theta y la expresión de conductas flexibles son paradigmas de miedo condicionado. Por lo tanto, aún se requiere de más estudios en los que se evalúe la función de la serotonina en la modulación de las oscilaciones Theta en cada una de las estructuras que conforman los circuitos cerebrales que sustentan el comportamiento flexible bajo diversas situaciones de aprendizaje.

### 3.8. Investigación clínica.

Como podemos observar, el comportamiento flexible es un proceso complejo y dinámico, sustentado por circuitos neuronales cortico-límbicos, en los que la integración de la información de naturaleza emocional tiene un papel fundamental para la expresión del aprendizaje de inversión. Dichos circuitos son modulados de manera activa por el sistema serotoninérgico, que participa en los procesos cognitivos y por lo tanto se sugiere que modifica la generación de patrones de actividad eléctrica que subyacen a los procesos de aprendizaje y memoria (Izquierdo y Jentsch, 2012; Morrison et al., 2011). Diversas patologías que cursan con conductas perseverantes (inflexibles), presentan alteraciones en el sistema serotoninérgico a nivel cortical, lo que posiblemente ocasiona alteraciones en la comunicación entre diferentes estructuras neurales; dichas alteraciones modificarían a su vez la actividad neuronal subyacente.

Reportes clínicos de trastornos psiquiátricos que suponen alteración del sistema serotoninérgico, han identificado una deficiente expresión de conductas flexibles. Entre los trastornos psiquiátricos en los que se presenta tal alteración se



---

encuentran los desórdenes obsesivo-compulsivos, la pérdida de control del estrés postraumático, la adicción a los juegos de azar, la persistencia en el abuso de sustancias adictivas, y la esquizofrenia, entre otros. Por ejemplo Millet et al. (2013), apoyados en la técnica de tomografía por emisión de positrones, observaron que la capacidad cognoscitiva de pacientes diagnosticados con desorden obsesivo-compulsivo para resolver pruebas neuropsicológicas es deficiente comparada con la capacidad de voluntarios sanos además de que la actividad metabólica de la región frontal se encuentra atenuada en los pacientes psiquiátricos; este resultado enfatiza la participación relevante de la CPF en el desarrollo de las capacidades cognoscitivas.

Ferrarelli et al. (2015), analizaron mediante electroencefalograma de alta densidad, la generación de la actividad eléctrica cortical en pacientes con esquizofrenia y voluntarios sanos, sometidos a una sesión estimulación magnética transcraneal, durante la resolución de tareas cognitivas de memoria. Los resultados mostraron que los pacientes con esquizofrenia presentaron una reducción en la activación de la CPF, la cual se relacionó con una ejecución deficiente de las tareas en comparación con los voluntarios sanos. Por su parte, el estudio de pacientes con desorden de estrés postraumático, han observado que los pacientes presentan un aumento en la generación de ondas eléctricas de baja frecuencia en las regiones frontales, por lo que se especula la posibilidad de que exista un estado de alteración de la función de la CPF y, por lo tanto la información emotiva procesada por la amígdala no es modulada de manera correcta para inhibir las respuestas emotivas propiciadas por el evento traumático (Kolassa et al., 2007). En el caso de los desórdenes de depresión, los pacientes se han caracterizado por presentar conductas rígidas, de naturaleza emotiva, que han sido relacionadas con bajas concentraciones en la serotonina del plasma sanguíneo y con alteraciones en la expresión genética de la enzima triptófano hidrolasa- 2 que regula la síntesis del neurotransmisor (Challis y Berton, 2015; Dzirasa et al., 2013). Estas evidencias se suman al interés por conocer las bases neurofisiológicas de los diferentes trastornos, a través del desarrollo de estudios

---

experimentales que sustenten la participación activa de regiones cerebrales como la CPF, la amígdala y el núcleo del rafé dorsal durante la adecuada expresión de comportamiento adaptativo (Challis y Berton, 2015; Puig y Gener, 2015).

En la actualidad es ampliamente aceptado que la atenuación de la función del sistema serotoninérgico cerebral es una de las causas principales del desarrollo de alteraciones en las vías de comunicación neuronal entre la CPF con el resto de las estructuras cerebrales (Puig y Gullledge, 2011). Sin embargo, aún no se ha establecido si la disfunción del sistema serotoninérgico, inicialmente localizada en alguna estructura cerebral, por ejemplo la CPF, ocasiona un deterioro en aquellas estructuras con las que dicha corteza está íntimamente conectada, por ejemplo la amígdala, aun cuando en esta estructura la función serotoninérgica sea normal. Por lo tanto, para estudiar si la disminución de serotonina prefrontal afecta la comunicación entre la PL y la ABL, se plantea evaluar la actividad eléctrica de dicho circuito durante la expresión de conductas flexibles.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien el sistema serotoninérgico participa en los procesos cognitivos que involucran la flexibilidad conductual, su papel como neuromodulador de la plasticidad sináptica en estructuras inervadas por dicho sistema, no se conoce en su totalidad. Al respecto, la corteza prelámbica (PL) y la amígdala basolateral (ABL) son estructuras inervadas por los núcleos del rafé cuyas terminales liberan serotonina durante la expresión de procesos cognoscitivos. De acuerdo con las evidencias clínicas y experimentales, las alteraciones en el sistema serotoninérgico repercuten sobre la función del circuito PL-ABL dando como resultado diversas patologías caracterizadas por inflexibilidad conductual. De acuerdo con ello, es posible que alteraciones iniciales específicas del sistema serotoninérgico prefrontal afecten la actividad eléctrica en la amígdala, una situación que podría generalizar el desbalance de dicho sistema neuromodulador y que a la postre da origen a una patología. Por lo tanto, en este trabajo, se planteó evaluar si una alteración del sistema serotoninérgico prefrontal modifica la comunicación en la corteza PL y la ABL aun cuando no se observen efectos evidentes sobre la expresión de conductas flexibles como sucede en las etapas iniciales de desarrollo de las neuropatologías.

## 5. JUSTIFICACIÓN.

Ciertas características de los desórdenes psiquiátricos, tales como la esquizofrenia, la depresión, el desorden obsesivo-compulsivo, la anorexia nerviosa, los desórdenes de estrés post-traumático y el abuso de psicoestimulantes, han sustentado la importancia del papel que desempeña el circuito corteza PL-ABL y de la actividad moduladora del sistema serotoninérgico en los procesos cerebrales involucrados en la flexibilidad del comportamiento. En la actualidad los avances en el estudio de los aspectos neuroquímicos que forman parte de los procesos neurales relacionados con la flexibilidad conductual son limitados a pesar de que las evidencias post-mortem evidencian alteraciones en los sistemas de neurotransmisión que modulan la función cerebral. Por lo anterior, la realización del presente trabajo contribuirá al conocimiento de la participación del sistema serotoninérgico prefrontal sobre la función neural entre estructuras interconectadas con la corteza.

## 6. HIPÓTESIS.

### 6.1. HIPÓTESIS GENERAL.

La reducción de las terminales serotoninérgicas aferentes a la corteza prefrontal medial, modificará la actividad theta en el circuito PL-ABL durante el aprendizaje de inversión espacial.

### 6.2. HIPÓTESIS PARTICULARES.

- 1) La reducción de las terminales serotoninérgicas aferentes a la corteza prefrontal facilitará el aprendizaje de inversión.
- 2) La reducción de las terminales serotoninérgicas aferentes a la corteza prefrontal incrementará la potencia de las sub-bandas de la actividad theta prefrontal subyacente al aprendizaje de inversión.
- 3) La reducción de las terminales serotoninérgicas aferentes a la corteza prefrontal incrementará la potencia de las sub-bandas de la actividad theta de la ABL subyacente al aprendizaje de inversión.

## 7. OBJETIVOS.

### 7.1.OBJETIVO GENERAL.

Analizar la actividad eléctrica en el circuito PL-ABL durante el aprendizaje de inversión espacial, en ratas con disminución de la serotonina prefrontocortical.

### 7.2. OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Evaluar el aprendizaje de inversión espacial en ratas con denervación serotoninérgica prefrontal.
2. Analizar la actividad Theta en el área PL de ratas con denervación serotoninérgica prefrontal durante la adquisición y durante el aprendizaje de inversión.
3. Analizar la actividad Theta de la ABL en ratas con denervación serotoninérgica prefrontal durante la adquisición y durante el aprendizaje de inversión.

## 8. METODOLOGÍA.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Sprague Dawley, de 4 meses de edad al momento de las pruebas, mantenidas en condición estándar de bioterio; ciclo luz-oscuridad de 12 hr., en un cuarto a temperatura constante de 23° C, con acceso al agua y la comida *ad libitum*. El manejo de los animales se apegó a las normas y disposiciones del Instituto de Investigación Biomédica del IMSS, a la Ley General de Salud y a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. No. De registro ante el comité de investigación y ética de la Facultad de ciencias médicas y biológicas UMSNH 003/P/5/2016.

Las ratas fueron agrupadas en forma aleatoria de la siguiente manera: un grupo experimental (n=12), al cual se le practicó una lesión crónica de las terminales serotoninérgicas que inervan la corteza prefrontal medial, mediante inyección intracerebral de un compuesto neurotóxico; un grupo control (n=10), al cual se le aplicó la solución vehículo del compuesto neurotóxico en dicha corteza (Figura 9).

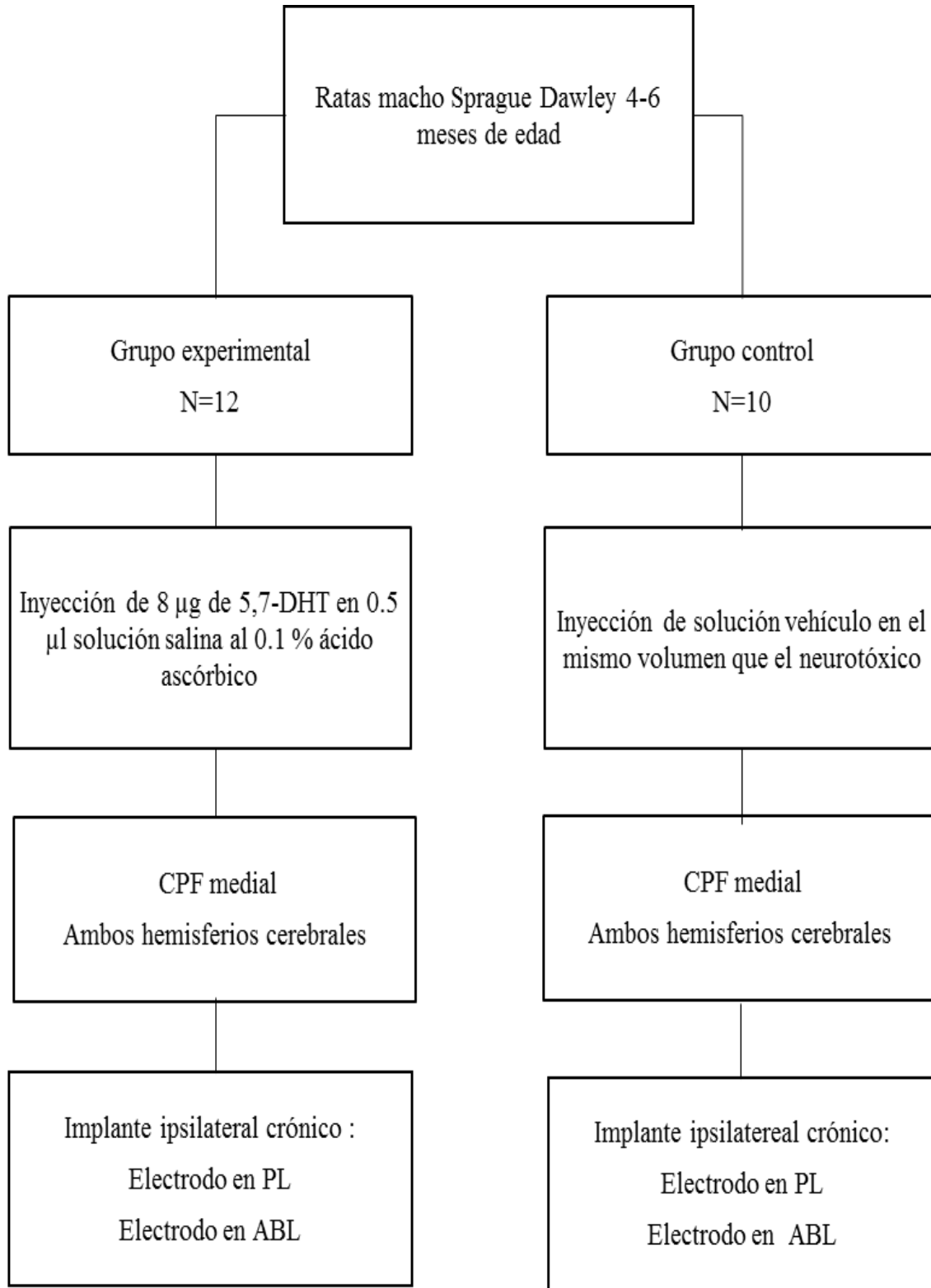


Figura 9. Esquema de los grupos de experimentación y los procesos realizados.



### 8.1. Lesión del sistema serotoninérgico de la corteza prefrontal.

Cada animal fue anestesiado con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico de 60 mg/kg de peso. Al grupo experimental se le aplicó una inyección de concentración de 8µg de sal de sulfato de creatinina 5,7-Dihidroxitriptamina (5,7-DHT) disuelto en 0.5µl de solución salina al 0.1 por ciento de ácido ascórbico (como agente antioxidante del 5,7-DTH (Sinhababu y Borchardt, 1988), en la corteza prefrontal prelámbica de ambos hemisferios cerebrales (Izumi et al., 2012). La dosis de 5,7-DHT que fue aplicada, se eligió con base en un estudio previo realizado en nuestro laboratorio, en el cual se determinaron (por cromatografía líquida de alta resolución, HPLC) las concentraciones de 5-HT en la CPF medial y se obtuvo una disminución del 90% de 5-HT en el grupo experimental con respecto al grupo control (datos no publicados). Las inyecciones se aplicaron con una aguja Hamilton de 10µl, a una velocidad de infusión de 0.5µl por minuto, utilizando una técnica estereotáxica para la localización del sitio preciso de la inyección de acuerdo con las coordenadas descritas por Paxinos y Watson, 1997 (2.2 mm anterior, 0.5 mm lateral, 3.5 mm dorsoventral, con respecto a la posición de Bregma). Transcurrido el tiempo de infusión se mantuvo la aguja 5 minutos en la zona de aplicación con la finalidad de asegurar que el neurotóxico no se dispersara al momento de retirar la aguja. Las ratas control se sometieron al mismo proceso de cirugía y recibieron una inyección de solución salina del mismo volumen en que fue inyectado el neurotóxico a los animales del grupo experimental. En este trabajo se utilizó como solución vehículo a la solución salina libre de ácido ascórbico, debido a que la aplicación local intracerebral de ascorbato (forma ionizada del ácido ascórbico) promueve la liberación de glutamato, de manera dosis dependiente, con los consecuentes efectos neurotóxicos que ello conlleva (Morales et al., 2012; Rebec et al., 2005). Además, previamente nuestro grupo de investigación observó que la aplicación de ácido ascórbico en el septo medial promovió la modificación del metabolismo serotoninérgico (Olvera-Cortés 2003). Por lo tanto, al grupo control

---

se le aplicó solución salina, con la finalidad de no promover la modificación de los sistemas corticales que sustentan los procesos de aprendizaje y memoria. Las ratas control se sometieron al mismo proceso de cirugía y recibieron una inyección de solución salina en el mismo volumen en que fue inyectado el neurotóxico de los animales del grupo experimental. El 5,7-DHT, es un neurotóxico cuya afinidad por el transportador de 5-HT y de norepinefrina (NE) supera la afinidad que tienen por los propios neurotransmisores. El neurotóxico interactúa con el transportador para ingresar al interior de las terminales, una vez dentro de la terminal el 5,7-DHT y sus metabolitos sufren procesos de autooxidación, donde se generan especies reactivas de oxígeno; así como un proceso de reducción (específicamente el producto 4,5,7-DHT), lo que implica un estado de hipoxia en las terminales que favorece la vulnerabilidad de la célula ante las especies de oxígeno reducido, las cuales estarían desencadenando los procesos neurodegenerativos que culminan con la muerte celular de las neuronas que sintetizan serotonina y norepinefrina (Sinhababu y Borchardt, 1988).

Debido a que el 5,7-DHT modifica tanto el metabolismo de las neuronas serotoninérgicas como de las noradrenérgicas, se les aplicó a los animales del grupo experimental, 30 minutos antes de la lesión una inyección de 30 mg/kg de desipramina ( $\{^3\text{H}\}$ DMI) por vía intraperitoneal, con la finalidad de evitar la captura del neurotóxico por parte de las terminales noradrenérgicas. La  $\{^3\text{H}\}$ DMI, presenta una alta afinidad por los sitios de unión del transportador para la recaptura de NE, por lo que mediante una inhibición competitiva impide, además de la recaptura de NE, el ingreso del 5,7-DHT en las terminales noradrenérgicas, esto sin modificar la afinidad del transportador de 5-HT por el neurotóxico (Lee y Snyder, 1981; Lee, Javitch y Snyder, 1982).

---

## 8.2. Implante de electrodos.

Inmediatamente después del procedimiento de lesión del sistema serotoninérgico de la corteza prefrontal se implantaron a permanencia: un electrodo bipolar en la corteza PL bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg, i.p), en las coordenadas estereotáxicas 3.1 mm anterior, 0.8 mm lateral y 3.1 dorsoventral; y un electrodo bipolar en la amígdala basolateral en las coordenadas 3.1 mm posterior, 5.0 mm lateral y 8.5 mm dorsoventral, con respecto a la posición de Bregma (Paxinos y Watson, 1997). El implante de los electrodos se realizó de manera ipsilateral, por lo que 5 animales de cada grupo tuvieron el implante en el hemisferio derecho y los otros 5 en el hemisferio izquierdo. Un tornillo de acero inoxidable se colocó en el hueso frontal, para utilizarse como electrodo de referencia. Los electrodos se construyeron con alambre de nichromo aislado (60µm), colocado dentro de una cánula de acero (calibre 27G) cubierta con resina epóxica aislante. Los electrodos de registro y el de referencia, se ensamblaron en un conector, que después se fijó firmemente al cráneo utilizandoacrílico dental.

Luego de dos semanas de recuperación, los animales fueron evaluados en las pruebas de aprendizaje y memoria espacial con registro simultáneo de la actividad eléctrica cerebral.

## 8.3. Pruebas de aprendizaje y memoria espacial con registro simultaneo de la actividad eléctrica cerebral.

Los animales fueron evaluados en su capacidad de aprendizaje en el laberinto acuático de Morris (Figura 10). El laberinto se dividió virtualmente en cuatro cuadrantes de igual tamaño, con referencia a los puntos cardinales (N, S, E y O). Una plataforma de escape circular, de material plástico, de 10 cm de

diámetro, se colocó a 3 cm por debajo de la superficie del agua, con una ubicación fija en el centro de uno de los cuadrantes del laberinto (cuadrante objetivo).

