

La Memoria del Sabor

Justel, Nadia ^{*a} y Ruetti, Eliana ^a

^a Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA) - Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM) - CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Artículo de Revisión

Resumen

La detección de la novedad gustativa requiere la comparación entre la información "on line" sensorial y la información "off line", es decir la memoria; a partir de allí, se dispara una cascada de eventos cuando se identifica un desajuste entre ambas situaciones. Este proceso requiere de vías neuromoduladoras, que implican varios sistemas en diversas áreas cerebrales actuando en paralelo, y modulando la expresión de genes, y por último alterando los circuitos corticales que codifican la nueva información. La adquisición de este tipo de información se puede estudiar a través de distintos paradigmas experimentales, en los cuales se evalúan las asociaciones entre el estímulo gustativo (y/o señales que lo anticipan) y las consecuencias gastrointestinales que provocan en los animales. En este trabajo se revisarán las principales evidencias en roedores acerca de los sistemas de neurotransmisión mayormente involucrados en la memoria del sabor, tanto para el procesamiento apetitivo como para el aversivo.

Palabras claves:

Sabor; Novedad; Neurotransmisores; Memoria.

Recibido el 11 de Noviembre de 2011; Recibido la revisión el 13 de Diciembre de 2011; Aceptado el 2 de Febrero de 2012

Abstract

Abstract Taste's memory: Gustatory novelty 'detection requires the comparison between on line sensorial information and off line information, i.e. memory; from there a cascade of events is trigger when a maladjustment between these situations is detected. This process require neuromodulator's pathways, which involved several systems in different cerebral areas acting in parallel, modulating the gene expression, and at last altering the cortical pathways which encode the new information. The acquisition of this information can be study through different experimental procedures, in which the associations between the gustatory stimuli and the gastrointestinal consequences are evaluated. The main evidences in rodents of the neurotransmission systems mostly involved in the flavor memory, for the appetitive and aversive memories are revised in this work.

Key Words:

Flavor; Novelty; Neurotransmitters; Memory.

1. Introducción

Los animales organizan los acontecimientos pasados como "memorias", es decir, todo lo que aprenden se codifica y almacena en el cerebro, y de esta manera guardan la información del entorno para adaptarse mejor a situaciones futuras (Ruetti, Justel & Bentosela, 2009). Uno de los aprendizajes más adaptativos que poseen los animales está relacionado con la ingesta, ya que el consumo de alimentos garantiza la subsistencia, y determinados errores en la elección de la comida o de los sabores que prueban, podrían ocasionar daños irreparables e incluso provocarles la muerte. Desde un punto de vista evolutivo la memoria gustativa es de gran relevancia debido a que incrementa la probabilidad de

supervivencia de un animal, permitiéndole reconocer, debido a experiencias previas, qué es seguro y qué no para comer. Los sujetos deben discriminar entre aquellos estímulos que son familiares y los que son novedosos para determinar qué información requiere más atención para ser codificada en su memoria a largo término (Bures, Bermúdez-Rattoni & Yamamoto, 1998; Domjan, 1976; Mickley, Remmers-Roeber, Crouse & Peluso, 2000). La adquisición de este tipo de información se puede estudiar a través de distintos paradigmas experimentales, en los cuales se evalúan las asociaciones entre el estímulo gustativo (y/o señales que lo anticipan) y las consecuencias viscerales que provocan en los animales.

* Enviar correspondencia a: Justel, Nadia
E-mail: nadiajustel@gmail.com

El reconocimiento del sabor es un modelo sólido para estudiar los procesos de aprendizaje y memoria, así como los diferentes estadios implicados en ella, i.e. codificación, almacenamiento y recuerdo (Bermúdez-Rattoni, 2004). Al consumir un sabor nuevo se genera una respuesta inicial de neofobia, que es un comportamiento innato útil para evitar la ingesta de sustancias tóxicas, y que se evidencia en el menor consumo de lo novedoso. La respuesta neofóbica dispara diversos eventos celulares involucrados en el aprendizaje y el recuerdo de las consecuencias apetitivas o aversivas de un estímulo gustativo. Si luego de la ingesta no hay consecuencias negativas, el sabor (y el alimento) se reconoce como seguro y se consumirá más en futuros encuentros. Este fenómeno es conocido como *atenuación de la neofobia* (AN). Por el contrario, si el consumo va acompañado por consecuencias negativas para los animales (toxicidad, malestar intestinal) será reconocido como aversivo y será rechazado en futuras ocasiones, este aprendizaje se denomina *aversión gustativa* (AG). Ambas memorias, apetitiva y aversiva, dependen de representaciones neurales que probablemente se guarden en paralelo en diversas estructuras del cerebro. La representación neural de la memoria gustativa puede denominarse como *traza de memoria gustativa*. Y es esta traza, más que el sabor en sí, lo que se asocia con la aversividad o seguridad del estímulo (Núñez-Jaramillo, Ramírez-Lugo, Herrera-Morales & Miranda, 2010).

Estos fenómenos tienen algunas características peculiares que es necesario mencionar. En el procedimiento experimental de AG se presenta un sabor novedoso, por lo general una solución de sacarina (estímulo condicionado: EC), y luego el mismo se asocia con una inyección de cloruro de litio (estímulo incondicionado: EI), lo cual produce consecuencias gástricas aversivas para el sujeto. En cambio, en la AN sólo se presenta el sabor novedoso que no conlleva consecuencias aversivas para el animal. En el primer contacto, los animales rechazan o consumen poco la solución novedosa, pero a medida que el sabor se vuelve “familiar”, y no se asocia con consecuencias aversivas, los sujetos aumentan gradualmente su respuesta consumatoria.

Los estudios que se realizan para analizar las bases neurobiológicas implicadas en estos fenómenos varían, entre otras cosas, de acuerdo al momento en el cual los animales reciben la administración de determinados fármacos. En este sentido, las drogas pueden administrarse de modo previo o posterior tanto a la

presentación del sabor novedoso (en la AG y en la AN) como del estímulo que induce malestar visceral, por lo general el cloruro de litio (en el caso de la AG). Además, ambos aprendizajes pueden evaluarse en distintos intervalos de tiempo luego del condicionamiento o de la extinción de cada una de estas memorias.

Otro modo de estudiar la memoria del sabor es con el paradigma de *inhibición latente* (IL), en el cual los sujetos tienen en una primera fase una pre-exposición al estímulo gustativo, antes del condicionamiento de aversión (asociación entre EC y EI), y de modo posterior se realiza el test de ese aprendizaje (presentación del EC). Típicamente se observa que aquellos animales que fueron pre-expuestos al EC (en este caso, la solución novedosa) presentan un menor condicionamiento que los sujetos que no tuvieron contacto previo con el EC. En este paradigma, la exposición previa al estímulo debilita la posterior asociación entre el EC y las consecuencias que produce el EI en los animales. En este caso, las drogas se administran luego de la presentación del sabor novedoso, es decir en la pre-exposición. Estos tipos de procedimientos se utilizan frecuentemente como modelos para la investigación de la neurobiología de los procesos de aprendizaje y memoria.