El procedimiento de evaluación incluyó dos pruebas de aprendizaje que se llevaron al cabo de manera sucesiva. La primera correspondió al aprendizaje de la posición de la plataforma en el cuadrante fijo y en la segunda se evaluó el aprendizaje de inversión, que consistió en el aprendizaje de la posición de la plataforma pero en el cuadrante opuesto a la posición previamente aprendida; en estas condiciones los sujetos de experimentación deben inhibir la respuesta aprendida para dar paso al aprendizaje de la nueva posición de la plataforma. Para cada etapa, el entrenamiento consistió de seis ensayos diarios, con un intervalo de 2 minutos entre cada ensayo, durante 4 días consecutivos. En cada ensayo la rata fue colocada en el agua, de frente a la pared del laberinto, desde seis puntos elegidos de forma pseudo-aleatoria, a partir de los cuales cada rata inició la búsqueda y posible localización de la plataforma durante un tiempo límite de 60 segundos.

## Laberinto acuático de Morris

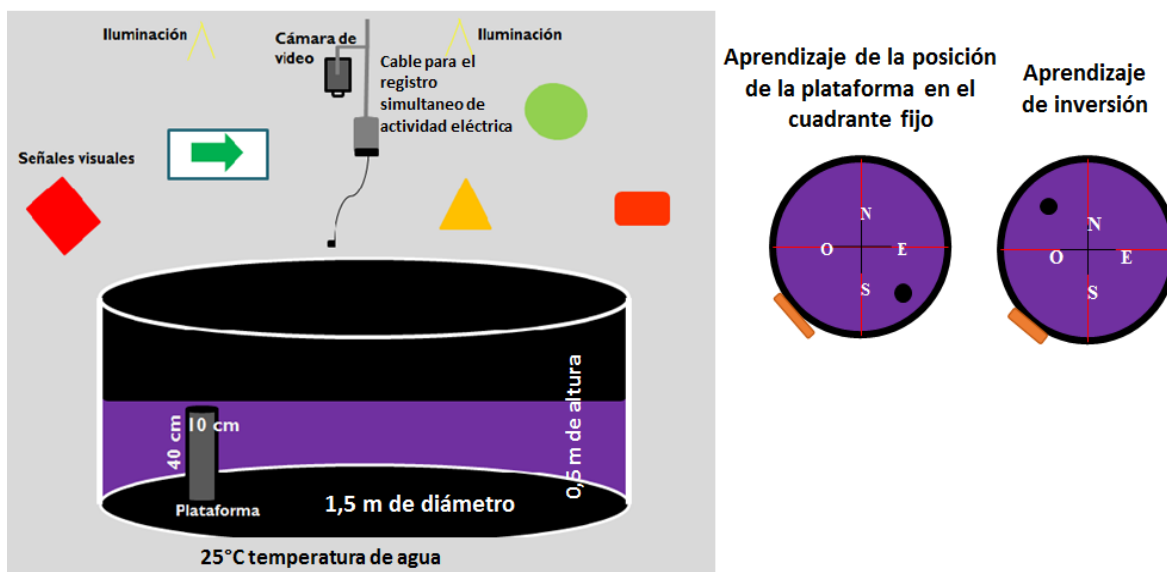


Figura 10. Laberinto acuático de Morris utilizado para las pruebas conductuales de aprendizaje espacial y de inversión.

Cada ensayo fue interrumpido cuando la rata encontró la plataforma (latencia de escape) antes de 60 s; de lo contrario, la rata fue guiada y colocada en la plataforma por el experimentador, y la latencia de escape correspondió a 60 s. Se le permitió a la rata permanecer en la plataforma durante 15 s; a continuación, durante el intervalo entre ensayos, cada animal fue retirado del laberinto y se le colocó en una caja de alojamiento seca, en una posición cercana a la tina, sin acceso visual al espacio donde se encontraba ubicado el laberinto. Las trayectorias que siguieron los animales experimentales para la búsqueda y localización de la plataforma se registraron mediante video-grabación (programa Video Bench, DataWave Technologies).

Del registro de video se analizó la latencia de escape (tiempo empleado para la búsqueda y localización de la plataforma) de cada ensayo, así como el número de cruces que realizó cada animal el primer día de la etapa del aprendizaje de inversión, en la posición donde se encontraba ubicada la plataforma durante la primera etapa de aprendizaje (previa a la prueba del aprendizaje de inversión).

#### 8.4. Registro de la actividad eléctrica cerebral (AEC).

El registro de la actividad eléctrica cortical y de la amígdala incluyó el rango de frecuencias entre 1 y 100 Hertz (Hz) y fue muestreado con una frecuencia de 1024 Hz; dicho registro se obtuvo mediante el equipo Neurodata Acquisition System Model 12 de GRASS, Astro-Med, Inc. Instrument Division.

Previo a las pruebas efectuadas diariamente en el laberinto acuático de Morris se obtuvo un registro basal, en cada animal de experimentación, mojado, en la condición atento-quieto, en la caja de alojamiento.

Durante cada uno de los ensayos de cada día, se obtuvieron registros durante la condición de búsqueda de la plataforma. El registro fue almacenado

---

para su análisis posterior mediante la transformada rápida de Fourier (a través de herramientas del programa Matlab) para obtener el espectro de potencia absoluta de la actividad Theta y en base a este determinar las potencias relativas. El espectro de potencia absoluta correspondió al valor de amplitud al cuadrado ( $mV^2$ ) del espectro obtenido en el intervalo de 4 a 12 Hz. Por su parte la potencia relativa se obtuvo como el porcentaje de la potencia con el que cada sub-banda contribuyó a la potencia absoluta. Los valores de potencia relativa fueron normalizados mediante la ecuación (John et al., 1980):

$$y = \ln(x/(100-x))$$

Donde  $\ln$ =logaritmo natural;

$x$ =valor de la potencia relativa, por tanto

$y$ =valor normalizado de la potencia relativa.

Las comparaciones de las respectivas potencias fueron realizadas de acuerdo con la correspondiente condición de registro. Tanto en la PL y como en la ABL, se analizó la actividad correspondiente a la banda theta comprendida entre 4 y 12 Hz, la cual fue dividida en tres sub-bandas: una sub-banda de baja (4-6.5 Hz), una de alta (7-9.5 Hz) y otra de máxima frecuencia (10-12 Hz). La división en sub-bandas permite encontrar los posibles cambios sutiles en la actividad eléctrica cerebral asociados con la conducta.

#### 8.5. Determinación de la concentración de serotonina en la corteza prefrontal.

Concluidas las pruebas de aprendizaje y memoria espacial los animales fueron sacrificados por decapitación para diseccionar en frío la CPF medial del hemisferio libre de electrodos. El tejido se homogenizo en frío con ácido clorhídrico (HCl) 0.1 N, se lavó con agua desionizada y se le adicionó una solución de ácido perclórico-cloruro de potasio (KCl), enseguida se llevó a centrifugar a 5000

---

revoluciones por minuto, para posteriormente realizar la determinación de la concentración de serotonina por la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Los datos se reportan en picogramos sobre microgramos (pg/mg) y, se compararon mediante una *t* de Student considerando una  $p < 0.05$ .

#### 8.6. Localización de la posición de los electrodos de registro en el cerebro.

La localización de los electrodos fue verificada en el hemisferio restante, que fue fijado en paraformaldehído y a los procedimientos histológicos de tinción con violeta de cresilo.

#### 8.7. Estadística.

##### 8.7.1. Variables conductuales.

Los valores de latencia de escape se compararon, en las diferentes condiciones experimentales, mediante pruebas estadísticas no paramétricas. Las comparaciones intra-grupales de la mediana de las latencias promedio por día se realizaron con el análisis de varianza de Friedman y la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon. Por su parte el análisis inter-grupal se realizó con la prueba Kruskal-Wallis y por la “U” de Mann-Whitney.

Para el análisis de la distancia recorrida y la latencia de escape se utilizó ANOVA para medidas repetidas (Tabla 1).

##### 8.7.2. Variables electrofisiológicas.

Para el análisis de la potencia relativa se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas y parcelas divididas de tres factores (grupo, día y etapa) para cada sub-banda de la actividad theta. Como prueba *post-hoc* se aplicó la prueba

Tukey. Las comparaciones fueron entre las diferentes etapas por día, y entre los diferentes días de una misma etapa (Tabla 1). Para todas las comparaciones se consideró una  $p < 0.05$ .

Tabla 1. Análisis estadísticos utilizados.

Variables conductuales			Variable electrofisiológica	
Latencia de escape	Estadística no paramétrica: Comparación la mediana de las latencias promedio por día, se aplicó:	Análisis intra-grupal de varianza de Friedman y la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.	Potencia relativa	ANOVA medidas repetidas
		Análisis inter-grupal se realizó con la prueba Kruskal-Wallis y por la "U" de Mann-Withney		Parcelas divididas de tres factores (grupo, día y etapa) para cada sub-banda de la actividad theta
Distancia recorrida		ANOVA medidas repetidas	Las comparaciones fueron entre las diferentes etapas por día, y entre los diferentes días de una misma etapa.	
				Prueba post-hoc la prueba Tukey



## 9. RESULTADOS.

### 9.1. Localización de la posición de los electrodos de registro.

La posición de los electrodos utilizados para el registro de la actividad eléctrica en la corteza PL y en la ABL fue verificada en ambos grupos de prueba (Figura 11).

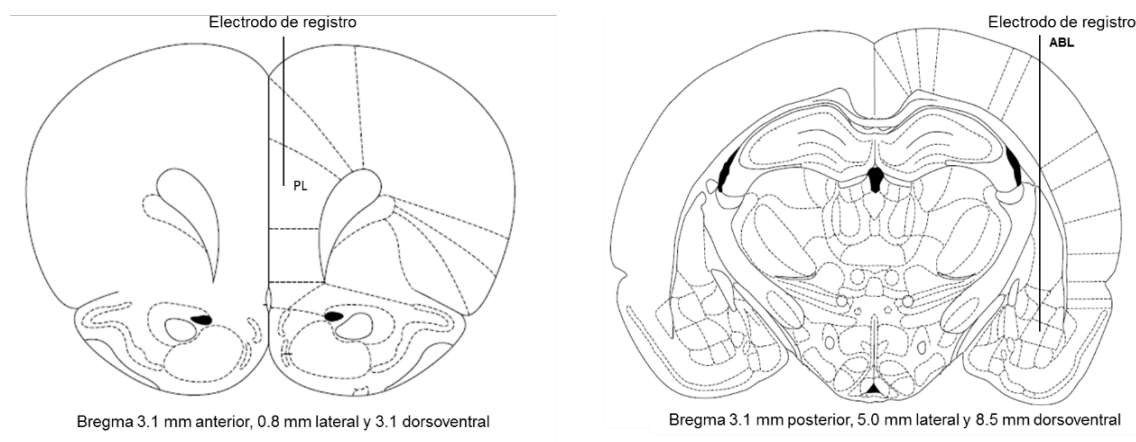


Figura 11. Ubicación de los sitios en los que se localizó el electrodo de registro en la corteza PL y en la ABL.

### 9.2. Determinación de Serotonina (5-HT) en CPFm.

Los resultados de la administración intracerebral de 5,7-Dihidroxitriptamina en la corteza prefrontal pre-límbica se ilustran en la figura 12. En estas condiciones, la concentración de 5-HT en la CPFm del grupo experimental se redujo en 90 por ciento con respecto a la concentración de 5HT en los animales del grupo control ( $t=8.816$ ,  $df=8.16$ ,  $p<0.001$ ). Además, se observó una disminución del 70 por ciento en la concentración de 5HT IIA en el grupo experimental con respecto al grupo control ( $t=3.003$ ,  $df=7.68$ ,  $p=0.018$ ).

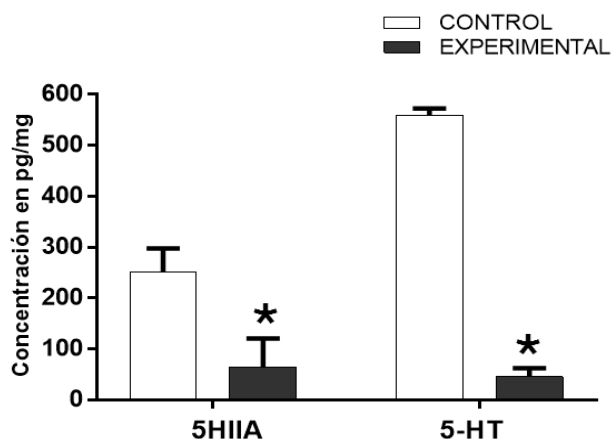


Figura 12. Comparación del contenido de serotonina (5-HT) y de ácido 5-hidroxi-indol ascético (5HIAA) entre los grupos control y experimental (5,7-DHT). Media  $\pm$  EE, \* Grupo control vs grupo experimental 5HIAA ( $p < 0.05$ ) y 5-HT ( $p < 0.001$ ).

### 9.3. Análisis del aprendizaje espacial y el aprendizaje de inversión.

#### 9.3.1. Adquisición del aprendizaje espacial.

Los resultados de las comparaciones intra-grupales mostraron que los valores de latencia de escape se redujeron significativamente en el grupo control a partir del tercer día de entrenamiento, con respecto al primer día [Control: día1 vs día 2  $p = 0.886$ , día1 vs día 3  $p = 0.001$ , día1 vs día 4  $p < 0.001$ ]; mientras que en el grupo experimental los valores de la latencia de escape se redujeron significativamente desde el segundo día de prueba con respecto al primero [día1 vs día 2  $p = 0.04$ , día1 vs día 3  $p = 0.001$ , día1 vs día 4  $p < 0.001$ ]. Así mismo, la magnitud de la distancia de la ruta de nado se redujo significativamente en el grupo control, a partir del segundo día con respecto al primer día de prueba [ $F(3,27) = 22.684$ ,  $p < 0.001$ : día1 vs día 2  $p = 0.04$ , día1 vs día 3  $p = 0.001$ , día1 vs día 4  $p < 0.001$ ]; en tanto que en el grupo experimental la distancia de la ruta de nado disminuyó significativamente a partir del segundo día con respecto al primer día de

prueba [ $F(3,33)=26.86$ ,  $p<0.001$ : día1 vs día 2  $p=0.013$ , día1 vs día 3  $p<0.001$ , día1vs día 4  $p<0.001$ ]. Las curvas de aprendizaje para ambos grupos se muestran en la figura 13.

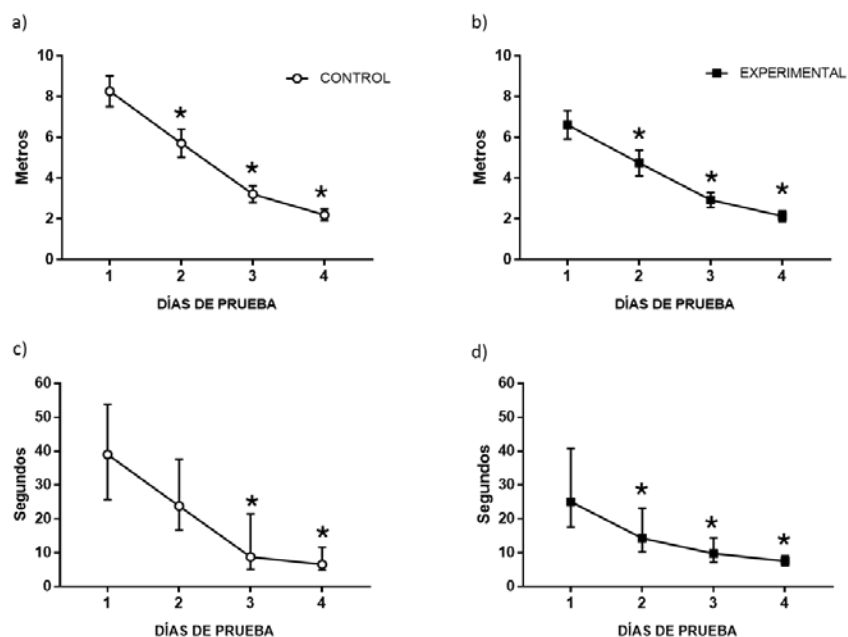


Figura 13. Desempeño de los grupos de estudio en la tarea de aprendizaje espacial. Distancia de nado: a) grupo control y b) grupo experimental. Latencia de escape: c) grupo control y d) grupo experimental. Distancia de nado, Media  $\pm$  E.E. Latencia de escape, Mediana  $\pm$  IC95%. \* Día 1 vs día 2, 3 y 4, respectivamente  $p<0.05$ .

En las comparaciones inter-grupales realizadas, no se observaron diferencias significativas en los valores progresivamente decrecientes de la latencia de escape, [día1 test K-W=1.939 ( $X^2=1.939$ ,  $p=0.164$ ); día 2 test K-W=3.197 ( $X^2=3.179$ ,  $p=0.921$ ); día 3 test K-W=0.010 ( $X^2=0.01$ ,  $p=0.921$ ); día 4 test K-W=0.281 ( $X^2=0.281$ ,  $p=0.596$ )]; ni en las distancias de las rutas de nado recorridas, [ $F(1,20)=2.118$ ,  $p=0.161$ ]. El grupo control y experimental aprendieron a localizar de manera similar la plataforma a lo largo de la prueba (Figura 14).

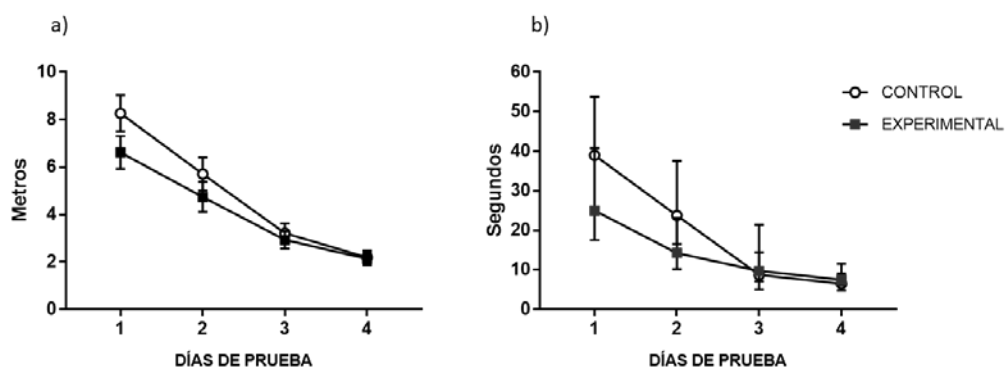


Figura 14. a) Comparación inter-grupal de la distancia de nado. Media  $\pm$  EE; b) Comparación inter-grupal de la latencia de escape en la prueba de aprendizaje espacial. Mediana  $\pm$  IC95%.

De acuerdo con estos resultados los dos grupos en estudio tuvieron un aprendizaje semejante de la tarea espacial.

### 9.3.2. Aprendizaje de inversión.

Las comparaciones intra-grupales de la latencia de escape mostraron que, en el grupo control, este parámetro se redujo significativamente a partir del segundo día de prueba con respecto al primer día (día1 vs día 2  $p=0.027$ , día1 vs día 3  $p=0.051$ , día1 vs día 4  $p=0.006$ ); en el grupo experimental la latencia de escape se redujo significativamente a partir del segundo día con respecto al primer día (día1 vs día 2  $p=0.012$ , día1 vs día 3  $p=0.001$ , día1 vs día 4  $p<0.001$ ). Las comparaciones intra-grupales de la distancia de las rutas de nado mostraron que, en el grupo control, los valores de este parámetro disminuyeron significativamente a partir del segundo día con respecto al primer día de prueba (día1 vs día 2  $p=0.005$ , día1 vs día 3  $p<0.001$  y día1 vs día 4  $p=0.001$ ); por otra parte, en el grupo experimental la distancia de nado disminuyó significativamente a partir del segundo día con respecto al primer día de prueba (día1 vs día 2  $p<0.001$ , día1 vs

día 3  $p < 0.001$ , día1 vs día4  $p=0.001$ ). La figura 15 muestra las curvas de aprendizaje para ambos grupos.

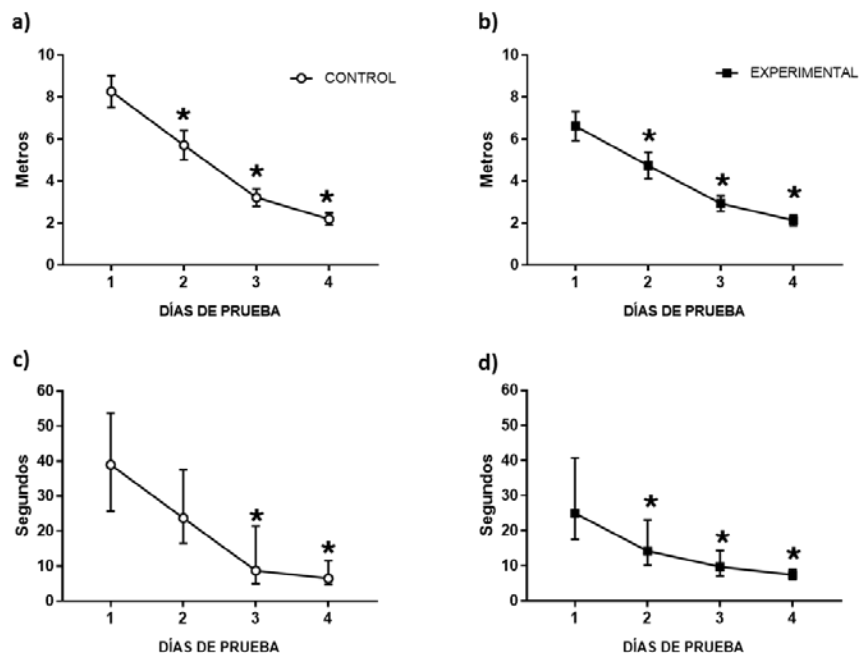


Figura 15. Desempeño de los grupos en estudio en la tarea de aprendizaje de inversión: a) Distancia de nado y c) Latencia de escape del grupo control; b) Distancia de nado y d) Latencia de escape del grupo experimental. Distancia de nado Media  $\pm$  E.E. Latencia de escape Median  $\pm$  IC95%. \* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al primer día de la prueba conductual,  $p < 0.05$ .

Las comparaciones inter-grupales no mostraron diferencias significativas en la latencia de escape [día de prueba 1 test K-W=0.630 ( $X^2=0.63$ ,  $p=0.427$ ); día de prueba 2 test K-W=1.934 ( $X^2=1.934$ ,  $p=0.164$ ); día de prueba 3 test K-W=1.518 ( $X^2=1.518$ ,  $p=0.218$ ); día de prueba 4 test K-W=0.159 ( $X^2=0.159$ ,  $p=0.69$ )]; ni en la distancia de nado [ $F(1,20)=0.366$ ,  $p=0.552$ ] (Figura 16).

Los animales del grupo control y del grupo experimental mostraron un comportamiento flexible durante la ejecución de la inversión del aprendizaje, que les permitió resolver exitosamente la prueba.

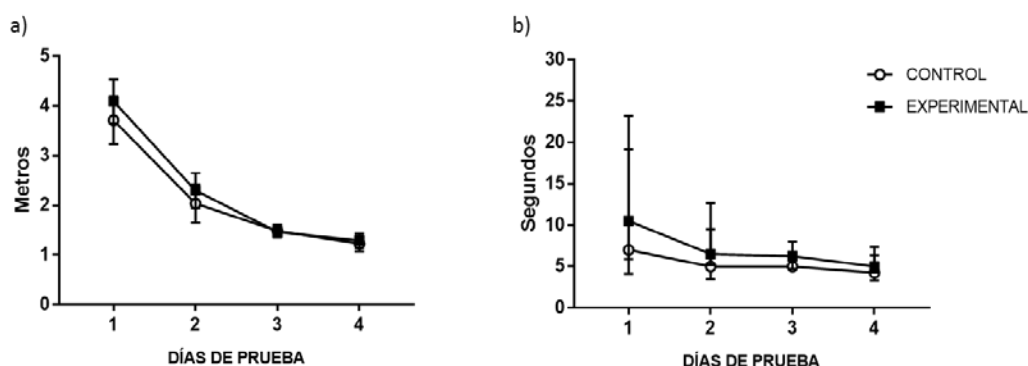


Figura 16. a) Comparación inter-grupal de la distancia de nado en la prueba de aprendizaje de inversión. Media  $\pm$  EE; b) Comparación inter-grupal de la latencia de escape en la prueba de aprendizaje de inversión. Mediana  $\pm$  IC95%.

El primer día de la tarea de aprendizaje de inversión, durante los seis ensayos efectuados, se contó el número de cruces que realizaron los animales de los grupos en estudio sobre el sitio donde se encontraba la plataforma previamente. En el grupo control la comparación intra-grupal mostró diferencia significativa entre el número de cruces realizados en los ensayos del día de inversión 1 [ $F(5,45)=18.353$   $p<0.001$ ], con una disminución significativa a partir del segundo ensayo con respecto al primero [(E1-E2  $p<0.005$ ); (E1-E3  $p<0.001$ ); (E1-E4  $p<0.001$ ); (E1-E5  $p<0.001$ ) y (E1-E6  $p<0.001$ )]. Por su parte, el grupo experimental también mostró una diferencia significativa intra-grupal de dicho número de cruces [ $F(5,55)=16.692$   $p<0.001$ ], el cual disminuyó significativamente a partir del segundo ensayo con respecto al primero [(E1-E2  $p<0.001$ ); (E1-E3  $p<0.001$ ); (E1-E4  $p=0.001$ ); (E1-E5  $p<0.001$ ) y (E1-E6  $p<0.001$ )]. Los resultados del análisis estadístico inter-grupal no muestran diferencias significativas en el número de cruces [ $F(1,20)=2.232$ ,  $p=0.151$ ] (Figura 17).

Al día 1 del aprendizaje de inversión se realizó el conteo del número de cruces sobre la plataforma en la posición previamente aprendida durante los seis ensayos que comprenden cada día de prueba. En el grupo control la comparación intra-grupal demostró diferencia significativa entre los cruces realizados en los

ensayos del día de inversión 1 [  $F(5,45)=18.353$   $p<0.001$ ], se observa una disminución significativa a partir del segundo ensayo con respecto al primero [(E1-E2  $p<0.005$ ); (E1-E3  $p<0.001$ ); (E1-E4  $p<0.001$ ); (E1-E5  $p<0.001$ ) y (E1-E6  $p<0.001$ )]. Por su parte el grupo experimental también mostró una diferencia significativa intra-grupal del número de cruces [  $F(5,55)=16.692$   $p<0.001$ ]. El número de cruces en este grupo disminuyó a partir del segundo ensayo con respecto al primero [(E1-E2  $p<0.001$ ); (E1-E3  $p<0.001$ ); (E1-E4  $p=0.001$ ); (E1-E5  $p<0.001$ ) y (E1-E6  $p<0.001$ )].

De la comparación inter-grupal, los resultados estadísticos no muestran diferencias significativas en relación al número de cruces [  $F(1,20)=2.232$ ,  $p=0.151$ ] (Figura 17). Los animales de ambos grupos de estudio abandonan rápidamente la búsqueda de la plataforma en la posición previa (aprendizaje espacial) a la inversión.

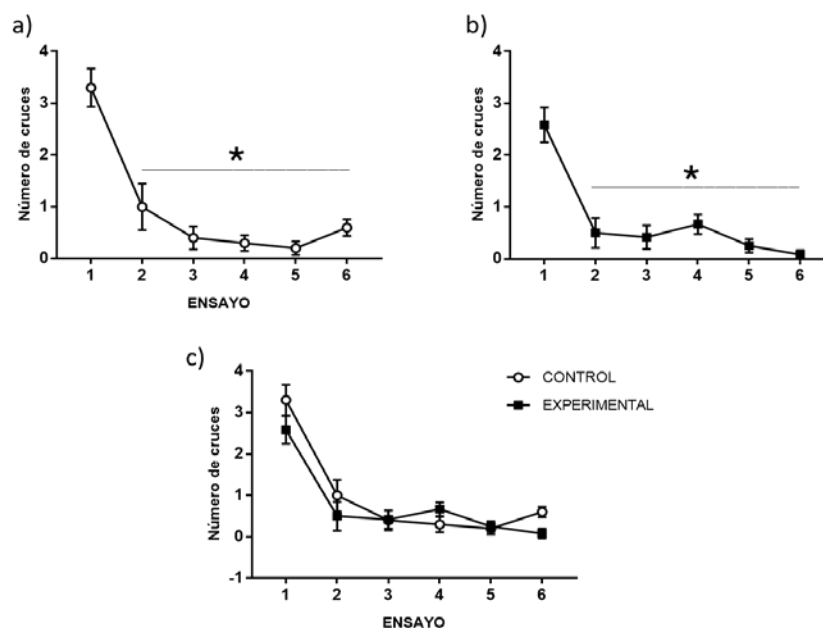


Figura 17. Número de cruces en el día de inversión 1 sobre la posición previa de la plataforma. Comparaciones intra-grupales: a) Grupo control, b) grupo experimental. c) Comparación inter-grupal. Media  $\pm$  EE, \*diferencia significativa del ensayo 1 vs. ensayo 2 al 6, respectivamente,  $p<0.005$ .

---

## 9.4. Análisis de la actividad eléctrica.

### 9.4.1. Potencia relativa de la actividad Theta en la Corteza Prelímbica (PL).

#### 9.4.1.1. Aprendizaje espacial.

La potencia relativa de la actividad Theta en la PL y en la ABL, registrada durante el aprendizaje espacial y el aprendizaje de inversión en ambos grupos de estudio se analizó dividiendo la actividad Theta en las sub-bandas de Baja frecuencia (4-6.5 Hz), Alta frecuencia (6.5-9.5 Hz) y Máxima frecuencia (9.5-12 Hz). El registro de la actividad theta se obtuvo de las siguientes condiciones conductuales: durante el estado basal (atento-quieto en caja de mantenimiento) y durante la búsqueda de la plataforma de escape.

El análisis intra-grupal de cada una de las sub-bandas durante el estado basal en el grupo control mostró, que los valores de potencia relativa en la sub-banda baja no difirieron significativamente a lo largo de los días de prueba [ $F(3,27)=0.673$ ,  $p=0.576$ ]; en la sub-banda alta los valores fluctuaron a lo largo de la prueba sin que se observará una diferencia significativa entre los días de prueba [ $F(3,27)=2.56$ ,  $p=0.076$ ]; en la sub-banda máxima los valores de potencia relativa tampoco presentaron diferencia significativa [ $F(3,27)=2.037$ ,  $p=0.132$ ] (Figura 18) entre los días de prueba.



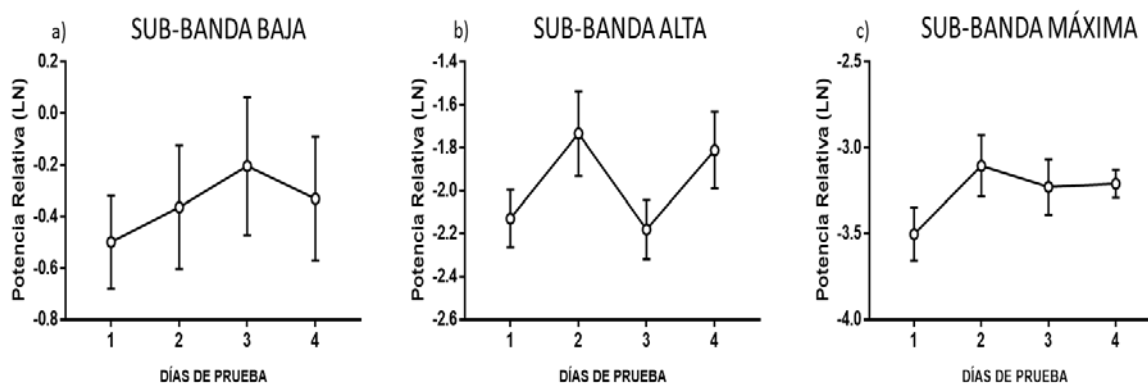


Figura 18. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la PL, durante la condición basal de la prueba de aprendizaje espacial en el grupo control: a) sub-banda baja (4-6.5 Hz), b) sub-banda alta (6.5-9.5 Hz) y c) sub-banda máxima (9.5-12 Hz). Media  $\pm$  EE.

De acuerdo con estos resultados la actividad basal en el grupo control permaneció sin cambios durante el aprendizaje espacial.

En el grupo experimental las comparaciones intra-grupales de la potencia relativa correspondiente a la condición basal, realizadas para cada sub-banda mostraron que, en la sub-banda baja los valores de potencia fluctuaron a lo largo de la prueba sin presentar diferencia significativa [ $F(3,30)=1.127$ ,  $p=0.354$ ]; mientras que en la sub-banda alta los valores de potencia disminuyen significativamente durante la prueba [ $F(3,30)=4.398$ ,  $p=0.011$ ]. Así, la potencia relativa correspondiente a los días 3 y 4 de prueba fue menor con respecto a la potencia del día 1 [(día1 vs día 3  $p=0.039$ ) (día1 vs día 4  $p=0.012$ )]. Para la sub-banda máxima, la potencia relativa disminuyó de manera significativa a lo largo de la prueba [ $F(3,30)=4.519$ ,  $p=0.01$ ], con valores significativamente menores a partir del segundo día de prueba en comparación con la potencia del primer día de prueba [(día1 vs día 2  $p=0.019$ ); (día1 vs día 2  $p=0.003$ ) y; (día1 vs día 4  $p=0.003$ )]. De acuerdo con estos resultados, la actividad de la corteza PL correspondiente a la condición basal presentó mayor potencia relativa en las altas frecuencias, antes de que el grupo experimental iniciara el aprendizaje de la tarea;

sin embargo, después de iniciado el entrenamiento la potencia relativa basal disminuyó y se mantuvo estable a lo largo de entrenamiento (Figura 19).

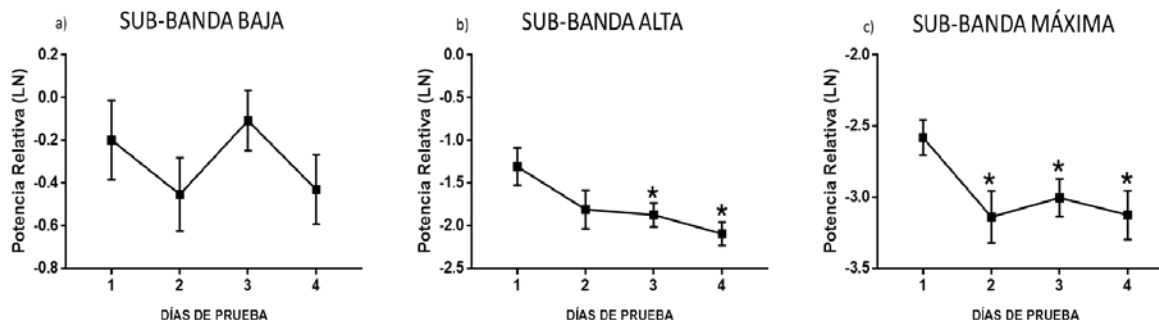


Figura 19. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la corteza PL, durante la condición basal de la prueba de aprendizaje espacial, en el grupo experimental: a) sub-banda baja (4-6.5 Hz), b) sub-banda alta (6.5-9.5 Hz) y c) sub-banda máxima (9.5-12 Hz). Media  $\pm$  EE. \* Día 1 de prueba vs. Día 2, 3 y 4, respectivamente ( $p < 0.05$ ).

La comparación inter-grupal de la potencia relativa del estado basal dio como resultado un efecto de grupo en la prueba de aprendizaje espacial, correspondiente a cada sub-banda (Figura 20); así, en la sub-banda baja y alta no se encontraron diferencias significativas (baja  $p = 0.711$ ; alta  $p = 0.154$ ); en tanto que en la sub-banda máxima los valores de potencia relativa en el grupo experimental fueron significativamente mayores a los del grupo control ( $p = 0.009$ ).

En las comparaciones inter-grupales realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba, en la sub-banda baja no se observaron diferencias significativas en la comparación de la interacción día de prueba\*grupo [ $F(3,57) = 0.734$ ,  $p = 0.536$ ], en la sub-banda alta, se encontró diferencia significativa en la interacción día de prueba\*grupo [ $F(3,57) = 5.191$ ,  $p = 0.003$ ] y el análisis post hoc reveló que en el primer día de prueba el grupo experimental presentó una mayor potencia relativa en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ). En los días restantes de la prueba la potencia relativa basal no mostró diferencias entre los grupos. Con respecto a la Sub-banda Máxima, se observó diferencia significativa

en la interacción día de prueba\*grupo [F(3,57)=6.22 p=0.001]. En este caso, el grupo experimental presentó una mayor potencia relativa en el primer día de la prueba (p=0.001) en comparación con la del grupo control (Fig. 21).

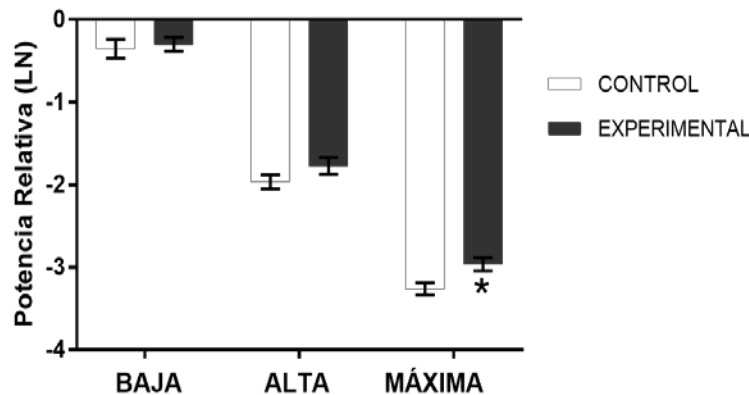


Figura 20. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta para la condición basal en la PL, correspondiente al aprendizaje espacial. Media  $\pm$  EE. \*Diferencia significativa grupo control vs grupo experimental (p<0.05).

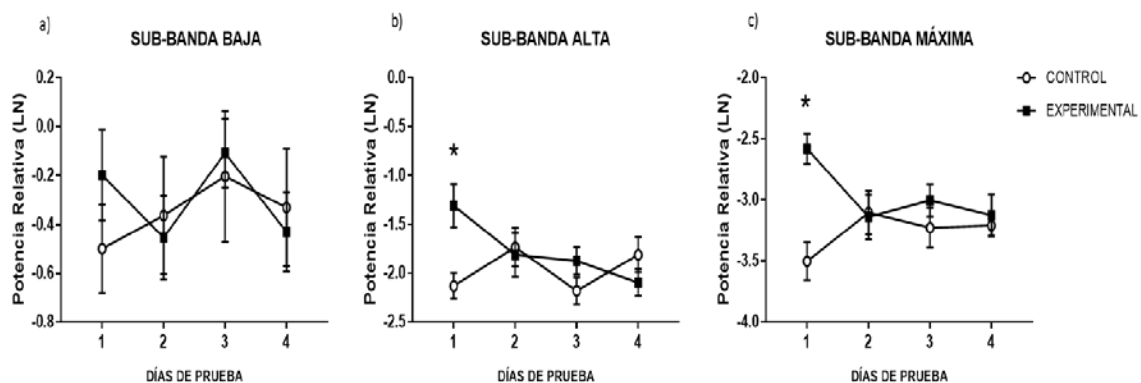


Figura 21. Comparación inter-grupal de la potencia relativa para la condición basal en la PL, correspondiente al aprendizaje espacial: a) Sub-banda Baja, b) Sub-banda Alta y c) Sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE. \*Diferencia significativa grupo control vs. Experimental (p<0.05).