En este trabajo se revisarán las principales evidencias en roedores acerca de los sistemas de neurotransmisión más importantes involucrados en la memoria del sabor, tanto para la traza de memoria de asociaciones apetitivas como aversivas, es importante señalar que este paradigma ha sido útil para el trabajo en humanos y diferentes especies (para revisión en animales de producción ver Ruiz & Verdes, 2010). Existen diversas áreas cerebrales implicadas en estas memorias, como la corteza insular, la corteza perirrinal, la amígdala y el núcleo accumbens, entre otras. A lo largo de este trabajo, se va a especificar el papel de estas regiones y su interacción con los diversos sistemas de neurotransmisión.

2. Sistema colinérgico

El desempeño de los animales durante el aprendizaje gustativo varía en función de los niveles de acetilcolina (ACh). En el mismo sentido, la administración de drogas colinérgicas (que estimulan la actividad de la ACh) facilita la memoria del sabor, mientras que los antagonistas de los receptores de ACh provocan un deterioro de la misma (Ruetti et al., 2009).

En este apartado se van a describir los estudios más relevantes acerca del efecto de agonistas y antagonistas muscarínicos sobre diversas estructuras cerebrales involucradas en estos aprendizajes gustativos. La estructura cerebral principalmente implicada en la memoria del sabor es la corteza insular gustativa (CI). Varios estudios dan cuenta de la importancia de las conexiones colinérgicas en la CI para este tipo de memoria. Por ejemplo, para investigar el papel del sistema colinérgico sobre la memoria gustativa se midió la liberación de ACh en la CI en respuesta a la novedad del sabor (Miranda, Ramírez-Lugo & Bermúdez-Rattoni, 2000). En este trabajo se observó a través de microdiálisis que la liberación de ACh era mayor ante el sabor novedoso, lo cual se relacionaba con un menor consumo de estos animales. Por el contrario, cuanto menos novedoso era el sabor, mayor era el consumo del estímulo gustativo y se producía menos liberación de ACh. En relación a la AG, también pudo observarse una liberación de ACh en la CI durante la adquisición de esta tarea (en la cual se presenta igualmente un sabor novedoso), pero no durante el recuerdo de la misma (Miranda & Bermúdez-Rattoni, 1999). Es decir, la novedad induce la liberación de ACh en ambos paradigmas.

Los principales aportes sobre el desarrollo del condicionamiento del sabor se realizaron a través del estudio del efecto de los antagonistas de los receptores muscarínicos sobre la AG. Por ejemplo, Berman, Hazvi, Neduva y Dudai (2000) administraron escopolamina en la CI antes de la presentación del estímulo gustativo o antes de evaluar la aversión al EC. Cuando la droga fue inyectada antes del estímulo gustativo, se observó un deterioro del aprendizaje de AG, que se evidenció en un mayor consumo del EC (sacarina) por parte de los animales experimentales, al ser comparados con los sujetos controles. Pero no tuvo efecto cuando la administración se realizó de modo previo al test. De manera que la administración de escopolamina en la CI bloqueó la memoria del sabor, e impidió que se llevara a cabo el condicionamiento.

En otros estudios también se ha empleado el paradigma de AG con administración de escopolamina en la CI de modo previo a la presentación del estímulo gustativo, del EI, o a la evaluación del condicionamiento. Acorde a los resultados de Berman et al., (2000) la administración de la droga antes del estímulo gustativo deterioró el aprendizaje de AG, tanto al evaluar esta memoria a corto plazo (4h luego del condicionamiento) como a largo plazo (24h). Sin

embargo, el antagonista muscarínico no fue efectivo cuando se administró antes del EI o del test, indicando un efecto específico de la droga en el procesamiento de la memoria del sabor, pero no en la asociación sabor-malestar. Por lo que se podría concluir que el sistema colinérgico se encuentra involucrado en la detección del sabor y por ende en la memoria del mismo (Ferreira, Gutiérrez, De La Cruz & Bermúdez-Rattoni, 2002; Gutiérrez, Rodríguez-Ortiz, De La Cruz, Núñez-Jaramillo & Bermúdez-Rattoni, 2003; Gutiérrez, Téllez & Bermúdez-Rattoni, 2003; Ramírez-Lugo, Miranda, Escobar, Espinosa & Bermúdez-Rattoni, 2003). Sin embargo, estos resultados no señalan que este sistema de neurotransmisión esté implicado en la adquisición de la asociación entre el sabor y sus consecuencias.

De modo aún más específico, Ramírez-Lugo et al. (2003) estudiaron qué tipo de receptores muscarínicos se encuentran implicados en la AG. Para ello inyectaron en la CI un antagonista (pirenzepina) de los receptores M1 y M3 ubicados en las terminales post-sinápticas colinérgicas, así como un antagonista selectivo de los receptores M2 (AFDX-116), ubicados en las terminales pre-sinápticas colinérgicas. Las drogas se administraron antes del estímulo gustativo y previamente a la evaluación del condicionamiento. Hallaron que la pirenzepina deterioró la AG al ser administrada de modo previo al estímulo gustativo, pero no tuvo efecto cuando la inyección se realizó antes del test. El AFDX-116 no tuvo efecto en ninguna condición. Estos resultados indican que el sistema colinérgico a través de los receptores post-sinápticos tiene un papel importante en las etapas tempranas de la formación de memoria gustativa, pero su antagonismo no afecta el recuerdo si el bloqueo de los receptores se produce luego de que se consolidó la información. A diferencia del trabajo anterior, Naor y Dudai (1996) hallaron que el AFDX-116 sí deterioró la memoria de AG. Las discrepancias entre estos resultados pueden deberse, por ejemplo, a la dosis utilizada en cada uno de los trabajos, ya que la de Ramírez-Lugo et al., (2003) fue de 0.5mM, mientras que la de Naor y Dudai fue de 1mM (1996).

En varios trabajos también se analizó el papel de los antagonistas muscarínicos sobre la memoria del sabor a través del paradigma de AN. Gutiérrez, Rodríguez-Ortiz et al. (2003), Gutiérrez, Téllez et al. (2003), así como Núñez-Jaramillo et al. (2008), estudiaron el efecto de la escopolamina administrada en la CI sobre la AN. La droga se administró de modo previo o posterior a la presentación del estímulo novedoso, y se halló que ambos tratamientos impiden la

atenuación de la neofobia observada en el grupo control, es decir, que los animales bajo el efecto de la droga mostraron un menor consumo del EC (sacarina) cuando se presentó posteriormente. Además, investigaron el efecto tiempo-dependiente del antagonista inyectándolo 15min, 30min, 2h, 4h, 8h y 12h luego de la ingesta del sabor novedoso. Luego de 24h de esa primera ingesta, se evaluaron a los sujetos y observaron que la escopolamina previene la AN cuando es inyectada 15min, 30min, 2h y 4h luego del consumo de la sacarina. Cuando el fármaco se administra luego de esos intervalos ya no afecta la consolidación de la información acerca del sabor novedoso.

Así pues los estudios de Gutiérrez, Rodríguez-Ortiz et al., (2003), Gutiérrez, Téllez et al. (2003) y Núñez-Jaramillo et al. (2008) indican que en las etapas tempranas de procesamiento del sabor, el bloqueo de los receptores muscarínicos en la CI interfiere con la AN y AG, probablemente interrumpiendo la formación de la huella de memoria gustativa.