Con respecto a la actividad cortical registrada durante la búsqueda de la plataforma de escape, en el análisis intra-grupal del grupo control para cada sub-banda por día de prueba se observó que los valores de potencia fluctuaron durante la prueba en la sub-banda baja sin presentar diferencia significativa [ $F(3,27)=2.407$ ,  $p=0.089$ ]; en la sub-banda alta los valores de potencia fluctuaron sin cambio significativo a lo largo de la prueba [ $F(3,27)=1.475$ ,  $p=0.244$ ]; en la sub-banda máxima los valores de potencia se mantuvieron constantes durante toda la prueba [ $F(3,27)=0.153$ ,  $p=0.927$ ] (Figura 22).

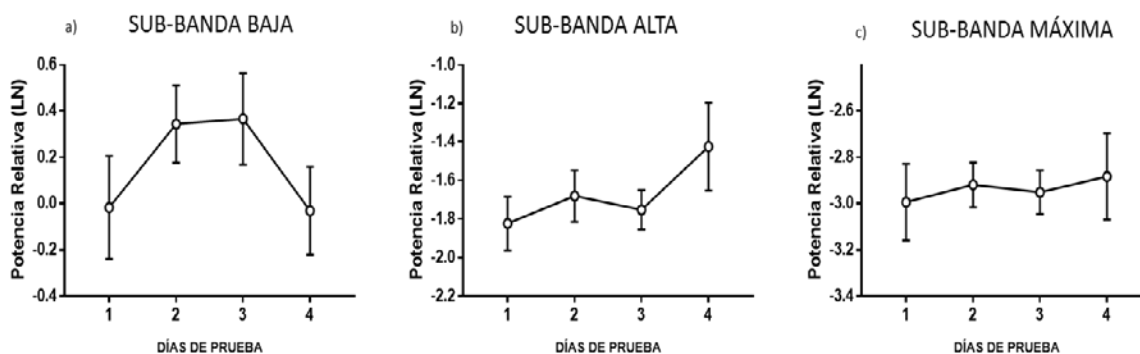


Figura 22. Comparación de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta correspondiente a la condición de búsqueda de la plataforma por parte del grupo control en la PL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

Por otra parte, en el grupo experimental los resultados de la comparación intra-grupal para cada sub-banda entre los días de prueba mostraron lo siguiente: en la sub-banda de baj a los valores de potencia relativa disminuyeron progresivamente sin diferencias significativas [ $F(3,30)=0.896$ ,  $p=0.455$ ]; en la sub-banda alta los valores de potencia relativa se incrementaron en el transcurso de la prueba, sin diferencias significativas [ $F(3,30)=0.443$ ,  $p=0.724$ ] y en la sub-banda máxima los valores de potencia relativa se mantuvieron constantes a través de la prueba [ $F(3,30)=0.183$ ,  $p=0.907$ ] (Figura 23).

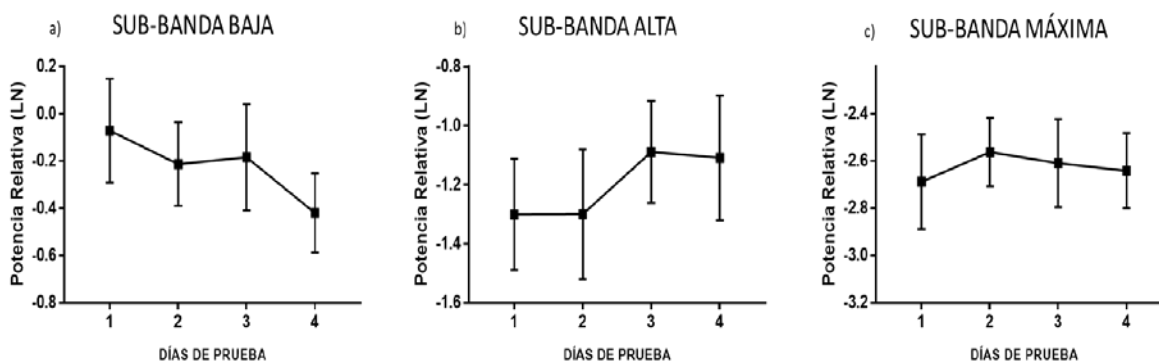


Figura 23. Comparación de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta correspondiente a la condición de búsqueda para el grupo experimental en la PL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

La comparación inter-grupal de la potencia relativa correspondiente a cada sub-banda, durante el estado de búsqueda de la prueba de aprendizaje espacial, mostró un efecto de grupo: en la sub-banda baja los valores de potencia del grupo experimental fueron significativamente menores con respecto a los del grupo control ( $p=0.007$ ); por otro lado, con respecto a las sub-bandas alta y máxima los valores de potencia en el grupo experimental fueron significativamente mayores a los del grupo control (alta  $p<0.001$ ; máxima  $p=0.006$ ) (Figura 24).

Por otro lado, con respecto a las comparaciones realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba (Figura 25), se observó lo siguiente: en la sub-banda baja la comparación de la amplitud de la potencia entre el grupo control y el experimental no resultó estadísticamente significativa [ $F(3,57)=1.251$ ,  $p=0.3$ ]. Para la sub-banda alta, la comparación por grupo mostró una diferencia estadísticamente significativa [ $F(1,19)=8.225$ ,  $p=0.01$ ], específicamente en el primer día ( $p<0.05$ ) y el tercer día ( $p<0.005$ ) de la prueba, donde el grupo experimental presentó mayor potencia en esta sub-banda. En la sub-banda máxima los resultados estadísticos no mostraron diferencia significativa en la comparación por grupo [ $F(3,60)=0.147$ ,  $p=0.931$ ].

De acuerdo con estos resultados, el grupo experimental presentó mayor potencia relativa que el grupo control durante la búsqueda de la plataforma en las altas frecuencias; sin embargo, la diferencia en la potencia relativa entre los grupos desapareció al incrementarse la actividad en el grupo control durante el proceso de aprendizaje.

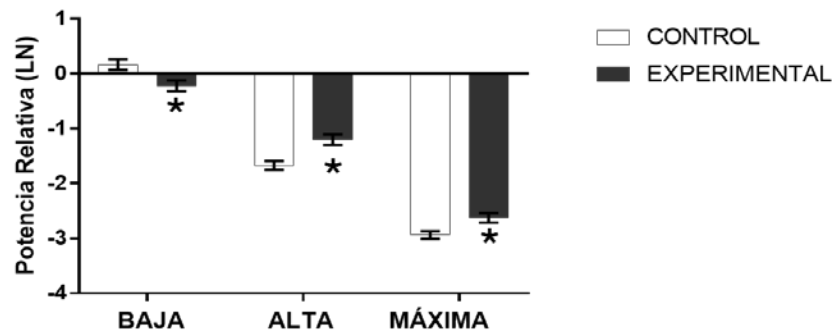


Figura 24. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta durante la búsqueda de la plataforma en la PL, correspondiente al aprendizaje espacial. Media  $\pm$  EE. \* Diferencia significativa grupo control vs. grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

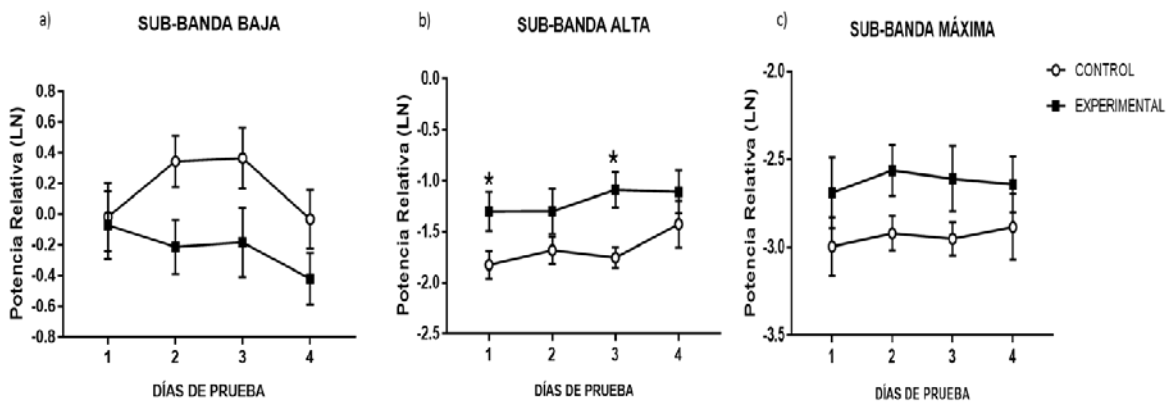


Figura 25. Comparación inter-grupal de la potencia relativa generada en la PL, durante la búsqueda de la plataforma de escape en el aprendizaje espacial: a) Sub-banda Baja, b) Sub-banda Alta y c) Sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE, \* grupo control vs grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

#### 9.4.1.2. Aprendizaje espacial de inversión.

Con respecto al actividad Theta generada en la PL durante el estado basal correspondiente a la tarea de aprendizaje de inversión en el grupo control, en el análisis de cada una de las sub-bandas se observó que, los valores de potencia relativa fluctuaron a través de los días de prueba, sin presentar diferencia significativa en ninguna de las sub-bandas [(baja  $F(3,24)=0.734$ ,  $p=0.542$ ); (alta  $F(3,24)=0.149$ ,  $p=0.929$ ); (máxima  $F(3,24)=0.243$ ,  $p=0.866$ )] (Figura 26).

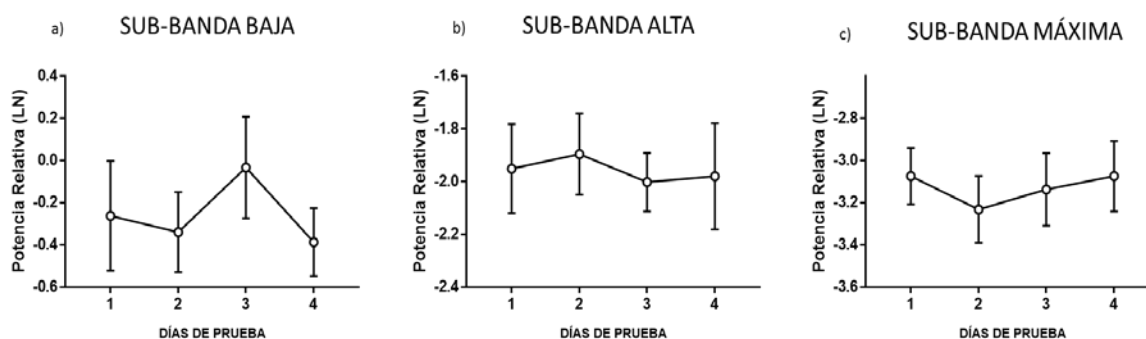


Figura 26. Grupo control. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la PL, durante la condición basal del aprendizaje de inversión: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

Por otra parte, en las comparaciones intra-grupales del grupo experimental en la sub-banda baja se observó una tendencia al incremento progresivo de los valores de potencia durante los días de prueba, sin embargo los resultados estadísticos no demostraron diferencias significativas [ $F(3,27)=2.234$ ,  $p=0.107$ ]; en la sub-banda alta los valores de potencia fluctuaron a lo largo de la prueba sin presentar diferencias significativas [ $F(3,27)=2.309$ ,  $p=0.099$ ] y; en la sub-banda máxima los valores de potencia se mantuvieron estables sin presentar diferencias significativas entre los días de prueba [ $F(3,27)=0.26$ ,  $p=0.853$ ] (Figura 27).

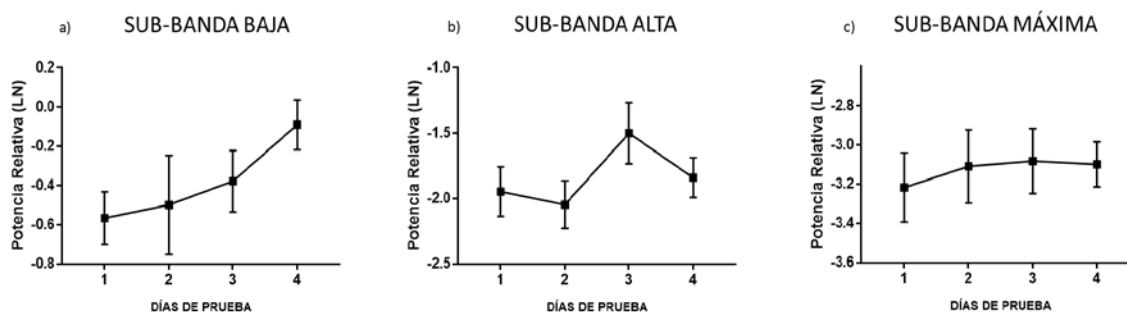


Figura 27. Grupo experimental. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la PL, durante la condición basal del aprendizaje de inversión: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

La comparación inter-grupal de la potencia relativa correspondiente a cada sub-banda, durante el estado basal de la prueba de aprendizaje de inversión para el factor grupo, no presentó diferencias significativas (baja  $p=0.357$ ; alta  $p=0.352$ ; máxima  $p=0.98$ ) (Figura 28). Por otro lado, con respecto a las comparaciones realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba no se observaron diferencias significativas [(baja  $F(3,51)=1.672$ ,  $p=0.185$ ); (alta  $F(3,51)=1.916$ ,  $p=0.139$ ); (máxima  $F(3,51)=0.169$ ,  $p=0.917$ ) (Figura 29).

Los resultados indican que las fluctuaciones en la actividad eléctrica del grupo control y el experimental, a lo largo de la tarea, no presentaron discrepancias significativas.



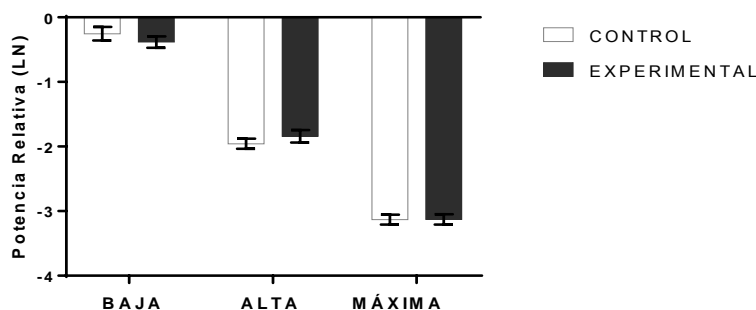


Figura 28. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de T heta para la condición basal en la PL, correspondiente al aprendizaje de inversión. Media  $\pm$  EE.

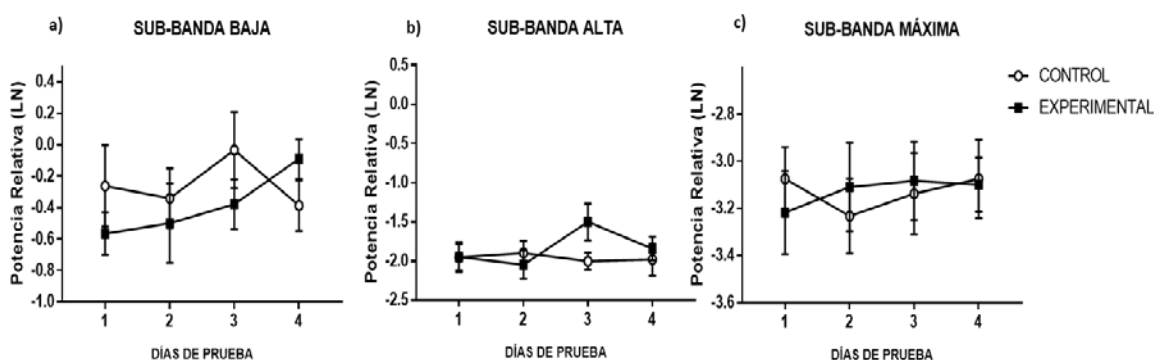


Figura 29. Comparación inter-grupal de la potencia relativa en el estado basal en la PL, correspondiente al aprendizaje de inversión: a) Sub-banda Baja, b) Sub-banda Alta y c) Sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE.

Durante la búsqueda de la plataforma de escape para la tarea de aprendizaje de inversión en el grupo control, las comparaciones intra-grupales permiten apreciar (Figura 30) que los valores de la potencias relativas por sub-banda fluctuaron durante la ejecución de la tarea y de acuerdo con los resultados estadísticos no se encontraron diferencias significativas [(sub-banda de baja  $F(3,24)=1.779$ ,  $p=0.178$ ); (sub-banda alta  $F(3,24)=1.198$ ,  $p=0.332$ ); (sub-banda máxima  $F(3,24)=1.27$ ,  $p=0.307$ )].

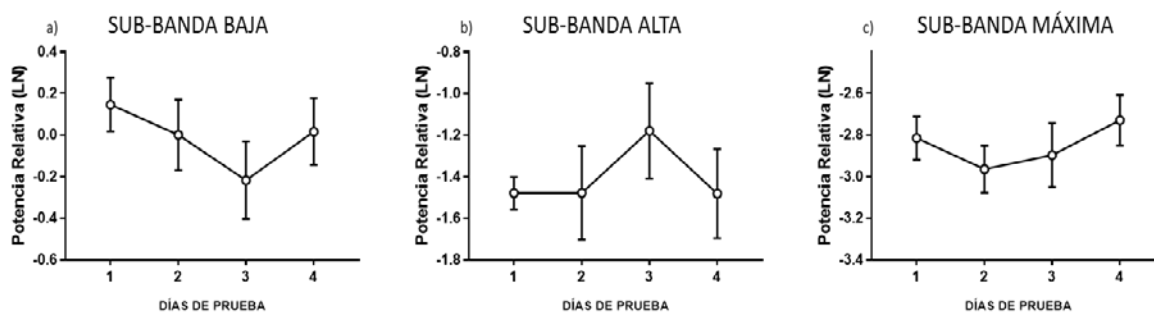


Figura 30. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta correspondiente a la condición de búsqueda en el grupo control en la PL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$ EE.

Por su parte, en el grupo experimental las comparaciones intra-grupales de cada una de las sub-bandas durante los días de prueba se observó lo siguiente: en la sub-banda de baja los valores de potencia disminuyeron durante los días 3 y 4 de la prueba, sin diferencias significativas [ $F(3,30)=1.401$ ,  $p=0.262$ ]. En la sub-banda alta los valores se incrementaron de manera significativa a partir del tercer día de prueba [ $F(3,30)=3.842$ ,  $p=0.019$ ]. La potencia relativa de los días de prueba tres y cuatro fueron mayores con respecto al primer día [(día1 vs día 3,  $p=0.034$ ); (día1 vs día 4,  $p=0.035$ )]. Con respecto a la sub-banda máxima, los valores de potencia fluctuaron a lo largo de los días de la prueba, sin diferencias significativas [ $F(3,30)=2.086$ ,  $p=0.123$ ] (Figura 31).

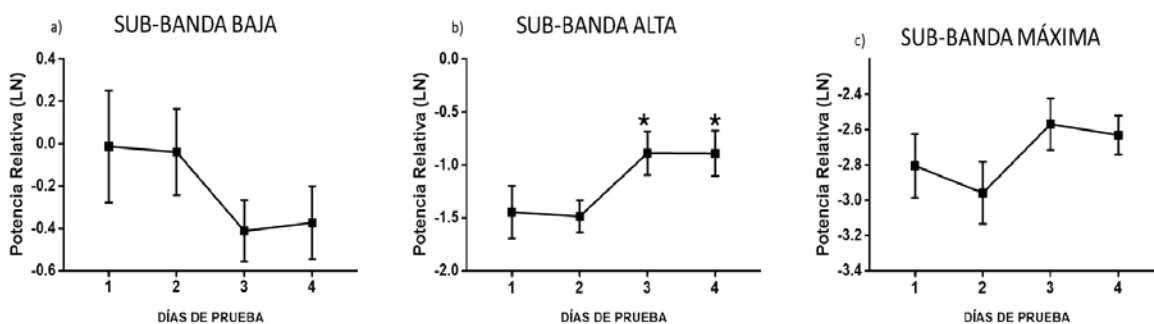


Figura 31. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta correspondiente a la condición de búsqueda en el grupo experimental en la PL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE. \*Diferencia significativa, día1 vs día 3 y día1 vs día4 ( $p < 0.05$ ).

La comparación inter-grupal de la potencia relativa expresada durante el estado de búsqueda de la prueba de aprendizaje de inversión, correspondiente a cada sub-banda no mostró un efecto de grupo (Figura 32). Para la potencia de baja se obtuvo una  $p=0.151$ ; en la sub-banda alta una  $p=0.136$ ; y para la sub-banda máxima una  $p=0.282$ .

En las comparaciones inter-grupales realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba correspondiente a la tarea de inversión no se observaron diferencias significativas entre los grupos [(baja  $F(3,54)=0.48$ )  $p=0.698$ ]; (alta  $F(3,54)=0.347$ ,  $p=0.327$ ); (máxima  $F(3,54)=1.757$ ,  $p=0.166$ ) (Figura 33).

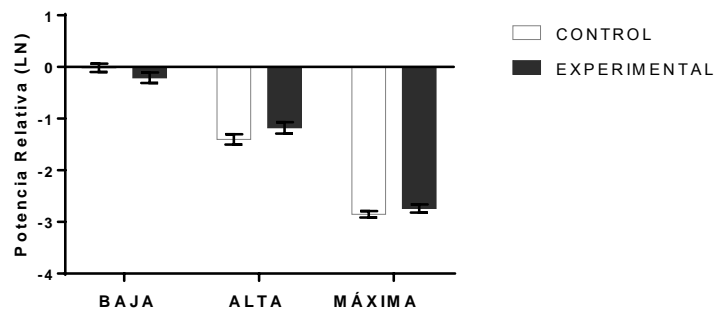


Figura 32. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de T heta durante la búsqueda de la plataforma en la PL, correspondiente al aprendizaje de inversión. Media  $\pm$  EE.

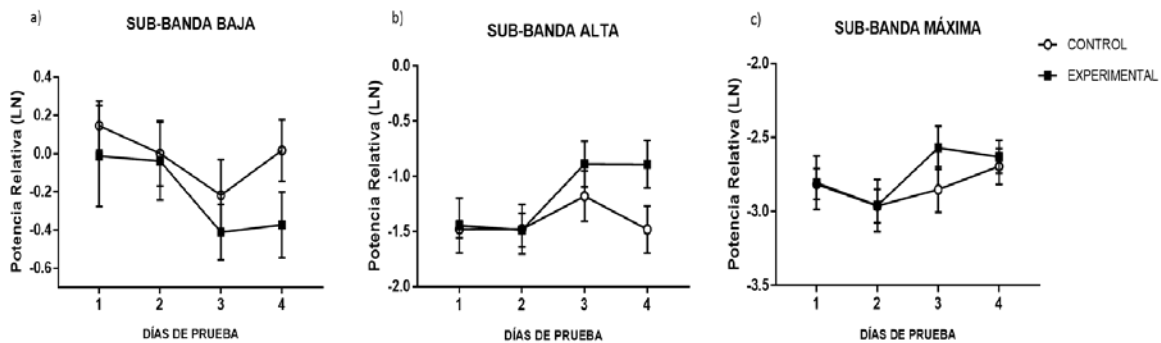


Figura 33. Comparación inter-grupal de la potencia relativa en la PL, correspondiente a la búsqueda de la plataforma en el aprendizaje de inversión: a) Sub-banda Baja, b) Sub-banda Alta y c) Sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE.

#### 9.4.2. Potencia relativa de la actividad theta en la Amígdala Basolateral (ABL).

##### 9.4.2.1. Aprendizaje espacial.

Con respecto a la actividad en las sub-bandas (Baja, Alta y Máxima) en las que se dividió Theta, registrada observada en la ABL durante la ejecución de las pruebas conductuales de aprendizaje espacial y de inversión, durante el estado basal de la tarea de aprendizaje espacial, en la figura 34 se muestran los

resultados de las comparaciones intra-grupales de la potencia relativa correspondientes al grupo control. En la sub-banda Baja (4-6.5 Hz) los valores de potencia oscilaron a lo largo de la prueba y los resultados estadísticos no demostraron diferencias significativas entre los días de prueba [ $F(3,24)=1.281$ ,  $p=0.303$ ]; en la sub-banda alta los valores de potencia no mostraron diferencias significativas entre los días de prueba [ $F(3,24)=1.016$ ,  $p=0.403$ ]; en la sub-banda máxima los valores oscilaron sin presentar diferencias significativas entre los días de prueba [ $F(3,24)=0.385$ ,  $p=0.765$ ].

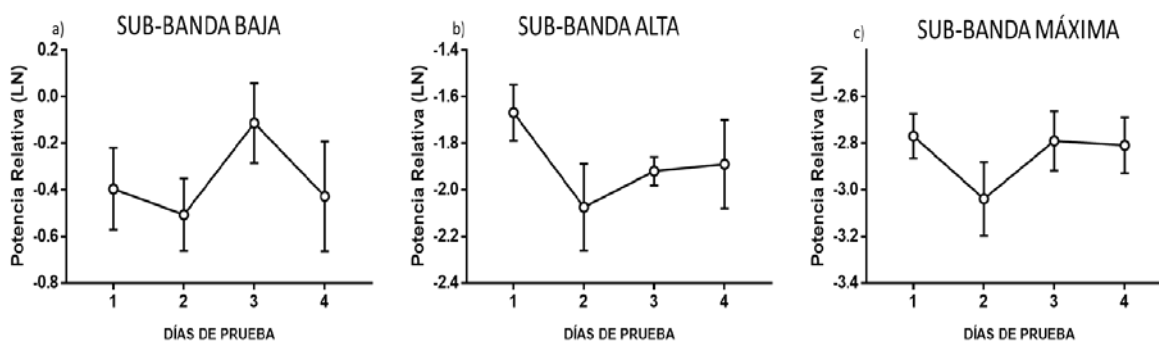


Figura 34. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL correspondiente al grupo control, durante la condición basal de la prueba de aprendizaje espacial: a) sub-banda baja (4-6.5 Hz), b) sub-banda alta (6.5-9.5 Hz) y c) sub-banda máxima (9.5-12 Hz). Media  $\pm$  EE.

En el grupo experimental, las comparaciones intra-grupales del estado basal correspondiente a la tarea de aprendizaje espacial mostraron que en la sub-banda baja los valores de potencia fluctuaron durante los días de prueba sin presentar diferencias significativas [ $F(3,33)=1.659$ ,  $p=0.195$ ]; en la sub-banda alta los valores de potencia disminuyeron progresivamente los días de entrenamiento [ $F(3,33)=3.91$ ,  $p=0.017$ ]. Los valores de potencia del primer día fueron mayores comparados con los del segundo ( $p=0.044$ ) y del cuarto día de prueba ( $p=0.012$ ). En la sub-banda máxima los valores de potencia disminuyeron de manera significativa durante los días de prueba [ $F(3,33)=5.741$ ,  $p=0.003$ ]: específicamente

los valores de potencia correspondientes al segundo y cuarto día de prueba fueron significativamente menores a los valores del primer día [(día1 vs día2,  $p=0.021$ ) y (día1 vs día4,  $p=0.011$ )] (Figura 35). Estos resultados muestran que la potencia relativa inicialmente alta en el grupo experimental, disminuye significativamente conforme avanza el entrenamiento.

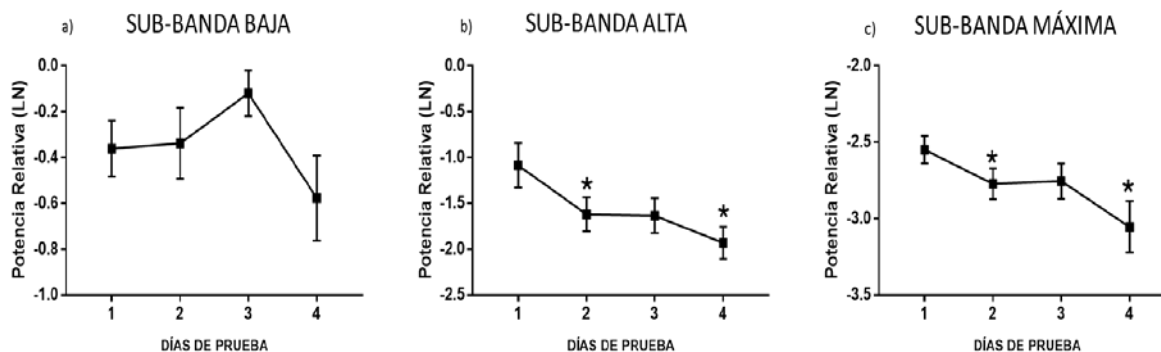


Figura 35. Grupo experimental. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL, durante la condición basal de la prueba de aprendizaje espacial: a) sub-banda baja (4-6.5 Hz), b) sub-banda alta (6.5-9.5 Hz) y c) sub-banda máxima (9.5-12 Hz). Media  $\pm$  EE. \* Diferencia significativa del día de prueba 1 vs. día 2 y día 3 ( $p < 0.05$ ).

La comparación inter-grupal de la potencia relativa expresada durante el estado basal de la prueba de aprendizaje espacial, correspondiente a cada sub-banda mostró efecto de grupo (Figura 36). A este respecto, los valores de potencia en la sub-banda baja no presentaron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.932$ ); en la sub-banda alta los valores de potencia del grupo experimental fueron significativamente mayores con respecto a los del grupo control ( $p=0.021$ ). Por su parte, en la sub-banda máxima los valores de potencia en el grupo experimental no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo control ( $p=0.448$ ). De acuerdo con estos resultados, la actividad basal en la ABL del grupo experimental fue mayor en la banda de alta frecuencia a lo largo de la tarea.

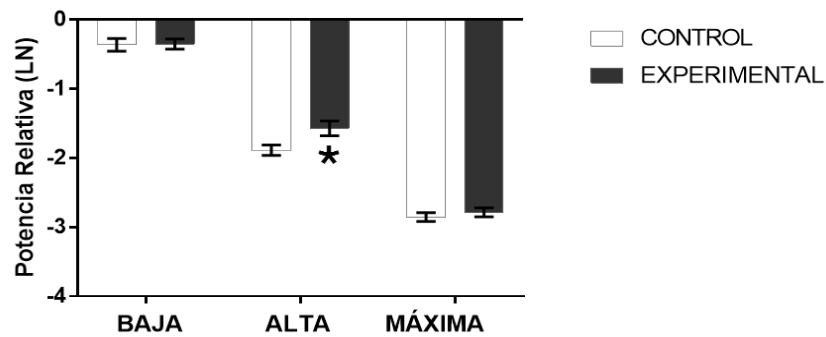


Figura 36. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta para la condición basal en la ABL, correspondiente al aprendizaje espacial. Media  $\pm$  EE. \*Diferencia significativa grupo control vs. grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

De las comparaciones inter-grupales realizadas por sub-banda para cada día de prueba no se observaron diferencias estadísticamente significativas [(baja  $F(3,57)=0.325$ ,  $p=0.807$ ); (alta  $F(3,57)=1.065$ )  $p=0.371$ )  $p=0.088$ ); (máxima  $F(3,57)=1.918$ ,  $p = 0.137$ )] (Figura 37).

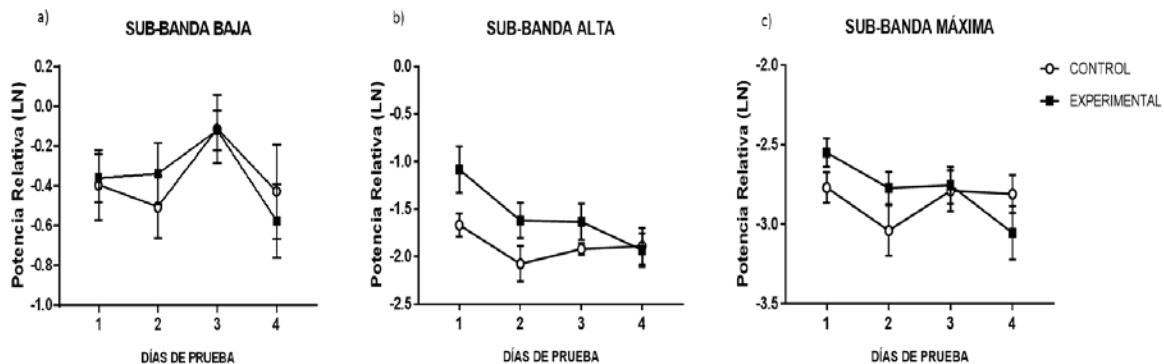


Fig. 37. Comparación inter-grupal de la potencia relativa en la ABL durante el estado basal de la prueba de aprendizaje espacial: a) Sub-banda Baja, b) sub-banda Alta y c) sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE.

En la figura 38 se muestran las comparaciones intra-grupales en la fase de búsqueda correspondientes al grupo control. En estas condiciones no se

observaron diferencias significativas en las sub-bandas de baja frecuencia [ $F(3,27)=0.669$ ,  $p=0.578$ ], alta frecuencia [ $F(3,27)=2.015$ ,  $p=0.136$ ], y frecuencia máxima [ $F(3,27)=0.199$ ,  $p=0.896$ ].

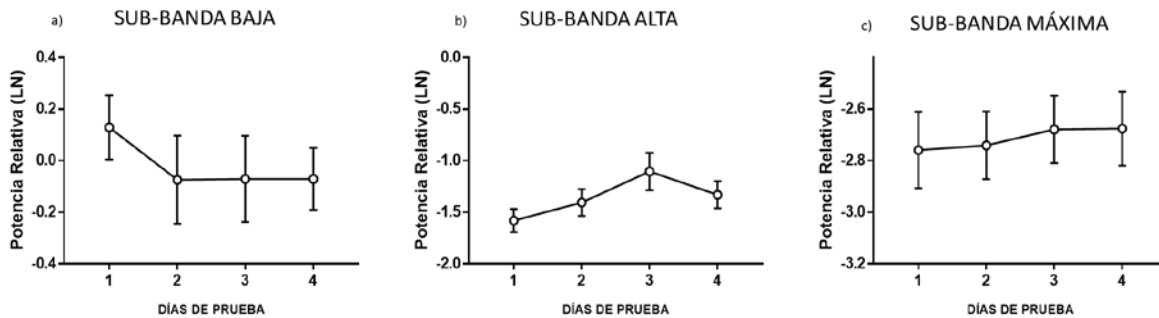


Figura 38. Búsqueda de la plataforma de escape durante el aprendizaje espacial por parte del grupo control. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

Por su parte, en el grupo experimental el análisis estadísticos intra-grupal no mostró diferencias significativas en ninguna de las sub-bandas (baja, [ $F(3,27)=0.669$ ,  $p=0.578$ ]; alta, [ $F(3,27)=2.015$ ,  $p=0.136$ ]; máxima, [ $F(3,27)=0.199$ ,  $p=0.896$ ] (Figura 39).

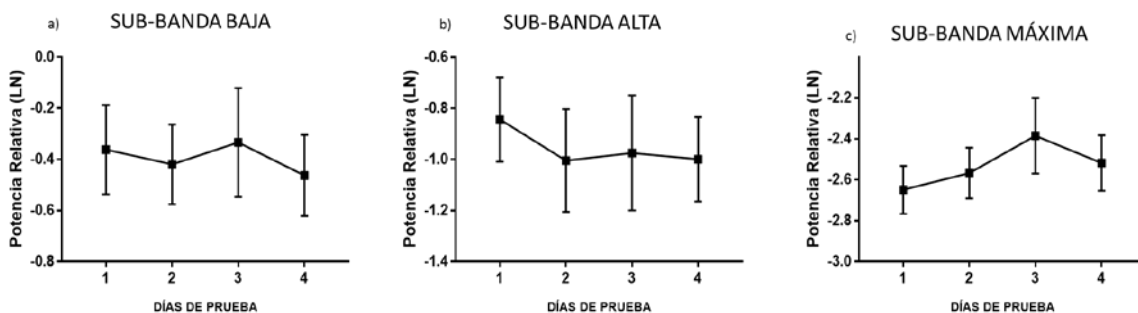


Fig. 39. Búsqueda de la plataforma de escape durante el aprendizaje espacial por parte del grupo experimental. Comparación intra-grupal de la potencia



relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

En la comparación inter-grupal de la potencia relativa correspondiente a cada sub-banda Theta durante el estado de búsqueda de la prueba de aprendizaje espacial, se observaron diferencias por el factor grupo (Figura 40). En la sub-banda baja los valores de potencia del grupo experimental fueron menores significativamente con respecto a los del grupo control ( $p=0.001$ ); en la sub-banda alta los valores de potencia en el grupo experimental fueron significativamente mayores a los del grupo control (alta  $p<0.001$ ); por su parte en la sub-banda máxima los valores de potencia no presentaron diferencias significativas entre los grupos control y experimental ( $p=0.062$ ).

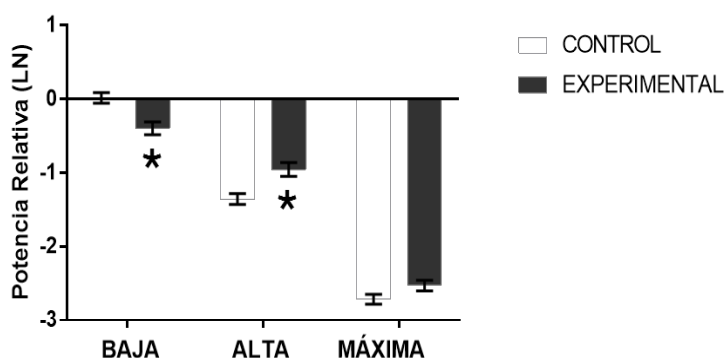


Figura 40. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta durante la búsqueda de la plataforma en la ABL, correspondiente al aprendizaje espacial. Media  $\pm$  EE. \*Diferencia significativa grupo control vs. grupo experimental ( $p<0.05$ ).

Por otro lado, con respecto a las comparaciones realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba (Figura 41), se observó lo siguiente: en la sub-banda baja las comparaciones estadísticas realizadas no mostraron diferencias significativas [ $F(3,60)=0.326$ ,  $p=0.0807$ ]; en la Sub-banda Alta, los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos durante la prueba de aprendizaje espacial [ $F(1,20)=7.62$ ,  $p=0.012$ ]; el grupo experimental

presentó mayor potencia relativa que el grupo control, en el primer día de la prueba ( $p < 0.005$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la Sub-banda Máxima, [ $F(3,60)=0.393$ ,  $p=0.785$ ]. Estos resultados muestran que durante el periodo de aprendizaje la actividad de la ABL del grupo experimental aumenta en la alta frecuencia en tanto que disminuye en la baja frecuencia.