Además de la CI, existen otras regiones cerebrales involucradas en la memoria del sabor, aunque los sistemas que controlan no son específicos de la memoria gustativa, sino del procesamiento general de la información. Se sabe que el sistema de memoria compuesto por el lóbulo temporal medial (hipocampo y áreas adyacentes, como la corteza entorrinal, perirrinal, y parahipocampal) funciona como un almacén temporal de la memoria, mientras que la neocorteza actuaría como un depósito más permanente y a largo plazo, y es independiente del funcionamiento del lóbulo temporal medial (Álvarez & Squire, 1994). Más específicamente, la corteza perirrinal es un área de asociación que al ser dañada induce múltiples déficit cognitivos, y aquí la actividad colinérgica es sumamente relevante. En esta región se integran distintos tipos de información sensorial, y sus células parecen estar involucradas en la formación de la huella de memoria pero no en el proceso asociativo o en el recuerdo de la aversión aprendida (Gutiérrez, De La Cruz, Rodríguez-Ortiz & Bermúdez-Rattoni, 2004).

Para evaluar la participación del sistema colinérgico en la corteza perirrinal sobre la memoria del sabor, Gutiérrez et al. (2004) realizaron los procedimientos de AG y AN, y administraron escopolamina antes o después de la presentación del sabor novedoso. Los resultados son similares a los hallados en la CI, dado que la escopolamina impidió el desarrollo de la AN, ya sea cuando se administró antes o después de la presentación del estímulo gustativo

(sacarina). En la AG, el antagonista muscarínico administrado de modo previo al EC deterioró el condicionamiento, tanto cuando se evaluó la memoria a corto plazo como a largo plazo. Sin embargo, la escopolamina no tuvo efecto cuando se administró luego de la presentación del sabor novedoso, por lo que esta droga no interfiere con la asociación entre la traza de memoria y el malestar gastrointestinal. Debido a que el efecto de la escopolamina sobre la AN y la AG varía en función del momento en el cual se administra el fármaco, puede concluirse que ambos procedimientos inciden sobre procesos corticales diferentes una vez que el animal probó el sabor y formó la huella mnémica del mismo, aversiva o apetitiva.

Otra de las áreas que parece estar relacionada con la memoria gustativa es el núcleo accumbens (NAc). Esta estructura se encuentra en el cerebro basal anterior y es el componente principal del estriado ventral (Zahm, 2000). Se divide en dos sub-regiones: parte medial o central (*Shell*; componente límbico) y lateral (*core*; componente motor). El NAc se encuentra implicado en el refuerzo, en la ingesta, en la actividad motriz, en el desarrollo de las adicciones, en los procesos de aprendizaje y memoria, y además es considerado una interfase entre la motivación y el comportamiento dirigido a metas (Pedroza-Llinás, Ramírez-Lugo, Guzmán-Ramos, Zavala-Vega & Bermúdez-Rattoni, 2009).

Para estudiar el papel de los receptores muscarínicos en el NAc sobre el reconocimiento del sabor, Ramírez-Lugo, Zavala-Vega y Bermúdez-Rattoni (2006) administraron escopolamina en un procedimiento de AG (antes o después del estímulo gustativo), y en el paradigma de AN (antes del sabor novedoso). En relación a la AG, la escopolamina administrada en la parte medial del NAc de modo previo al estímulo gustativo deterioró la memoria del sabor, pero no ocurrió así cuando fue administrada en la parte lateral. Ahora bien, cuando el fármaco fue inyectado en cualquiera de las dos regiones del NAc tras la presentación del EC, no se halló efecto alguno sobre la memoria del sabor. Con respecto a la AN, el antagonista muscarínico deterioró la atenuación cuando se administró en la parte medial, pero no al ser administrado en la parte lateral. De estos resultados se puede concluir que la transmisión colinérgica es necesaria en el NAc medial para ambas huellas de memoria: segura y aversiva, por lo que la actividad muscarínica es necesaria para el aprendizaje acerca de un sabor. El bloqueo de los receptores muscarínicos en

un área tan fundamental para el procesamiento del sabor, como el NAc, provoca un deterioro en el aprendizaje de los animales acerca de los sabores que se les presentan, y de sus consecuencias, aunque los resultados varían en función de la región del NAc en la cual se administren los antagonistas muscarínicos.

Por otro lado, si bien es escasa la información acerca del papel del sistema colinérgico en el fenómeno de IL, en uno de los trabajos desarrollados previamente se encontró que este aprendizaje puede deteriorarse a través de la administración de escopolamina en la CI previa a la presentación del estímulo gustativo (Berman et al., 2000). De esta manera, los sujetos experimentales que recibieron la droga no mostraron menor aversión debido a la pre-exposición como en el caso de los animales controles.

Los datos recabados a lo largo de este apartado demuestran el papel determinante de la actividad colinérgica en la memoria de los sabores, específicamente en la codificación y el reconocimiento de los estímulos novedosos, y de sus consecuencias.

3. Sistema glutamatérgico

Los receptores de glutamato juegan un papel importante en los procesos de memoria, dentro de los cuales los receptores ionotrópicos de N-metil-D-aspartato (NMDA) son los más relevantes. Las investigaciones señalan que los mecanismos de los receptores de NMDA juegan un rol sumamente importante en la formación de la memoria (Izquierdo, 1991). Utilizando el paradigma de AG, Miranda, Ferreira, Ramírez-Lugo y Bermúdez-Rattoni (2002) analizaron la liberación de glutamato en la CI y en la amígdala basolateral (BLA) durante la presentación del sabor (i.e. cuando los animales se encontraban consumiendo sacarina) y también cuando recibieron las inyecciones de cloruro de litio. Los autores encontraron que la administración de dosis altas de litio produjo la liberación de glutamato en amígdala basolateral, y, aunque en menor medida, también en la CI. Además, se observó que los animales que recibieron una dosis baja de cloruro de litio no mostraron aversión al sabor, pero cuando recibieron 2 µg de glutamato en la amígdala basolateral adquirieron una aversión condicionada, es decir, el agonista mejoró la memoria aversiva del sabor en estos sujetos. Este resultado no se observó cuando la administración de glutamato se realizó en la CI.

Las principales evidencias sobre el papel de este sistema en la memoria gustativa provienen del estudio de la utilización de diversas drogas que bloquean el

efecto de la neurotransmisión glutamatérgica sobre la memoria. A continuación se desarrollan los resultados más relevantes que se desprenden de estos trabajos. Una manera de estudiar el papel del sistema glutamatérgico es administrar antagonistas de los receptores de NMDA, como por ejemplo D,L-2-amino-5-fosfonovaleric (AP5 o APV). La administración de esta sustancia en la CI de modo previo a la presentación del estímulo gustativo en un procedimiento de AG deterioró la memoria a largo plazo del sabor, pero no la de corto plazo (Berman et al., 2000; Ferreira et al., 2002; Gutiérrez, Hernández-Echegaray, Ramírez-Amaya & Bermúdez-Rattoni, 1999; Gutiérrez, Téllez, et al., 2003). Cuando la administración se realizó de modo posterior al EI perjudicó tanto la memoria de corto como de largo término (Ferreira et al., 2002). Sin embargo, en otro trabajo donde se empleó un procedimiento similar, se observó que este mismo antagonista, AP5, no afectó la memoria de largo plazo (Gutiérrez, Téllez, et al., 2003). Las diferencias halladas en estos resultados pueden deberse a las diferentes dosis utilizadas: 5 vs 10µg (Ferreira et al., 2002 y Gutiérrez, Téllez, et al., 2003, respectivamente).