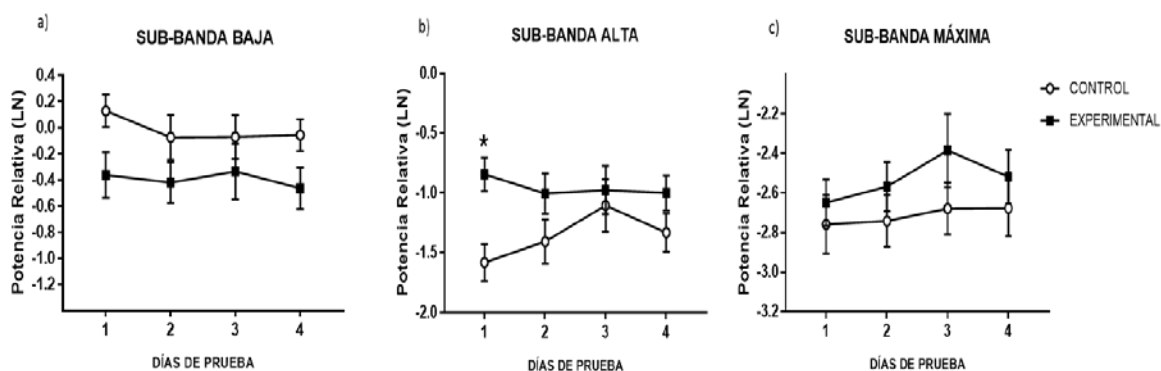


Figura 41. Comparación inter-grupal de la potencia relativa generada en la ABL, durante la búsqueda de la plataforma de escape en el aprendizaje espacial: a) Sub-banda Baja, b) Sub-banda Alta y c) Sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE, \*Diferencia significativa del grupo control vs. el grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

#### 9.4.2.2. Aprendizaje de inversión.

Durante la adquisición y establecimiento de la tarea de aprendizaje de inversión, en las comparaciones intra-grupales del grupo control se observó que durante el estado basal, los valores de potencia relativa correspondientes a la sub-banda baja fluctuaron durante los días de prueba y el resultado estadístico indicó diferencias significativas [ $F(3,24)=8.089$ ,  $p < 0.001$ ]; el segundo día de prueba los valores de la potencia disminuyeron con respecto al primer y cuarto día (día1 vs día2  $p=0.002$ ; día2 vs día4  $p=0.021$ ). Para la sub-banda Alta los valores

de potencia fluctuaron, sin presentar diferencias significativas [ $F(3,24)=1.268$ ,  $p=0.308$ ]. Adicionalmente, en la sub-banda máxima los valores de potencia no presentaron diferencias significativas a lo largo de los días de prueba [ $F(3,24)=0.561$ ,  $p=0.646$ ] (Figura 42).

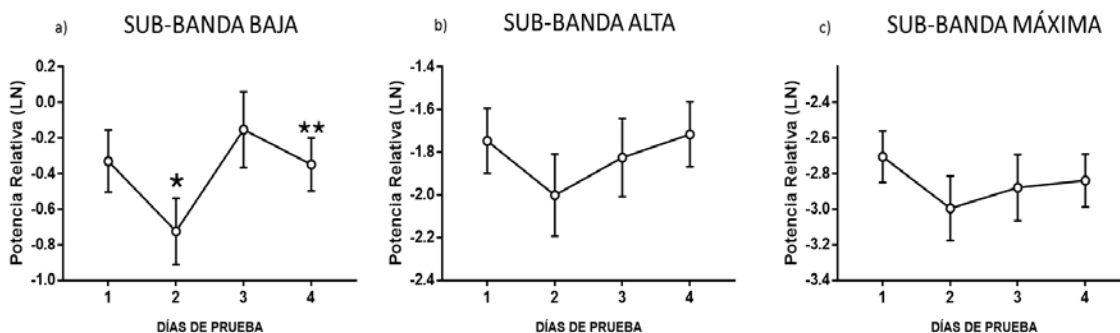


Figura 42. Grupo control. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL, durante la condición basal del aprendizaje de inversión: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE. \* Diferencia significativa del día de prueba 1 vs. día 2,  $p<0.005$ . \*\* Diferencia significativa del día de prueba 2 vs. día 4,  $p<0.05$ .

Por su parte, las comparaciones intra-grupales realizadas en la ABL del grupo experimental durante el estado basal mostraron que en la sub-banda baja los valores de potencia se incrementaron progresivamente durante los días de prueba [ $F(3,30)=3.63$ ,  $p=0.024$ ], los resultados estadístico indicaron que la potencia relativa del cuarto día de prueba fue significativamente mayor que la potencia del primer y del segundo día de prueba (día1 vs día 4  $p=0.006$  y día 2 vs día 4  $p=0.007$ ). En la sub-banda alta los valores de potencia fluctuaron durante los días de prueba sin presentar diferencias significativas [ $F(3,30)=2.37$ ,  $p=0.09$ ]. Así mismo, en la sub-banda máxima los valores de potencia se mantuvieron constantes y sin diferencias significativas durante los días de prueba [ $F(3,30)=0.294$ ,  $p=0.829$ ] (Figura 43).

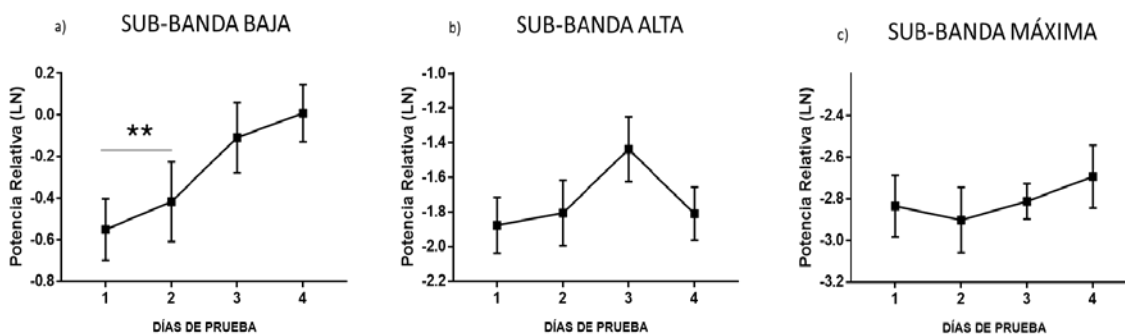


Figura 43. Grupo experimental. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL, durante la condición basal del aprendizaje de inversión: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE. \* Diferencia significativa del día de prueba 1 vs. día 4  $p < 0.05$ . \*\* Diferencia significativa del día de prueba 2 vs. 4  $p < 0.05$ .

La comparación inter-grupal de la potencia relativa correspondiente a cada sub-banda durante el estado de basal de la prueba de aprendizaje de inversión, no mostró un efecto de grupo (Figura 44); en sub-banda baja  $p = 0.349$ ; en la sub-banda alta  $p = 0.491$ ; en la sub-banda máxima  $p = 0.654$ . En la figura 45 se aprecia que la actividad Theta en la ABL de ambos grupos en estudio se mantuvo con ligeras fluctuaciones, durante el establecimiento del aprendizaje de inversión, de manera que el resultado de las comparaciones realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba no mostraron diferencias significativas [(baja  $F(3,54) = 2.185$ ,  $p = 0.1$ ); (alta  $F(3,54) = 1.968$ ,  $p = 0.13$ ); (máxima  $F(3,54) = 0.593$ ,  $p = 0.623$ )].

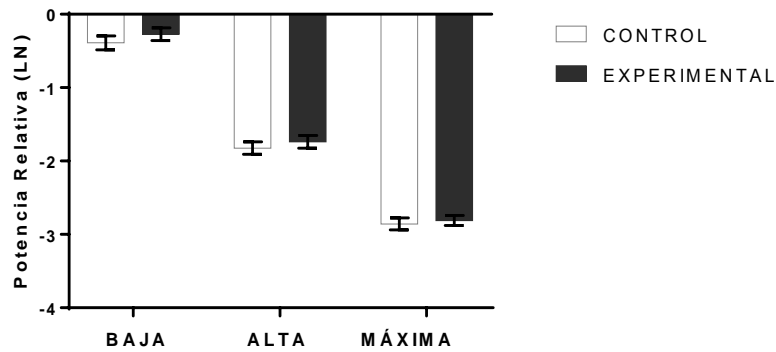


Figura 44. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta para la condición basal en la ABL, correspondiente al aprendizaje de inversión. Media  $\pm$  EE.

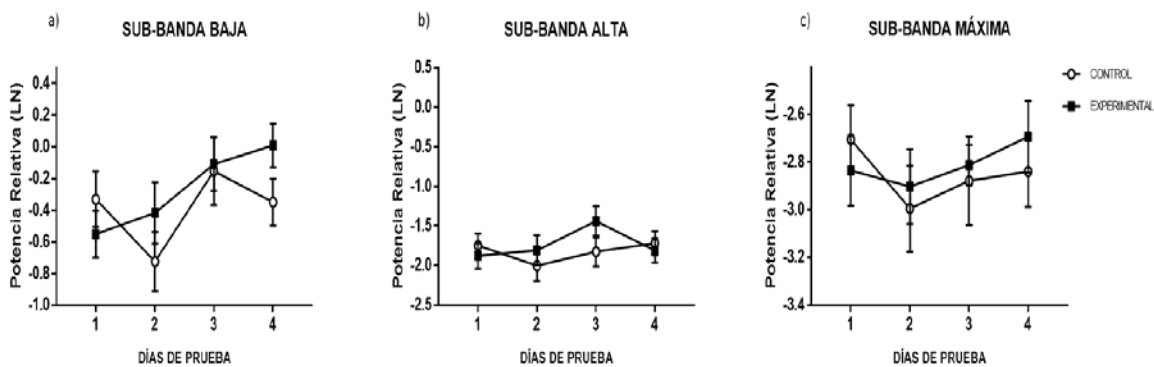


Figura 45. Comparación inter-grupal de la potencia relativa en la ABL durante el estado basal correspondiente a la prueba de aprendizaje de inversión: a) Sub-banda Baja, b) sub-banda Alta y c) sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE.

Durante la búsqueda de la plataforma de escape en la tarea de aprendizaje de inversión, las comparaciones intra-grupales en el grupo control mostraron que los valores de potencia fluctuaron durante los días de prueba en cada una de las sub-bandas y de acuerdo con el resultado estadístico no se observaron diferencias significativas [(baja  $F(3,24)=2.757$ ,  $p=0.064$ ); (alta  $F(3,24)=0.461$ ,  $p=0.712$ ); (máxima  $F(3,24)=1.428$ ,  $p=0.259$ )] (Figura 46).

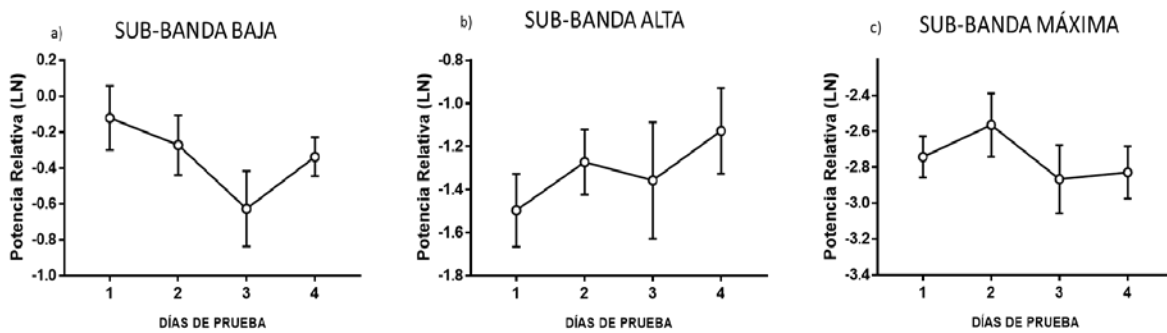


Figura 46. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL del grupo control correspondiente a la condición de búsqueda durante el aprendizaje espacial: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE.

Por su parte, en el grupo experimental los resultados de las comparaciones intra-grupales efectuados mostraron que los valores de potencia en la sub-banda baja disminuyeron de manera significativa durante los días de prueba [F(3,33)=3.184,  $p=0.037$ ]. Específicamente, el tercer día de prueba los valores de potencia presentaron una disminución significativa con respecto a los valores del primer día ( $p=0.026$ ). Por su parte la sub-bandas de alta frecuencia [F(3,33)=1.171,  $p=0.335$ ], así como la sub-banda de máxima frecuencia [F(3,33)=0.621,  $p=0.606$ ] no presentaron diferencias significativas a lo largo de los días de prueba (Figura 47).

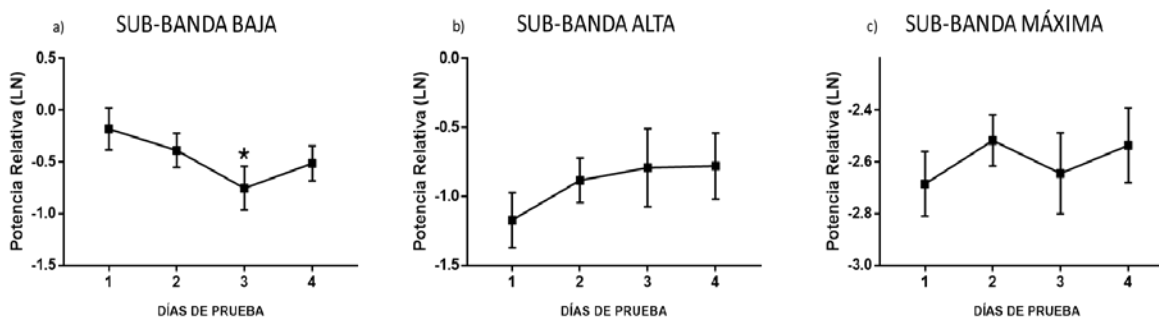


Figura 47. Búsqueda de la plataforma de escape durante el aprendizaje espacial por parte del grupo experimental. Comparación intra-grupal de la potencia relativa en las sub-bandas de Theta en la ABL: a) sub-banda baja, b) sub-banda alta y c) sub-banda máxima. Media  $\pm$  EE. \* Diferencia significativa día de prueba 1 vs día 3 ( $p < 0.05$ ).

La comparación inter-grupal de la potencia relativa correspondiente a cada sub-banda durante el estado de búsqueda de la prueba de aprendizaje de inversión, mostró un efecto de grupo (Figura 48). En la sub-banda baja los valores de potencia no presentaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.394$ ); en las sub-banda alta los valores de potencia en el grupo experimental fueron significativamente mayores con respecto a los del grupo control ( $p = 0.01$ ); en la sub-banda máxima los valores de potencia no presentaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.13$ ).

A diferencia de las comparaciones inter-grupales de la actividad de la corteza PL la cual no presentó cambios durante la inversión del aprendizaje con respecto a la condición basal y de búsqueda; la actividad de la ABL sí presentó diferencias entre los grupos.

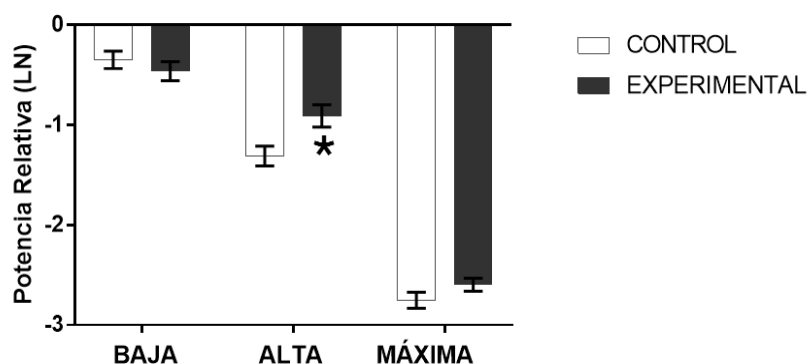


Figura 48. Comparación inter-grupal de la potencia relativa de las sub-bandas de Theta durante la búsqueda de la plataforma en la ABL, correspondiente al aprendizaje de inversión. Media  $\pm$  EE, \* Diferencia significativa del grupo control vs. el grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

Por otra parte, las comparaciones inter-grupales realizadas de manera individual por sub-banda para cada día de prueba correspondiente a la tarea de inversión no mostraron diferencias significativas entre los grupos [(baja,  $F(3,57)=0.029$ ,  $p=0.993$ ); (alta  $F(3,57)=0.118$ ,  $p=0.949$ ); (máxima  $F(3,57)=0.697$ ,  $p=0.558$ )] (Figura 49).

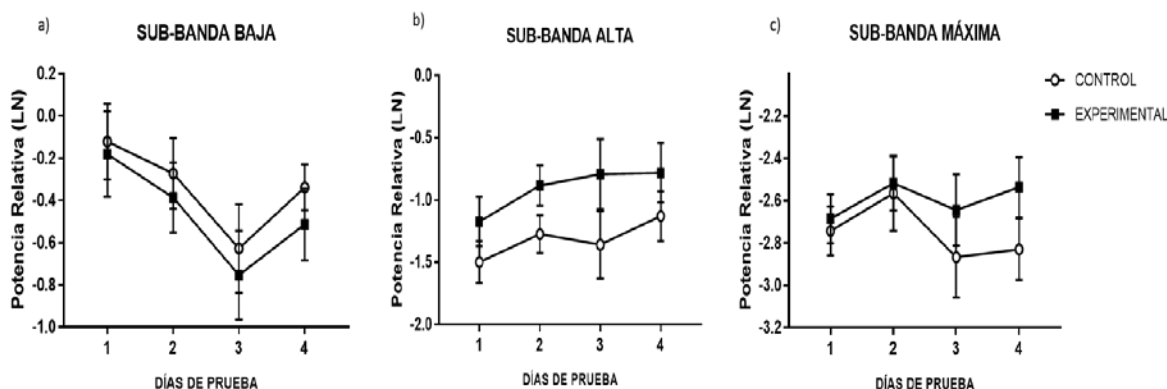


Figura 49. Comparación inter-grupal de la potencia relativa en la ABL durante la búsqueda de la plataforma en el aprendizaje de inversión: a) Sub-banda Baja, b) sub-banda Alta y c) sub-banda Máxima. Media  $\pm$  EE.



---

## 10. DISCUSIÓN.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación de la tarea de aprendizaje espacial, tanto los animales del grupo control como los del grupo experimental realizaron la tarea exitosamente y de manera similar, por lo que la lesión de las terminales serotoninérgicas prefrontales no dio lugar a modificaciones en la adquisición y el establecimiento del aprendizaje espacial a pesar de que los animales experimentales tuvieron una disminución mayor o igual al 90% en la concentración de serotonina prefrontal. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, donde se ha señalado que los individuos con disminución de la serotonina prefrontal conservan la capacidad de aprender una estrategia inicial para resolver contingencias en base a la discriminación de estímulos reforzados (Clarke et al., 2007; Cools et al., 2008; Roberts, 2011; Stalnaker et al., 2007).

Con respecto a la tarea del aprendizaje de inversión, los resultados mostraron que los animales de ambos grupos de estudio ubicaron exitosamente la nueva posición de la plataforma, ya que abandonaron rápidamente la búsqueda de la plataforma en el cuadrante donde se localizó con anterioridad (aprendizaje espacial) a la inversión. Lo anterior sugiere que los animales del grupo experimental no exhibieron el comportamiento perseverante característico de la inflexibilidad conductual, ya que lograron resolver exitosamente la tarea. Por lo tanto, la lesión de las terminales serotoninérgicas prefrontales no propició deficiencias en la capacidad de aprendizaje espacial y tampoco en la adquisición del aprendizaje de inversión en el laberinto acuático de Morris; además, los animales del grupo experimental tuvieron un desempeño similar al del grupo control. Previamente nuestro grupo de investigación (Estrada, 2011), reportó que la lesión de núcleo del rafe dorsal (origen de las aferencias serotoninérgicas a la corteza prefrontal) no impidió la adquisición del aprendizaje de inversión de una tarea de espacial en un laberinto en T acuático.