Otro conocido antagonista de los receptores NMDA es la ketamina, fármaco que posee propiedades anestésicas y relajantes. Cuando se administró en la CI de modo previo a la presentación del EC (en este caso, a través de inyecciones sistémicas) atenuó la AG. El mismo resultado se obtuvo al ser inyectada antes del estímulo gustativo y del test de modo conjunto, pero no cuando se administró solamente antes del test (Aguado, San Antonio, Pérez, Del Valle & Gómez, 1994). Dado que la administración de AP5 antes del test tampoco afectó la memoria (Gutiérrez et al., 1999), ambos resultados permitirían concluir que el sistema glutamatérgico en la CI es esencial en la codificación y consolidación en etapas tempranas de la memoria del sabor, no en las tardías cuando la información acerca del sabor y sus consecuencias ya fue consolidada (Aguado et al., 1999; Gutiérrez et al., 1999). También se estudió el efecto de otro antagonista de los receptores glutamatérgicos, pero en este caso de los receptores ionotrópicos AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), el NBQX (2,3-dioxo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[f]quinoxalina-7-sulfonamidado). Al administrarse este fármaco en la CI de modo previo al estímulo gustativo, así como antes del test en el paradigma de AG, se encontró un deterioro de la memoria aversiva del sabor en comparación con el grupo que recibió la sustancia

vehículo (Berman et al., 2000). Resultados similares se observaron al administrarse un antagonista de los receptores metabotrópicos (MCPG), puesto que el bloqueo de estos receptores antes de la prueba también deterioró la memoria de AG (Berman et al., 2000). Parecería por ende que los receptores AMPA sí se encuentran implicados en las etapas tardías de la memoria del sabor, ya que a pesar de haberse consolidado la información sobre el sabor, el bloqueo de estos receptores impide la recuperación de la información durante la prueba.

En relación al paradigma de AN, no se halló liberación de glutamato en respuesta a la presentación de un sabor novedoso (Miranda et al., 2002). Por otro lado, y al contrario de lo que sucede con el procedimiento de la AG, el sistema glutamatérgico parecería no estar involucrado en la AN, ya que la administración de AP5 en la CI no tuvo efecto sobre la memoria de los animales cuando las inyecciones se realizaban de modo previo o posterior a la presentación del sabor novedoso (Gutiérrez, Téllez, et al., 2003). En el mismo sentido, la administración de otro antagonista de los receptores NMDA, la ketamina, tampoco tuvo efecto en la AN (Aguado et al., 1994). Sin embargo, en el paradigma de IL tanto los antagonistas metabotrópicos (MCPG) como ionotrópicos (AP5, NBQX) deterioraron el aprendizaje en los animales experimentales, es decir, que adquirieron aversión al sabor, y no mostraron una atenuación de la aversión debida a la pre-exposición (Berman et al., 2000).

Un estudio muy interesante demuestra que la respuesta de neofobia correlaciona con la cantidad de receptores en membrana de NMDA, es decir, un estímulo novedoso está relacionado con una mayor cantidad de receptores NMDA, pero el número de receptores disminuye a medida que el sabor se vuelve familiar (Núñez-Jaramillo et al., 2008). Ahora bien, en los párrafos precedentes los estudios indicaban que no era necesario el sistema glutamatérgico para la formación de la huella de memoria segura. Una posible explicación para esta disociación es que los receptores NMDA se encuentren disponibles en momentos de presentación de la novedad, por si fuese necesario reclutarlos en una potencial asociación con malestar visceral, y que si la asociación no sucede dejen de estar disponibles (Núñez-Jaramillo et al., 2008).

En conjunto, estos estudios indican que la transmisión glutamatérgica en la BLA señala el input visceral del EI durante la formación de la memoria de aversión. Es decir, el posible papel específico del

glutamato durante el aprendizaje del sabor estaría relacionado con el señalamiento del EI.

En relación a la corteza perirrinal, al administrar AP5 y NBQX en esta área antes o después de la presentación del sabor novedoso se observó que estos antagonistas glutamatérgicos no dañaron la memoria de la traza segura o aversiva en los procedimientos de AN y AG. Estos resultados indicarían que la memoria de reconocimiento del sabor puede persistir sin la participación de este sistema glutamatérgico de la corteza perirrinal (Gutiérrez et al., 2004).

Para estudiar el papel de los receptores glutamatérgicos en el NAc en la memoria del sabor, Ramírez-Lugo et al., (2006), en un paradigma de AG y AN, administraron AP5 en la parte medial o lateral del NAc, antes o después de la presentación del sabor novedoso. En relación a la AG, cuando la droga se administró en ambas regiones del NAc de modo previo al estímulo gustativo, se deterioró la memoria del sabor. Sin embargo, el AP5 no tuvo efecto cuando se infundió en estas regiones, luego de la presentación del estímulo gustativo. Con respecto a la AN, tampoco hallaron efecto del AP5 en ninguna de las dos estructuras del NAc. De manera que los receptores de NMDA en la parte medial y lateral del NAc tienen un papel importante en la formación de la memoria aversiva pero no la segura. Debido a que el efecto se da cuando se administra la droga antes pero no después del estímulo gustativo, puede conjeturarse que los receptores de NMDA son necesarios para la adquisición pero no para la consolidación de la memoria aversiva del sabor.

4. Sistema adrenérgico

Un cúmulo de evidencia sugiere que el sistema noradrenérgico tiene un papel sumamente importante en la formación de la memoria tanto aversiva como apetitiva (McGaugh, 2000). Los agonistas adrenérgicos incrementan la memoria, mientras que la administración de antagonistas de estos receptores produce un deterioro de la misma (Gallagher, Kapp, Musty & Driscoll, 1977; Introini-Collison, Dalmaz & McGaugh, 1996; Izquierdo et al., 1992; LaLumiere, Buen & McGaugh, 2003).

Específicamente en referencia a la memoria del sabor, se ha demostrado que la administración de propranolol (antagonista β -adrenérgico) en la CI de modo previo a la presentación de un sabor novedoso deteriora la memoria en el paradigma de AN (Miranda, Rodríguez-García, Reyes-López, Ferry & Bermúdez-Rattoni, 2008), impidiendo el reconocimiento del sabor presentado previamente. En relación a la AG, un

estudio indica que el propio propranolol administrado en la CI antes del estímulo gustativo no tiene efecto sobre la memoria del sabor ni sobre el desarrollo de la atenuación de la neofobia (Miranda et al., 2008), mientras que otro trabajo señala que este antagonista en las mismas condiciones daña el aprendizaje de aversión gustativa (Berman et al., 2000). Las diferencias de estos hallazgos pueden deberse a la dosis utilizada, 20 vs 2.5 μ g (Miranda et al., 2008 vs Berman et al., 2000). En otro trabajo, la administración de un antagonista α -adrenérgico (yohimbina) de modo posterior a la presentación del estímulo gustativo deterioró la AG (Ishitobi et al., 2009), lo que evidencia que la administración de este fármaco produce un efecto amnésico en los animales.