La exposición al laberinto acuático, representa para los sujetos un estresor que influye sobre el proceso de aprendizaje tanto durante la adquisición de la

tarea espacial en el laberinto de Morris, como durante la inversión del aprendizaje de la misma. A este respecto, se ha señalado que la CPFm, los núcleos del raquí dorsal y la amígdala forman parte importante de un circuito que se encarga de modular el impacto fisiológico y conductual que tendría la exposición de un individuo a diferentes situaciones de estrés., por lo tanto, en el presente trabajo se planteó estudiar la participación del sistema serotoninérgico prefrontal en la modulación del circuito prefrontal-amígdala. De acuerdo con Amat et al. (2005), la función activa de la CPFm es requerida para atenuar el incremento en la actividad de las neuronas que sintetizan 5-HT en el raquí dorsal en respuesta a la exposición de un organismo a un evento de estrés (Amat et al., 2006). En este sentido, la inactivación de la CPFm de manera previa a la exposición a un estímulo estresor, puede provocar el aumento en la actividad de las neuronas serotoninérgicas, con la consecuente desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y el déficit en el control de patrones de comportamiento (miedo, ansiedad, desesperanza), en respuesta al estrés (Amat et al., 2005, 2006; Rozeske et al., 2011).

Aparentemente, la lesión del sistema serotoninérgico prefrontal implicaría la desinhibición del sustrato neural de la CPFm que a su vez alteraría la capacidad para responder a estímulos estresores. No obstante, en el presente estudio el estrés provocado por la inmersión de los animales al agua (aversivo para los roedores por sus hábitos terrestres) durante las pruebas de aprendizaje, no afectó el aprendizaje de los animales del grupo experimental, ya que en estos no se observaron diferencias en la curva de aprendizaje con respecto a los animales control. Es posible que la disminución de la serotonina prefrontal, como consecuencia de la lesión por el fármaco neurotóxico, pueda simular la disminución de la función serotoninérgica prefrontal inducida por el aumento en la función prefrontal en respuesta al estrés (Amat et al., 2005). Sin embargo, la disminución de serotonina prefrontal posiblemente amplificaría el aumento de la actividad cortical evocada por el estímulo estresor y dicha amplificación se proyectaría sobre estructuras efectoras a la corteza como la amígdala. Para probar esta propuesta se analizó la actividad theta expresada por la CPFm y por la amígdala registrada en nuestros grupos de estudio durante el aprendizaje

espacial. Con respecto al análisis de la actividad theta registrada en la corteza PL, durante la ejecución de la tarea de aprendizaje espacial, los resultados indicaron que la actividad basal de los animales del grupo control permanece sin cambios a lo largo del proceso de aprendizaje, para todo el rango de frecuencias Theta. Con respecto al grupo experimental los resultados mostraron que durante el estado basal, previo al inicio del aprendizaje de la tarea, los animales de dicho grupo presentaron valores de potencia relativa mayores en las altas frecuencias con respecto al grupo control. Lo anterior sugiere que en el grupo experimental la lesión del sistema serotoninérgico prefrontal provoca la desinhibición de la actividad cortical basal, pues se ha sugerido que el principal efecto de la serotonina es inhibir la actividad neuronal (Olvera-Cortés et al., 2013; Puig y Gener, 2015). Sin embargo, una vez iniciada la adquisición de la tarea, la potencia relativa basal del grupo experimental disminuyó y se mantuvo estable a lo largo del entrenamiento. Lo anterior sugiere que una vez iniciado el entrenamiento, dicha disminución en la actividad basal del grupo lesionado posiblemente es consecuencia del reclutamiento de las estructuras prefrontales y su participación funcional en el aprendizaje, lo que reflejaría la organización de circuitos neuronales locales que son regulados por la actividad del sistema GABAérgico (Karunakaran et al., 2016); de esta manera la función cortical a pesar de la disminución de serotonina, estaría regulada al nivel de activación requerido para el procesamiento local de información presentado por el grupo control.

Por su parte, la actividad basal de la ABL también fue mayor en el grupo experimental en comparación con el grupo control, con respecto a la sub-banda theta de alta frecuencia. Este resultado puede sugerir que la amplificación en la actividad theta en el grupo experimental también aumenta la información eferente cortical hacia estructuras como la amígdala.

Al analizar las sub-bandas de la actividad theta en la condición de búsqueda de la plataforma durante el desempeño de la tarea espacial, la activación de la PL fue mayor en el grupo experimental. Esto podría sugerir que durante la adquisición de información relacionada con la ubicación de la plataforma un mayor número de entradas sinápticas son activadas pero debido a

---

la falta de inhibición serotoninérgica, hay un aumento significativo en el número de sinapsis excitadoras con respecto a las sinapsis 5-HTérgicas inhibitorias presentes en el grupo experimental. Sin embargo, la diferencia en la potencia relativa entre los grupos desapareció al incrementarse la actividad en el grupo control durante el proceso de aprendizaje, lo cual sugiere la participación de la corteza PL durante el aprendizaje de la tarea. Además, los resultados también sugieren que la actividad Theta en el grupo experimental está dentro del rango que permite aprendizaje óptimo de la tarea espacial.

Con respecto a la actividad theta de la ABL correspondiente a la búsqueda de la plataforma, los resultados mostraron que durante el periodo de aprendizaje la actividad del grupo experimental aumenta en la alta frecuencia en tanto que disminuye en la baja frecuencia con respecto a la actividad theta de los animales control. Estos cambios en la potencia relativa de la actividad Theta de la ABL posiblemente se deben a que la actividad exacerbada de la corteza PL de los animales lesionados, amplifica el reclutamiento de entorinas sinápticas que inicialmente oscilan a baja frecuencia e induce la oscilación de la actividad hacia las altas frecuencias, ya que se ha reportado que los procesos de aprendizaje espacial se correlacionan con un aumento en la actividad theta de alta frecuencia (Gutiérrez-Guzmán et al., 2011; López-Vázquez et al., 2014). Estos cambios se manifiestan de manera gradual en el grupo control de manera que no se observan diferencias significativas pero si la tendencia de una mayor presencia de actividad theta de alta frecuencia durante con relación al entrenamiento de la tarea.

En la tarea de aprendizaje de inversión, los resultados mostraron que la activación de corteza PL durante el estado basal tanto en el grupo control como en el experimental se mantuvo sin cambios significativos a lo largo de toda esta prueba. Este resultado sugiere que la actividad basal de la corteza PL es modulada por el entrenamiento. La actividad basal de PL permanece sin cambios a partir del segundo día de entrenamiento, durante la adquisición de la tarea, y durante toda la inversión del aprendizaje. Por otro lado, la actividad basal en la banda theta, registrada en la ABL de los animales experimentales se incrementa

---

en la baja frecuencia a lo largo de la inversión del aprendizaje. Este aumento se magnifica en el grupo experimental posiblemente por una entrada aferente amplificadas que alcanza la ABL procedente de la corteza prefrontal en respuesta al cambio de posición de la plataforma y del aumento consecuente del componente emotivo que es lo que representa. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos, lo que sugiere, que a pesar de la disminución de serotonina PL la comunicación entre ambas estructuras se mantiene dentro de parámetros normales de actividad theta, y que permite aprendizaje de inversión en esta tarea.

Durante la ejecución de la tarea de aprendizaje de inversión, cuando los animales requirieron aprender la nueva ubicación espacial de la plataforma, en ambos grupos, los resultados mostraron que la activación de la PL fluctuó a lo largo de la prueba sin que se observará una diferencia significativa, lo cual sugiere que la carga mnémica de la corteza PL adquirida al inicio del entrenamiento permanece constante. Aparentemente la disminución de serotonina prefrontal no repercute sobre la actividad prefrontal subyacente al mantenimiento de información en la corteza PL durante la reubicación espacial de la plataforma en el aprendizaje de inversión. Por otra parte, a diferencia de los resultados observados sobre la actividad de la corteza PL durante la inversión del aprendizaje, la actividad de la ABL si presentó diferencias entre los grupos, en el grupo experimental se observó mayor potencia relativa en las altas frecuencias de Theta.

Durante el aprendizaje de inversión, la carga emotiva posiblemente se incrementa provocando a su vez el aumento de información afrente a la ABL. De esta manera, la ABL se activa en respuesta al mantenimiento de información emocional, respecto al cambio de ubicación de la meta (plataforma); por su parte la función de la corteza PL parece estar relacionada con el mantenimiento de la información del reforzador que motiva la conducta de los animales y con la discriminación de los estímulos contextuales que pueden servir como señal de seguridad para recibir una recompensa o de mantenerse a salvo en un sitio del espacio (Likhtik et al., 2014), en el presente estudio las señales extra-laberinto

---

permanecieron sin cambios y la presencia del reforzador también se mantuvo constante, aun cuando cambia su localización espacial, por lo que la información en torno a la existencia de una vía escape del laberinto le brindaría a los animales la seguridad de la preservación de su integridad en un ambiente con el que se han familiarizado, pero que por ser contrario a su naturaleza terrestre los motiva a abandonarlo y a regresar al ambiente que reconocen como natural.

Para la tarea de aprendizaje de inversión en el laberinto de Morris, la PL y el sistema serotoninérgico no mostraron ejercer una participación preponderante, por lo tanto es posible que otras regiones cerebrales y sistemas de neurotransmisión sean los responsables de sustentar la capacidad de comportamiento flexible requerida por dicha tarea. De acuerdo con ello, se ha reportado que la capacidad de expresión de conductas complejas y flexibles requiere de la participación activa del sistema GABAérgico. Por ejemplo, Bissonette et al. (2014) observaron que la disminución poblacional de interneuronas produjo un déficit en la adquisición del aprendizaje de inversión, caracterizado por un comportamiento perseverativo que coincidió con el incremento de las tasas de disparo de las neuronas principales en la corteza prefrontal. Por su parte Murray et al. (2015), reportaron que tanto la lesión de la CPF como la inactivación de las interneuronas de la corteza, provocó el retraso del establecimiento del aprendizaje de inversión en el laberinto de Morris. Adicionalmente, se ha observado que el comportamiento flexible no solo depende de la activa y correcta participación de las interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal, sino que también es sensible a las características del funcionamiento de la población de interneuronas en regiones como el Hipocampo, en donde se ha observado que el incremento de la actividad inhibitoria por parte del sistema GABAérgico sobre las neuronas principales coincidió con la facilitación de la adquisición del aprendizaje de inversión en una tarea de memoria espacial en roedores (Morellini et al., 2010). En la literatura se ha reconocido que el aprendizaje y la memoria espacial son sustentados por interacción del Hipocampo y la CPF (Cholvin et al., 2016; Churchwell et al., 2010; Rossato et al., 2015), por lo que es posible que durante el aprendizaje de inversión de una tarea espacial el

---

Hipocampo presente una participación activa como la que se ha reportado en el caso de la CPF en otros tipos de tareas de inversión (Dong et al., 2013; Zancada-Menendez et al., 2017). Sin embargo, en este estudio, el aprendizaje espacial en el laberinto de Morris aumentó la actividad de las regiones del circuito PL-ABL, a pesar de que el aprendizaje de dicha tarea recae preponderantemente en la función hipocampal. Además, si bien la lesión de las terminales serotoninérgicas prefrontales no repercutió de manera significativa sobre el comportamiento flexible, la disminución de la serotonina prefrontal si aumentó la expresión de actividad theta en el circuito PL-ABL.

---

## 11. CONCLUSIÓN

La lesión de terminales serotoninérgicas en la corteza PL ocasionó disminución del 90% en la concentración de serotonina prefrontal en el grupo experimental, sin afectar la capacidad de aprendizaje y memoria espacial en el laberinto acuático de Morris. Así mismo, pese a la marcada disminución en la concentración de la serotonina prefrontal, la lesión de las terminales no modificó la capacidad de flexibilidad conductual que se requirió para establecer la prueba de aprendizaje de inversión espacial.

Sin embargo, pese a que en el grupo experimental la lesión de las terminales 5-HT prefrontales no tuvo repercusiones sobre el desempeño del aprendizaje espacial, la lesión provocó que la actividad theta de alta frecuencia tanto en la PL como en la ABL se incrementará a lo largo del establecimiento de la prueba. La actividad theta expresada en la PL y en la ABL a través de la adquisición del aprendizaje espacial no se modificó de manera importante, por lo que es posible considerar que la participación del circuito PL-ABL no fue preponderante. Por tanto, la desinhibición de la actividad neuronal observada en cada una de las estructuras del circuito PL-ABL generada por la disminución de la serotonina prefrontal no repercutió sobre el establecimiento y la expresión del aprendizaje espacial.

Con respecto al aprendizaje de inversión, la disminución de la serotonina prefrontal no modificó la expresión de la actividad theta en la PL, los valores de potencia relativa se mantuvieron en la frecuencia alta de theta, coincidiendo con los valores observados al finalizar la prueba de aprendizaje espacial. Por lo que, es posible considerar que durante el aprendizaje espacial en la PL se generaron cambios plásticos, los cuales a su vez repercutieron sobre la actividad eléctrica de esta región prefrontal y facilitaron el establecimiento del aprendizaje de inversión, sin que se requiriera de la integridad del sistema serotoninérgico prefrontal, así como de la participación pronunciada de la PL. Por su parte, en la ABL la lesión de las terminales 5-HT prefrontales favoreció el aumento de la actividad theta de alta frecuencia a lo largo del establecimiento del aprendizaje de inversión; no obstante,



---

aun cuando este aumento de actividad theta no se vio reflejado en el desempeño de la prueba, los resultados sugieren que la ABL desempeñó un papel importante en la adaptación del comportamiento ante el cambio de contingencia.

Por tanto, la disminución de la serotonina prefrontal no modificó la flexibilidad conductual requerida para el establecimiento del aprendizaje de inversión espacial evaluada en el laberinto acuático de Morris, pero si repercutió sobre la actividad theta del circuito PL-ABL.

---

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Andrade R. (2011). Serotonergic regulation of neuronal excitability in the prefrontal cortex. *Neuropharmacology* 61(3): 382-386.
- Amat, J, Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R. y Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature, Neuroscience* (8): 365-371.
- Amat, J, Paul, E., Zarza, C., Watkins L. R y Mater, S. F. (2006). Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: Role of the ventral medial prefrontal cortex. *The journal of Neuroscience* 26(51): 13264-13272.
- Amat, J., Paul E., Watkins L. R. y Maier S. F. (2008). Activation of the ventral medial prefrontal cortex during an uncontrollable stressor reproduces both the immediate and long-term protective effects of behavioral control. *Neuroscience* 154(4): 1178-1186.
- Barbas, H. (2015). General cortical and special prefrontal connections: Principles from structure to function. *The Annual Review Neuroscience* (38): 269-289.
- Bari, A., Theobald, D. E., Caprioli, D., Mar, A.C., Aidoo-Micah, A., Dalley, J. W. y Robbins, T. W. (2010). Serotonin modulates sensitivity to reward and negative feedback in a probabilistic reversal learning task in rats. *Neuropsychopharmacology*, 35: 1290-1301.
- Barlow, R. L., Alsiö, J., Jupp, B., Rabinovich, R., Shrestha, S., Roberts, A.C., Robbins, T. W. y Dalley, J. W. (2015). Markers of serotonergic function in the orbitofrontal cortex and dorsal raphe nucleus predict individual variation in spatial-discrimination serial reversal learning. *Neuropsychopharmacology*, 1-12.

- 
- Bennett, A. T. D. (1996). Do animals have cognitive maps? *The Journal of Experimental Biology*, 199, 219-224.
- Bissonette, G. B., Schoenbaum, G., Roesch, M. R. y Powell, E. M. (2015). Interneurons are necessary for coordinated activity during reversal learning in orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 1; 77(5): 454-464.
- Bocchio, M., McHugh, S. B., Bannerman, D. M., Sharp, T. y Capogna, M. (2016). Serotonin, Amygdala and Fear: Assembling the Puzzle. *Front. Neural Circuits*, 10:24
- Boureau, Y.-L., & Dayan, P. (2010). Opponency revisited: competition and cooperation between dopamine and serotonin. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(1), 74–97.
- Briand, L. A., H. Gritton, W. M. Howe, D. A. Young y M. Sarter. (2007). Modulators in concert for cognition: Modulator interactions in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology* (83): 67-91.
- Bravo-Rivera, C., Roman-Ortiz, C., Brignoni-Perez, E., Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2014). Neural structures mediating expression and extinction of platform-mediated avoidance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(29), 9736–42. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0191-14.2014>.
- Castañé, A., Theobald, D.E.H y Robbins, T. (2010). Selective lesions of the dorsomedial striatum impair serial spatial reversal learning in rats. *Behavioural Brain Research* 210: 74-83.
- Challis, C., & Berton, O. (2015). Top-Down Control of Serotonin Systems by the Prefrontal Cortex: Path toward Restored Socioemotional Function in Depression. *ACS Chem Neurosci*, 6: 1040-1054.

- 
- Chang, C-h, Berke, J.D. y Maren, S. (2010). Single-unit activity in the medial prefrontal cortex during immediate and delayed extinction of fear in rats. *PLoS ONE* 5 (8): e11971.
- Cholvin, T., Loureiro, M., Cassel, R., Cosquer, B., Herbeaux, K., Pereida de Vaconcelos, A. y Cassel, J-C. (2016). Dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex each contribute to the retrieval of a recent spatial memory in rats. *Brain Struct Funct*, 221:91-102.
- Churchwell, J. C., Morris, A. M., Musso, N. D. y Kesner, R. P. (2010). Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93: 415-421.
- Clarke, H. F., Dalley, J. W., Crofts H. S., Robbins T.W. y Roberts, A.C. (2004). Cognitive Inflexibility after Prefrontal Serotonin Depletion. *Science* (304): 878-880.
- Clarke, H. F., Walker, S. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W. y Roberts, A.C. (2005). Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. *The journal of neuroscience* 25(2): 532-538.
- Clarke, H. F., Wallker, S.C, Dalley, J.W., Robbins, T.W. y Roberts A. C. (2007). Cognitive Inflexibility after Prefrontal Serotonin Depletion Is Behaviorally and Neurochemically Specific. *Cerebral Cortex* (17): 18-27.
- Clarke, H.F., Robbins T.W. y Roberts A.C. (2008). Lesions of the Medial Striatum in Monkeys Produce Perseverative Impairments during Reversal Learning Similar to Those Produced by Lesions of the Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 28(43): 10972-10982.
- Clarke, H.F., Hill, G. J., Robbins, T. W. y Roberts, A. C. (2011). Dopamine, but not serotonin, regulates reversal learning in the marmoset caudate nucleus. *The journal of neuroscience*, 31(11): 4290-4297.

- 
- Clarke, H. F., Horst, N. K. y Roberts, A.C. (2015). Regional inactivations of primate ventral prefrontal cortex reveal two distinct mechanisms underlying negative bias in decision making. *PNAS*, 112(13): 4176-4181.
- Coling, L. L. (2013). Mechanism and functions of Theta Rhythms. *Annu. Rev. Neurosci*, 36:295–312.
- Cools, R., Roberts, A. C. y Robbins, T. W. (2007). Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12 (1): 31-40.
- Cools, R., Robinson, O. J. y Sahakian, B. (2008). Acute tryptophan depletion in healthy volunteers enhances punishment prediction but does not affect reward prediction. *Neuropsychopharmacology*, (33): 2291-2299.
- Courtin J, Bienvenu T C M, Einarsson E Ö y Herry C. (2013). Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior. *Neuroscience*, 240: 219-242.
- Crockett, M. J., Clark, L. y Robbins, T. W. (2009). Reconciling the role serotonin in behavioral inhibition and aversion: Acute Tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *The journal of Neuroscience* 29(38): 11993-11999.
- Chudasama, Y., Doobay, V. y Liu, Y. (2012). Hippocampal-prefrontal cortical circuit mediates inhibitory response control in the rat. *The journal of neuroscience*, 32(32): 10915-10924.
- Cho, J-H, Deisseroth, K. y Bolshakow, V. Y. (2013). Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron*, 80:1491-1507.
- Dalley J. W., Cardinal, R. N. y Robbins, T. W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (28): 771-784.