Con respecto a la IL, la administración de propranolol en la CI de modo previo a la presentación del estímulo gustativo (sacarina) en la pre-exposición deterioró el aprendizaje de IL (Berman et al., 2000).

Se sabe que la amígdala se encuentra implicada en las señales viscerales pero no en la memoria del malestar, por lo que se sugiere que esta estructura no es relevante en el procesamiento inicial de la memoria del sabor pero si es indispensable para el procesamiento visceral del estímulo (Gallo, Roldan & Bures, 1992; Roldan & Bures, 1994). El papel que esta estructura desempeña en el aprendizaje y en la memoria del sabor es aún controversial, debido a que se hallan resultados opuestos. A continuación se exponen algunos de los trabajos que dan cuenta de este debate. Por ejemplo, Miranda, LaLumiere, Buen, Bermúdez-Rattoni y McGaugh (2003) estudiaron la influencia del sistema noradrenérgico sobre la memoria de la AG y de la IL. Administraron propranolol (antagonista β -adrenérgico) o clenbuterol (agonista β -adrenérgico) en la BLA de modo previo a la presentación del EI (cloruro de litio) en el procedimiento de AG, y luego de la pre-exposición al sabor en la IL. En relación a la AG, hallaron que el propranolol deterioró la memoria del sabor, mientras que el agonista β -adrenérgico no tuvo efecto sobre el condicionamiento. Con respecto a la IL, los animales pre-expuestos mostraron menor aversión que los que no lo fueron. La administración de propranolol atenuó pero no bloqueó la IL, ya que los animales consumieron menos que los del grupo que fue pre-expuesto y que, en lugar de propranolol, recibió una inyección de suero salino, pero, al mismo tiempo, consumieron más que los del grupo que no tuvo la pre-exposición. Por lo que la activación β -adrenérgica en la amígdala parece ser también fundamental en la

consolidación de la memoria incidental.

Por otro lado, cuando se administró propranolol en la BLA antes de la presentación del sabor, tanto en el procedimiento de AG como de AN, se halló que el antagonista bloqueó la atenuación de la neofobia pero no tuvo efecto en la AG (Miranda et al., 2008). En otro estudio se administró propranolol luego de la presentación del sabor novedoso en la región central y basolateral de la amígdala (Bahar, Samuel, Hazvi & Dudai, 2003). Se halló una disociación entre estas dos regiones, ya que la administración del antagonista deterioró el aprendizaje de la aversión gustativa cuando se administró en la amígdala central, pero no en BLA. Además, se encontraron resultados opuestos cuando se administró esta droga luego de la extinción del condicionamiento, es decir, se deterioró la extinción de la aversión cuando el antagonista se administró en la BLA, pero no al inyectarse en la región central de la amígdala.

De acuerdo a estas evidencias halladas podría decirse que los receptores β -adrenérgicos en la amígdala se encuentran involucrados en la consolidación de la memoria del sabor tanto apetitiva como aversiva, así como en la asociación sabor-malestar visceral. Y que la participación de la amígdala no es sólo en el procesamiento de los atributos sensoriales de los estímulos (sabores) sino que es una estructura fundamental para el desarrollo del aprendizaje en ambos paradigmas.

Otra región involucrada en la memoria del sabor es la corteza frontal-medial (CFM). Cuando se lesiona esta región se provoca un deterioro de la AG y se acelera la extinción de esta memoria (Hernadi et al., 2000). Para determinar el papel de los receptores β -adrenérgicos en la CFM durante la formación de memoria del sabor y su posterior recuerdo, Reyes-López, Núñez-Jaramillo, Morán-Guel y Miranda (2010) analizaron el efecto de la administración de propranolol en los paradigmas de AG y de IL. Los autores hallaron que al inyectar la droga en la CFM de modo previo al estímulo gustativo, al test de aversión, o de modo conjunto, la memoria del sabor se deterioraba. Pero no encontraron efecto alguno en la IL. Los receptores β -adrenérgicos en CFM tienen roles diferentes durante la formación de la memoria del sabor, puesto que se requiere actividad noradrenérgica durante la adquisición y recuerdo de una memoria aversiva, pero no durante una incidental.

Hasta ahora se han revisado las principales evidencias acerca de la necesidad de los sistemas de neurotransmisión excitatorios para la ocurrencia de los

fenómenos de aprendizaje aquí analizados. En algunos casos, el bloqueo de los receptores intra-cerebrales de estos sistemas afectó el aprendizaje de los animales en los distintos paradigmas. Con algunas excepciones y variaciones, puede afirmarse que los sistemas colinérgico, glutamatérgico y adrenérgico cumplen un papel fundamental en el procesamiento de la memoria del sabor (véase Tabla 1). En el siguiente apartado se va a describir la función de un neurotransmisor inhibitorio sobre estos tipos de condicionamiento.

5. Sistema GABAérgico

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Para

investigar la implicación de este neurotransmisor en la memoria del sabor se administraron un agonista (muscimol) y un antagonista (bicuculina) de los receptores GABA-A en la CI de modo previo a la presentación del estímulo gustativo, en un paradigma de AG. Los resultados indicaron que ambas drogas dañaron la memoria de AG, es decir, que luego del condicionamiento los sujetos experimentales presentaron un mayor consumo de la solución de sacarina condicionada (menos aversión), en comparación con los sujetos que recibieron la sustancia vehículo (Berman et al., 2000).

Tabla 1.
Resumen de los principales resultados obtenidos en los trabajos citados

Autores	Procedimiento	Drogas	Administración	Dosis	Estructura cerebral	Resultados
Aguado et al., 1994	AN AG IL	Ketamina	1-pre EC ACS 2-pre-EC + pre-test ACS 3-pretest ACS 4-pre AN 5-pre expo en IL 6-pre EC ACS x 4 días	25mg/kg	Adm, sistémica	1- Atenúa AG 2- Atenúa AG 3- Sin efecto 4- Bloquea la AN 5- Bloquea la IL 6- Atenúa la AG sólo en día 1
Bahar et al., 2003	AG	Propranolol	1- propranolol post EC 2- propranolol post test	120µg/µl	BLA CeA	1- Bloquea la AG en CeA no BLA 2- Bloquea la extinción de AG en BLA no CeA
Berman et al., 2000	AG IL	AP5 MCPG NBQX Escopolamina Bicuculina Propranolol Muscimol	1-pre EC 2-pre test 3-pre expo en IL	10µg 50µg 5µg 50µg 20µg 2.5µg/0.5µl 5µg	CI	1- Atenúa AG 2- Efectivas solo NBQX y muscimol 3- Todas las drogas bloquean la IL
DiSorbo et al., 2009	AG	Muscimol	1- pre test 2- post test 2- pre EI 4- post EI 5- post sacarina	1mg/kg	Adm, sistémica	1- Sin efecto 2- Atenúa la extinción de AG 3- Sin efecto 4- Sin efecto 5- Bloquea la AN
Ferreira et al., 2002	AG	Escopolamina AP5	1- escopolamina pre EC 2- escopolamina post EC 3- APV pre EC 4- APV post EC 5- APV post EI	30µg/0.5µl 5µg/0.5µl	CI	1- Bloquea la AG, tanto MCP como MLP 2- Sin efecto 3- Bloquea la AG, sólo MLP 4- Sin efecto 5- Bloquea la AG, tanto MCP como MLP
Gutierrez et al., 1999	AG	AP5	1- pre EC 2- post EI 3- pre test	3µg/µl	CI	1- Bloquea la AG 2- Bloquea la AG 3- Sin efecto
Gutierrez et al., 2004	AN AG	Escopolamina AP5 NBQX	1- Todas las drogas pre sacarina 2- Todas las drogas post sacarina 3- Todas las drogas pre EC 4- Todas las drogas post EC	60µg/µl 10µg/µl 5µg/µl	cx perirrinal	1- Escopolamina bloquea AN, las demás drogas sin efecto 2- Escopolamina bloquea AN, las demás drogas sin efecto 3- Escopolamina bloquea la AG, tanto MCP como MLP, las demás drogas sin efecto 4- Sin efecto
Gutierrez, Rodríguez-Ortiz, et al., 2003	AN AG	Escopolamina	1- pre sacarina 2- post sacarina 3- pre EC 4- post EC	60µg/µl	CI	1- Bloquea la AN 2- Bloquea la AN 3- Atenúa la AG 4- Sin efecto

Continuación de la Tabla 1.

Resumen de los principales resultados obtenidos en los trabajos citados

Autores	Procedimiento	Drogas	Administración	Dosis	Estructura cerebral	Resultados
Gutierrez, Tellez, et al., 2003	AN AG	Escopolamina AP5	1- ambas drogas pre sacarina 2- ambas drogas post sacarina 3- ambas drogas pre EI 4- ambas drogas post EI	60µg 10µg	CI	1- Escopolamina bloquea la AN, APV sin efecto 2- Escopolamina bloquea la AN, APV sin efecto 3- Ambas drogas bloquean AG 4- Ambas drogas sin efecto
Ishitobi et al., 2009	AG	Midazolam Yohimbina	post EC	5 a 30mg/kg 1mg/kg	Adm, sistémica	Midazolam: 5mg bloquea la AG Yohimbina: bloquea la AG
Miranda et al. 2000	AN microdialisis p/medir ACh	no aplica	no aplica	no aplica	CI	Con cada nueva presentación del sabor consumen mas correlación negativa con la liberacion de ACh cuanto > familiaridad < Ach
Miranda et al., 2002	AG miden liberacion de glutamato durante consumo del sabor y durante aplicación del EI	Glutamato	pre EI	2µg	CI Amigdala	el EI produce liberacion de glutamato en amigdala No sucede esto con la presentación del sabor ni en CI la dosis baja de litio no produce AG, pero si se administra glutamato se favorece la AG
Miranda et al., 2008	AN AG	Propranolol	1- pre sacarina 2- pre EC	20µg/1µl	CI BLA	1- Tanto en BLA como CI bloquea la AN 2- Sin efecto en ambas estructuras
Miranda et al., 2003	AG IL	Propranolol Clembuterol	1- Ambas dorgas pre EI en ACS 2- Ambas drogas post sacarina en IL	0.3 y 1µg 10 y 100ng	BLA	1- 1µg propranolol bloqueó la AG, la otra dosis o droga sin efecto 2- Propranolol atenuó IL, clembuterol sin efecto
Núñez-Jaramillo et al., 2008	AN miden receptores de NMDA en membrana	Escopolamina	post sacarina	136mM	CI	Hay AN, que correlaciona de modo negativo con la cantidad de receptores en membrana novedad > receptores de NMDA atenuacion < receptores de NMDA la AN es bloqueada por escopolamina, así como el aumento de los receptores de NMDA
Ramírez-Lugo et al., 2003	AG	Escopolamina Pirenzepina AFDX	1- Todas las drogas pre EC 2- Todas las drogas pre test	136mM 100mM 0.5mM	CI	1- Escopolamina y pirenzepina dañan la AG, sin efecto de AFDX 2- Sin efecto
Ramírez-Lugo et al., 2006	AN AG	Escopolamina AP5	1- pre EC 2- post EC 3- pre sacarina	30µg/0.5µl 3.5µg/0.5µl	Parte central NAc Parte lateral Nac	1- En la parte central ambas drogas bloquean la AG, en la parte lateral sólo el AP5 2- Sin efecto 3- La escopolamina previene la AN al administrarse en la parte central el AP5 no tuvo efecto
Reyes-López et al., 2010	AG IL	Propranolol	1- pre EC 2- pre test 3- pre Ec + pre test 4- pre sabor en IL	5µg/µl	CFM	1- Bloqueó la AG 2- Bloqueó la AG 3- Bloqueó la AG 4- Sin efecto

Por otro lado, la inyección sistémica de otro agonista GABAérgico, el midazolam, deterioró la AG, lo cual se evidenció en un mayor consumo del EC en comparación con los animales del grupo control (Ishitobi et al., 2009). Lo paradójico es que en ambos trabajos, tanto agonistas como antagonistas mostraron el mismo efecto deletéreo sobre la memoria (Berman et al., 2000; Ishitobi et al., 2009). Cuando el muscimol y la bicuculina se administraron en la CI antes de la pre-exposición del sabor, también se deterioró el aprendizaje en la IL (Berman et al., 2000).

Sin embargo, se encontró una disociación entre los efectos del agonista y del antagonista de los receptores GABAérgicos cuando las drogas se inyectaron en la CI antes del test de AG (Berman et al., 2000). Con esta manera de administración, directamente en la CI, la única droga efectiva fue el muscimol, es decir, el agonista GABAérgico deterioró la recuperación de la información en la AG, pues se observó un mayor consumo del EC (sacarina) en el grupo experimental. Otro estudio investigó el efecto del agonista GABAérgico (muscimol), pero administrado de modo sistémico, tanto en la AG como en su extinción (DiSorbo et al., 2009). Cuando inyectaron la droga de modo previo al estímulo gustativo observaron que hubo un mayor efecto de neofobia en estos sujetos, evidenciado en un menor consumo de la solución en el primer día de exposición, pero luego desarrollaron AG de modo similar a un grupo control en el que no fue administrada la droga. Cuando el muscimol fue administrado de modo posterior a la presentación del EI no hallaron efecto alguno en la AG. Al estudiar a estos grupos durante la extinción observaron que el grupo que recibió el agonista antes de la exposición al estímulo gustativo extinguió más rápido su aversión que el grupo control y que aquel que recibió las inyecciones post-EI, indicando que el agonista GABAérgico deterioró la memoria del sabor. Estos mismos autores investigaron el efecto del muscimol cuando se administraba antes o después de la fase de extinción. Cuando este agonista GABAérgico se inyectaba posteriormente retrasó la extinción del condicionamiento, mientras que no tuvo efecto cuando se administró de modo previo a esta fase (DiSorbo et al., 2009). De manera que la administración del agonista luego del entrenamiento produjo un deterioro de la memoria en el proceso de extinción, mientras que si la administración se realizaba antes del proceso de extinción no tenía efecto sobre la memoria. Esta disociación permitiría concluir que los efectos del agonista GABAérgico no se deben al efecto ansiolítico

que podría provocar, sino a una modulación sobre la memoria de la extinción.