- 
- D'Esposito, M. (2008). Working memory. En G. Goldenberg y B. L. Miller (Eds), Handbook of Clinical Neurology. Elsevier. USA. (88): 237-274.
- Dilgen, J., Tejada, H. a, & O'Donnell, P. (2013). Amygdala inputs drive feedforward inhibition in the medial prefrontal cortex. Journal of Neurophysiology, 110(1), 221–9. <http://doi.org/10.1152/jn.00531.2012>
- Dong, Z., Baj, Y., Wu, X., Li, H., Gong, B., Howland, J. G., Huang, Y., He, W., Li, T. y Wang, Y. T. (2013). Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze. Neuropharmacology, 64: 65-73.
- D'Souza, U. M. y Craig, I. W. (2010). Genetic organization of the Serotonergic System. En C. Müller y B. Jacobs (Eds), Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin. Elsevier. USA. pp. 23-50.
- Dzirasa, K., Kumar, S., Sachs, B. D., Caron, M. G., Nicolelis, M. A. L., & Natal, N. (2013). Cortical–Amygdalar Circuit Dysfunction in a Genetic Mouse Model of Serotonin Deficiency. Neurobiology of Disease, 33(10): 4505-4513. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4891-12.2013>
- E. R. John, H. Ahn, L. Prichep, M. Trepetin, D. Brown, H. Kaye. (1980). Developmental Equations for the electroencephalogram. Pág. 1255-258.
- Estrada R. Y. (2011). Estudio del efecto de la lesión del sistema serotoninérgico prefrontal sobre la retención del aprendizaje de inversión de una tarea de memoria de trabajo espacial en la rata. Tesis de licenciatura, Morelia, Michoacán: UMSNH.
- Evers, E. A. T., F.M. van der Veen, D. Fekkes y J. Jolles. (2007). Serotonin and cognitive flexibility: Neuroimaging studies into the effect of acute Tryptophan depletion in healthy volunteers. Current medicinal chemistry 14 (17): 1-7.

- 
- Ferrarelli, F., Riedner, B. a., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2015). Altered prefrontal activity and connectivity predict different cognitive deficits in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, <http://doi.org/10.1002/hbm.22935>
- Floresco S. B., Zhang Y. y Enomoto T. (2009). Neural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 204: 306-409.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, (39): 147-165.
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Raven.
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, (31): 373-385.
- Fuster, J. M. (2008). Anatomy of the prefrontal cortex. En *The prefrontal cortex*. Elsevier. USA. pp. 7-58.
- Gutiérrez-Guzmán, B. E., Hernández-Pérez, J. J., González-Burgos., I., Feria-Velasco, A., Medina, R., Guevara, M. Á., López-Vázquez, M. Á. y Olvera-Cortés, M- E. (2011). Hippocampal serotonin depletion facilitates place learning concurrent with an increase in CA1 high frequency theta activity expression in the rat. *European journal of pharmacology*, 652: 73-81.
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2015). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>.
- Ineichen C., Sigrist H., Spinelli S., Lesch K-P., Sautter E., Seifritz E., Pryce C. R. (2012). Establishing a probabilistic reversal learning test in mice: Evidence for the processes mediating reward-stay and punishment-shift behaviour and for their modulation by serotonin. *Neuropharmacology*, 63: 1012-1021.

- 
- Izquierdo A., Darling C., Manos N., Pozos H., Kim C., Ostrander S. y Cazares V. (2013). Basolateral amygdala lesions facilitate reward choices after negative feedback in rats. *The journal of Neuroscience* 33(9):4105-4109.
- Izquierdo, A. y Jentsch, J. D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions *Psychopharmacology (Berl)*, 219(2): 607–620.
- Izumi T, Ohmura Y, Futami Y, Matsuzaki H, Kubo Y, Yoshida T y Yoshioka. (2012). Effects of serotonergic terminal lesion in the amygdala on conditioned fear and innate fear in rats. *European Journal of Pharmacology* 696: 89-95.
- Jacinto, L. R., Cerqueira, J. J. y Nuno S. (2016). Patterns of Theta activity in limbic anxiety circuit preceding exploratory behavior in approach-avoidance conflict. *Front. Behav. Neurosci.* 10:171.
- Jay, T. M., Glowinski, J. y Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prefrontal cortex in the rat. *Brain Research* (505): 337-340.
- John, Y. J., Bullock, D., Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2013). Anatomy and computational modeling of networks underlying cognitive-emotional interaction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 1–26, doi.org/10.3389/fnhum.2013.00101
- Karunakaran, S., Chowdhury, A., Donato, F., Quairiaux, C., Michel, C. M. y Caroni, P. (2016). PV plasticity sustained through D1/5 dopamine signaling required for long-term memory consolidation. *Nature, Neuroscience*, doi:10.1038/nn.4231
- Kehagia, A. A., Murray, G. K. y Robbins, T. (2010). Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Current opinion in Neurobiology* 20:199-204.



- 
- Kolassa, I.-T., Wienbruch, C., Neuner, F., Schauer, M., Ruf, M., Odenwald, M., & Elbert, T. (2007). Altered oscillatory brain dynamics after repeated traumatic stress. *BMC Psychiatry*, 7, 56. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-7-56>
- Krettek, J. E. y Price, J. L. (1977). The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology* (171): 157-192.
- Kramis, R., Vanderwolf, C. H., & Bland, B. H. (1975). Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: Relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Experimental Neurology*, 49(1), 58–85. [http://doi.org/10.1016/0014-4886\(75\)90195-8](http://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90195-8)
- Lapiz-Bluhm, M. D. S., Soto-Pina, A. E., Hensler, J. G. y Morilak, D. A. (2009). Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. *Psychopharmacology*, 202(1-3): 329-341.
- Lee, C. M., & Snyder, S. H. 1981. Norepinephrine neuronal uptake binding sites in rat brain membranes labeled with [3H] desipramine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(8), 5250–4.
- Lee, C. M., Javitch, J. a, & Snyder, S. H. (1982). Characterization of [3H] desipramine binding associated with neuronal norepinephrine uptake sites in rat brain membranes. *Journal of Neuroscience*, 2(10), 1515–1525.
- Lesting, J., Narayan, R.T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T. y Pape, H-C. (2011). Patterns of coupled Theta activity in amygdala-hippocampal-prefrontal cortical circuits during fear extinction. *PLoS ONE*, 6 (6): e21714.

- 
- Lesting, J., Daldrup, T., Narayanan, V., Himpe, C. Seidenbecher, T. y Pape, H-C. (2013). Directional Theta coherence in prefrontal cortical to Amygdalo-Hippocampal pathways signals fear extinction. PLoS ONE, 8(10). E77707.
- Likhtik, E., Stujenske, J. M., Topiwala, M. A., Harris, A. Z. y Gordon, J. A. (2014). Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. Nat Neurosci., 17(1); 106-113.
- Likhtik, E. y Paz, R. (2015). Amygdala-prefrontal interactions in (mal) adaptive learning. Trends in Neurosciences, 38(3): 158-166.
- Logue, S. F., & Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: Attention, cognitive flexibility, and response inhibition. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 123, 45–54. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007>
- López-Vázquez, M. Á., Olvera-Cortés, M- E. y González-Burgos. (2006). Multiunitary activity of prefrontal pyramidal neurons increases during spatial working memory performance, after serotonin depletion. International journal of developmental neuroscience. Doi: 10.1016/j.ijdevneu.2006.09.080.
- López-Vázquez, M. Á., López-Loeza, E., Lajud, N., Gutiérrez-Guzmán, B.E., Hernández-Pérez, J. J., Estrada, Y. y Olvera-Cortés, M. E. (2014). Septal serotonin depletion in rats facilitates working memory in the radial arm maze and increases hippocampal high-frequency theta activity. European journal of pharmacology, 734:105-113.
- Man, M. S., Dalley, J. W., & Roberts, a C. (2010). Opposing effects of 5, 7-DHT infusions into the orbitofrontal cortex and amygdala on flexible responding. Cerebral Cortex, 20(7), 1668–75.

- 
- Mengod, G., Palacios, J. M., & Cortés, R. (2015). Cartography of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Subtypes in Prefrontal Cortex and Its Projections. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(7), 1089–1098.
- Mendelsohn, D., W. J. Riedel y A. Sambeth. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention y executive functions: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (33): 926-952.
- Millet, B., Dondaine, T., Reymann, J.-M., Bourguignon, A., Naudet, F., Jaafari, N., Le Jeune, F. (2013). Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One*, 8(1), e53241. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0053241>
- Morales, I., Fuentes, A., Ballaz, S., Obeso, J.A. y Rodríguez M. (2012). Striatal interaction among dopamine, glutamate and ascorbate. *Neuropharmacology*, 63: 1308-1314.
- Morellini, F., Sivukhina, E., Stoenica, L., Oulianova, E., Bukalo, O., Jakovcevski, I., Dityatev, A., Irintchev, A. y Schachner, M. (2010). Improved reversal learning and working memory and enhanced reactivity to novelty in mice with enhanced GABAergic innervation in the Dentate Gyrus. *Cerebral cortex*, 20:2712-2727.
- Morrison, S. E., Saez, A., Lau, B. y Salzman, D. (2011). Different time course for learning-related changes in Amygdala and Orbitofrontal Cortex. *Neuron*, 71:1127-1140.
- Murphy, D. L., Lerner, A., Rudnick, G., Lesch, K-P. (2004). Serotonin Transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics. *Molecular interventions*, 4(2): 109-123.
- Murray, A. J., Woloszynowska-Fraser, M. U., Ansel-Bollepalli, L., Cole, K., L. H., Foggetti, A., Crouch, B., Riedel, G. y Wulff, P. (2015). Parvalbumin-positive

---

interneurons of the prefrontal cortex support working memory and cognitive flexibility. *Nature*, Scientific reports, doi. 10.1038/srep16778.

Murray, E. A. y Wise, S.P. (2010). Interactions between orbital prefrontal cortex and amygdala: advanced cognition, learned responses and instinctive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 20:212-220.

Narayanan, V, Heiming, RS, Jansen, F, Lesting, J, Pape, HC y Seidenbecher, T. 2011. Social defeat: impact on fear extinction and amygdala-prefrontal cortical theta synchrony in 5-HTT deficient mice. *PLoS One* 6(7):e22600.

Olvera-Cortés, E., Cervantes, M., & González-Burgos, I. (2002). Place-learning, but not cue-learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *Brain Research Bulletin*, 58(3), 261–270.

Olvera-Cortés, M. E. (2003). Estudio experimental sobre la modulación serotoninérgica del ritmo theta hipocampal durante el curso temporal del aprendizaje espacial. Tesis de doctorado. Guadalajara, Jalisco: U d G.

Olvera-Cortés, M. E., Gutiérrez-Guzmán, B. E., López-Loeza, E., Hernández-Pérez, J. J., & López-Vázquez, M. Á. (2013). Serotonergic modulation of hippocampal theta activity in relation to hippocampal information processing. *Experimental Brain Research*, 230(4), 407–426.

O'Neill, P.-K., Gordon, J. a, & Sigurdsson, T. (2013). Theta oscillations in the medial prefrontal cortex are modulated by spatial working memory and synchronize with the hippocampus through its ventral subregion. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(35), 14211–24.

Öngür, D. y Price J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex* (10):206-219.

- 
- Orsini, C.A., Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1773–1802, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.014>.
- Paz, R., Bauer, E. P. y Paré, D. (2008). Theta synchronizes the activity of medial prefrontal neurons during learning. *Learning & Memory*, 15:524-531.
- Pape, H-C. y Pare, D. (2010). Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiology*, 90:419-463.
- Paxinos, G., Watson, C. (1997). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, second ed. Academic Press, New York.
- Pierce, W. D. y Cheney C. D. (2004). A science of behavior: Perspective, history and assumptions. En *Behavioral analysis and learning*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publisher. USA. pp. 1-25.
- Pitkanen, A., Jolkkonen, E., & Kempainen, S. (2000). Anatomic heterogeneity of the rat amygdaloid complex. *Folia Morphologica*, 59(1), 1–23.
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A.T., Léna, C. y Paré, D. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *PNAS*, 170(14): 6516-6519.
- Prager, E. M, Bergstrom, H.C., Wynn, G. H. y Braga, M. F. M. (2015). The basolateral amygdala  $\gamma$ -Aminobutyric acidergic system in health and disease. *Journal of neuroscience research*, 00:00-00.
- Puig, M. V., & Gener, T. (2015). Serotonin Modulation of Prefronto-Hippocampal Rhythms in Health and Disease. <http://doi.org/10.1021/cn500350e>
- Puig, M. V. y Gullledge, A. T. (2011). Serotonin and prefrontal cortex function: Neurons, networks and circuits. *Mol. Neurobiol*, 44. 449-464.

- 
- Ragozzino, M. E. (2007). The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Annals of the New York Academy of sciences*, (1121):355-375.
- Rebec, G.V., Witowski, S. R., Sandstrom, M. I., Rostand, R. D. y Kennedy R. T. (2005). Extracellular ascorbate modulates cortically evoked glutamate dynamics in rat striatum. *Neuroscience Letters*, 378: 166-170.
- Roberts, A.C. (2006). Primate Orbitofrontal cortex and adaptive behavior. *Trends in cognitive sciences*, 10(2): 83-90.
- Roberts A.C. (2011). The Importance of Serotonin for Orbitofrontal Function. *Biol Psychiatry*, 69: 1185-1191.
- Robbins, T. W. y Crockett M. J. (2010). Role of central serotonin in impulsivity and compulsivity: Comparative studies in experimental animals and humans. En C. Müller y B. Jacobs (Eds), *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Elsevier. USA. pp. 415-427.
- Robinson, O. J., Frank, M. J., Sahakian, B. J. y Cools, R. (2010). Dissociable responses to punishment in distinct striatal regions during reversal learning. *NeuroImage*, 51: 1459-1467.
- Rossato, J. I., Kohler, C.A., Radiske, A., Bevilaqua, L. R. M. y Cammarota, M. (2015). Inactivation of the dorsal hippocampus or the medial prefrontal cortex impairs retrieval but has differential effect on spatial memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 125:146-151.
- Rose, J. E y Woolsey C.N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research publications association for research in nervous and mental disease* (27): 210-232.
- Rozeske, R. R., Evans, A. K., Frank, M. G., Watkins, L. R. y Lowry, C. A. (2011). Uncontrollable, but not controllable, stress desensitizes 5-TH1A receptors

- 
- in the dorsal raphe nucleus. *The journal of Neuroscience*, 31(40): 14107-14115.
- Rudebeck, P. H. y Murray, E. A. (2008). Amygdala and orbitofrontal cortex lesions differentially influence choices during object reversal learning. *The journal of Neuroscience*, 28(33): 8338-8343.
- Schiller, D. y Delgado, M. R. (2010). Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. *Trends in cognitive sciences*, 14(6): 268-276.
- Schiller, D., Levy, I., Niv Y., LeDoux, J. E. y Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: Reversal of fear in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 28(45): 11517-11525.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N. y Quirk, G.J. (2011). Dissociable role of Prelimbic cortices, Hippocampus, and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology*, 36: 529-538.
- Sinhababu, A. K. y Borchardt, R. T. (1988). Molecular mechanism of biological action of the serotonergic neurotoxin 5, 7-Dihydroxytryptamine. *Neurochem. Int.*, 12(3): 273-284.
- Sah, P., Faber, E. S., Lopez De Armentia, M. y Power, J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.*, 83: 803-834.
- Sotres-Bayon, F., Sierra-Mercado, D., Pardilla-Delgado, E., & Quirk, G. J. (2012). Gating of Fear in Prelimbic Cortex by Hippocampal and Amygdala Inputs. *Neuron*, 76(4), 804–812. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.028>
- Srejic, L. R., Hamani, C. y Hutchison, W. D. (2015). High-frequency stimulation of the medial prefrontal cortex decreases cellular firing the dorsal raphe. *European Journal of Neuroscience*, 1-8. doi:10.1111/ejn.12856
-

- 
- Stalnaker, T.A., Franz, T.M., Singh, T. y Schoenbaum, G. (2007). Basolateral amygdala lesions abolish orbitofrontal-dependent reversal impairments. *Neuron* 54: 51-58.
- Stujenske, J. M., Likhtik, E. Topiwala, M. A. y Gordon J. A. (2014). Fear and safe engage competing patterns of theta-gamma coupling in the basolateral amygdala. *Neuron*, 83: 919-933.
- Tejeda, H. a., & O'Donnell, P. (2014). Amygdala Inputs to the Prefrontal Cortex Elicit Heterosynaptic Suppression of Hippocampal Inputs. *Journal of Neuroscience*, 34(43), 14365–14374. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0837-14.2014>
- Thai, C. a, Zhang, Y., & Howland, J. G. (2013). Effects of acute restraint stress on set-shifting and reversal learning in male rats. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 13(1), 164–73. <http://doi.org/10.3758/s13415-012-0124-8>
- Vanderwolf, C.H. y Baker, G. B. (1986). Evidence that serotonin mediates non-cholinergic neocortical low voltage fast activity, non-cholinergic hippocampal rhythmical slow activity and contributes to intelligent behavior. *Brain research*, 374: 342-356.
- Vanderwolf, C.H. (1989). A general role for serotonin in the control of behavior: studies with intracerebral 5, 7-dihydroxytryptamine. *Brain Research*, 504: 192-198.
- Vertes, RP. (2004). Differential Projections of the Infralimbic and Prelimbic Cortex in the Rat. *Synapse*, 51:32-58.
- Vouimba, R-M. y Maroun, M. (2011). Learning-Induced changes in mPFC-BLA connections after fear conditioning, extinction and reinstatement of fear. *Neuropsychopharmacology*, 36: 2276-2285.



- 
- Walker, S.C., Robbins, T.W. y Roberts, A.C. (2009). Differential contributions of dopamine and serotonin to orbitofrontal cortex function in the marmoset. *Cerebral cortex*, 19 (4): 889-898.
- Wolf, R. C., & Herringa, R. J. (2015). Prefrontal–Amygdala Dysregulation to Threat in Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1–10. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.209>.
- Xue, G., Xue, F., Droutman, V., Lu, Z-L, Bechara, A. y Read, S. (2013). Common neural mechanisms underlying reversal learning by reward and punishment. *PLOS ONE*, 8(12): e82169.
- Zancada- Menendez, C., Alvarez-Suarez, P., Sampedro-Piquero, P., Cuesta, M. y Begega, A. (2017). Requiring collaboration: Hippocampal-prefrontal networks needed in spatial working memory and age ing. A multivariate analysis approach. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140: 33-42.
- Zhukovsky, P., Alsiö, J., Jupp, B., Xia, J., Guiliano, C. Jenner, L., Griffiths, J., Riley, E., Ali, S., Roberts, A.C., Robbins, T. W. y Dalley, J. W. (2017). Persevaration in a s patial-discrimination serial reversal learning task is differentially affected by MAO-A and MAO-B inhibition and associated whit reduced anxiety and peripheral serotonin levels. *Psychopharmacology*, Springer. DOI 10.1007/s00213-017-4569-x