En el mismo sentido, cuando el muscimol se inyectó sistémicamente luego de la presentación del sabor, se deterioró la AN, es decir, que los sujetos que recibieron la droga consumieron menos del estímulo gustativo (sacarina) en las posteriores presentaciones, en comparación con aquellos animales que no fueron inyectados con el agonista GABAérgico (DiSorbo et al., 2009). De manera que, nuevamente, esta droga produjo un deterioro de la consolidación de la memoria del sabor.

En definitiva, los resultados hallados en relación al sistema GABAérgico son contradictorios, dando cuenta de las complejas interacciones que subyacen a este sistema y a la formación de la memoria del sabor.

6. Conclusiones

Como hemos visto a lo largo de este trabajo, los sistemas de neurotransmisión principalmente implicados en el condicionamiento aversivo gustativo, y en algunos fenómenos complejos relacionados con este aprendizaje, son el colinérgico, el glutamatérgico y el adrenérgico. El sistema colinérgico parece estar relacionado con el procesamiento de la memoria del sabor, pero no con la asociación entre el sabor y el malestar visceral, es decir, la neurotransmisión colinérgica se encargaría de detectar, codificar y recordar el sabor novedoso. Al bloquear los receptores muscarínicos se interrumpe la formación de la memoria del sabor.

Las evidencias indican que los procedimientos de almacenamiento de la memoria apetitiva y aversiva del sabor son diferentes, puesto que recaerían sobre mecanismos corticales distintos una vez que el animal probó el sabor y formó la representación del mismo. Además, los resultados muestran una disociación entre los sistemas de neurotransmisión en la memoria a corto plazo y memoria de largo plazo de la AG. Los receptores muscarínicos en la CI estarían involucrados en la memoria de corto y largo plazo de la AG, mientras que los receptores NMDA sólo en la memoria de largo plazo (Gutiérrez, Tellez, et al., 2003).

Por otra parte, los receptores NMDA no se encuentran involucrados en la formación y la consolidación de la memoria del sabor en el paradigma de AN (Gutiérrez, Tellez, et al., 2003; Ferreira et al., 2002). En este sentido, no se han descrito cambios significativos en la liberación de glutamato cuando los animales son expuestos a un ambiente novedoso

(Giovannini et al., 2001), y tampoco parecen registrarse cambios significativos en la liberación de glutamato luego de la presentación de un sabor novedoso (Miranda et al., 2002). Por otro lado, la administración de ketamina bloquea la AG pero no afecta la AN (Aguado et al., 1994). De acuerdo a estas evidencias, la actividad glutamatérgica estaría involucrada en el procesamiento del EI (o de sus consecuencias) más que del EC, mientras que la acetilcolina participaría en el procesamiento de la novedad, y por ende del estímulo gustativo. La traza de memoria del sabor sería independiente de la actividad de los receptores de NMDA hasta que interviene el EI, y ahí es cuando se encuentran involucrados modificando la traza de memoria. Los receptores de glutamato señalarían el input visceral durante la formación de la memoria del sabor, de modo que su función sería entonces la de señalamiento del EI aversivo.

El sistema adrenérgico, por otro lado, parece estar implicado en la formación y modulación de la traza de memoria segura y aversiva, debido a que el bloqueo de este sistema provoca un deterioro de la memoria del sabor en distintos paradigmas de aprendizaje gustativo (véase, por ejemplo, la Tabla 1).

Aunque en menor medida, también existen informes acerca de la participación de otros sistemas de neurotransmisión distintos a los que han sido aquí revisados. Por ejemplo, en un estudio se halló que un antagonista de los receptores de dopamina inyectado en la CI afectó a la AG cuando se administró antes de la presentación del estímulo gustativo, pero no tuvo efecto en la recuperación de la información cuando se administró antes del test (Berman et al., 2000). Los mismos autores mostraron que el antagonista dopaminérgico también deteriora el aprendizaje de IL.

Es importante resaltar una disociación que puede presentarse entre la modulación de los fenómenos de aprendizaje aquí descritos, y el efecto sensorial que los mismos poseen. La memoria del sabor implica justamente la presentación de un sabor o sustancia novedosa para los animales. Los efectos de este sabor novedoso y sus posibles consecuencias para los organismos pueden confundirse fácilmente con características sensoriales de cada paradigma. Así, por ejemplo, es necesario descartar que los fármacos infundidos a nivel intracerebral o de manera sistémica no estén alterando el estado fisiológico de los animales al momento del condicionamiento o de la prueba. Por otro lado, en algunos de los trabajos desarrollados, se señaló que determinadas regiones cerebrales son

específicas para la evaluación sensorial de los estímulos, mientras que otras áreas se encargan predominantemente del relevo de la información sensorial y la posterior integración de la información en regiones de procesamiento más complejo.

Por otro lado, la modulación de la memoria en este tipo de paradigmas presenta resultados disímiles en función de si los fármacos se administran luego del condicionamiento (o de los estímulos novedosos) o si se aplican antes de la prueba. Ambas maneras de administración podrían afectar procesos de memoria distintos, como la adquisición, la consolidación y la evocación acerca del sabor novedoso, y de acuerdo a ello, se puede alterar de diferente manera la información acerca del sabor.

En resumen, de acuerdo a las consecuencias que el sabor (o el alimento) produzca para el organismo, se va a formar una traza de memoria segura (en el caso de efectos neutros o apetitivos) o no segura (en el caso de consecuencias aversivas). Esta distinción entre una huella y otra permitirá a los animales conducir sus elecciones y comportamientos en el futuro y asegurar de este modo su supervivencia. Como se ha descrito a lo largo de este trabajo, distintos sistemas de neurotransmisión cumplen una función diferente en el procesamiento y recuerdo de un sabor novedoso. Además, en las diversas áreas cerebrales implicadas en la memoria de reconocimiento del sabor, los neurotransmisores ejercen una función neuromoduladora fundamental para almacenar y consolidar la información novedosa.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a UBACyT, número 200201003053, CONICET y ANPCyT.

Referencias

- Aguado, L., San Antonio, A., Pérez, L., Del Valle, R. & Gómez, J. (1994). Effects of NMDA receptor antagonist ketamine on flavor memory: Conditioned aversion, latent inhibition, and habituation of neophobia. *Behavioral and Neural Biology*, 61, 271-281.
- Álvarez, P. & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proceedings of National Academic of Sciences, USA*, 91, 7041-7045.
- Bahar, A., Samuel, A., Hazvi, S. & Dudai, Y. (2003). The amygdala circuit that acquires taste aversion memory differs from the circuit that extinguishes it. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1527-1530.
- Berman, D., Hazvi, S., Neduva, V. & Dudai, Y. (2000). The role of identified neurotransmitter systems in the response of insular cortex to unfamiliar taste: Activation of ERK1-2 and formation of a memory trace. *The Journal of Neuroscience*, 20(18), 7017-7023.

- Bérmudez-Rattoni, F. (2004). Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 209–217.
- Bures, J., Bermúdez-Rattoni, F. & Yamamoto, T. (1998). *Conditioned Taste Aversion: Memory of a Special Kind*. Oxford University Press: New York.
- DiSorbo, A., Wilson, G., Bacik, S., Hoxha, Z., Biada, J. & Mickley, A. (2009). Time-dependent retrograde amnesic effects of muscimol on conditioned taste aversion extinction. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 92, 319-326.
- Domjan, M. (1976). Determinants of the enhancement of flavored-water intake by prior exposure. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 2, 17–27.
- Ferreira, G., Gutiérrez, R., De La Cruz, V. & Bermúdez-Rattoni, F. (2002). Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. *European Journal of Neuroscience*, 16, 1139-1145.
- Gallagher, M., Kapp, B. S., Musty, R. E., & Driscoll, P. A. (1977). Memory formation: Evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*, 198, 423–425.
- Gallo, M., Roldan, G. & Bures, J. (1992). Differential involvement of gustatory insular cortex and amygdala in the acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioural Brain Research*, 52(1), 91-97.
- Giovanini, M. G., Rakovska, A., Benton, R. S., Pazzagli, M., Bianchi, L. & Pepeu, G. (2001). Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience*, 106(1), 43-53.
- Gutiérrez, R., De La Cruz, V., Rodríguez-Ortiz, C. & Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Perirhinal cortex muscarinic receptor blockade impairs taste recognition memory formation. *Learning & Memory*, 11, 95-101.
- Gutiérrez, H., Hernández-Echegaray, E., Ramírez-Amaya, V. & Bermúdez-Rattoni, F. (1999). Blockade of N-Methyl-D-Aspartate receptors in the insular cortex disrupts taste aversion and spatial memory formation. *Neuroscience*, 89(3), 751-758.
- Gutiérrez, R., Rodríguez-Ortiz, C., De La Cruz, V., Núñez-Jaramillo, L. & Bermúdez-Rattoni, F. (2003). Cholinergic dependence of taste memory formation: Evidence of two distinct processes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 323-331.
- Gutiérrez, R., Téllez, L. & Bermúdez-Rattoni, F. (2003). Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptors prevents a novel taste from becoming familiar. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1556-1562.
- Hernadi, I., Karadi, Z., Vigh, J., Petyko, Z., Egyed, R., Berta, B. & Lenard, L. (2000). Alterations of conditioned taste aversion after microiontophoretically applied neurotoxins in the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Research Bulletin*, 53, 751–758.
- Introini-Collison, I., Dalmaz, C. & McGaugh, J. (1996). Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65, 57–64.
- Ishitobi, S., Ayuse, T., Yoshida, H., Oi, K., Toda, K. & Miyamoto, T. (2009). Effects of midazolam on acquisition and extinction of conditioned taste aversion memory in rats. *Neuroscience Letters*, 450, 270-274.
- Izquierdo, I. (1991). Role of NMDA receptors in memory. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 128-129.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58, 16–26.
- LaLumiere, R. T., Buen, T. V. & McGaugh, J. L. (2003). Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 23, 6754–6758.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- Mickley, G., Remmers-Roeber, D., Crouse, C. & Peluso, R. (2000). Ketamine blocks a taste recognition memory in fetal rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67, 575-581.
- Miranda, M. & Bermúdez-Rattoni, F. (1999). Reversible inactivation of the nucleus basalis magnocellularis induces disruption of cortical acetylcholine release and acquisition, but not retrieval, of aversive memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 6478-6482.
- Miranda, M., Ferreira, G., Ramírez-Lugo, L. & Bermúdez-Rattoni, F. (2002). Glutamatergic activity in the amygdala signals visceral input during taste memory formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 11417-11422.
- Miranda, M., LaLumiere, R., Buen, T., Bermúdez-Rattoni, F. & McGaugh, J. (2003). Blockade of noradrenergic receptors in the basolateral amygdala impairs taste memory. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2605-2610.
- Miranda, M., Ramírez-Lugo, L. & Bermúdez-Rattoni, F. (2000). Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Research*, 882, 230-235.
- Miranda, M., Rodríguez-García, G., Reyes-López, J., Ferry, B. & Bermúdez-Rattoni, F. (2008). Differential effects of B-adrenergic receptor blockade in basolateral amygdala or insular cortex on incidental and associative taste learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90, 54-61.
- Naor, C. & Dudai, Y. (1996). Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion. *Behavioural Brain Research*, 79, 61-67.
- Núñez-Jaramillo, L., Jimenez, B., Ramírez-Munguía, N., Delint-Ramírez, I., Luna-Illades, C., Tapia, R. & Bermúdez-Rattoni, F. (2008). Taste novelty induces intracellular redistribution of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor in the insular cortex. *Brain Research*, 1215, 116-122.
- Núñez-Jaramillo, L., Ramírez-Lugo, L., Herrera-Morales, W. & Miranda, M. (2010). Taste memory formation: Latest advances and challenges. *Behavioural Brain Research*, 207, 232-248.
- Pedroza-Llinás, R., Ramírez-Lugo, L., Guzmán-Ramos, K., Zavala-Vega, S. & Bermúdez-Rattoni, F. (2009). Safe taste memory consolidation is disrupted by a protein synthesis inhibitor in the nucleus accumbens Shell. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 45–52.
- Ramírez-Lugo, L., Miranda, M., Escobar, A., Espinosa, E. & Bermúdez-Rattoni, F. (2003). The role of cortical cholinergic pre- and post-synaptic receptors in taste memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 184-193.
- Ramírez-Lugo, L., Zavala-Vega, S. & Bermúdez-Rattoni, F. (2006). NMDA and muscarinic receptors of the nucleus accumbens have differential effects on taste memory formation. *Learning & Memory*, 13, 45-51.
- Reyes-López, J., Núñez-Jaramillo, L., Morán-Guel, E. & Miranda,

- M. (2010). Differential effects of B-adrenergic receptor blockade in the medial prefrontal cortex during aversive and incidental taste memory formation. *Neuroscience*, 169, 195-202.
- Roldan, G. & Bures, J. (1994). Tetrodotoxin blockade of amygdala overlapping with poisoning impairs acquisition of conditioned taste aversion in rats. *Behavioural Brain Research*, 65(2), 213-219.
- Ruiz, P. & Verdes, J. (2010). Mediación Social en el Consumo de Alimentos en Ovinos: Condicionamiento Jerárquico por Edad como Herramienta para Controlar la Dieta en Rumiantes No Emparentados en Pastoreo. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2(3), 14-20.
- Ruetti, E., Justel, N. & Bentosela, M. (2009). Perspectivas clásicas y contemporáneas acerca de la memoria. *Suma Psicológica*, 16(1), 65-83.
- Zahm, D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis in the nucleus accumbens. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 85-105.

Glosario

- ACh: acetilcolina.
 AG: aversión gustativa.
 AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico.
 AN: atenuación de la neofobia.
 BLA: amígdala basolateral.
 CFM: corteza frontal-medial.
 CI: corteza insular gustativa.
 EC: estímulo condicionado.
 EI: estímulo incondicionado.
 GABA: ácido gamma-aminobutírico.
 IL: inhibición latente.
 NAc: núcleo accumbens.
 NMDA: N-metil-D-aspartato.